

# Sistemi anticoagulanti in circolazione extracorporea

M. Nordio, P. Marchini, E. Saporiti

*Divisione di Nefrologia e Dialisi,  
Ospedale Civile - Venezia*

**L**a necessità di anticoagulare il paziente durante il trattamento dialitico extracorporeo è dovuta alla presenza concomitante di tre fenomeni:

- il contatto del sangue con una superficie estranea che scatena una reazione di vari sistemi (complemento, leucociti) dai quali possono iniziare fenomeni procoagulativi (1, 2);
- l'attivazione della via intrinseca della coagulazione;
- l'adesione piastrinica.

Queste tre reazioni, ovviamente, non sono separate tra loro, ma interagiscono potenziandosi a vicenda (3).

Considerando sempre prioritario il ruolo della bioincompatibilità delle linee e delle membrane per dialisi nel determinare la reazione coagulativa, altri fattori quali geometria del dializzatore, velocità e uniformità del flusso ematico, composizione del liquido di dialisi, pressio-

ne transmembrana, oltre naturalmente ad ematocrito, numero e attività delle piastrine del paziente, concorrono a modulare la trombogenicità del circuito extracorporeo.

## Classificazione

Dai concetti espressi nell'introduzione si può ricavare un tentativo di classificazione fisiopatologica dei

**TAB. I**

Classificazione dei sistemi di anticoagulazione in dialisi

- 1) Antagonismo alla reazione sangue-membrana:
  - dialisi senza eparina
  - dialisi con membrane particolari (EVAL)
- 2) Antagonismo all'attivazione della via intrinseca della coagulazione:
  - dialisi con eparina
    - eparinizzazione standard
    - dialisi con basse dosi di eparina
    - dialisi con eparina a basso peso molecolare
    - eparinizzazione regionale con protamina
  - dialisi con citrato
- 3) Antagonismo alla reazione piastrinica:
  - dialisi con prostaciclina
  - dialisi con CG4203
- 4) Antagonismo a più reazioni:
  - dialisi con defibrotide

sistemi di anticoagulazione usati in dialisi (Tab. I).

Evidentemente l'uso dell'eparina è ubiquitario per i trattamenti routinari, mentre gli altri tipi di anticoagulazione sono usati solo in particolari situazioni emorragiche o a rischio di sanguinamento.

Seguendo la classificazione proposta passeremo ad analizzare i vari sistemi di anticoagulazione.

### **Dialisi senza eparina**

Questo tipo di trattamento andrebbe meglio chiamato "dialisi senza anticoagulazione", infatti non prevede l'uso di anticoagulanti. La tecnica più recente (4) consiglia di utilizzare filtri a piastra che devono essere lavati prima dell'uso con un litro di fisiologica con 3.000 U di eparina per 10-15 min, poi eliminata con almeno un altro litro di fisiologica prima di iniziare la dialisi. Necessitano flussi ematici elevati, almeno 300 ml/min, la pressione sistolica del paziente deve rimanere sopra i 100 mmHg. Il filtro va lavato con 50-100 ml di fisiologica ogni 10-15 min. Vanno anche evitate trasfusioni intradialitiche.

È utile cambiare filtro e linee dopo due ore nel caso che il trattamento previsto superi le tre ore.

Ovviamente questa tecnica non è adatta a pazienti che necessitano di un'elevata ultrafiltrazione e che usano cateteri venosi centrali.

Questo metodo è comunque poco costoso e di facile realizzazione, anche se richiede la presenza costante di un infermiere.

### **Dialisi con membrana in etilvinilalcol**

La membrana che si usa con questo

tipo di dialisi è ottenuta dalla copolimerizzazione di monomeri di etilene, a caratteristica idrofobica, e di monomeri di vinil-alcool, a caratteristica idrofilica. È possibile eseguire dialisi senza eparina per circa due ore o con eparina ridotta per un periodo superiore alle due ore. Il momento critico nell'uso di questa metodica è la preparazione delle linee che sono prive di pozzetto arterioso: bisogna evitare assolutamente il contatto sangue-aria (5).

Rispetto al metodo precedente la dialisi con filtro in EVAL ha il vantaggio di poter essere usata con pazienti che necessitano di grosse ultrafiltrazioni e che non riescono a sostenere elevati flussi ematici. Il costo è però in media più alto.

### **Dialisi con eparina**

L'eparina è l'anticoagulante usato dall'inizio della storia della dialisi ed è tuttora utilizzato nella quasi totalità dei pazienti.

L'eparina usata comunemente è un insieme di catene solfatate di mucopolisaccaridi anionici, glicosaminoglicani a carica negativa, con peso molecolare variabile tra i 2.500 e i 30.000 dalton e con una moda tra i 10.000 e i 15.000.

Il suo effetto anticoagulante si esplica sulla via intrinseca, agisce aumentando l'intensità di azione dell'antitrombina III (ATIII) legandosi ai gruppi lisinici. Il complesso eparina-ATIII inibisce preferenzialmente la trombina, ma ha un'azione inibitoria anche sui fattori XIIa, XIa, IXa e Xa. Una volta che si forma il complesso ATIII-trombina, l'eparina si dissocia. Oltre a questa attività principale, l'eparina inibisce direttamente la trombina e il fattore Xa per attrazione elettrostatica.

L'eparina non ha effetto inibitorio sull'interazione piastrine-superficie esterna, anzi, alle concentrazioni usate in emodialisi, essa può persino favorire l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP (6) e l'adesione delle piastrine ad una superficie estranea. Da questo punto di vista l'eparina non può essere considerata l'anticoagulante ideale per l'uso extracorporeo. Anche durante un'eparinizzazione adeguata si può avere la formazione di un trombo sulla membrana del dializzatore (7).

Normalmente il paziente durante la dialisi passa da uno stato di sotto-anticoagulazione ad uno stato di iper-anticoagulazione con rischio di sanguinamento. È stato pertanto proposto un "profilo eparinico" usando una serie di tempi di coagulazione attivata su sangue intero (WBACT) (8, 9).

Malgrado quest'ultima possibilità tecnica nello stesso paziente si nota una grande variabilità nella richiesta di eparina. Questo può dipendere dalla variabilità nella composizione dell'eparina in commercio, ma soprattutto dalle variazioni nello stato del paziente. Ad esempio con il perdurare della dialisi extracorporea aumentano i livelli del fattore piastrinico 4 (PF4) che ha attività neutralizzante l'eparina (HNA) (10).

Diversi livelli di ematocrito determinano variazioni nel fabbisogno eparinico; tale effetto è di fondamentale importanza soprattutto attualmente visto l'uso estremamente diffuso dell'eritropoietina (11).

Ovviamente diverse membrane richiedono una diversa eparinizzazione, secondo la minore o maggiore attivazione del complemento e il tipo di proteine che aderiscono alla superficie. In base a

queste considerazioni, ogni mese deve essere rivisto il profilo eparinico, naturalmente oltre a questa prescrizione routinaria, esso deve essere riconsiderato ogni qual volta si notino tendenze verso la coagulazione o l'emorragia, si abbia un cambiamento significativo dell'ematocrito o si modifichi il filtro al paziente.

Se si verificano episodi di coagulazione malgrado una eparinizzazione apparentemente adeguata, dovrebbero essere studiati i livelli plasmatici di HNA e di ATIII ed, eventualmente, iniziata una terapia con antiaggreganti.

L'eparina può essere somministrata a dosi refratte ogni 1-2 ore oppure in infusione continua dopo un bolo iniziale. Il secondo metodo sembra migliore perché evita di provocare picchi di anticoagulazione e successive cadute in sottoanticoagulazione; se non si dispone di una pompa per infusione continua, probabilmente conviene somministrare piccoli boli ogni mezz'ora.

L'eparina, pur non essendo il metodo di anticoagulazione ideale in dialisi, presenta indubbi vantaggi: è facilmente monitorizzabile, quindi è possibile rimediare prontamente ad eccessi o difetti nel dosaggio, agisce subito dopo la somministrazione, esaurisce il suo effetto in poche ore, è disponibile un antagonista specifico (la protamina), infine è poco costosa. Proprio per tali considerazioni si può spiegare la fortuna di questa tecnica di anticoagulazione e il fatto che i metodi alternativi trovino la loro indicazione solo in particolari situazioni a rischio di sanguinamento. Sempre usando l'eparina sono stati proposti opportuni accorgimenti utili anche in quest'ultima circostanza.

### **Dialisi con basse dosi di eparina**

Con questa tecnica si riduce il dosaggio del 50% rispetto alle dosi abituali. Il circuito extracorporeo viene lavato con fisiologica e 1.000 U di eparina sono aggiunte 2 minuti prima del lavaggio.

In seguito l'eparina viene infusa in modo costante e sospesa 30 minuti prima della fine della dialisi. Riducendo il dosaggio di eparina nel modo proposto si riesce a condurre una dialisi di 4 ore con meno di 4.000 U di eparina. È utile usare membrane di acetato di cellulosa invece che di cuprophan. Il WBACT va mantenuto intorno ai 200 sec, un frequente monitoraggio di questo parametro è molto utile per aggiustare la velocità di infusione, se necessario (12).

### **Dialisi con eparina a basso peso molecolare**

L'eparina a basso peso molecolare (2.500 dalton) presenta una maggiore affinità verso il fattore Xa rispetto all'eparina normale. Non viene completamente bloccata la formazione di fibrina. Sono sufficienti una singola dose di priming di 300 U/kg in emodialisi e 450 U/kg in emofiltrazione (13).

### **Dialisi in eparinizzazione regionale con protamina**

L'eparina viene neutralizzata con il suo antidoto, il solfato di protamina. Si infonde eparina in soluzione di 200 U per ogni ml di fisiologica nella linea arteriosa, contemporaneamente si infonde il solfato di protamina alla concentrazione di 2 mg per ogni ml di fisiologica nella

linea venosa. All'inizio si dà una dose di carico di eparina minima, il 50% di quella usuale, oppure 500 U oltre la dose di priming. Come comincia la dialisi si accendono le due pompe alla stessa velocità, che poi viene aggiustata riducendo quella di eparina (preferibilmente) o aumentando quella di protamina in modo da mantenere il WBACT tra gli 80 e i 100 sec nel paziente e tra i 200 e i 250 sec nel circuito extracorporeo.

È descritto un rebound eparinico che si verifica 2-4 ore dopo dialisi e che dura fino a 10 ore, dovuto alla rottura del complesso eparina-protamina da parte del sistema reticolo-endoteliale e al rientro dell'anticoagulante in circolo. Si può ovviare a questo inconveniente somministrando 50 mg di solfato di protamina 3 ore dopo la fine della dialisi (14).

### **Dialisi con citrato**

Questo metodo usa il citrato come chelante del calcio per prevenire l'attivazione della cascata coagulativa nel circuito extracorporeo e restituisce il calcio subito prima del rientro del sangue nel paziente in modo da prevenire l'ipocalcemia.

Sono stati proposti vari metodi, uno (15) prevede l'infusione di citrato trisodico 102 mM/L nella linea arteriosa ad una velocità iniziale di 250 ml/ora. La velocità di infusione viene aggiustata fino ad ottenere un WBACT di 200-250 sec o un tempo di coagulazione di 20-25 min nel circuito extracorporeo. Bisogna usare un liquido di dialisi privo di calcio. Dopo il filtro il calcio viene rimpiazzato con l'infusione di CaCl al 5% alla velocità di 0.5 ml/min (7 mg/min)

nella linea venosa. Un altro metodo (12) è stato proposto da Ward ed è molto simile.

Le complicazioni dell'anticoagulazione regionale con citrato sono l'ipocalcemia, la tossicità da citrato (nausea, parestesie, crampi muscolari, tetania e ipotensione) e alcalosi metabolica.

La difficoltà di questo metodo consiste nel dosare in modo ottimale le due infusioni, malgrado ciò alcuni Autori sostengono che è un'alternativa valida all'eparina nei pazienti a rischio (16).

### Dialisi con prostaciclina

La prostaciclina inibisce l'attivazione e l'aggregazione piastrinica senza interferire sul sistema della coagulazione. Può essere usata allo scopo di ridurre la dose di eparina (17) con un'infusione di 9 ng/kg/min, probabilmente prevenendo il rilascio di PF4 dalle piastrine. Un'altra possibilità è quella di usarla come unico agente anticoagulante alla dose di 423 ng/kg, cominciando l'infusione 10 min prima dell'inizio della dialisi e poi continuando nella linea arteriosa aggiustando il dosaggio in modo da evitare ipotensioni (18, 19). È d'obbligo evitare l'uso dell'acetato come tampone durante la dialisi.

Poiché la prostaciclina è instabile e deve essere somministrata in soluzione alcalina, si è provato a sostituirla con il suo analogo stabile, il CG4203 (20), infuso alla dose di 25 mg/kg/min associato a basse dosi di eparina (500 U in bolo iniziale e 200 U/ora in infusione continua). Si sono notati minori effetti collaterali, ridotti a rare vampate di calore.

### Dialisi con defibrotide

Il defibrotide non ha attività propriamente anticoagulante, ma possiede un'azione profibrinolitica, antitrombotica e trombolitica. È stato proposto il suo uso in dialisi da solo (200 mg nella linea arteriosa all'inizio del trattamento e 200 mg dopo 90-120 min in bolo), oppure con l'aggiunta di piccole dosi di eparina (2.000 U). Il circuito extracorporeo va lavato con 2 L di fisiologica eparinata con 5.000 U che dovrà essere completamente eliminata prima della connessione del paziente.

### Conclusione

Attualmente vi sono varie possibilità per sostituire l'eparina nei pazienti a rischio emorragico che necessitano di dialisi extracorporea. In futuro bisognerà cercare di trovare le indicazioni precise di ogni tecnica, in modo da personalizzare il sistema di anticoagulazione secondo lo specifico problema del paziente.

### Bibliografia

1. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 296: 769.
2. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow DF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 89.
3. Benis J, Rigney J, Sosin A, Deane N. Enhanced platelet aggregation in chronic renal failure patients receiving haemodialysis treatment. *ASAIO*, 1977; 23: 48.
4. Schwab SJ, Onorato JJ, Sharar LR, Dennis PA. Hemodialysis without anticoagulation: one year prospective trial in hospitalized patients at risk of bleeding. *Am J Med* 1987; 83: 405.
5. Naito H, Miyazaki T, Obata S, et al. Analytical study of protein deposits on the inner surface of EVAL, hollow fiber membrane in non-anticoagulant haemodialysis (NAHD). *Jap J Artif Organs*, 12: 2; 642.
6. Thomson C, Forbes CD, Prentice CR. The potentiation of platelet aggregation by heparin *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sci Mod Med*, 1973; 45: 485.
7. Lindsay RM, Ferguson D, Prentice CRM, Burton JA, McNicol GP. Reduction of thrombus formation on dialyzer membranes by aspirin and RA233. *Lancet* 1972; 2: 1287.
8. Gotch FA, Keen ML. Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk he-

- modialysis. *Trans ASAIO* 1977; 23: 168.
9. Farrell PC, Ward RA, Schindhelm K, Gotch FA. Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 164.
  10. Rucinski B, Niewiarowski J, Jones P, Walz DA, Budzynski AZ. Antiheparin proteins secreted by human platelets: purification, characterization and radioimmunoassay. *Blood* 1979; 53: 47.
  11. Winearls GG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cater PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175.
  12. Lindsay R, Smith AM. Replacement of renal function by dialysis: practical use of anticoagulant: 3rd ed. Dordrecht: Maher JF, 1989.
  13. Renand H, Mariniere P, Dieval J, et al. Low molecular weight heparin in haemodialysis and haemofiltration. Comparison with unfractionated heparin. *Proceedings EDTA-ERA*, 1984; 21: 276-80.
  14. Schwartz RA, Port FK. Preventing hemorrhagic in high risk hemodialysis; regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979; 10: 513.
  15. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diderich AM. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Eng J Med* 1983; 380: 258.
  16. Flanigan MJ, von Brecht J, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of HD: a controlled comparison of low dose citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 147.
  17. Turney JH, Fewell MR, Williams LC, Parsons V, Weston MJ. Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin regular dialysis therapy. *Lancet* 1980; 2: 219.
  18. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, Cocchetto DM, Crow JW, Tolkoﬀ-Rubin N. Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole anti-thrombotic agent. *N Engl J Med* 1981; 304: 934.
  19. Rylance PB, Gordge MP, Ireland H, Lane DA, Weston MJ. Haemodialysis with prostacyclin (Epoprostenol) alone. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1984; 21: 281.
  20. Maurin N, Ballmann M. Prevention of coagulation during hemodialysis by a combination of the stable prostacyclin analogue CG4203 and low-dose heparin. *Clin Nephrol* 1988; 30: 35.