



# Tecnica di dialisi senza eparina mediante emodiluizione

R. Cavagna

*Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Belluno*

**I**n emodialisi il contatto del sangue con i materiali sintetici di cui è formato il circuito extracorporeo porta alla aggregazione piastrinica e alla deposizione di un film proteico (proteinato di superficie) sulla membrana dialitica, prevalentemente costituito da fibrinogeno. Questo induce l'attivazione del fattore XII di Hagemann con successivo innesco della via intrinseca della coagulazione.

Per prevenire fenomeni trombotici nel filtro normalmente si usa eparina, che inibendo la trasformazione della protrombina in trombina e la reazione fra trombina e fibrinogeno per formare fibrina, rende il sangue incoagulabile. Nella maggior parte dei casi l'uso di eparina non comporta inconvenienti, ma nei pazienti con emorragia in atto o a rischio emorragico, può causare gravi complicanze.

In questi casi l'emodialisi deve essere effettuata con tecniche che non determinino alterazioni dell'emostasi nel circolo sistemico, ma nello stesso tempo impediscono la coagulazione del sangue nel circuito dialitico extracorporeo.

A questo scopo sono state utilizzate diverse tecniche: fra le più note la "eparinizzazione regionale" (1), che però è stata da tempo abbandonata per la difficoltà di ottenere un perfetto bilancio fra l'eparina ed il solfato di protamina con conseguente rischio di rebound emorra-

gico, e la "eparinizzazione a basso dosaggio", introdotta da Schwartz e Port nel 1978 (2) che, seppur impiegando dosi ridotte di anticoagulante, determina comunque un allungamento dei tempi di coagulazione nel circolo sistemico, per cui in particolari condizioni cliniche espone a rischio di emorragia.

Sono state inoltre proposte tecniche basate sull'uso di sostanze anticoagulanti diverse dall'eparina: nel 1983 Pinnick et al (3) proposero l'anticoagulazione regionale mediante citrato di sodio, Crow et al (4) nel 1986 l'uso di prostacicline (Pgl<sub>2</sub>); recentemente è stato proposto anche il defibrotide (5). Tuttavia nessuna di queste tecniche ha avuto vasto impiego clinico per le complicanze o gli effetti collaterali che comporta.

In alternativa alla anticoagulazione farmacologica Bouayed et al (6) proposero nel 1979 la dialisi senza eparina mediante lavaggi periodici del filtro con boli di soluzione fisiologica, infusi ogni 12'-15', previo clampaggio della linea arteriosa. Questo è in grado di limitare l'aggregazione piastrinica e di rimuovere dalla membrana dialitica il proteinato di superficie, prevenendo la formazione di trombi nel circuito extracorporeo senza interferire con l'emostasi del paziente.

Si tratta di una metodica semplice e di facile attuazione, che tuttavia comporta una percentuale di coagulazione completa o parziale del filtro del 7-20% (7).

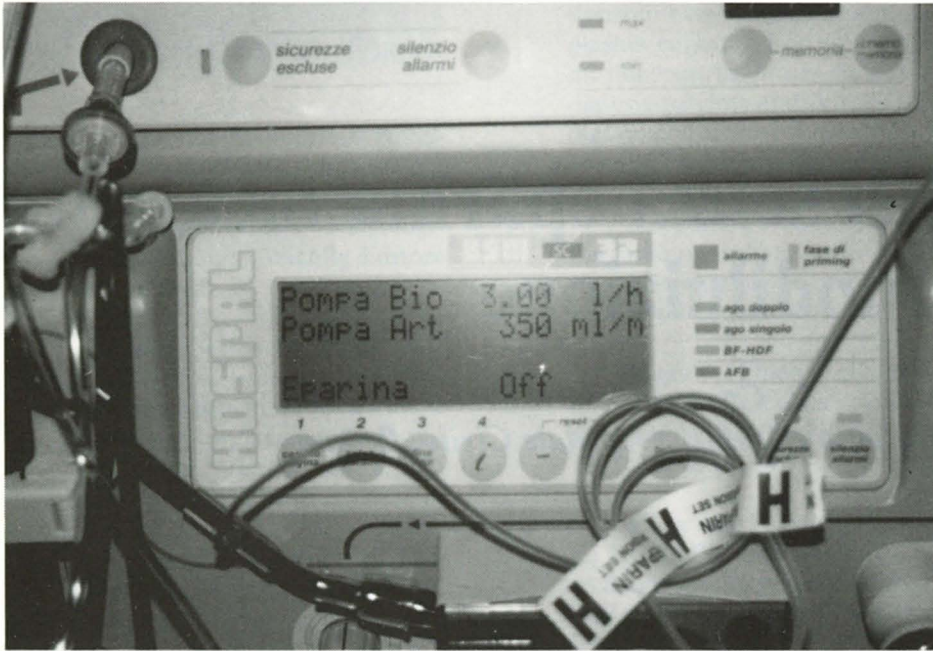
Basandoci sul principio che diluendo i fattori pro-coagulanti si allungano i tempi di coagulazione e che la prediluizione del sangue (di almeno il 10% del flusso ematico) ostacola la deposizione del proteinato di superficie, come dimostrato dai lavori di Tarchini et al (8), abbiamo sviluppato una tecnica di dialisi senza eparina in cui l'anticoagulazione viene conseguita mediante l'emodiluizione.

## *Tecnica*

Questa tecnica richiede un monitor per emodialisi dotato del controllo automatico dell'ultrafiltrazione, un filtro con membrana ad elevata permeabilità idraulica e sacche di liquido per emofiltrazione (HF).

Prima dell'inizio della seduta dialitica il filtro viene lavato con 1 lt di soluzione fisiologica eparinata (5000 U/L); questa soluzione viene quindi fatta defluire e sostituita con soluzione fisiologica priva di anticoagulante. Il deflussore della sacca di soluzione per HF viene collegato alla linea arteriosa del circuito ematico prima dell'entrata del sangue nel filtro, secondo la metodica della pre-diluizione.

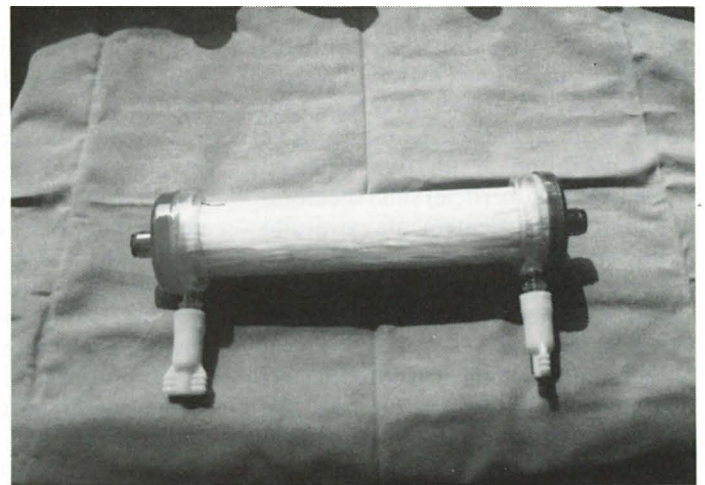
La dialisi viene condotta con flusso ematico (Q<sub>B</sub>) uguale o superiore a 350ml/min e con un flusso di infusato



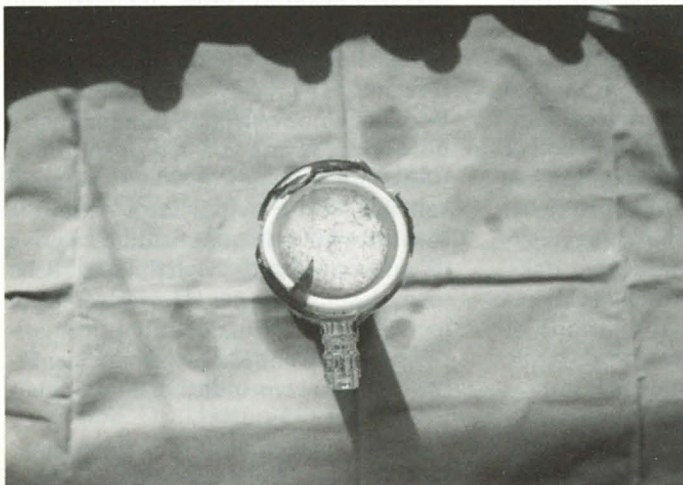
**Fig. 1** - Sul display del monitor sono riportati i parametri operativi:  $Q_B = 350$  ml/min. Infusato = 3 L/h, non eparina.



**Fig. 2** - Filtro in polisulfone da 1.0 m<sup>2</sup> dopo 3 ore di dialisi senza eparina con prediluizione.



**Fig. 3**



**Fig. 4** - Versante venoso del filtro con diverse fibre trombizzate.



**Fig. 5** - Fibre capillari dopo 3 ore di dialisi senza eparina con emodiluizione.

uguale o maggiore di 50 ml/min ( $\geq 3$  L/h), senza alcuna somministrazione di anticoagulante, né lavaggi periodici del filtro (Fig. 1). Alla fine del trattamento (in genere 3h) la soluzione per HF viene sostituita con soluzione fisiologica o glucosata per la reinfusione ematica.

L'infusione continua di liquido determina, all'interno del filtro, la diluizione dei fattori della coagulazione, i cui livelli plasmatici si riducono significativamente. Infatti il fibrinogeno si riduce mediamente del 128.9%, il fattore VII del 65.7% e il fattore VIII del 50.9%. Questa marcata diminuzione dei valori dei fattori pro-coagulanti determina un significativo allungamento dei tempi di coagulazione: il PT aumenta mediamente di 8.69" ed il PTT di 38.48", che corrisponde circa al raddoppio dei tempi normali. Poiché si ritiene che la dose di eparina adeguata per ottenere l'anticoagulazione sia quella che determina un allungamento del PTT di 1.5 - 2 volte, si deduce che con la prediluizione è possibile ottenere una anticoagulazione pari a quella che si ha con un dosaggio ottimale di eparina, impedendo la coagulazione del filtro (Fig. 2). L'elevata permeabilità idraulica della membrana dialitica consente di rimuovere completamente per UF il volume di soluzione infusa, cosicché all'uscita del filtro si ripristina la normale concentrazione ematica ed i fattori della coagulazione ritornano ai valori basali, con normalizzazione del PT e PTT.

Con questa tecnica non abbiamo osservato attivazione della fibrinolisi, mentre dopo il passaggio del sangue nel filtro abbiamo riscontrato lievi segni di attivazione piastrinica, espressa dall'aumento dei livelli plasmatici del PF4 e della Beta-TG, che tuttavia non sono più presenti nel circolo sistemico un'ora dopo il termine della seduta dialitica.

L'efficienza depurativa è garantita dalla stessa tecnica di dialisi, che comportando elevate clearances diffusive e convettive, consente di ottenere in ogni caso adeguati valori di Kt/V e di ID.

## Conclusioni

L'anticoagulazione mediante emodiluzione viene sistematicamente utilizzata presso il nostro Centro Dialisi dal maggio 1990 per tutti i pazienti con emorra-

gia in atto o a rischio emorragico.

Nella nostra casistica, comprendente 216 dialisi in 43 pazienti, si è avuta trombosi completa del filtro, tale da richiedere la sostituzione, nell'1% dei casi, mentre si è verificata ostruzione trombotica parziale ( $< 25\%$  delle fibre) nel 1.5 - 9.7% (Figg. 3-5). In nessun caso sono comparse complicanze emorragiche secondarie alla dialisi.

Nei pazienti a rischio emorragico, pertanto, è possibile effettuare dialisi senza eparina mediante la tecnica dell'emodiluzione, ottenendo una adeguata anticoagulazione all'interno del filtro senza interferire con l'emostasi del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Gordon La, Simon ER, Richard SV, Perkins HA. Studies in regional heparinization. *N Engl J Med* 1956; 255: 1063.
- 2 Schwartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: Regional versus low dose heparin. *Kidney Int* 1979; 16: 513.
- 3 Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983; 308: 258.
- 4 Crow JW, Dubrow R, Swartz R, Cato A, Flamenbaum W. Hemorrhage during hemodialysis: Flolan (epoprostenol prostacyclin) versus heparin. (Abst) International Conference on Prostaglandins. Florence, Italy, June 2-6, 1986.
- 5 Rossi R, Farma A, Minoretta C, et al. Il Defibrotide: un'alternativa all'eparina in emodialisi. *Giorn It Nefrol* 1988; 5: 125.
- 6 Bouayed F, Rottembourg J, Durande JP, et al. Successful regular hemodialysis session without any anticoagulant drug in patients with high bleeding risk. *Proc Eur Dial Transplant Forum* (Abst). 1979; 12.
- 7 Caruana RJ, Raja RM, Bush JV, et al. Heparin free dialysis: Comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int* 1987; 31: 1351.
- 8 Tarchini R, Botti PL, Baroni C. Interazione tra sangue e fibra cava in polisulfone nell'emofiltrazione ad alti flussi: osservazioni in microscopia elettronica a scansione. In: *l'emodiafiltrazione e i trattamenti ad alti flussi*. Milano: Wichtig Editore 1989; 149.