

L'emodialisi senza eparina

Mario Bonomini, Bruno Di Paolo, Alberto Albertazzi

Istituto di Clinica Nefrologica, Università G. D'Annunzio - Chieti

L'eparina è l'anticoagulante maggiormente utilizzato nei pazienti in trattamento emodialitico per prevenire la formazione di trombi nel circuito extracorporeo conseguente al contatto del sangue con le membrane dialitiche.

L'eparina agisce sulla via intrinseca della coagulazione, principalmente legandosi all'antitrombina III (il più importante inibitore plasmatico della coagulazione), potenziandone l'effetto inibitorio sulla trombina e sui fattori XII, XI, X e IX attivati. Inoltre l'eparina è in grado di inibire direttamente la trombina e il fattore Xa (Fig. 1).

Durante la seduta dialitica l'eparina provoca un effetto anticoagulante oltre che nel circuito extracorporeo anche nei pazienti, esponendoli al rischio di sanguinamento. Questo rappresenta un importante problema poiché i dializzati soffrono di una diatesi emorragica a patogenesi multifattoriale acquisita nel corso dell'insufficienza renale (Fig. 2), caratterizzata principalmente da alterazioni dell'emostasi primaria (allungamento del tempo di emorragia, diminuita adesività ed alterata aggregazione

delle piastrine). Il miglioramento delle tecniche e dei sistemi di dialisi ha permesso di ridurre la mortalità dovuta alle forme più gravi di sanguinamento (gastro-intesti-

nale e cerebrale), ma le complicanze emorragiche continuano a rappresentare una causa di morbidità in alcuni pazienti in trattamento dialitico (1). Nei pazienti a rischio

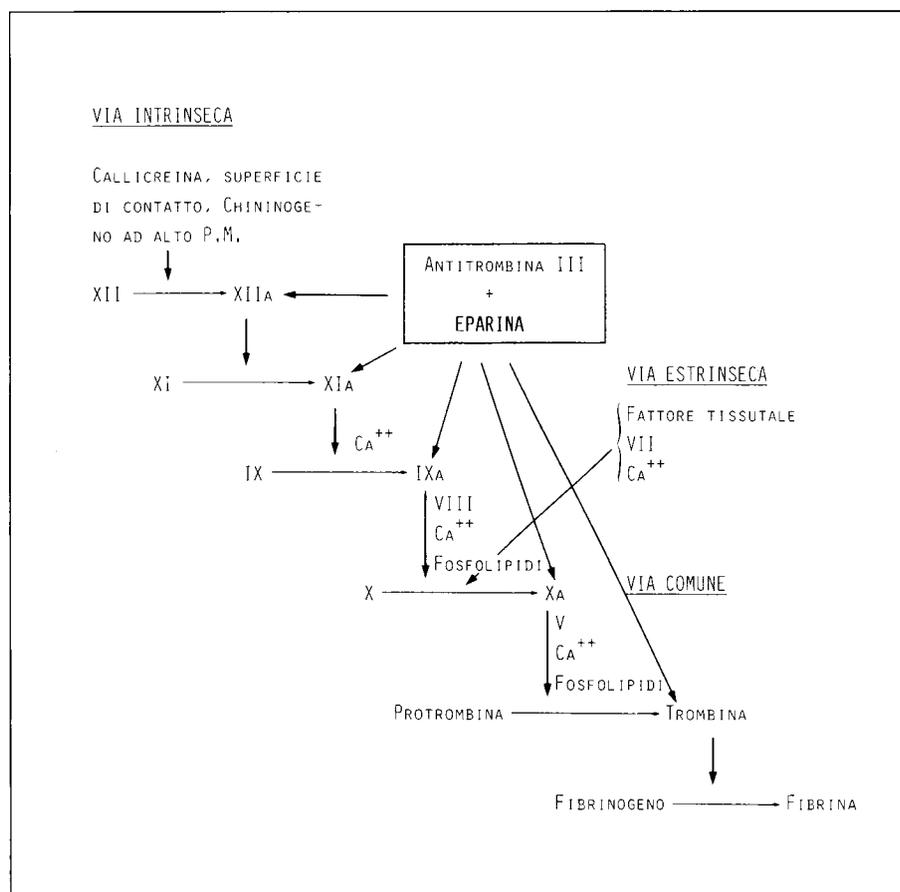


Fig. 1 - Azione dell'eparina sul sistema della coagulazione.

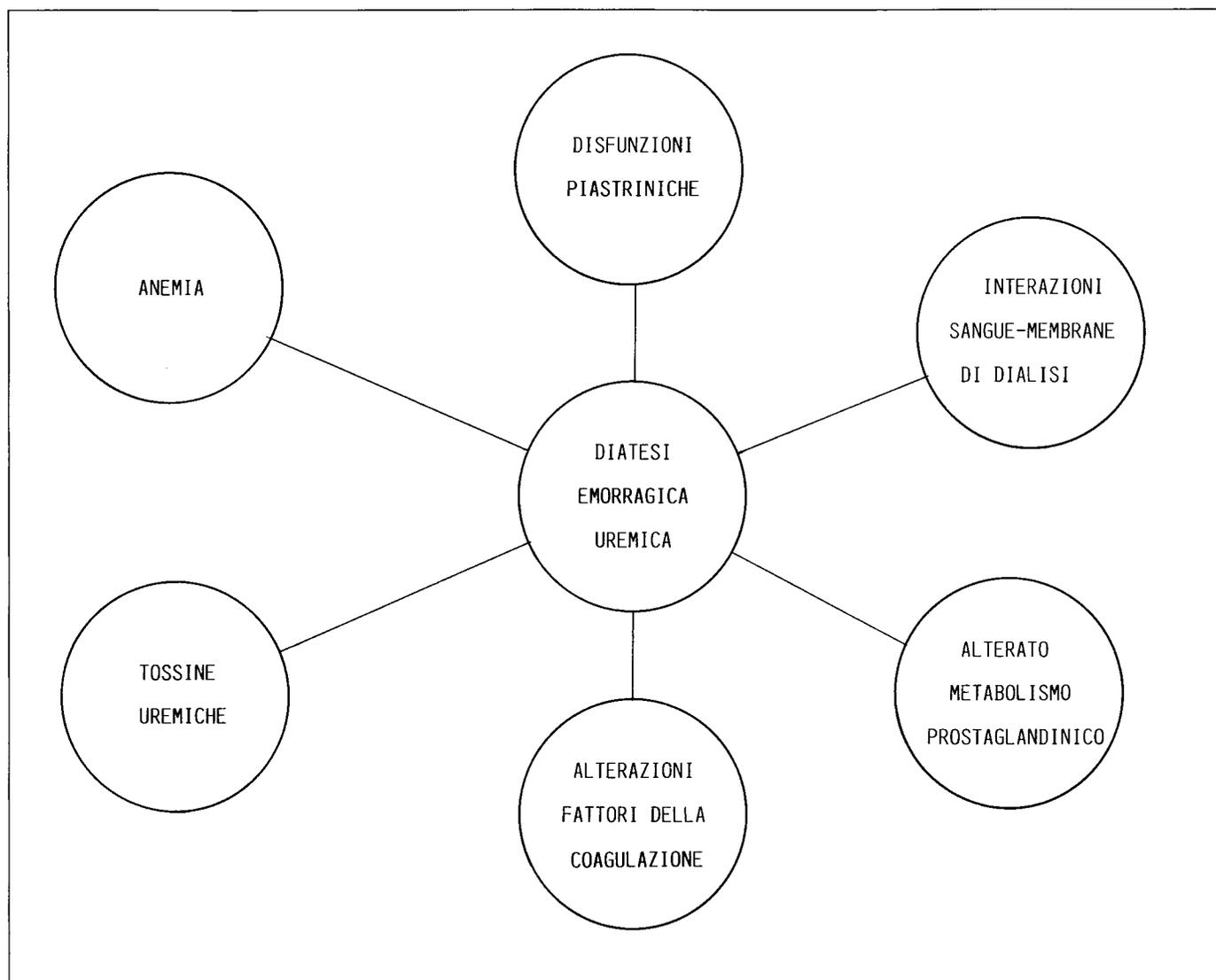


Fig. 2 - Diatesi emorragica uremica.

emorragico, in accordo ai criteri di Swartz (2), il trattamento più affidabile sembra essere la dialisi peritoneale, probabilmente per una migliore depurazione delle medio molecole (3). Tuttavia questo per motivi sia clinici che tecnici è possibile solo in pochi casi. Dovendo effettuare l'emodialisi è necessario ricorrere a metodiche di eparinizzazione differenti da quelle utilizzate di routine allo scopo di evitare un eccessivo effetto anticoagulante sistemico. L'*eparinizzazione regionale*, proposta da Gordon (4),

consiste nell'infusione di eparina nella via arteriosa e di solfato di protamina (farmaco antieparinico) all'uscita del sangue dal filtro. Questa tecnica è tuttavia di difficile realizzazione e si associa ad una elevata incidenza di episodi emorragici, poiché sono richieste alte dosi sia di eparina che di protamina e non sempre queste sostanze si neutralizzano reciprocamente in maniera stechiometrica. Molto frequente è inoltre il fenomeno del rebound eparinico che induce uno stato di alterata coagulazione che

persiste alcune ore dopo la seduta dialitica.

Di più semplice esecuzione e di maggiore efficacia clinica è l'*eparinizzazione minima* (low-dose), basata su una riduzione del 50% circa della dose totale di eparina rispetto alla dose abituale (2). Il paziente riceve un bolo di eparina (1000-1500 UI) all'inizio della dialisi nella linea venosa e successivamente l'eparina viene somministrata in infusione continua a dosaggi minimi fino a 30 minuti dal termine della seduta. Con oppor-

tuni test (WBPTT, tempo di tromboplastina parziale su sangue intero) eseguiti ogni ora è possibile provvedere tempestivamente ad eventuali aggiustamenti della dose eparinica. Tuttavia anche con questa tecnica non si elimina completamente il rischio di emorragia poiché persiste uno stato di anticoagulazione (5).

Pertanto sono state proposte sostanze e tecniche alternative all'eparina, riportate nella Tabella I, delle quali ci occuperemo ora in dettaglio.

La *prostaciclina* (PGI_2) è una sostanza che viene sintetizzata a livello del tessuto endoteliale e che svolge un ruolo fondamentale nelle interazioni fra piastrine e parete vascolare, essendo dotata di potente attività antiaggregante e vasodilatatrice. Il contatto del sangue con le membrane dialitiche provoca adesione e attivazione delle piastrine con rilascio di sostanze dai granuli piastrinici che determinano la formazione di aggregati piastrinici in circolo e di trombi bianchi sulle membrane, stimolando il sistema intrinseco della coagulazione. Le prostacicline sono in grado di prevenire l'attivazione piastrinica nel circuito extracorporeo senza alterare i meccanismi emostatici (6, 7). L'eparina invece non ha alcun effetto inibitorio sulle interazioni tra trombociti e membrane dialitiche e, anzi, alle concentrazioni usate in emodialisi, può stimolare l'aggregazione (8) e la ritenzione piastrinica sulle superfici (9).

Le prostacicline, con emivita di pochi minuti, sono state utilizzate come unico agente anticoagulante in pazienti in trattamento emodialitico periodico ottenendo buoni risultati (10). Si effettua una infusione per via endovenosa 10 minuti prima dell'inizio e successiva-

TAB. I - ALTERNATIVE ALL'USO DELL'EPARINA IN E-MODIALISI

- | | |
|---|---------------------------------|
| - | PROSTACICLINA |
| - | CITRATO DI SODIO |
| - | GABEXATE - MESILATE |
| - | MEMBRANE A BASSA TROMBOGENICITÀ |
| - | EMODIALISI SENZA ANTICOAGULANTI |

mente attraverso la via arteriosa durante tutta la seduta dialitica per un dosaggio complessivo in media di 423 ng/kg di peso corporeo. Altri Autori hanno invece utilizzato con successo le prostacicline in associazione all'eparina, con una infusione di 5 ng/kg/min durante le prime due ore della seduta dialitica, continuando successivamente con la tradizionale anticoagulazione eparinica (11).

L'uso contemporaneo di piccoli boli di eparina (30 IU/kg) viene da alcuni Autori consigliato per prevenire la formazione di coaguli conseguente all'aumentato rilascio del fibrinopeptide A (marker di produzione di fibrina) e all'accorciamento del tempo di coagulazione attivato del sangue intero (ACT) che l'uso della prostaciclina determina (12).

L'emodialisi con prostaciclina, oltre a ridurre la dose totale di eparina, presenta il vantaggio di una migliorata efficacia dialitica per l'aumentata clearance dialitica di urea e creatinina (13).

In definitiva la prostaciclina, utilizzata durante l'emodialisi da sola o in associazione a basse dosi di eparina, permette di ottenere buoni risultati nei pazienti ad elevato rischio emorragico e sembra una promettente alternativa all'eparina. Tuttavia la difficile reperibilità e maneggevolezza della sostanza, l'elevato costo, la necessità di una pompa di infusione estremamente precisa e calibrata e la relativa fre-

quenza di effetti collaterali quali cefalea, rossore, nausea, vomito e soprattutto problemi cardio-circolatori legati ad ipotensione, ne limitano per il momento l'uso generalizzato.

L'uso del *citrato di sodio* come chelante del calcio per prevenire l'attivazione del sistema coagulativo nel circuito extracorporeo è stato proposto da Pinnick nel 1983 (14). Questa tecnica di anticoagulazione regionale prevede l'infusione nella linea arteriosa di citrato di sodio che determina un effetto anticoagulante nel circuito extracorporeo, la rimozione del chelante mediante il filtro di dialisi e l'infusione di calcio nel sangue di ritorno al paziente. È necessario che il liquido di dialisi sia privo di calcio e che le pompe di infusione del citrato e del calcio siano estremamente calibrate. Inoltre durante la seduta dialitica devono essere effettuate diverse misurazioni del calcio sierico per prevenire l'insorgenza di ipocalcemia.

Questa metodica di non semplice esecuzione si associa a frequenti complicanze rappresentate, oltre che dall'ipocalcemia, da manifestazioni legate alla tossicità del citrato come nausea, vomito, crampi, parestesie ed ipotensione (15) e da alcalosi metabolica (16). Per tali ragioni l'uso del citrato di sodio non ha avuto una importante diffusione in emodialisi. Tuttavia è stato recentemente dimostrato che la dialisi con citrato si associa ad un minor numero di episodi emorragici rispetto all'uso dell'eparina a basse dosi (17) e pertanto, secondo gli Autori, può rappresentare una valida alternativa per l'emodialisi da effettuarsi senza eparina. Il *gabexate-mesilate*, un potente inibitore sintetico delle proteinasi, è stato impiegato come alternativa all'eparina in emodialisi, a dosaggi

di 1600 mg/ora (18). Questa molecola è dializzabile e viene rapidamente metabolizzata in circolo (emivita di 1-2 minuti): per queste caratteristiche l'anticoagulazione con gabexate-mesilate è analoga all'eparinizzazione regionale. Tuttavia l'uso di questa sostanza provoca nausea nel 50% circa dei pazienti, con aumento del tempo di coagulazione e frequentemente la formazione di coaguli nel gocciolatore venoso.

Questi motivi ne hanno limitato l'impiego in emodialisi.

Alcuni Autori hanno effettuato l'emodialisi in pazienti ad elevato rischio emorragico utilizzando *membrane a bassa trombogenicità* a fibre cave in copolimero di alcool etilen-vinilico (19) che non richiedono un'anticoagulazione sistemica con eparina. L'uso di queste membrane non provoca significative variazioni né della conta piastrinica (determinata prima, dopo 1 ora e alla fine della dialisi) né del sistema intrinseco della coagulazione, con tempo di protrombina e di tromboplastina parziale che rimangono nella norma durante tutta la seduta. Il dializzatore viene riempito per gravità con un litro di soluzione fisiologica contenente 6.000 UI di eparina un'ora prima dell'uso: in questo modo l'anticoagulante può restare a lungo a contatto con le fibre del filtro. All'inizio della dialisi vengono somministrati al paziente 1.680 UI di eparina dal riempimento del circuito extracorporeo secondo il seguente calcolo: 280 cc di volume di riempimento (150 cc delle linee + 130 cc del filtro) X 6 UI di eparina per cc di riempimento.

Durante le 87 sedute effettuate in 28 pazienti ad elevato rischio non si sono verificati episodi emorragici, con un'efficacia dialitica sovrapponibile all'emodialisi con-

venzionale. Inoltre l'elevato coefficiente di ultrafiltrazione (5.1 mL/h/mmHg) del dializzatore permette un'efficace rimozione dei liquidi. Per utilizzare queste membrane sono necessari: un adeguato flusso ematico (superiore a 200 cc/min), un doppio accesso vascolare e l'uso di una linea diversa per l'eventuale somministrazione di sangue o sui derivati. Rispettando questi requisiti gli Autori non hanno riscontrato nessun caso di coagulazione del dializzatore e pertanto propongono l'utilizzo di queste membrane nei dializzati a rischio emorragico.

L'emodialisi senza anticoagulanti rappresenta oggi la tecnica più diffusa e di maggior semplicità di esecuzione nei pazienti ad elevato rischio emorragico. Descritta per la prima volta nel 1979 (20), si basa essenzialmente sull'utilizzo di elevati flussi ematici e di frequenti e periodici lavaggi del filtro di dialisi con soluzione fisiologica. Numerosi gruppi hanno utilizzato questa metodica, impiegando a volte accorgimenti diversi, ma sempre con ottimi risultati (21-24). In questa tecnica composizione e temperatura del liquido di dialisi non differiscono dall'emodialisi tradizionale. Immediatamente prima dell'uso il filtro viene lavato con un litro di soluzione fisiologica contenente eparina (3.000-5.000 UI), che viene quindi rimossa dal circuito extracorporeo con l'infusione di almeno 1.000 ml di soluzione fisiologica. Dopo aver iniziato la seduta dialitica il flusso ematico va mantenuto su valori di oltre 300 mL/min. Mediante il clampaggio della linea arteriosa vengono infusi ogni 15 minuti circa 200-300 mL di soluzione fisiologica per pulire completamente il filtro. Questi lavaggi esercitano un'azione antitrombotica (25) con un

meccanismo non ancora completamente chiarito. Si suppone che l'elevato flusso ematico, associato all'uso frequente e regolare della soluzione fisiologica, sia in grado di prevenire la disposizione di proteine plasmatiche e l'aggregazione piastrinica che innescano la formazione di coaguli sulle membrane dialitiche. Dopo aver effettuato il lavaggio si rimuove il clampaggio dell'arteria, ripristinando così il flusso. La dialisi va condotta con una elevata pressione transmembrana (400-750 mmHg), dovendo l'ultrafiltrazione rimuovere la notevole quantità di soluzione fisiologica che viene somministrata durante la seduta e al tempo stesso permette il raggiungimento del peso secco stabilito per ciascun paziente. Al termine la reinfusione va eseguita nel modo convenzionale.

La dialisi senza anticoagulanti non comporta significative variazioni della clearance dialitica dell'urea e della creatinina rispetto all'emodialisi tradizionale (24, 26). Inoltre, pur essendo effettuata in pazienti ad alto rischio emorragico o con sanguinamento in atto, non provoca generalmente un aumento delle perdite ematiche come si può rilevare da misurazioni dell'ematocrito eseguite più volte (24, 26).

Alcuni Autori hanno eseguito l'emodialisi senza anticoagulanti con buoni risultati (21, 27, 28) anche senza effettuare i lavaggi con soluzione fisiologica, utilizzando filtri a fibre cave o a piastra semplicemente mantenendo elevati flussi ematici. Questa tecnica di effettuazione piuttosto semplice viene proposto come prima strategia terapeutica da utilizzare nei casi ad elevato rischio di sanguinamento (28).

La più importante complicanza della dialisi senza anticoagulanti,

riportata nel 5-20% dei casi (21, 28, 29), è rappresentata dalla formazione di coaguli nel sistema dialitico. Il rischio viene presumibilmente ridotto con i lavaggi del filtro, mantenendo un elevato flusso ematico, evitando trasfusioni di sangue durante la seduta e prevenendo l'insorgenza di episodi ipotensivi attraverso la somministrazione di liquidi o farmaci vasopressori. È inoltre importante un attento monitoraggio della pressione venosa e degli allarmi della pressione arteriosa di ritorno. Un rapido e persistente aumento (superiore a 30 mmHg) della pressione venosa extracorporea che non risponde ai lavaggi con fisiologica e attiva gli allarmi, si associa frequentemente a trombosi del circuito extracorporeo (24). In questo caso è necessario interrompere la dialisi e provvedere alla sostituzione completa del circuito extracorporeo effettuando le manovre che si mettono in atto all'inizio. Poiché la tendenza coagulativa aumenta col trascorrere della seduta dialitica, alcuni Autori hanno effettuato l'emodialisi senza anticoagulanti sostituendo automaticamente, dopo 1.5-3 ore, a scopo profilattico, sia il filtro che le linee ematiche. Con questa tecnica l'incidenza di episodi di trombosi del circuito è stata del solo 3% dei casi (30).

In conclusione l'emodialisi senza anticoagulanti, effettuata con o senza i lavaggi di soluzione fisiologica, viene oggi considerata una tecnica sicura, pratica e con un'efficienza dialitica costante nel tempo e idonea alla depurazione del malato critico a rischio emorragico. Questa metodica richiede unicamente un particolare impegno ed una notevole attenzione da parte del personale di assistenza: è preferibile e a volte indispensabile che vi sia un infermiere per cia-

scun paziente. Lo sviluppo di sistemi dialitici con un maggior grado di biocompatibilità è probabile che renda ancor più praticabile, in futuro, l'emodialisi senza anticoagulanti.

Bibliografia

1. Andrassy K, Ritz E. Uremia as a cause of bleeding. *Am J Nephrol* 1985; 5:313.
2. Swartz RD, Port FK. Preventing emorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low dose heparin. *Kidney Int* 1979; 16:513-518.
3. Lindsay RM, Moorthy AV, Koens F, Linton AL. Platelet function in dialyzed and non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1975; 4:52-6.
4. Gordon LA, Simon ER, Ruke SM, Richards V, Perkins HA. Studies in regional heparinization. *N Engl J Med* 1956; 255:1063-6.
5. Shapiro WB, Faubert PF, Porush JG, Shyan-Yin Chan. Low-dose heparin in routine hemodialysis monitored by activated partial thromboplastin time. *Artif Organs* 1979; 3:73.
6. Woods HF, Ash G, Weston MJ, Bunting S, Moncada S, Vane JR. Prostacyclin can replace heparin in haemodialysis in dogs. *Lancet* 1978; II: 1075-7.
7. Longmore DB, Geinare D, Bennet G. Prostacyclin: a solution to some problems of extracorporeal circulation. *Lancet* 1979; II: 1002-5.
8. Thomson C, Forbes CD, Prentice CR. The potentiation of platelet aggregation by heparin *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:485.
9. Lindsay RM, Rourke JTB, Reid BD, et al. The role of heparin on platelet retention by acrylonitrile co-polymer dialysis membranes. *J Lab Clin Med* 1977; 89:4.

10. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, Cocchetto DM, Crow JW, Talkoff-Rubin N. Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole anti-thrombotic agent. *N Engl J Med* 1981; 304:934-9.
11. Turney JH, Fewell MR, Williams MC, Parsons V, Weston MH. Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin during dialysis therapy. *Lancet* 1980; II: 219-22.
12. Rylance PB, George MP, Ireland H, Lane DA, Weston MJ. Haemodialysis with prostacyclin (Epoprostenol) alone. *Proc Eur Dial Trans Ass* 1984; 21:281-6.
13. Smith MC, Danviriyasup K, Crow JW, et al. Prostacyclin substitutions for heparin in chronic hemodialysis. *Am J Med* 1982; 73:669-78.
14. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983; 308:258-61.
15. Von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:196-201.
16. Kelleher SU, Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicated regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:235-6.
17. Flanigan MJ, Von Brecht J, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:147-53.
18. Matsui N, Nakagawa S, Sasaoka T, Suenaga M, Yoshiyama N, Takeuchi J. Reduction of unfavourable effects of heparin with use of gabexate mesilate in dialysis. *Proc. EDTA* 1979; 16:135-9.
19. Tolkoff-Rubin NE, Nardini J, Fang LST, Rubin RH. Successful hemodialysis of patients at high risk of hemorrhage using the Exval dialyzer. *Dial Transplat* 1986; 15:125-9.
20. Bouayed F, Rottenbourg J, Durande JP, El Shahat Y. Successful regular hemodialysis session without any anticoagulant drug in patients with high bleeding risk. *Proc EDTA* 1979; 12: Abstract book.
21. Glaser P, Guesde R, Ronby JJ, Eurin B. Haemodialysis without heparin is possible. *Lancet* 1979; II: 579-80.
22. Casati S, Ponticelli C. Hemodialysis in patients with a risk of bleeding. *N Engl J Med* 1981; 305:521-2.
23. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985; 5:32-5.
24. Shwab SJ, Onorato JJ, Sharar LR, Dennis PA. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Med* 1987, 83:405-10.
25. Ivanovich P, Xu CG, Kwaan HC, Hathiwalla S. Studies of coagulation and platelet functions in heparin-free hemodialysis. *Nephron* 1983; 33:116-20.
26. Casati S, Graziani G, Ponticelli C. Hemodialysis without anticoagulants in patients with high bleeding risk. *The Intern J Artif Organs* 1982; 5 n. 4: 233-6.
27. Raja RM, Kramer MS, Rosenbaum JL, Bolisay C, Krug M. Hemodialysis without heparin infusion using Cordis Dow 3500 hollow fiber. *Proc Dialysis Transplant Forum* 1980; 10:39-41.
28. Caruana RJ, Raja RM, Bush JV, Kramer MS, Goldstein SJ. Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int* 1987; 31:1351-5.
29. Casati S, Moia M, Graziani G, Cantaluppi A. Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin Nephrol* 1984; 21:102-15.
30. Preuschhof L, Keller F, Seemann J, Offermann G. Heparin-free hemodialysis with prophylactic change of dialyzer and blood lines. *Inter J Artif Organs* 1988; 11 n. 4:255-8.