

L'ipertensione arteriosa in CAPD

G. Cancarini

Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili di Brescia

L'ipertensione arteriosa della fase terminale dell'insufficienza renale cronica è spesso controllabile rimuovendo l'eccesso di acqua e sale. Questo si ottiene in emodialisi (HD) mediante l'ultrafiltrazione che rimuove il volume idrosalino accumulato durante l'intervallo interdialitico. La Dialisi Peritoneale Ambulatoriale Continua (CAPD) dovrebbe controllare più facilmente l'ipertensione arteriosa poiché l'acqua ed il sale ingeriti dai pazienti vengono rimossi continuamente ed il peso subisce solo delle modeste variazioni nel corso della giornata. Questa peculiarità della CAPD ha portato alcuni Autori a suggerire di trasferire il paziente dalla HD alla CAPD nel caso che l'ultrafiltrazione e la terapia farmacologica non riescano a controllare l'ipertensione (1, 2). Dopo ormai numerosi anni di applicazione della CAPD sono emersi dati sufficienti riguardo al differente effetto di HD e CAPD nel controllo dell'ipertensione arteriosa uremica.

Patogenesi dell'ipertensione arteriosa in CAPD

Il paziente in CAPD ha una normale quantità di acqua totale corporea, ma suddivisa in modo anormale; vi è infatti un aumento dell'acqua intracellulare a

scapito di quella extracellulare (3). I risultati di quello studio sembrerebbero però contraddetti da quelli di un altro che ha trovato una quantità di sodio scambiabile (indice del volume extracellulare) simile in CAPD, HD e nel normale (4); ma in questo studio il sodio scambiabile è stato determinato in CAPD dopo ben 24 ore di stasi in addome di 2 litri di soluzione dialitica favorendone così il parziale riassorbimento e quindi sovrastimando la quota di sodio scambiabile.

Parità di volume extracellulare non significa comunque parità di volemia; i più bassi valori di albuminemia del paziente in CAPD potrebbero alterare la ripartizione del volume extracellulare tra il comparto intravascolare e quello interstiziale determinando ipovolemia pur con normale patrimonio idrosalino. A favore di una relativa ipovolemia del paziente in CAPD depongono i riscontri sia di elevati valori di attività reninica plasmatica, aldosterone e angiotensina II, sia di ridotta portata cardiaca, sia di minori valori di pressione venosa centrale (4, 5).

La situazione emodinamica dei pazienti in CAPD è caratterizzata da aumento delle resistenze periferiche e da riduzione della portata cardiaca (6). Queste differenze si confermavano sia confrontando pazienti CAPD normotesi che ipertesi con pazienti normo- od ipertesi con normale funzione renale (6). L'incremento

delle resistenze periferiche rappresenterebbe una risposta fisiologica all'ipovolemia (6) e/o all'inibizione dell'attività della pompa sodio-potassio a livello cellulare (7) con conseguente aumento della concentrazione sodica intracellulare. L'aumento del contenuto sodico nelle cellule della parete arteriolare determinerebbe aumento anche del contenuto calcico favorendo un maggior tono vascolare, una maggior risposta ai vasocostrittori ed aumento della liberazione di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche.

Effetto della CAPD

Dati in CAPD

La CAPD è riuscita ad ottenere il controllo dell'ipertensione fino al punto di sospendere i farmaci anti-ipertensivi nel 30% di pazienti ipertesi (8). Secondo altri Autori ha permesso addirittura di dimezzare o di ridurre ad un terzo, in 6 mesi, la percentuale di pazienti ipertesi (9, 10). Su 827 pazienti in trattamento alla fine del 1991 nei centri del Gruppo Cooperativo per lo Studio della Dialisi Peritoneale in Italia, circa un terzo aveva la pressione arteriosa controllata senza terapia, un terzo era trattato con un farmaco e il terzo restante assumeva più di un farmaco anti-ipertensivo. Nel nostro

TAB. I - INCIDENZA DI IPERTENSIONE ARTERIOSA IN PAZIENTI IN CAPD NEL GRUPPO COOPERATIVO PER LA DIALISI PERITONEALE IN ITALIA E NELLA DIVISIONE DI NEFROLOGIA DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

	GCDPI (1991)	Brescia (1993)
Pazienti	827	97
Nessuna terapia	33%	40%
Monoterapia	36%	38%
Politerapia	30%	22%

centro le percentuali sono sovrapponibili e rispettivamente del 40%, 38% e 22% (Tab. I).

Confronti tra CAPD e HD

Gli studi che hanno confrontato la prevalenza di ipertensione in CAPD e HD hanno fornito risultati discordanti. Alcuni riportano un miglior effetto della CAPD rispetto alla emodialisi. Una percentuale di ipertesi del 21% in CAPD e del 31% in HD è stata riferita da Timio (11). Dopo un anno di CAPD 10/22 pazienti erano senza terapia, 5/22 avevano ridotto la dose di farmaci ed 1 l'aveva incrementata; nello stesso centro, in HD

3/12 pazienti avevano ridotto il dosaggio di anti-ipertensivi, ma 4/12 l'avevano aumentato (12).

Una conseguenza dell'ipertensione arteriosa è l'ipertrofia ventricolare sinistra; questa è stata trovata nel 51% dei pazienti in HD contro il 34% in CAPD avvalorando così l'ipotesi di un miglior controllo dell'ipertensione da parte della CAPD. L'ipertrofia ventricolare sinistra pare inoltre manifestarsi con maggior frequenza quando l'andamento pressorio non subisce il fisiologico calo notturno. La CAPD garantendo tale calo notturno (11) ridurrebbe la frequenza di ipertrofia ventricolare. Non tutti gli Autori hanno comunque confermato tale andamento pressorio nei pazienti in CAPD (13-15) o

lo hanno trovato solo in poco meno della metà dei pazienti (16). Sono perciò necessari altri studi per verificare l'andamento reale della pressione arteriosa notturna nei pazienti dializzati. Il merito principale di questi lavori è di aver attirato l'attenzione sull'andamento giornaliero dei valori pressori diminuendo l'importanza della misurazione occasionale.

Altri studi hanno trovato uguale incidenza di pressione arteriosa in CAPD e HD. In 1553 pazienti dialisi extracorporea nella Regione Piemonte nel periodo 1981-1986 gli ipotesi, i normotesi, gli ipotesi sisto-diastolici e gli ipotesi sistolici in HD erano il 2%, 49%, 40% e 8% sovrapponibili ai pazienti in CAPD in cui le percentuali erano di: 1%, 47%, 38%, 14% (17).

Nel definire quale tipo di dialisi controlli meglio la pressione arteriosa un aiuto importante dovrebbe venire dagli studi che hanno osservato i pazienti dializzati che hanno cambiato metodo di dialisi; Uno studio riporta che su 63 pazienti che avevano cambiato metodica dialitica la percentuale di trattati era scesa dal 44% in HD al 24% in CAPD; solo il 10-20% aveva subito incremento del dosaggio di farmaci anti-ipertensivi (18). Tuttavia in un altro studio la percentuale di pazienti ipotesi prima e dopo il cambio-metodo era simile (19).

La maggior parte di questi studi è stata effettuata sul breve termine e non abbiamo dati sull'effetto della CAPD sul lungo termine salvo alcune indicazioni che si possono trarre da un lavoro su soltanto 10 pazienti in CAPD per oltre 60 mesi: 4 pazienti, ipotesi pre-CAPD hanno avuto normalizzazione della pressione arteriosa nei primi 4 anni di CAPD, ma dopo 60 mesi quegli stessi 4 pazienti sono tornati ad essere ipotesi (20). Questo può essere dovuto o ad un progressivo aumento della permeabilità peritoneale ai soluti nel tempo, con conseguente calo dell'ultrafiltrazione e minor controllo del volume extracellulare o al persistere di altri fattori solo temporaneamente controllati dalla terapia dialitica.

C) Intervento di altri fattori

È possibile che il tipo di patologia renale che ha portato all'uremia condizioni la frequenza di ipertensione: il fabbisogno di farmaci anti-ipertensivi si riduce di

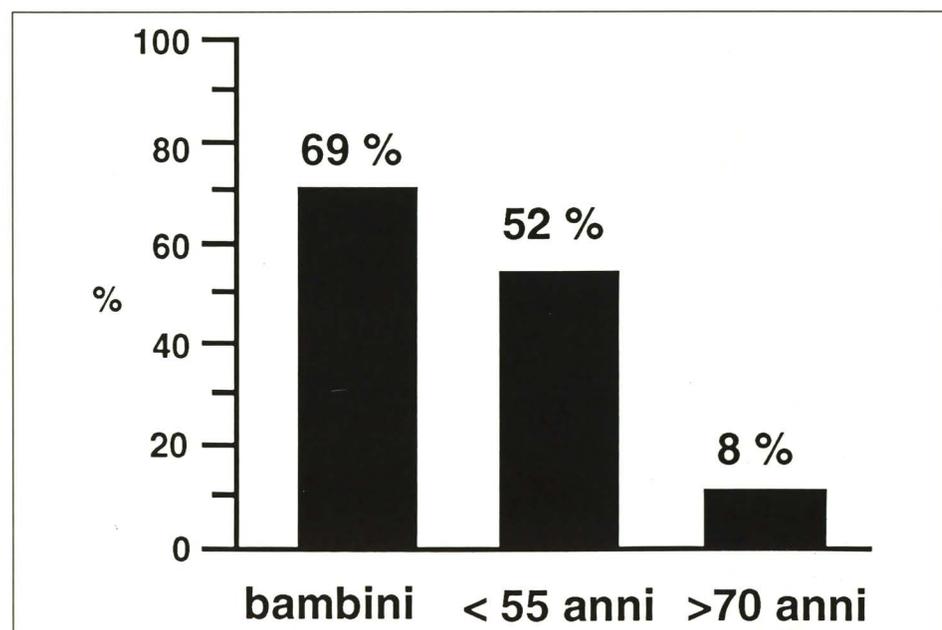


Fig. 1 - Ipertensione in CAPD: effetto dell'età; è rappresentata la percentuale di pazienti ipotesi o necessitanti trattamento. Dati pediatrici da Bassi S et al, (24); dati degli adulti da Vlachojannis J et al, (23).

molto nei pazienti con malattia policistica (il 95% non assumeva alcun anti-ipertensivo dopo un anno di CAPD) mentre si riduce meno, ad esempio, nei pazienti la cui insufficienza renale era dovuta a nefrangiosclerosi (soltanto il 30% era senza terapia anti-ipertensiva dopo un anno di CAPD) (21).

L'età più avanzata sembrerebbe ridurre il rischio di ipertensione: tra i pazienti con meno di 55 anni, l'81% era iperteso prima di iniziare la dialisi ed il 52% lo era ancora dopo 12 mesi di CAPD, mentre nei pazienti sopra 70 anni le percentuali erano del 38% e 8% (22). Questo aumento della prevalenza di ipertensione nelle età più giovani sembra confermata dal fatto che la percentuale di bambini trattati è risultata del 69% (43% in maniera continuativa) in uno studio multicentrico (23) (Figura 1).

Infine, l'effetto ipertensivante del trattamento con EPO è risultato simile in 25 pazienti in HD e 27 in CAPD (24).

Commento

La discordanza tra i vari studi non permette di concludere in favore di una maggior efficacia della CAPD nel controllo dell'ipertensione.

Nell'esaminare questi studi qualche riserva va avanzata sul metodo di misurazione della pressione arteriosa, specie se si vogliono analizzare e controllare i suoi effetti sulla funzione cardiaca. Il dato della visita medica od anche l'automisurazione del paziente avvengono generalmente agli stessi orari e non permettono di valutare l'andamento pressorio durante il giorno e la notte, cioè il reale carico pressorio. Cheig et al (15) hanno effettuato misurazioni della pressione arteriosa su 24 ore ed hanno dimostrato che solo il 13% di 30 pazienti ipertesi in CAPD aveva valori pressori sempre nei limiti accettabili ($PAS \leq 150$ e $PAD \leq 90$ mm Hg) mentre il 40,5% dei rilievi pressori sistolici ed il 50,2% di quelli diastolici erano superiori ai limiti fissati. Sei pazienti con il 61% delle misurazioni sistoliche oltre 150 mmHg, e di 77% di valori diastolici superiori a 90 mmHg furono sottoposti a variazioni terapeutiche che ridussero queste percentuali al 22 e 25%. La conoscenza del profilo pressorio permette perciò, oltre alla conoscenza del reale carico pressorio giornaliero, di meglio aggiustare la posologia e gli orari di

somministrazione dei farmaci evitando periodi di eccessivo incremento o riduzione della P.A.

Terapia

Controllo della volemia

La prima manovra terapeutica consiste nel tendere alla normalizzazione della volemia intervenendo sul bilancio idrosalino. Favazza et al (25) in 14 pazienti ipertesi con segni di sovraccarico idrosalino hanno ottenuto riduzione significativa della pressione arteriosa riducendo il peso da 81 ± 8 a 77 ± 8 kg.

Il problema è comunque la definizione del "peso secco" che è basata esclusivamente su criteri clinici; la possibilità che variazioni di ANP o di cGMP possano "misurare" lo stato volemico del paziente è discussa (26, 28). Questi indici non sono comunque di utilità routinaria e perdono significato in presenza di cardiopatia.

In CAPD sarebbe preferibile utilizzare il termine di "peso ottimale" poiché è diverso dal "peso secco" dell'emodialisi extracorporea; mentre nella seconda l'obiettivo è portare il paziente al minimo peso tollerabile in modo che il guadagno idrosodico dell'intervallo non lo ponga a rischio di edema polmonare, il paziente in CAPD dovrebbe mantenere costantemente lo stesso peso od avere solo minime oscillazioni. Va inoltre ricordato che mentre il "peso" dell'emodializzato viene adeguato dal medico ad ogni seduta dialitica, il mantenimento del peso in CAPD è affidato alla compliance ed al livello di addestramento del paziente.

Il paziente in CAPD presenta un maggior calo ponderale precoce dopo trapianto di rene rispetto ai pazienti provenienti dalla HD (28). Tuttavia, alla luce dei dati di Panzetta et al. (3) questo potrebbe dipendere dalla perdita dell'acqua accumulata a livello intracellulare. Nei primi anni di CAPD, la diuresi residua facilita l'eliminazione del carico idrosalino e può essere incrementata ricorrendo a diuretici. Al contrarsi della diuresi, l'utilizzo delle soluzioni con maggior concentrazione di glucosio (ad esempio, 2 sacche con 1,5 g/dl di glucosio e 2 sacche con 2,5) permette di mantenere il bilancio ottenendo un volume di ultrafiltrato di 1000-1500 ml/die ed un'eliminazione sodica di 130-190 mEq/die.

Quest'ultima pone il paziente a rischio di ipovolemia e di iponatremia nel caso di eccessiva restrizione dell'apporto salino. Nei primissimi anni di utilizzo della CAPD l'uso più liberale delle soluzioni a maggior osmolalità e la restrizione sodica avevano spesso determinato ipotensione ortostatica.

Nel controllo della volemia la prevenzione gioca un ruolo fondamentale. L'affidarsi solamente alla rimozione dell'eccesso obbliga all'uso frequente di soluzioni ipertoniche che hanno effetti indesiderati: ipertrigliceridemia, obesità, effetto negativo sulla membrana peritoneale che può portare a riduzione nel tempo della sua capacità ultrafiltrante. L'eccessiva sottrazione idrica può causare ipotensione ortostatica, ridurre il livello di depurazione peritoneale (25), ridurre la funzione renale residua, e, nei pazienti anziani più sensibili a squilibri volemici, può favorire la comparsa o l'aggravamento di patologie vascolari ed in particolare cerebrali.

Tutto ciò spiega perché i pazienti in CAPD siano generalmente in condizioni di volemia più espansa rispetto ai pazienti emodializzati. Questo atteggiamento ha come contropartita una componente volemica dell'ipertensione e la necessità di farmaci anti-ipertensivi. Non vi sono elementi per stabilire se sia preferibile togliere tutta la componente volemica e solo allora ricorrere all'utilizzo di farmaci o tollerare una certa componente volemica utilizzando però farmaci anti-ipertensivi. Tuttavia è noto che un'adeguata terapia farmacologica permette di evitare o di far regredire gli effetti negativi cardiaci dell'ipertensione (29); questo fatto sosterrebbe l'importanza del raggiungimento di valori pressori adeguati indipendentemente dal metodo utilizzato.

B) Terapia farmacologica

Nella prescrizione dei farmaci anti-ipertensivi va considerata sempre la "compliance" del paziente che è inversamente proporzionale al numero di farmaci. Il ricorso a preparati ritardo oltre a presentare vantaggi farmacocinetici, facilita l'adesione del paziente alle prescrizioni. L'età media elevata dei pazienti in CAPD, l'alta frequenza di patologie vascolari o cardiache riducono la possibilità di uso di β -bloccanti. A questo si ag-

giunga un probabile effetto favorente la fibrosi peritoneale e/o la peritonite sclerosante imputato a questa classe farmacologica (30) e probabilmente determinato dall'inibizione della sintesi di fosfatidilcolina a livello mesoteliale (31).

La clonidina, pur essendo efficace, agisce riducendo la portata cardiaca che, come descritto sopra, appare già ridotta nei pazienti in CAPD. Inoltre la secchezza delle fauci da essa determinata non facilita il controllo dell'assunzione idrica. In rari casi inoltre, specie nei pazienti più anziani, nei quali la frequenza cardiaca è ridotta fisiologicamente, è più facile l'insorgenza di bradicardia. La possibilità della somministrazione per via transdermica ha migliorato tuttavia la compliance dei pazienti.

I calcio antagonisti risultano efficaci ed indicati considerato il loro effetto di riduzione delle resistenze periferiche. Il loro effetto collaterale consiste nella formazione di edemi probabilmente facilitati dall'incremento della pressione venosa negli arti inferiori determinato dalla soluzione presente in addome.

Gli ACE-inibitori sono generalmente ben tollerati e solo in rari casi possono determinare incrementi di potassiemia o peggioramento dell'acidosi tali da far sospendere il trattamento.

Uno studio comparativo (6) dell'efficacia di 3 anti-ipertensivi ha dimostrato che un calcioantagonista e la clonidina determinavano una maggior riduzione pressoria rispetto ad un ACE-inibitore. Gli indici emodinamici mostravano che la clonidina riduceva la portata cardiaca del 17% (per riduzione della frequenza cardiaca); l'enalapril diminuiva le resistenze periferiche del 20% mentre la nifedipina riduceva le resistenze periferiche del 38% ma incrementava la portata cardiaca dell'11%. Il ridotto effetto dell'ACE-inibitore era attribuito alla scarsa reattività vascolare all'angiotensina II; la stabilità della frequenza cardiaca conseguirebbe alla riduzione dell'angiotensina II ed alla conseguente diminuita liberazione di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Campese VM. Hypertension in chronic renal failure, in dialysis and in renal transplantation. In: Current therapy in nephrology and hypertension. Glassock ed. Philadelphia: Drecker, 1985; 353-63.
2. Paganini EP, Fouad FM, Tarazi RC. Systemic hypertension in chronic renal failure. In: The heart and renal disease. O'Rourke et al, eds. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 127-53.
3. Panzetta G, Guerra U, D'Angelo A, et al. Body composition and nutritional status in patients on CAPD. Clin Nephrol 1985; 23: 18-25.
4. Youmbissi J, Sellars L, Shore AC, Poon T, Wilkinson R. Blood pressure on CAPD: relationship to sodium status, renin, and aldosterone, compared to hemodialysis. In: Frontiers in peritoneal dialysis. Maher JF, Whinchester JF, eds. New York: Field, Rich and Associates Inc, 1986; 450-6.
5. Odor-Morales A, Castorena G, Jimeno C, et al. Hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis before transplantation: prospective comparison of clinical and hemodynamic outcome. Transplant Proc 1987; 19: 2197-9.
6. Montanaro D, Favazza A, Boscutti G, Mioni G. Studio degli effetti pressori ed emodinamici indotti dai farmaci ipotensivi nei pazienti ipertesi in trattamento CAPD. In: Dialisi Peritoneale. Passione A, et al. Milano: Wichtig Editore, 1991: 125-7.
7. Quarello F, Boero R, Guarena C, et al. Reduced Na-K pump activity and arterial hypertension in CAPD patients. Adv Perit Dial 1988; 4: 224-9.
8. Report of the National CAPD Registry of the National Institutes of Health, 1987.
9. Mactier RA, Khanna R. Control of blood pressure on CAPD. Intern J Artif Organs 1987; 10: 216-8.
10. Wu G. The University of Toronto Collaborative Dialysis Group. Cardiovascular death among CAPD patients. Perit Dial Bull 1983; 3 (suppl july-sept): S23-6.
11. Timio M, Lippi G, Ronconi M, Monarca C. Analisi comparativa degli effetti cardiovascolari della dialisi extracorporea e peritoneale. In: Dialisi Peritoneale. Maiorca R, ed. Milano: Wichtig Editore, 1993: 75-82.
12. Hamburger RJ, Christ PG, Morris PA, Luft FC. Hypertension in dialysis patients: does CAPD provide an advantage? Adv Perit Dial 1989; 5: 91-6.
13. Maiorca R, Cancarini G, Brunori G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in the elderly. Perit Dial Intern 1993; 13 (suppl 2): S165-71.
14. Di Paolo B, Santoferrara A, Del Rosso G, et al. Pathophysiological features of hypertension in CAPD: hemodynamic pattern evaluated by impedance cardiography. Contrib Nephrol 1994; 106: 186-9.
15. Cheigh JS, Serur D, Paguirigan M, Rubin AL, Stenzel KH. How well is hypertension controlled in CAPD patients? Perit Dial Internat 1994; 14 (suppl 1): S29.
16. Lucatello A, Acampora P, Cocchi R, Di Nardo AM, Sturani A, Fusaroli M. Valutazione del ritmo circadiano della pressione arteriosa in pazienti uremici in CAPD. In: Dialisi Peritoneale. Maiorca R, ed. Milano: Wichtig Editore, 1993: 477-80.
17. Ramello A, Bruno M, Reina E, et al. Ipertensione in CAPD. Minerva Urol Nefrol 1988; 40: 233-6.
18. Saldanha LF, Weiler EWJ, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. Am J Kidney Dis 1993; 21: 184-8.

19. Singh S, Yium J, Macon E, Clark E, Schaffer D, Teschan P. Multicenter study of change in dialysis therapy. Maintenance hemodialysis to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 246-51.
20. Gilmour J, Wu G, Schilling H, Mitwalli A, Oreopoulos DG. Long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 112-8.
21. Young MA, Nolph KD, Dutton S, Prowant B. Anti-hypertensive drug requirements in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1984; 4: 85-8.
22. Vlachojannis J, Kurz P, Hoppe D. CAPD in elderly patients with cardiovascular risk factors. *Clin Nephrol* 1988; 30 (suppl. 1): S13-7.
23. Bassi S, Edefonti A, Perfumo F, Zucchello G, Verrina E. Incidenza dell'ipertensione arteriosa necessitante terapia nei bambini in dialisi peritoneale cronica. In: *Dialisi Peritoneale*. Maiorca R, ed. Milano: Wichtig Editore, 1993: 481-4.
24. Fernandez A, Vega N, Jiménez F, et al. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on hemodynamic parameters in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 207-11.
25. Favazza A, Montanaro D, Franzon R, Messa P, Tonutti E, Mioni G. Bilancio idrosodico, pressione arteriosa e clearances peritoneali. In: *Dialisi Peritoneale*. Maiorca R, ed. Milano: Wichtig Editore, 1993: 395-8.
26. Lauster F, Heim JM, Drummer C, Fülle HJ, Gerzer R, Schiffel. Plasma cGMP level as a marker of the hydration state in renal replacement therapy. *Kidney Internat* 1993; 43 (suppl 41): S57-9.
27. D'Antuono C, De Matteis D, Damato V, et al. Livelli plasmatici di ANP in emodialisi e peritoneo-dialisi. In: *Dialisi Peritoneale*. Passione A et al, eds. Milano: Wichtig Editore, 1991: 119-24.
28. Maiorca R, Sandrini S, Cancarini GC, et al. Kidney transplant in peritoneal dialysis. *Perit Dial Internat* 1994; 14 (suppl. 3): S162-8.
29. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term anti-hypertensive therapy. *Kidney Internat* 1993; 44: 881-6.
30. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Internat* 1992; 12: 14-27.
31. Di Paolo N, Vanni L, Sacchi G, Weber E, Buoncristiani U. La secrezione fosfolipidica mesoteliale. Sistemi di regolazione. In: *Nefrologia Dialisi Trapianto 1990*. Di Paolo N, Gaggiotti E, eds. Milano: Wichtig Editore, 1990: 867-74.