

Filtri a piastra o filtri capillari?

P. Imperiali, E. Duranti, M. Sasdelli

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Arezzo

Caratteristiche generali di un filtro

Il filtro o dializzatore è il dispositivo dove avvengono gli scambi diffusivi e/o convettivi per la depurazione del sangue e per la sottrazione dell'acqua in eccesso. Suoi elementi fondamentali sono: **a)** la membrana dializzante con le caratteristiche funzionali che variano a seconda della sua composizione chimico-fisica; **b)** la struttura di supporto che ha il compito di sorreggere le membrane e permettere gli scambi sangue-dializzato. In base all'assemblaggio dei due elementi si distinguono filtri a flussi laminari o "a piastra" e filtri a flussi capillari o a "fibre capillari". Tali differenze strutturali che fino a qualche anno fa soddisfacevano esigenze cliniche specifiche non trovano attualmente una reale indicazione. I progressi tecnologici hanno infatti modificato notevolmente le caratteristiche dei due tipi di dializzatori per cui peculiarità che nei primi tempi erano proprie dei filtri a fibre cave ora lo sono anche dei "plate" e viceversa, tanto che ci stiamo avvicinando sempre più alla realizzazione del filtro ideale.

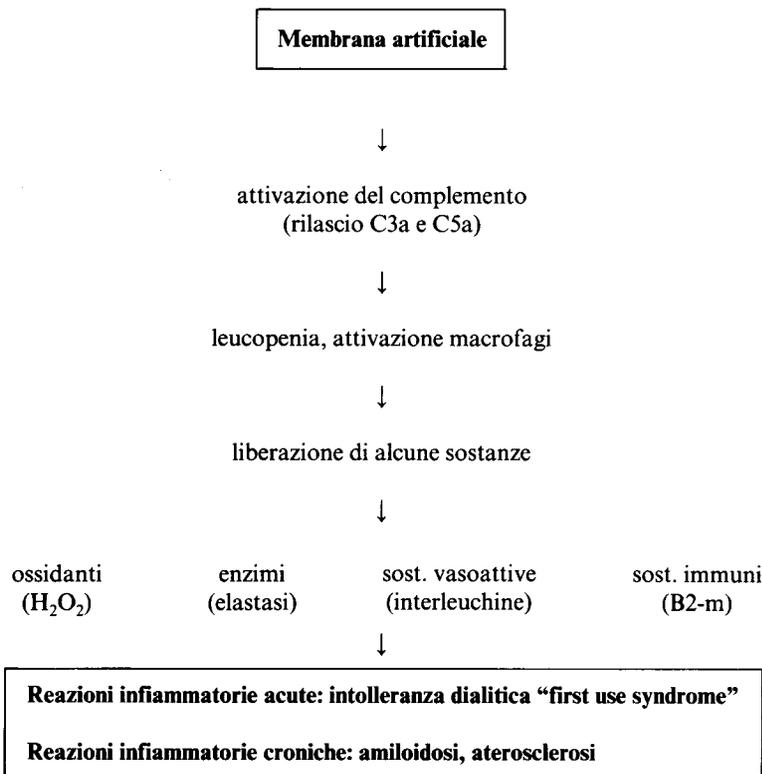
Il filtro ideale (Tab. I) dovrebbe essere un ottimo scambiatore di soluti con una buona rimozione dei soluti di basso peso molecolare in diffusione e dei soluti di peso molecolare medio-alti in convezione. Dovrebbe, inoltre, consentire una adeguata ultrafiltrazione, entro i valori di pressione di transmembrana applicati di routine. All'interno del dializzatore, il sangue e il liquido di dialisi dovrebbero incontrare una bassa resistenza e una buona distribuzione nei rispettivi comparti, in questo caso la geometria del dializzatore è fondamentale. Il volume di priming (quantità di sangue presente nel comparto ematico durante la dialisi) dovrebbe essere ridotto al minimo; anche in questo caso incide in buona parte la geometria del dializzatore. Una prima risposta a tali requisiti è

stata già data con la miniaturizzazione del dializzatore che permette una riduzione notevole della quantità di sangue extracorporeo. Gli aspetti che comunque sono ancora suscettibili di grandi progressi riguardano le caratteristiche costruttive per un miglioramento della geometria dei flussi del sangue e del liquido di dialisi: riduzione al minimo degli spazi morti e dei canali preferenziali di scorrimento dei fluidi, rapporto ottimale tra volumi di riempimento e superficie del filtro, assenza di resistenza meccanica al movimento del sangue. Oltre all'ultrafiltrazione, permeabilità, cut-off, la membrana dializzante dovrebbe soddisfare un requisito molto importante quale quello della biocompatibilità (Tab. II). In merito a questo aspetto un costante lavoro di ricerca, sotto la

TAB. I - CARATTERISTICHE IDEALI DI UN DIALIZZATORE

-
- Atossicità, apirogenicità, biocompatibilità
 - Clearance adeguate per soluti di differente P.M.
 - Ultrafiltrazione flessibile
 - Basso priming
 - Minimo residuo ematico
 - Basse resistenze nei comparti ematico e liquido di dialisi
 - Costi contenuti
-

TAB. II - MECCANISMI PATOGENETICI DELLA BIOINCOMPATIBILITÀ E DELLA INTOLLERANZA DIALITICA



spinta delle esigenze cliniche dei pazienti, ha reso disponibili materiali sempre migliori e più efficienti. Un notevole progresso è stato raggiunto soprattutto con la produzione di numerose membrane alternative al cuprophane che possiedono migliori caratteristiche di biocompatibilità, e che sono in grado di depurare le medie molecole sfruttando il meccanismo convettivo (Tab. III).

Altri problemi che in passato non avevano ricevuto una attenzione particolare, e che sono diventati di attualità, riguardano la tossicità a breve e medio-termine delle numerose sostanze che entrano costantemente in contatto con il sangue dei pazienti, durante la dialisi, responsabili anche delle reazioni da intolleranza. A tale proposito va consi-

derato che il processo di sterilizzazione dei filtri e delle linee per dialisi, è attualmente effettuato per il 90% con miscele a base di ossido di etilene, che notoriamente possono causare reazioni da intolleranza so-

prattutto all'inizio della seduta dialitica. Per ovviare a tali complicanze alcune ditte stanno usando i raggi gamma ed il vapore, che però incidono su una maggiorazione dei costi di produzione, con vantaggi non sempre dimostrabili. Sarebbe pertanto auspicabile lo studio di nuovi sistemi di sterilizzazione che abbiano il minimo impatto clinico e siano di costo contenuto.

Un altro problema è costituito dalla backfiltration, processo fisico che comporta il ritorno nel sangue del dialisato, con tutte le sostanze tossiche e inquinanti (tossine batteriche, corpi batterici ecc.) presenti all'interno di un liquido che non è completamente sterile (Fig. 1).

Infine un aspetto da non trascurare, dovrebbero essere i costi dei materiali e del loro assemblaggio, che indipendentemente dalla qualità del prodotto possono influire negativamente sulla sua diffusione anche considerando le difficoltà finanziarie della sanità pubblica.

Parametri funzionali

La clearance è il parametro utilizzato per la valutazione dell'efficienza depurativa del sistema: esprime il rapporto tra la quantità di

TAB. III - MEMBRANE DIALITICHE REPERIBILI IN COMMERCIO

	Materiale	Produttore
Cellulosiche	Cuprophane	Enka
	Acetato cellulosa	Cordis
	Cuprammonio	Terumo, Asahi
Sintetiche ad alto flusso	Poliacrilonitrile	Asahi
	Acrilonitrile	Hospal
	Polisulfone	Fresenius, Amicon
	Polimetilmetacrilato	Toray
	Poliamide	Gambro
Sintetiche a basso flusso	Polisulfone	Fresenius
	Polietilenvinilalcol	Kuraray
	Policarbonato	Gambro

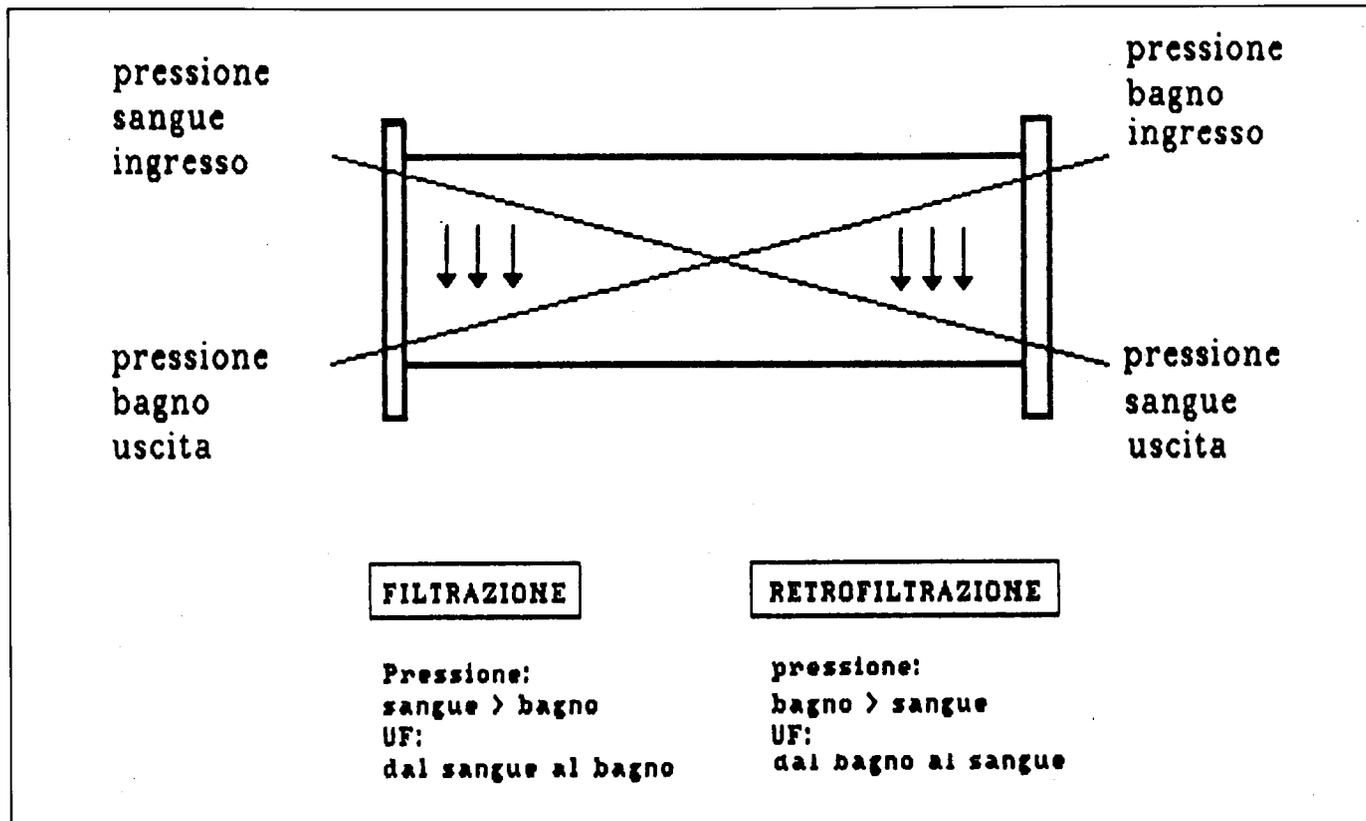


Fig. 1 - Meccanismo della retrofiltrazione: nella parte distale o venosa del filtro la pressione del bagno di dialisi può superare la pressione del sangue con ritorno di dialisato nel circolo ematico.

soluto estratto e la sua concentrazione plasmatica (Tab. IV). Dato che i valori riportati dalle Aziende sono ottenuti utilizzando soluzioni acquose che non subiscono l'interferenza delle proteine plasmatiche,

come avviene *in vivo*, i dati dichiarati sono sempre sovrastimati. Alla sovrastima del potere depurativo del filtro contribuisce anche l'impossibilità di operare in condizioni di assenza di ultrafiltrazione: infatti,

anche se di fatto l'ultrafiltrato è assente, in realtà, all'interno del filtro siamo in presenza di filtrazione prossimale e di backfiltration distale che pur annullandosi a vicenda interferiscono sull'efficienza del dializzatore. Pertanto è fondamentale verificare con l'uso clinico l'efficienza del dializzatore, tenendo conto solo indicativamente delle caratteristiche dichiarate dal costruttore. Va inoltre considerato che le curve delle clearance diffusive mostrano un aumento con il crescere del flusso ematico sino ad un plateau dopo il quale, per ulteriori aumenti di flusso, non si ha un aumento di efficienza, pertanto per dialisi convenzionali che impiegano filtri standard è inutile l'utilizzo di flussi ematici superiori ai 300-350 ml/minuto (Fig. 2).

TAB. IV - FORMULA PER LA VALUTAZIONE *IN VIVO* DELLA CLEARANCE DI UN FILTRO

$$\text{Clearance} = \frac{Q_{bi} (C_{bi} - C_{bo})}{C_{bi}} + \frac{Q_f * C_{bo}}{C_{bi}}$$

1
componente
diffusiva

2
componente
convettiva

- 1) utilizzata nella dialisi standard
- 2) utilizzata nelle dialisi ad alto flusso

Q_b = flusso sange (ml/min); C_b = concentrazione plasmatica (mg/ml); Q_f = ultrafiltrato (ml/min); i = ingresso; o = uscita

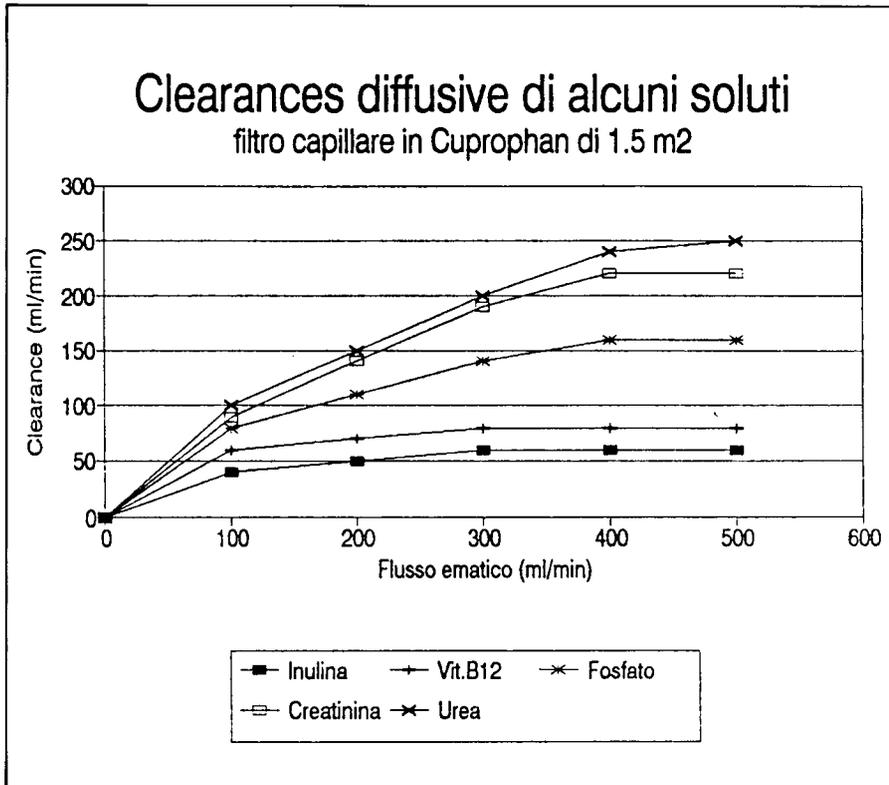


Fig. 2 - Comportamento delle clearance con i filtri per dialisi standard.

l'ultrafiltrazione o capacità convettiva si identifica con la clearance ed esprime la capacità depurativa del filtro. Tale concetto è parzialmente valido per l'emodiafiltrazione dato che è nota l'interferenza fra la diffusione e la convezione: nella convezione il soluto tende ad accumularsi in prossimità della membrana e questo ostacola la diffusione; d'altra parte la diffusione riduce la rimozione convettiva del soluto.

Struttura a piastre parallele

Il filtro a piastre è composto da diversi strati di membrana sovrapposti che separano il comparto ematico dal bagno di dialisi, dove i liquidi scorrono in controcorrente e da strutture di supporto, che conferiscono alla membrana stessa una maggiore rigidità (Fig. 4). Questi dializzatori sono stati i pri-

L'ultrafiltrazione (UF) dipende dalle pressioni di transmembrana (TMP) e varia con il tipo di membrana. Con il cuprophan, hemofan, acetato di cellulosa, polisulfone a basso flusso la UF ha un andamento lineare con la TMP, mentre con il polisulfone ad alto flusso, il poliaccrilonitrile e il poliammide, l'andamento è lineare fino a valori di TMP di 200-300 mmHg (valore a cui la UF raggiunge un plateau), dopo di che sono inutili incrementi ulteriori della TMP (Fig. 3). In questo caso l'UF viene ridotta nel tempo dalla formazione di uno strato proteico sulla membrana, per cui nell'impiego di dializzatori ad alta permeabilità è utile sfruttare al massimo l'efficienza del filtro nelle prime ore di dialisi.

In una dialisi tradizionale l'ultrafiltrazione si identifica con il calo ponderale mentre negli emofiltri

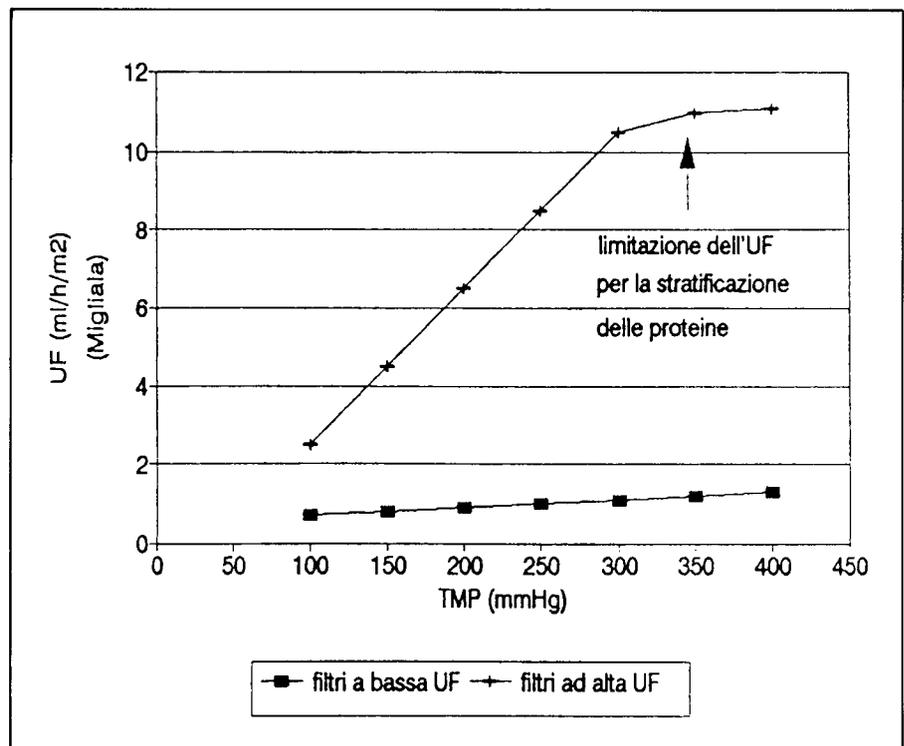


Fig. 3 - Comportamento dell'ultrafiltrazione con i filtri a bassa e ad alta permeabilità.

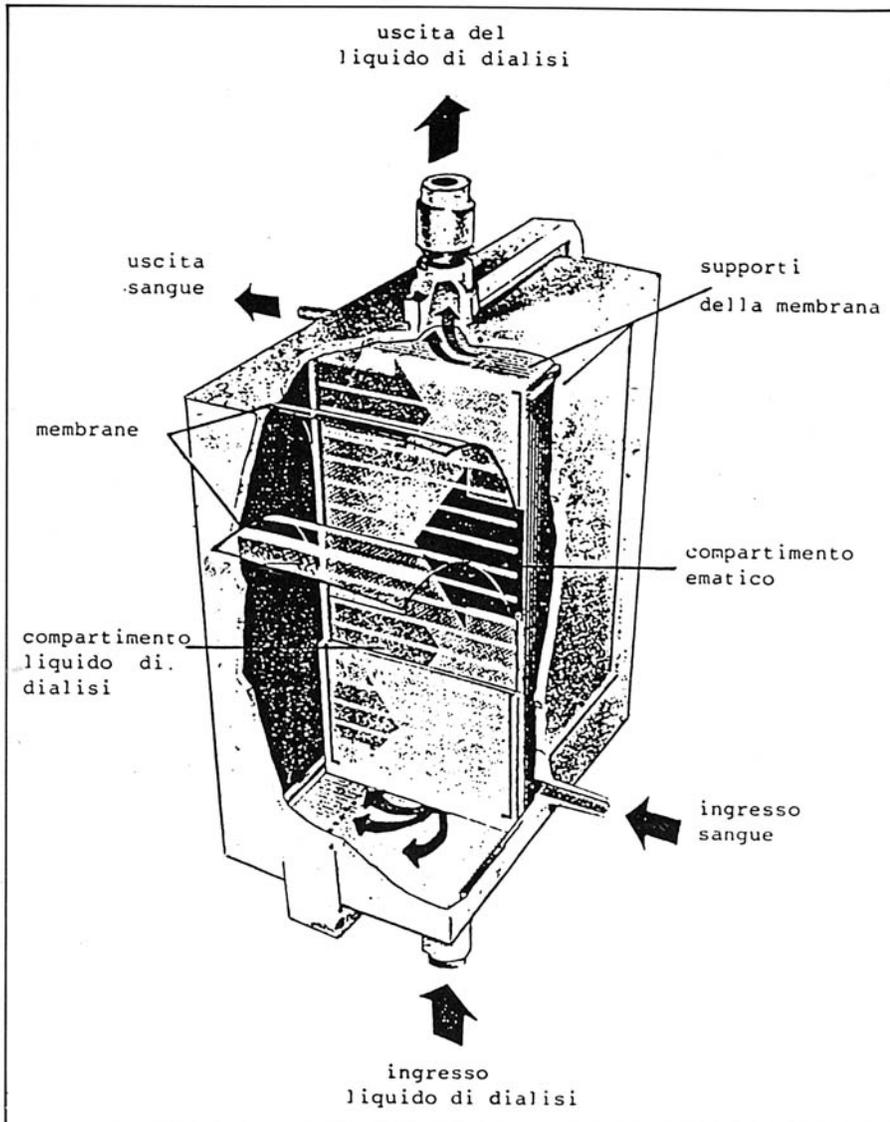


Fig. 4 - Rappresentazione schematica di un filtro a piastre.

mi ad essere utilizzati in clinica. Le piastre di Kill, e i dializzatori a rotolo presentavano numerosi e gravi problemi: un elevato volume ematico extracorporeo, tanto da imporre in alcuni casi di iniziare con il filtro pieno di sangue; inoltre si potevano creare canali preferenziali di scorrimento del sangue e del liquido di dialisi con zone di esclusione in alcuni punti della superficie di contatto e con la conseguente riduzione anche grave dell'efficienza depurativa.

I filtri a piastre attualmente in com-

mercio hanno quasi completamente risolto questi problemi. Infatti ogni due strati di membrana, all'interno dei quali scorre il sangue, sono presenti 2 supporti che sono dotati di elementi distanziatori che permettono di ottenere un flusso del liquido di dialisi su tutta la superficie disponibile (Fig. 5). Inoltre l'assemblaggio è autoportante senza uso di collanti, che insieme agli sterilizzanti, sono ritenuti i principali responsabili delle reazioni da intolleranza alla dialisi. L'ossido di etilene sebbene sia usato nella sterilizzazione di questo tipo di filtri viene facilmente rimosso con il lavaggio perché non interagisce e non viene trattenuto dal materiale plastico di supporto. Tali complicanze sono quindi molto rare rispetto ai filtri capillari di cui parleremo più avanti.

Per aumentare l'efficienza depurativa del dializzatore soprattutto nei confronti delle piccole molecole, e quindi per ottenere elevate superfici, è necessario sovrapporre più strati di membrana che di conseguenza aumentano il priming ematico.

A parità di superficie e di permeabilità di membrana, il dializzatore a

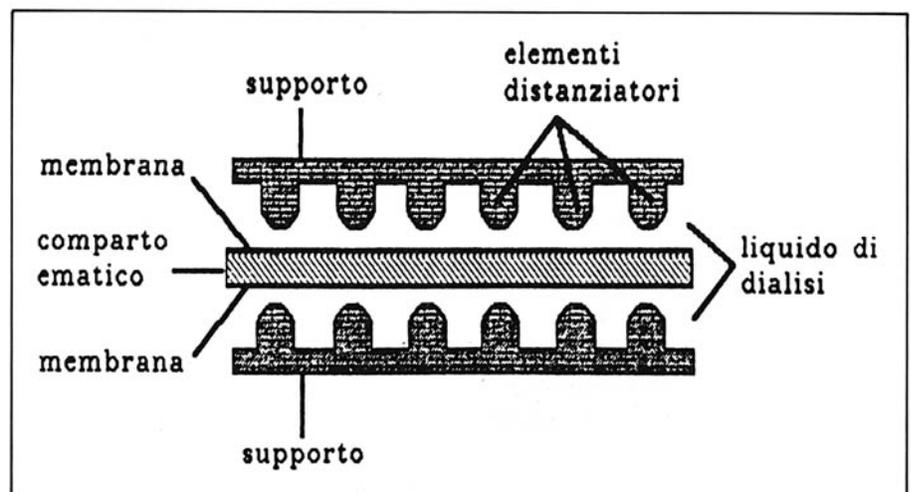


Fig. 5 - Particolare di un filtro a piastre parallele.

piastre ha una bassa resistenza idraulica e permette una migliore e più sensibile ultrafiltrazione. Occorrono infatti pressioni arteriose contenute per la perfusione del dializzatore dato che la pressione sia del sangue che del liquido di dialisi, si mantiene pressoché costante lungo tutto il filtro. Nella pratica clinica non c'è dunque la necessità di utilizzare elevate TMP per incrementare il valore medio di UF. Va anche tenuto presente che aumentando le pressioni di transmembrana al di fuori dei range utilizzati di routine si ha un notevole aumento della quantità di sangue contenuta nel filtro (priming dinamico) con le possibili complicanze cliniche (ipotensione, shock ecc) legate ad una maggiore sottrazione di sangue.

Una struttura a piastre riduce enormemente il fenomeno della back-filtration (Fig. 1), soprattutto perché, quando la pressione del dialisato aumenta, i foglietti di membrana si avvicinano e all'interno di essi, cioè nel comparto ematico, la pressione aumenta mantenendosi quindi sempre superiore a quella del dialisato (Fig.6).

Le richieste di eparina nei filtri a piastre sono generalmente più basse rispetto ai filtri capillari ma in alcuni casi turbolenze del flusso ematico possono portare ad una parziale coagulazione, per cui può essere necessario un maggiore uso di eparina soprattutto nel caso di pazienti con ematocriti elevati. Dato che la geometria "plate" penalizza la restituzione del sangue perché si possono formare facilmente zone di ristagno e zone di turbolenza a cui contribuisce anche l'influenza della viscosità ematica è importante eseguire un accurato lavaggio del filtro (di solito in 2 tempi) per la reinfusione del sangue a fine dialisi. Tale manovra, se male eseguita, potrebbe determinare una perdita

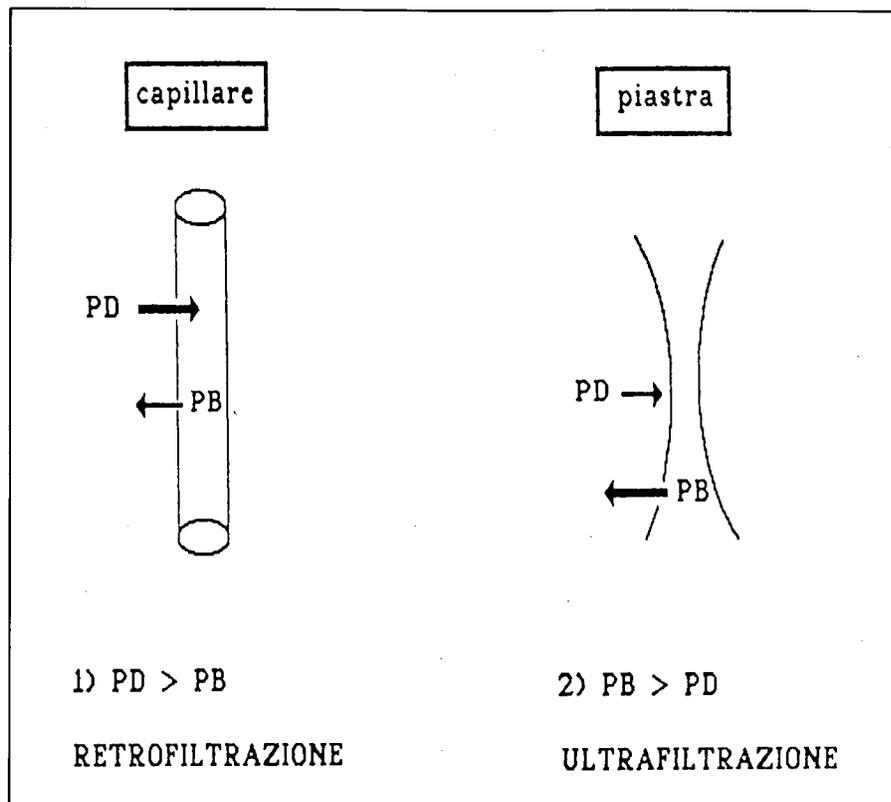


Fig. 6 - Quando aumenta la pressione del dialisato (PD): 1) nel capillare la pressione del sangue (PB) non si modifica e quindi il dialisato tende a retrofiltrare; 2) nella piastra le membrane vengono schiacciate, la PB aumenta controbilanciando la PD per cui non si ha retrofiltrazione.

di sangue costante che può provocare una anemia dei pazienti a lungo termine. È importante anche un accurato degassaggio del filtro: le microbolle presenti nel dializzatore possono unirsi e formare macrobolle di difficile rimozione, con effetti negativi sulla performance depurativa. La preparazione del filtro deve essere eseguita inizialmente con il lavaggio esterno delle membrane mediante il bagno di dialisi e, in un secondo tempo, con il lavaggio del comparto ematico con la fisiologica eparinata.

Nel corso degli ultimi anni i filtri a piastra hanno subito un rallentamento produttivo a favore di quelli capillari in quanto il costo di produzione della membrana a parità di superficie è maggiore, e l'assemblaggio è più costoso.

Strutture a fibre capillari

La struttura di base consiste in un corpo centrale costituito da un fascio di 7.000-15.000 fibre capillari le cui estremità sono ancorate da 2 testate di resina generalmente in poliuretano (Fig. 7). La chiusura del corpo e delle due estremità (porte ematiche) vengono realizzate con materiale trasparente (in genere policarbonato), facilmente assemblabile ed estremamente robusto. Attraverso le due porte ematiche si ha l'ingresso e l'uscita del sangue che scorre all'interno delle fibre. La loro geometria permette un flusso uniforme del sangue, con minime turbolenze, scarsi effetti meccanici sugli elementi cellulari, assenza di "zone morte", e minimo residuo ematico alla fine della se-

duta dialitica.

Il liquido di dialisi entra ed esce da due raccordi creati sul corpo centrale passando in controcorrente sul lato esterno dei capillari. La distribuzione del liquido di dialisi tra le fibre viene assicurata da un anello di "overflow", per evitare flussi preferenziali.

In questo tipo di dializzatori le prestazioni finali dipendono dalle caratteristiche costruttive: rapporto tra lunghezza e larghezza del filtro, rapporto tra volume di riempimento e superficie del filtro, rapporto tra numero di fibre e sezione del filtro. Un particolare costruttivo riguarda la sistemazione delle fibre capillari che possono essere a distribuzione libera o vincolata con una preventiva tessitura, che mantiene i capillari distanziati e migliora il contatto delle fibre con il liquido di dialisi. In genere si utilizza la distribuzione libera, che incide in modo minore nei costi di produzione e sembra dare risultati sovrapponibili nell'efficienza del dializzatore, da quando le ditte sono riuscite ad imprimere un'ondulazione ai capillari.

La fibra cava è caratterizzata dal suo diametro interno che si aggira sui 200 μ , mentre lo spessore della membrana varia a seconda del materiale che la compone e delle variazioni dimensionali che subisce per effetto del contatto con l'acqua e con il sangue. Le membrane cellulosiche come il Cuprophan sono idrofile, e subiscono un aumento del diametro interno ed esterno del 20%, mentre le fibre sintetiche che in genere sono idrofobiche non subiscono variazioni dimensionali. Tali caratteristiche delle membrane incidono sull'efficienza depurativa di tipo diffusivo e sulla biocompatibilità: le membrane idrofobiche respingendo le molecole d'acqua creano all'interno dei pori uno

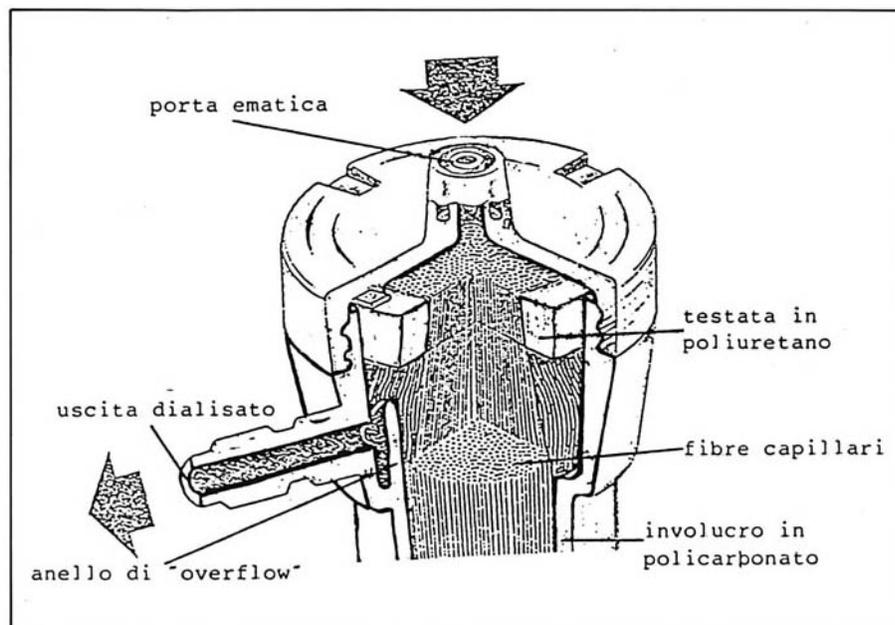


Fig. 7 - Rappresentazione schematica di un filtro a fibre capillari.

strato anidro che non è disponibile per la diffusione (effetto tunnel).

La resistenza interna, in un filtro capillare, è molto bassa, il priming è di modesta entità e non subisce variazioni significative ad un aumento di superficie o di TMP per la rigidità del sistema. Il volume di sangue contenuto nel filtro è compreso tra 50 e 120 ml, mentre nel lato dialisato sono contenuti 60-180 ml di liquido di dialisi.

Le clearance dei filtri capillari sono in genere più elevate rispetto ai "plate" per un più efficiente contatto sangue-dialisato e per la possibilità di aumentare la superficie depurativa totale senza incidere sulla quantità di sangue sottratto al paziente (priming).

L'ultrafiltrazione mostra una ridotta flessibilità e, per ultrafiltrazioni di una certa entità, è necessario aumentare notevolmente le pressioni di transmembrana. Il fenomeno della backfiltration (Fig. 1) per la rigidità della fibra cava è più frequente che nei filtri a piastra, soprattutto con l'utilizzo di membrane sintetiche ad elevatissima ul-

trafiltrazione. La retrofiltrazione si realizza perché la lunghezza della fibra cava facilita una caduta di pressione nel comparto ematico, e la maggiore pressione del liquido di dialisi comporta il passaggio di questo nel sangue, soprattutto nel lato venoso (Fig. 6). Il rischio di infondere endotossine e altre sostanze inquinanti è quindi aumentato per cui è possibile la comparsa di sintomi clinici acuti (febbre, cefalea, ipotensione) o cronici (immunodepressione, amiloidosi, ecc.).

Il residuo ematico nel filtro dipende, oltre che dall'accuratezza del lavaggio, dall'eparinizzazione che se male eseguita può determinare la coagulazione delle fibre capillari con riduzione dell'efficienza dialitica soprattutto nei pazienti con ematocriti elevati. La preparazione del dializzatore a fibre cave prevede l'iniziale lavaggio del comparto ematico con fisiologia eparinata e in secondo tempo il lavaggio con il bagno di dialisi. Tale preparazione deve essere eseguita scrupolosamente per il degassaggio del filtro

ma soprattutto per eliminare le numerose sostanze (collanti, glicerolo, ossido di etilene ecc.) presenti all'interno delle fibre cave e trattate dalla struttura spugnosa delle 2 testate in poliuretano. Va tenuto conto che le reazioni di intolleranza a tali sostanze sono riportate con una certa frequenza, nonostante vengano seguite le procedure di preparazione del filtro. La motivazione di ciò potrebbe essere spiegata con una sensibilizzazione dei singoli pazienti a queste sostanze.

Indicazioni cliniche e conclusioni

Da quanto su esposto possiamo dire che i filtri capillari, avendo un priming minore rispetto ai "plate", trovano maggiori indicazioni nei pazienti ipotesi e/o che necessitino di estrazioni elevate delle piccole molecole. Quest'ultimo aspetto è di particolare rilevanza nei tipi di dialisi che si propongono una riduzione dei tempi di trattamento. L'utilizzo di filtri capillari con grosse superfici non crea infatti, come già detto, variazioni di priming dato che le strutture subiscono minime modifiche. Al contrario con i plate l'aumento di superficie e quindi di strati di membrana sovrapposti implicherebbe un aumento di volume di riempimento ematico dinamico che difficilmente potrebbe essere tollerato dal punto di vista clinico. Per elevate ultrafiltrazioni, e quindi nel caso di pazienti con eccessivi incrementi ponderali, i "plate" sono molto più flessibili, perché non sono necessarie elevate pressioni di membrana che possono creare squilibri pressori e sintomatologie collegate (nausea, vomito, crampi ecc) durante il trattamento dialitico. Nelle dialisi convenzionali l'utilizzo di filtri capillari, a

TAB. V - CARATTERISTICHE DEI DIALIZZATORI A PIASTRA E CAPILLARI

	Vantaggi	Svantaggi
Piastra	<ul style="list-style-type: none"> - ultrafiltrazione flessibile - assenza di reazioni da intolleranza - minore necessità di eparina - backfiltration assente 	<ul style="list-style-type: none"> - priming elevato - clearance non elevate - residuo ematico elevato - costi di produzione elevati
Capillari	<ul style="list-style-type: none"> - priming modesto - clearance elevate - residuo ematico minimo - bassi costi di produzione 	<ul style="list-style-type: none"> - ultrafiltrazione che necessita di TMP elevate - maggiore necessità di eparina - frequenti reazioni da intolleranza - backfiltration frequente

parità di superficie, richiede l'impiego di elevate pressioni di membrana con possibili sintomatologie da instabilità cardiovascolare o problemi tecnici fino alla rottura del filtro.

Altre indicazioni relative, per i filtri a piastra potrebbero essere i pazienti a rischio emorragico o con elevato ematocrito o pazienti che abbiano avuto frequenti reazioni da ipersensibilità. Il minore uso di eparina necessario in questi filtri e l'assenza di sostanze estranee (sterilizzanti, glicerolo ecc.) potrebbe infatti ridurre l'incidenza di queste complicanze cliniche (Tab. V).

Da quanto esposto si conclude che le indicazioni ai due tipi di filtri sono sempre più sfumate per cui allo stato attuale dell'arte è più appropriato parlare di dialisi adeguate piuttosto che di filtri adeguati alle esigenze cliniche dei pazienti.

Bibliografia

1. La Mura U, Masotto F, Zonta F. Bioingegneria: tecnologie produttive delle membrane per impiego medico. Tecniche nefrologiche dialitiche '89. Milano Wichtig Editore 1989: 53-9.
2. Ronco C, Mantovani F. Criteri generali per la valutazione tecnica e clinica dei dializzatori e delle membrane per emodialisi. Trattato italiano di dialisi, a cura di V. Cambi. Milano: Wichtig Editore 1990: cap. 12.
3. Autori vari. Membrane per emodialisi. Tecniche nefrologiche dialitiche. Milano: Wichtig Editore 1991; 3: 94.
4. Colantonio G. Tossicità da plastificanti in emodialisi: stato attuale e prospettive. Tecniche nefrologiche dialitiche '90. Milano: Wichtig Editore 1990: 199-206.