

# Iperensione arteriosa resistente con effetto paradossale in corso di trattamento emodialitico sostitutivo

A. Caglioti, F. Bova, C. Tozzo, G. Fuiano

A.O. Policlinico Mater Domini di Catanzaro, Cattedra di Nefrologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia "Magna Graecia" di Catanzaro

## Resistant hypertension and paradox effect in patient with hemodialysis treatment

*This is a case study of a 65-year-old female, on regular haemodialysis treatment, with resistant hypertension and paradoxical blood pressure (BP) elevation during dialysis. This phenomenon occurs in a small number of patients, since in most patients an acceptable BP is usually reached by adequate control of fluid and volume status with dialysis, sometimes associated with pharmacologic intervention. Since in our patient hypertension persisted despite apparent achievement of dry weight and maintenance of antihypertensive medications, we did some extensive investigations to disclose any secondary causes of hypertension (other than ESRD); we also evaluated whether the optimal dry weight was really achieved and maintained, and if the pharmacokinetics of the antihypertensive drugs was influenced by dialysis. We found no secondary cause of hypertension; by contrast, we detected the presence of a mild cardiac dilatation, and realized that some antihypertensive drugs, taken by our patient, were removed by dialysis. Since both these are known to precipitate the paradoxical BP rise during dialysis, we successfully modified once again our dialysis strategy and changed the antihypertensive therapy, adding a calcium antagonist to both losartan and low-dose minoxidil. (G Ital Nefrol 2006; 23: 235-9)*

**KEY WORDS:** Resistant hypertension, Hemodialysis, Paradoxical BP rise

**PAROLE CHIAVE:** Iperensione arteriosa resistente, Emodialisi, Iperensione parossistica

## Descrizione del caso

Paziente di sesso femminile, 61 anni di età, affetta da Insufficienza Renale Cronica (I.R.C.) ed in trattamento emodialitico sostitutivo dal gennaio 1999, viene ricoverata presso la nostra U.O. nell'ottobre del 2005 per ipertensione arteriosa non controllata.

Nel gentilizio diabete mellito. Alimentazione normale, iposodica, senza assunzione di alcool o uso abituale di farmaci oltre quelli indicati in terapia. Normale ritmo sonno-veglia. Buono stato di salute sino al 1995 (51aa), epoca di comparsa di sintomatologia vertiginosa soggettiva e riscontro di ipertensione arteriosa grave (200 mmHg). Veniva trattata con amlodipina 5 mg/die, poi carvedilolo 12.5 mg/die (sospeso per bradicardia sintomatica), e successivamente enalapril 20 mg/die, senza successo. In tale occasione veniva riscontrata una creatininemia di 5 mg/dL e da allora trattata con terapia conservativa.

Nel gennaio 1999, dopo un episodio infettivo non precisato, si verificava un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, che induceva i sanitari ad avviare definitivamente la paziente al trattamento dialitico.

Al momento del ricovero la sua scheda dialitica segnalava bicarbonato-dialisi (durata 240 min) con ritmo trisettimanale in assenza di diuresi residua. Peso secco kg 49.00, conducibilità 14.0, membrana acetato di cellulosa da 1.4 m<sup>2</sup>. Q.B. 300 mL/min., P.A. all'attacco 190/80 mmHg ed allo stacco 200/100 mmHg.

Terapia domiciliare: Dieta iposodica (NaCl 5 g/die), Doxazosin 2 mg, 1 cp x 3/die, Nifedipina A.R. 20 mg. 1 cp x 3/die; Enalapril 20 mg, 1 cp/die; Nitroglicerina 5 mg T.D./die; Omeprazolo 20 mg, 1 cp/die; Sevelamer 800 mg ai pasti principali, Calcitriolo 0.25 mcg 1 cp/die.

Terapia Intradialitica: Calcio levofolinato 25 mg (Lederfolin) 1 f/sett, EPO 2000 UI e.v. x 3/sett.

## Esame obiettivo

Peso corporeo kg 51.500, altezza cm 151, BMI 22 kg/m<sup>2</sup>. Brachitipo in discrete condizioni generali con cute secca, ipoelastica. Tiroide modicamente aumentata di volume, prevalentemente a carico del lobo dx. Attività cardiaca ritmica a frequenza 60 b/min con soffio olosistolico 3/6 Levine su tutti i focolai, non sfregamenti pericardici. P.A. in clino 180/90 mmHg e 170/80 mmHg in ortostatismo. Non soffi sui vasi del collo, lieve turgore giugulare. Torace con MV e respiro aspro. Addome trattabile, margine epatico ad 1 cm dall'arcata costale, milza nei limiti. Sull'aorta addominale è presente lieve pulsazione con soffio sistolico. Normosfigmia delle aa. femorali e pedie bilateralmente, non edemi declivi.

Dagli esami di laboratorio si evidenziava una modesta anemia ipocromica (Hb 10 g%), Potassiemia 5 mEq/L, Calcemia 10.4 mg%, Fosforemia 2.4 mg%, PH 7.35, Bicarbonatemia 21 mmol/L, PTH-i 145 pg/mL; Protidemia tot 7.7 g/dL, PCR < 3.2 mg/L, non alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico.

## Andamento clinico

Nel corso del primo trattamento dialitico, con  $\Delta$  di peso 2.4 kg e P.A. all'attacco di 170/90 mmHg, dopo 120' si assiste alla comparsa di cefalea frontale e nausea con incremento significativo della P.A. (213/95 mmHg). Si effettua ulteriore riduzione della conducibilità sino alla fine del trattamento, raggiungendo il peso secco di kg 49.100 con la comparsa di crampi agli arti inferiori. La P.A. allo stacco risulta 230/90 mmHg.

## Test di verifica

### 1) Cosa avresti fatto:

- Monitoraggio dell'andamento pressorio intra-interdialitico
- Rivalutazione della prescrizione dialitica
- Rivalutazione dei farmaci
- Ricerca di cause di ipertensione secondaria
- Tutte le precedenti.

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

Viene monitorizzata la paziente e somministrata la terapia antiipertensiva programmata dopo dialisi (Doxazosin 2 mg 1 cp e Nifedipina A.R. 20 mg, 1cp) ottenendo una riduzione dei valori pressori a 180/85 mmHg dopo circa 2 h. Si decide di variare la dose dialitica con sedute quotidiane, mantenendone la durata, nel tentativo di ridurre gradualmente il peso di chiusura e si conferma la terapia farmaco-

logia (ACE inibitore, Ca antagonista,  $\alpha$ -bloccante). Si avvia screening cardiologico con a) e.c.g. che rileva bradicardia sinusale con impegno atriale sin, ipertrofia ventricolare sin e segni di ischemia in sede antero-laterale, b) esame Holter, effettuato il giorno dopo la dialisi con "ritmo sinusale a 50 b/min intervallato da frequenti fasi di ritmo di scappamento atriale e/o ventricolare. Sporadica extrasistolia ventricolare e sopraventricolare, a volte con i caratteri della ripetitività", c) ecocardiogramma che evidenzia "pareti e cuspidi aortiche iperecogene con escursione sistolica conservata. Atri lievemente ingranditi. Ispessite le pareti del VS (LVDD 5.58 - LVDs 3.27 cm - LVPWd 1.42 - LVPWs 2.41 - IVSD 1.63 - IVSs 2.28 cm) con normale cinetica. FE 65%. Mitrale iperecogena Pericardio nei limiti. PA polmonare calcolata di 52 mmHg circa"; d) l'Rx Torace presenta iperdistensione degli ambiti polmonari con rinforzo del disegno polmonare. Ili congesti ed ingranditi. Emidiaframmi appiattiti, seni costofrenici liberi. Ombra cardiaca ingrandita, di aspetto svasato per accentuazione significativa degli archi inferiori. Note di ateromasia dell'aorta toracica.

Inoltre, un'ecografia dell'addome superiore e dello scavo pelvico segnala la "dilatazione della vena cava e delle vv. sovraepatiche. Depositi subcentimetrici iperecogeni (colesterinici) in sede parietale. Pancreas normale, milza accessoria. Reni grinzi a margini non ben definibili".

L'andamento pressorio sia intra che interdialitico non si modifica nei giorni successivi, confermando uno stato di persistenza dell'ipertensione arteriosa. Era esclusa la mancata compliance della paziente. Gli elevati valori pressori ci inducevano a somministrare estemporaneamente clonidina i.m. a basse dosi in corso di crisi.

L'andamento paradosso intradialitico viene invece attribuito prevalentemente ad un'eccessiva deplezione di volume, in accordo con i dati bioimpedenzometrici. Si decide di riportare gradualmente il peso secco a kg 50.500. Inoltre, si sospende l'enalapril (per permettere di valutare il sistema RAA) e l'eritropoietina, mentre si incrementa il doxazosin a 4 mg x 2/die. Dopo cinque giorni di trattamento i valori pressori rimangono elevati con PA allo stacco di 210/78 mmHg.

## Test di verifica

### 1) Che tipo di trattamento farmacologico consiglieresti in associazione al Doxazosin ed al Ca-antagonista:

- Vasodilatatore diretto
- Beta-bloccante
- Sartanico
- ACE-Inibitore
- Simpaticolitico centrale
- Ca antagonista non diidropiridinico.

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

Si richiedono i dosaggi ormonali di Renina diretta (clino 2.8 pg/mL - orto 3.3 pg/mL), Aldosterone (clino 33 pg/mL orto 35pg/mL), TSH (0.8  $\mu$ UI/mL), FT3 (2.3 pg/mL), FT4 (6.6 pg/mL), tutti risultati nel range di normalità. Negativi gli anticorpi anti-microsomi ed anti-tireoglobulina. Normali le Catecolamine plasmatiche (Adrenalina 110 pg/mL, Noradrenalina 325 pg/mL).

In questo periodo di osservazione, l'ecografia della tiroide non mostra alterazioni significative, fatta eccezione per alcune formazioni nodulari a dx, isoecogene, nel 3° inferiore, di circa 1 cm a contorni netti e regolari con flusso perinodulare al color-doppler, mentre l'aorta addominale appare all'eco-doppler regolare per decorso e calibro (2 x 2 cm) con evidenza di significative apposizioni ateromasiche parietali, ma senza apprezzabili alterazioni del segnale flussi-velocimetrico; ulteriore placca ateromasica si reperta in corrispondenza della porzione ostiale dell'a. renale principale di destra che peraltro non presenta alterazioni del segnale flussi-velocimetrico; normale l'a. renale principale sinistra. Si effettua infine una RMN reni/surreni che dimostra solo "reni in sede, marcatamente ridotti di volume e scarsa differenziazione cortico-midollare, al 3° sup rene sin alcune formazioni cistiche. Non evidenti lesioni occupanti spazio a carico delle ghiandole surrenali bilateralmente. Nulla alla milza".

## Test di verifica

### 1) Che tipo di ipertensione:

- Secondaria ad IRC
- Secondaria ad endocrinopatia
- Nefro-vascolare
- Primitiva
- Pseudoipertensione.

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

Dopo altri 5 gg di andamento clinico inalterato, si decide di modificare ulteriormente la terapia farmacologia sospendendo il doxazosin ed inserendo prima un sartanico (Losartan 50 mg/die), con una modesta risposta, e successivamente il Minoxidil 5 mg 1 cp x 2/die. Infine si modifica la formulazione di Nifedipina A.R. con Crono 30 mg x 2/die.

Dopo due giorni dalla variazione terapeutica, con trattamento dialitico stabilizzato al peso secco di kg 50.400 la P.A. risulta di 177/67 mmHg e nel corso delle successive 24-48 h si assiste ad un ulteriore miglioramento del controllo intra ed interdialitico con valori mediamente di 150/70 mmHg

In dimissione la PA di attacco risulta 145/55 mmHg con peso allo stacco di 50.600 e P.A. 150/60 mmHg. Nessun sintomo viene più riferito dalla paziente e si conferma la terapia.

## Commento

L'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da IRC è a genesi multifattoriale ma, nella maggior parte dei casi, volume-dipendente. L'avvio del trattamento dialitico sostitutivo tende a normalizzare i valori pressori sia nel periodo intra- che inter-dialitico con la necessità, spesso, di ridurre o abolire i farmaci antiipertensivi assunti in precedenza. Peraltro è noto che sia l'ipertensione che l'ipotensione arteriosa sono fattori prognostici negativi per il paziente in dialisi (1) e che l'ipertrofia ventricolare sinistra correlata allo stato ipertensivo sia un fattore di rischio indipendente per la sopravvivenza (2). Il raggiungimento ed il mantenimento di valori adeguati sono pertanto fondamentali per un corretto trattamento dell'uremico. I valori attualmente raccomandati in predialisi sono di 140-150/80 mmHg (3). La persistenza di valori elevati deve indurre alla rivalutazione del paziente alla ricerca di altri meccanismi che sostengono l'ipertensione sia nell'ambito delle cause secondarie che nella modulazione ed ottimizzazione del trattamento dialitico. In genere una corretta dieta iposodica, il raggiungimento del peso secco, la prescrizione e somministrazione di farmaci in dosi e tempi adeguati, permettono di ottenere un buon controllo pressorio.

Il caso clinico presentato è caratterizzato non solo da una ipertensione arteriosa resistente al trattamento dialitico e farmacologico, ma con un peggioramento in corso di dialisi.

Per ipertensione arteriosa resistente si intende un valore di P.A. superiore a 140/90 mmHg in un paziente aderente alla terapia, che abbia raggiunto il peso secco ed in trattamento con triplice terapia farmacologia. I farmaci indicati come possibile associazione sono gli ACE inibitori, i  $\alpha$ -antagonisti, i  $\beta$ -bloccanti, gli agenti antiadrenergici o vasodilatatori diretti (4).

Nel corso della degenza si è cercato inizialmente di escludere le cause principali di resistenza (Tab. I) In considerazione della possibile espansione di volume, dei dati obiettivi, della mancata ipotensione ortostatica, del reperto ecocardiografico e radiologico del torace e nell'ipotesi di allontanare possibili sostanze tossiche, abbiamo tentato di ridurre il peso corporeo gradualmente con sedute giornaliere. Contestualmente sono state avviate indagini di screening per escludere un'ipertensione secondaria indipendente dallo stato uremico. Infine è stata rivalutata la terapia farmacologia in considerazione di possibili interferenze con altre sostanze (Epo, FANS, ecc), delle caratteristiche farmacocinetiche, delle dosi e dei tempi di somministrazione in relazione alla clearance dialitica.

Nei giorni successivi tuttavia, il monitoraggio della pres-

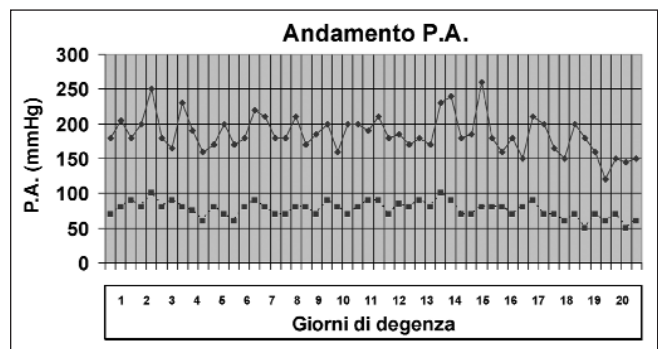
**TABELLA I - CAUSE DI IPERTENSIONE RESISTENTE NEI PAZIENTI IN DIALISI**

- Paziente non compliant
- Inosservanza della dieta iposodica o abuso di alcolici
- Erronea valutazione del peso secco
- Farmaci ad effetto ipertensivante (Eritropoietina, FANS, Anticoncezionali)
- Dosaggio non adeguato e dializzabilità dei farmaci
- Pseudoresistenza
- Sleep apnea
- Iperensione secondaria
- Alterazioni emodinamiche

sione arteriosa ha indicato la presenza di un costante stato ipertensivo, con significativo incremento nel corso della dialisi dopo circa 120' dall'inizio del trattamento (peso corporeo critico intorno a kg 50.00). Abbiamo pertanto rivisto criticamente l'ipotesi iniziale, interpretando la risposta ipertensiva paradossa come conseguente ad eccessiva deplezione di volume. È noto, infatti, come in taluni casi l'eccessiva deplezione di volume può causare ipertensione piuttosto che ipotensione. Questo fenomeno è stato attribuito sia ad un'eccessiva stimolazione del sistema renina-angiotensina che del sistema nervoso simpatico. In tal caso ci saremmo attesi il riscontro di un significativo aumento di renina e/o aldosterone con un'attivazione del sistema adrenergico (3). Tutti questi accertamenti sono risultati negativi al pari dei dosaggi ormonali. Abbiamo inoltre preso in considerazione anche una possibile spiegazione emodinamica di questo effetto ipertensivo paradossale con l'esame ecodoppler ed angio RMN dell'aorta e delle arterie renali. Infatti, in uno studio su sette pazienti, Cirit et al hanno dimostrato che in presenza di marcata dilatazione cardiaca, un'intensa ultrafiltrazione riduce la pressione arteriosa ed i diametri cardiaci ed elimina l'incremento pressorio paradossale durante la dialisi (5). Tuttavia, l'entità della dilatazione cardiaca nella nostra paziente e l'insuccesso ottenuto, nel tentativo di ridurre ulteriormente il "peso secco", ci consentiva di escludere questo meccanismo patogenetico. Pertanto, poiché anche un esame impedenziometrico suggeriva uno stato di eccessiva deplezione idrosalina, abbiamo gradualmente riportato il peso secco a valori superiori.

In considerazione della negatività dello screening per ipertensione secondaria, anche questa patogenesi era esclusa.

In sostanza, a questo punto dell'iter diagnostico-terapeutico, rimanevano irrisolti i due problemi principali della paziente: l'ipertensione resistente e l'ipertensione paradossa durante la seduta dialitica. Abbiamo, pertanto, preso in



**Fig. 1 - Andamento dei valori di pressione arteriosa nel corso dei 20 giorni di degenza.**

*I picchi, prevalentemente sistolici, sono stati registrati nel corso e dopo le prime ore post-dialitiche. Significativa riduzione della P.A. sistolica, diastolica e differenziale dopo il 17° giorno di trattamento.*

considerazione una terza possibilità. Alcuni farmaci antiipertensivi vengono parzialmente rimossi durante la dialisi, che ne causa pertanto una repentina riduzione dei livelli ematici. Tra questi molti ACE-inibitori (incluso l'enalapril). In considerazione di ciò, abbiamo tentato di ottimizzare la terapia farmacologica associando all' $\alpha$ -bloccante il sartanico (che non viene rimosso dalla dialisi). Questo tentativo, tuttavia, comportava solo un modesto miglioramento della sintomatologia. Era dunque necessario procedere ad ulteriori modificazioni della terapia. Nella successiva variazione terapeutica siamo stati condizionati dai dati anamnestici, dalla bradicardia e dall'esito dell'esame Holter che controindicavano l'uso di beta-bloccanti, ca-antagonisti non diidropiridinici (verapamil) e clonidina. Pertanto al Sartanico ed al Ca antagonista abbiamo associato un vasodilatatore indiretto, il minoxidil, a basso dosaggio, onde minimizzare i numerosi effetti collaterali del farmaco. La rivalutazione del peso secco e l'associazione dei tre farmaci distribuiti in base ai tempi dialitici e alla loro cinetica, ci hanno permesso di controllare al meglio la PA nelle 24 ore nelle componenti sistolica, diastolica e differenziale, ed ottimizzare il trattamento dialitico (Fig. 1).

Il caso clinico presentato, esprime tutte le difficoltà che a volte si incontrano nel ricercare e comprendere le cause di ipertensione e la resistenza farmacologica nei nostri pazienti in dialisi. Ottimizzare il trattamento è il risultato di una minuziosa verifica delle abitudini di vita, della compliance del paziente, delle modalità di dialisi sia essa extracorporea che peritoneale, di continui aggiustamenti terapeutici.

La complessità del caso esposto è legata alla difficoltà di interpretare l'esame clinico con tutti i dati raccolti, in concomitanza con la necessità di variare la terapia senza apportare interferenze diagnostiche. Inoltre rimangono aperte tutte le ipotesi recentemente formulate e che indicano nella attivazione del sistema simpatico, nella inibizione dell'ossido nitrico e nello sbilanciamento delle sostanze ad attivi-

tà vasocostrittiva, le cause di mancato controllo pressorio nei pazienti in dialisi.

Riteniamo che l'esempio clinico proposto possa rientrare in quella modesta percentuale di casi in cui lo stato ipertensivo, controllato con difficoltà ed utilizzando tutte le risorse terapeutiche a disposizione, sia sostenuto da fattori neuro-vegetativi e vascolari emodinamici non ancora completamente conosciuti.

## Riassunto

Donna di 65 anni, in trattamento emodiluitico cronico, con ipertensione arteriosa resistente ed incremento parossistico dei valori pressori durante dialisi. Questo fenomeno si presenta in una piccola percentuale di pazienti, in quanto nella maggior parte dei casi una accettabile pressione arteriosa viene ottenuta generalmente attraverso un adeguato controllo dei liquidi e della volemia con la dialisi, a volte associato al trattamento farmacologico. Poiché nella nostra paziente persisteva uno stato ipertensivo, sebbene apparentemente fosse stato raggiunto il peso secco e ottimizzata la terapia antiipertensiva di mantenimento, abbiamo avviato una serie di indagini per escludere l'esistenza di cause secondarie di ipertensione arteriosa (oltre l'insufficienza

renale cronica). Abbiamo inoltre valutato se era stato realmente raggiunto e mantenuto un peso secco ottimale, e se la farmacocinetica dei farmaci antiipertensivi veniva influenzata dalla dialisi. Non sono state rilevate cause di ipertensione secondaria, mentre è stata riscontrata una lieve dilatazione cardiaca e la possibilità che alcuni farmaci utilizzati dalla nostra paziente venissero rimossi con la dialisi. Poiché entrambi sono riconosciuti come cause di parossismi ipertensivi in corso di dialisi, noi abbiamo ripetutamente modificato la strategia dialitica ed i farmaci antiipertensivi associando al calcio antagonista il losartan ed il minoxidil a basse dosi.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alfredo Caglioti

U.O. di Nefrologia-Dialisi

A.O. Policlinico Mater Domini

Università degli Studi "Magna Graecia"

Via T. Campanella

88100 Catanzaro

e-mail: alfredocaglioti@libero.it

---

## Bibliografia

1. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 249-52.
2. London G.M. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: (Suppl 1): S29-36.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
4. Cheig J.S. Mechanism of refractory hypertension in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 340 A.
5. Cirit M, Akcicek F, Terzioglu E, et al. 'Paradoxical' rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1417-20.
6. Vito M. Campese and Adina Tanasescu. Hypertension in dialysis patients. Cap. 16, 227-256. In: *Principles and Practice of Dialysis*. Third Edition William L. Henric, M.D. Editor 2004.