

L'EMODIAFILTRAZIONE INTERNA

Marco Righetti

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cernusco S/N, Cernusco S/N (MI)

Internal hemodiafiltration

Internal hemodiafiltration is a high-flux bicarbonate dialysis modality with a special filter having geometric characteristics to increase the internal filtration. Internal hemodiafiltration improves convective transport by direct filtration and back-filtration without the use of a reinfusion fluid as in on-line hemodiafiltration. The back-filtration or passive reinfusion is predictable and can be calculated with a user-friendly software program. Internal hemodiafiltration not only has good capacity for intradialytic removal of low and middle molecules (similar to on-line hemodiafiltration), but can also reduce or even stop the steady increase in uremic toxins seen in standard bicarbonate dialysis. This paper describes the most important technical characteristics and clinical results of internal hemodiafiltration.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Bicarbonate dialysis, Hemodiafiltration, Internal hemodiafiltration

PAROLE CHIAVE:

Bicarbonato dialisi, Emodiafiltrazione, Emodiafiltrazione interna

Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Righetti
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale di Cernusco S/N
Via Ubolde 21
20063 Cernusco S/N (MI)
e-mail: righettim@hotmail.com

INTRODUZIONE

L'emodiafiltrazione interna (iHDF), un'evoluzione tecnologica della bicarbonato dialisi ad alta permeabilità, è contraddistinta da un'elevata filtrazione interna determinata da un filtro con peculiari caratteristiche geometriche ed elevata permeabilità idraulica. La bicarbonato dialisi con un filtro ad alta permeabilità permette di ridurre la concentrazione delle sostanze con medio peso molecolare senza la necessità di sostituire l'ultrafiltrato con un liquido di reinfusione. La riduzione delle medie molecole e in particolar modo della concentrazione sierica della beta2-microglobulina è stata associata a un miglioramento della sopravvivenza in emodialisi (1). Recentemente uno studio prospettico, multicentrico, ha evidenziato che il trattamento con bicarbonato dialisi ad alta permeabilità migliora la sopravvivenza di alcuni sottogruppi di pazienti emodializzati rispetto al trattamento con bicarbonato dialisi a bassa permeabilità (2). La rimozione convettiva delle medie molecole durante la bicarbonato dialisi ad alta permeabilità è però limitata dalla piccola quantità di filtrazione interna determinata dal gradiente pressorio che si genera nel filtro. La ricerca scientifica ha proget-

tato negli ultimi anni del XX secolo alcune membrane capaci di sviluppare un aumento della filtrazione interna (3) con la conseguente nascita dell'iHDF.

RAZIONALE DELLA METODICA

Nei primi decenni del XIX secolo Gotthilf Heinrich Ludvig Hagen (1797-1884) e Jean Louis Marie Poiseuille (1799-1869) svilupparono indipendentemente un'importante legge di fluidodinamica (4). L'enunciato della legge di Hagen-Poiseuille afferma che la portata di un fluido in regime laminare è direttamente proporzionale sia al gradiente pressorio sia alla quarta potenza del raggio del capillare, mentre è inversamente proporzionale alla viscosità del fluido stesso. Pertanto, la portata Q di un fluido viscoso in un capillare di lunghezza l e di raggio r è definita dalla relazione di Hagen-Poiseuille: $Q = ((\pi \times r^4) / (8\eta)) \times (\Delta P / l)$ in cui ΔP è la differenza di pressione tra gli estremi del capillare. Si può facilmente notare che il movimento di un fluido viscoso è determinato da un gradiente pressorio ΔP . Tali forze pressorie compiono il lavoro contro le forze di attrito interno. La resistenza idraulica è uguale al

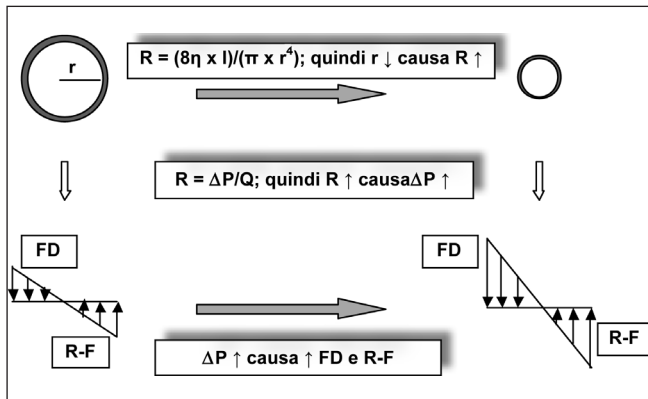


Fig. 1 - La riduzione del raggio del capillare determina secondo la legge di Hagen-Poiseuille un aumento delle resistenze a cui fanno seguito un aumento del gradiente pressorio e di conseguenza un incremento della filtrazione interna. La filtrazione interna è notevolmente aumentata nella parte destra della Figura (minore raggio del capillare) ed è distinguibile in filtrazione diretta (parte prossimale del filtro, frecce dirette verso il basso) e in retro-filtrazione o reinfusione passiva (parte distale del filtro, frecce dirette verso l'alto).

rapporto tra il gradiente pressorio ΔP e la portata Q : $R = \Delta P/Q$. Si ricava da tale legge che la resistenza R in condizioni di moto laminare è uguale a $(8\eta \times l)/(\pi \times r^4)$, cioè la resistenza idraulica dipende dalle caratteristiche geometriche del capillare (lunghezza e raggio) e dalla natura del fluido viscoso (coefficiente di viscosità). Tale rapporto è di tipo diretto sia per la viscosità del fluido sia per la lunghezza del capillare, mentre è di tipo indiretto per la quarta potenza del raggio del capillare. Pertanto, partendo da queste importanti nozioni di fluidodinamica dimostranti la relazione inversa tra il gradiente pressorio e la quarta potenza del raggio interno di un capillare, sono state progettate rilevanti variazioni nella geometria del filtro e, in particolare, sono state determinanti alcune piccole riduzioni del diametro interno del capillare capaci di creare un aumento del gradiente pressorio.

La pressione di transmembrana (TMP) è la forza che genera il flusso di ultrafiltrazione attraverso la membrana dializzante. La TMP è uguale a: $p_b - p_d - \pi$; p_b e p_d sono le pressioni nel compartimento sangue e nel dialisato, mentre π è la pressione oncologica. Se consideriamo la TMP superiore a zero in una determinata parte del filtro, il flusso di ultrafiltrazione sarà diretto dal compartimento sangue al dialisato, la cosiddetta filtrazione diretta; nel caso inverso, con una TMP locale inferiore a zero, il flusso sarà diretto dal dialisato al sangue, la cosiddetta retro-filtrazione (5). L'utilizzo del filtro in modalità controcorrente e l'eventuale ottenimento di un ultrafiltrato totale nullo comportano che la filtrazione diretta, presente nella parte prossimale del filtro, sia contrapposta da un'equivalente retro-filtrazione nella parte distale dello stesso filtro. Le pressioni nei due

comparti si riducono per la resistenza idraulica con un andamento contrario. Al fine di ottenere un ultrafiltrato pari a zero, la retro-filtrazione deve compensare la filtrazione diretta con due linee pressorie (la linea p_d e la linea $p_b - \pi$) che si intersecano in una determinata posizione assiale intorno alla parte centrale del filtro. Naturalmente la filtrazione interna, causata dai flussi di filtrazione che agiscono all'interno del filtro, avviene indipendentemente dal programma di ultrafiltrazione. I filtri per l'iHDF, grazie alle suddette modifiche geometriche e indipendentemente dalla superficie della membrana, hanno un notevole aumento della filtrazione diretta nella metà prossimale e un conseguente incremento della retro-filtrazione nella parte distale, quest'ultima pari alla filtrazione diretta nel caso di una programmazione dell'ultrafiltrato totale pari a zero. La Figura 1 esemplifica tale nozione evidenziando un aumento della filtrazione interna con la riduzione del raggio della fibra del filtro.

ASPETTI TECNICI

Tipo di filtro, apparecchiatura dialitica e circuito. L'esecuzione dell'iHDF prevede l'utilizzo di un filtro (Toraysulfone: TS-1.6UL, TS-1.8UL, TS-2.1UL; Industrie Toray, Giappone) con fibre cave aventi un diametro interno pari a 200 μm , uno spessore di parete pari a 40 μm e una lunghezza di 250 mm. La membrana sintetica in polisulfone, sterilizzata con raggi gamma, ha un'elevata permeabilità idraulica maggiore di 12 $\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2/\text{mmHg}$. I primi studi clinici pubblicati sono stati eseguiti con un filtro in polisulfone, il BS-UL, che presentava sia le peculiari fibre cave sia l'elevata permeabilità idraulica, ma che non aveva alcune particolari caratteristiche nell'area adiacente al *potting* in grado di determinare una distribuzione omogenea del dialisato e, quindi, di migliorare i coefficienti di scambio. L'iHDF è una bicarbonato dialisi con un filtro caratterizzato da un'elevata permeabilità idraulica e da tipiche proprietà di fluidodinamica capaci di aumentare considerevolmente la filtrazione interna derivante dalla somma della filtrazione diretta e della retro-filtrazione. L'utilizzo di grandi quantità di liquido provenienti dalla retro-filtrazione implica la necessità di un'elevata qualità dello stesso dialisato al fine di prevenire qualsiasi effetto collaterale associato al trasferimento diretto di pirogeni nel torrente circolatorio del paziente. Pertanto, la qualità dell'acqua utilizzata durante l'iHDF deve essere analoga a quella abitualmente prevista nel corso dell'emodiafiltrazione *on-line*, ove si utilizza un liquido di reinfusione sostituito dall'ultrafiltrato, mentre nell'iHDF tale reinfusione è passiva grazie alla retro-filtrazione. L'uso di apparecchiature di ultima generazione con almeno un filtro apirogeno

per la preparazione di un liquido sostitutivo ultrapuro è raccomandato anche per l'iHDF. Pertanto, durante il trattamento con iHDF si verifica la reinfusione di un liquido ultrapuro che è stato inizialmente purificato dall'impianto di depurazione dell'acqua, in seguito trattato dal filtro apirogeno presente sulle apparecchiature di nuova generazione e infine filtrato attraverso il *Toraysulfone* prima di raggiungere il compartimento ematico.

Il personale addetto alla preparazione dell'iHDF dovrà quindi:

- utilizzare un qualsiasi rene artificiale di nuova generazione;
- preparare un semplice circuito per l'esecuzione di una bicarbonato dialisi *standard*;
- utilizzare il filtro per l'iHDF.

Prescrizione dialitica e conduzione della seduta. Il personale addetto all'impostazione e all'esecuzione del trattamento potrà utilizzare un semplice *software* per calcolare la filtrazione diretta e la retro-filtrazione dopo aver indicato il tipo di filtro, alcuni parametri della seduta dialitica e alcuni valori reologici del paziente (6, 7). Infatti, i flussi di filtrazione dipendono dalla geometria e dalla *performance* della membrana dialitica, dalle condizioni di trattamento e dai valori ematici del paziente con particolare riferimento all'ematocrito e alla concentrazione delle proteine plasmatiche. L'operatore potrà calcolare l'effetto delle variazioni del flusso ematico e del dialisato sui valori di filtrazione diretta e di reinfusione passiva conoscendo i valori dell'ultrafiltrazione oraria, dell'ematocrito e delle proteine plasmatiche del paziente. I valori di filtrazione sono più sensibili alle variazioni del flusso ematico rispetto a quelle del dialisato, poiché gli aumenti del flusso ematico determinano maggiori modifiche nel gradiente pressorio rispetto

al compartimento dialitico a causa di una maggiore resistenza idraulica. Il simultaneo aumento del flusso ematico e del dialisato determinerà naturalmente un ulteriore incremento dei flussi di filtrazione. La necessità clinica di un aumento dell'ultrafiltrazione totale comporterà un incremento della filtrazione diretta e una riduzione della retro-filtrazione. Un ulteriore esempio ci può essere dato dall'aumento del valore delle proteine plasmatiche mantenendo stabili gli altri parametri di trattamento. La maggiore viscosità del sangue implicherà un aumento delle resistenze, un incremento del gradiente pressorio e, conseguentemente, sia una maggiore filtrazione diretta sia un maggiore rapporto tra filtrazione diretta e retro-filtrazione. La Tabella I evidenzia alcuni esempi pratici ottenuti direttamente dal simulatore eseguendo la modifica di un solo parametro. Si può anche notare che la riduzione del flusso ematico a 200 mL per minuto causa una diminuzione dei flussi di filtrazione con un valore di reinfusione passiva pari a circa 2 L per ora che è comunque superiore alla quantità di reinfusione passiva ottenibile nelle condizioni ideali di bicarbonato dialisi con una semplice membrana a elevata permeabilità. Il *software* permette di avere una stima della componente convettiva, al contrario di quanto accade nella bicarbonato dialisi ad alta permeabilità dove la caduta pressoria lungo le fibre determina anch'essa una filtrazione interna che però è inferiore, variabile e non quantificabile. L'impostazione di un'iHDF con TS-1.8UL utilizzando un flusso ematico di 350 mL per minuto, un flusso del dialisato di 700 mL per minuto e un ultrafiltrato orario di 800 mL per ora in un paziente con normali valori di ematocrito e di proteine plasmatiche determina una reinfusione passiva pari a circa 4 L per ora di trattamento. Questa quota convettiva è superiore a quella

TABELLA I - LA TABELLA MOSTRA ALCUNE SIMULAZIONI DI TRATTAMENTO CON L'IHDF

LE COLONNE INDICANO RISPETTIVAMENTE IL FLUSSO EMATICO (QB), IL FLUSSO DEL DIALISATO (QD), L'ULTRAFILTRAZIONE ORARIA (UF), L'EMATOCRITO (HCT) E LE PROTEINE TOTALI (PT) DEL PAZIENTE, LA FILTRAZIONE DIRETTA (FD) E LA RETRO-FILTRAZIONE (R-F). LA QUOTA CONVETTIVA SI MODIFICA AL VARIARE DEI SINGOLI PARAMETRI DI TRATTAMENTO (VEDI TESTO)

Filtro	Qb	Qd	UF (mL/ora)	Hct (%)	PT (g/dL)	FD (mL/ora)	R-F (mL/ora)
TS-1.8UL	200	700	800	33	7	2897	2097
TS-1.8UL	300	700	800	33	7	3964	3164
TS-1.8UL	350	500	800	33	7	4288	3488
TS-1.8UL	350	800	800	33	6	4392	3592
TS-1.8UL	350	700	800	33	7	4471	3671
TS-2.1UL	350	700	800	33	7	4505	3705
TS-1.8UL	350	800	800	33	7	4562	3762
TS-1.8UL	350	700	500	33	7	4276	3776
TS-1.8UL	350	800	800	40	7	5098	4298

acquisita in bicarbonato dialisi a elevata permeabilità, ma è inferiore a quella ottenibile in emodiafiltrazione *on-line* a elevata efficienza. Pertanto, anche se la quota convettiva dell'iHDF non può considerarsi al pari di quella conseguita durante l'emodiafiltrazione *on-line* ad alta efficienza, l'iHDF può essere considerata una tecnica semplice e molto efficace facilmente utilizzabile nelle Unità di Emodialisi.

RISULTATI CLINICI

Un recente studio (8) multicentrico, prospettico e incrociato con due tipi di trattamento e tre periodi, ha confrontato l'iHDF alla bicarbonato dialisi con filtri a bassa permeabilità in 24 pazienti per una durata complessiva di 80 settimane. I valori medi pre-dialitici di azotemia, fosforemia, beta2-microglobulinemia e omocisteinemia sono risultati migliori durante l'iHDF rispetto al periodo di trattamento con la bicarbonato dialisi. Inoltre, i valori pre-dialitici di beta2-microglobulina, un'importante tossina con medio peso molecolare, sono significativamente aumentati durante il trattamento con la bicarbonato dialisi e, invece, sono diminuiti nei mesi di terapia con l'iHDF. Lo studio ha anche esaminato gli effetti delle metodiche dialitiche sul controllo dell'anemia. I valori medi pre-dialitici di emoglobina sono significativamente aumentati e il consumo dell'eritropoietina si è ridotto, pur non raggiungendo quest'ultimo la significatività statistica, durante il periodo di trattamento con l'iHDF rispetto al periodo di bicarbonato dialisi. La riduzione della posologia dell'epoetina alfa è risultata pari a circa

500 UI alla settimana per paziente nei mesi di trattamento con l'iHDF rispetto al periodo di terapia con la bicarbonato dialisi *standard*. La Tabella II mostra non solo i suddetti risultati, ma anche la migliore capacità intra-dialitica di eliminazione delle tossine uremiche verificate con l'iHDF rispetto alla bicarbonato dialisi sia per le sostanze di piccolo e medio peso molecolare sia per l'omocisteina che è per circa l'80% legata alle proteine plasmatiche. La Tabella II evidenzia che la percentuale di eliminazione intra-dialitica dell'omocisteina, un'importante tossina associata al rischio di morbilità cardiovascolare e ossea (9), è pari a circa il 50%. Tale risultato era già stato per la prima volta evidenziato nel 2006 in un breve studio (10) che attestò un'elevata capacità di eliminazione dell'omocisteina da parte dell'iHDF, comparabile ad altre importanti tecniche convettive come l'emodiafiltrazione *on-line* e l'emodiafiltrazione con la reinfusione endogena dell'ultrafiltrato. Gli ottimi risultati di capacità depurativa intra-dialitica risultarono sovrapponibili per le tre suddette metodiche non solo per l'omocisteina, ma anche per diverse tossine di piccolo e medio peso molecolare. In precedenza, nel 2004, ancora uno studio italiano (11) mostrò un'ottima capacità di rimozione intra-dialitica di alcune tossine a basso e medio peso molecolare da parte di questi filtri (BS-UL) utilizzati sia in emodiafiltrazione *on-line* sia in iHDF senza alcuna differenza di risultato tra le due suddette metodiche. Gli studi clinici non hanno evidenziato alcuna complicanza e/o effetto collaterale durante l'iHDF. Attualmente, non esiste in letteratura uno studio clinico a lungo termine di confronto tra l'iHDF e altri tipi di emodiafiltrazione.

TABELLA II - LA TABELLA MOSTRA NON SOLO UNA MAGGIORE ELIMINAZIONE INTRA-DIALITICA DI PICCOLE E MEDIE MOLECOLE E DI OMOCISTEINA DURANTE L'IHDF RISPETTO ALLA BICARBONATO DIALISI, MA ANCHE I VALORI MEDI PRE-DIALITICI DI DIVERSE SOSTANZE CHE RISULTANO SIGNIFICATIVAMENTE MIGLIORATI DURANTE IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON L'IHDF RISPETTO ALLA TECNICA DIFFUSIVA STANDARD. ADATTATA DA RIGHETTI M. ET AL. (8)

Variabile	Bicarbonato dialisi	iHDF	p
Urea eKt/V	1.51±0.02	1.6±0.02	<0.01
Beta2-microglobulina eKt/V	0.17±0.03	1.20±0.03	<0.001
Omocisteina RR	31.7±0.7	50.1±0.4	<0.01
Urea (mg/dL)	152±2.5	139±2.4	<0.01
Beta2-microglobulina(mg/L)	30.9±0.6	26.0±0.5	<0.01
Fosforo (mg/dL)	5.6±0.1	5.2±0.1	<0.05
Omocisteina (micromoli/L)	23.8±0.5	21.5±0.5	<0.01
Emoglobina (g/dL)	11.2±0.1	11.4±0.1	<0.05

INDICAZIONI ALLA METODICA

I risultati degli studi clinici pubblicati ci suggeriscono che l'iHDF ha:

1. una migliore capacità di rimozione intra-dialitica delle tossine di piccolo e medio peso molecolare rispetto alla bicarbonato dialisi;
2. una migliore capacità depurativa rispetto alla bicarbonato dialisi anche in condizioni di accesso vascolare malfunzionante;
3. un migliore controllo dei valori pre-dialitici delle tossine di piccolo e medio peso molecolare e dell'omocisteina rispetto alla bicarbonato dialisi;
4. un migliore controllo dei valori pre-dialitici di emoglobina rispetto alla bicarbonato dialisi;
5. un migliore controllo dei valori pre-dialitici di fosforemia rispetto alla bicarbonato dialisi;
6. una semplicità di utilizzo comparabile alla bicarbonato dialisi;
7. una capacità di rimozione intra-dialitica di piccole e medie molecole comparabile all'emodiafiltrazione *on-line*.

Questi risultati suggeriscono la possibilità di un'espansione dell'iHDF nelle Unità di Emodialisi a svantaggio della bicarbonato dialisi considerando che l'iHDF ha non solo una migliore capacità depurativa rispetto ad essa, ma anche una particolare semplicità di preparazione e di utilizzo assolutamente non paragonabile alle altre tecniche di emodiafiltrazione.

RIASSUNTO

L'emodiafiltrazione interna è una bicarbonato dialisi ad alta permeabilità con un filtro caratterizzato da peculiari caratteristiche geometriche capaci di aumentare la filtrazione interna. L'emodiafiltrazione interna migliora il trasporto convettivo utilizzando la filtrazione diretta e la retro-filtrazione senza l'utilizzo di un liquido di reinfusione come in emodiafiltrazione on-line. La retro-filtrazione o reinfusione passiva può essere prevista e calcolata da un semplice software. L'emodiafiltrazione interna ha non solo un'elevata capacità di rimozione intra-dialitica delle piccole e medie molecole simile all'emodiafiltrazione on-line, ma è anche capace di migliorare o fermare il continuo incremento dei valori delle tossine uremiche come osservato in bicarbonato dialisi standard. Questo lavoro mostra le principali caratteristiche tecniche e i più importanti risultati clinici dell'emodiafiltrazione interna.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

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

BIBLIOGRAFIA

1. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
2. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
3. Ronco C, Orlandini G, Brendolan A, Lupi A, La Greca G. Enhancement of convective transport by internal filtration in a modified experimental hemodialyzer. *Kidney Int* 1998; 54: 979-85.
4. Suter SP, Skalak R. The history of Poiseuille's law. *Annu Rev Fluid Mech* 1993; 25: 1-19.
5. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, Gastaldon F, Levin NW. Flow distribution and cross filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 120-8.
6. Fiore GB, Ronco C. Mathematical model to characterize internal filtration. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 27-34.
7. Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C. A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif* 2006; 24: 555-68.
8. Righetti M, Filiberti O, Ranghino A, et al. Internal hemodiafiltration versus low-flux bicarbonate dialysis: results from a long-term prospective study. *Int J Artif Organs* 2010; 33 (11): 796-802.
9. Righetti M. Protective effect of vitamin B therapy on bone and cardiovascular disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009; 4: 37-44.
10. Righetti M, Ferrario G, Serbelloni P, Milani S, Tommasi A. Homocysteine reduction rate in internal haemodiafiltration: a comparison with other mixed dialysis therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2034-5.
11. Lucchi L, Fiore GB, Guadagni G, et al. Clinical evaluation of internal haemodiafiltration (iHDF): a diffusive-convective technique performed with internal filtration enhanced high-flux dialyzers. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 420-3.