

Emofiltrazione spontanea

Ernesto Reina, Adriano Ramello

Nefrologia e Dialisi, Ospedale "E. Agnelli", USSL 44 - Pinerolo

Esistono particolari condizioni patologiche (IRA, IRC, sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca congestizia ed altre sindromi edemigene) dominate da un sovraccarico di liquidi corporei che, a volte, può mostrarsi refrattario alle restrizioni dietetiche ed alla terapia diuretica convenzionale e per le quali non sempre il ricorso al trattamento dialitico (emodialisi o dialisi peritoneale) è attuabile (per carenza di personale, di locali o di attrezzature) se non addirittura controindicato (ipotensioni severe, gravi problemi addominali, condizioni di instabilità vascolare). In tali casi la CAVH trova la sua elettiva indicazione.

Definizione

L'emofiltrazione artero-venosa continua (CAVH) è una metodica terapeutica extracorporea, derivata dall'emofiltrazione classica, che consente la rimozione dall'organismo di grandi quantità di fluidi, elettroliti e soluti di piccole e medie dimensioni, in un prolungato periodo di tempo, *per trasporto convettivo*: cioè, utilizzando una membrana ad alta permeabilità idraulica,

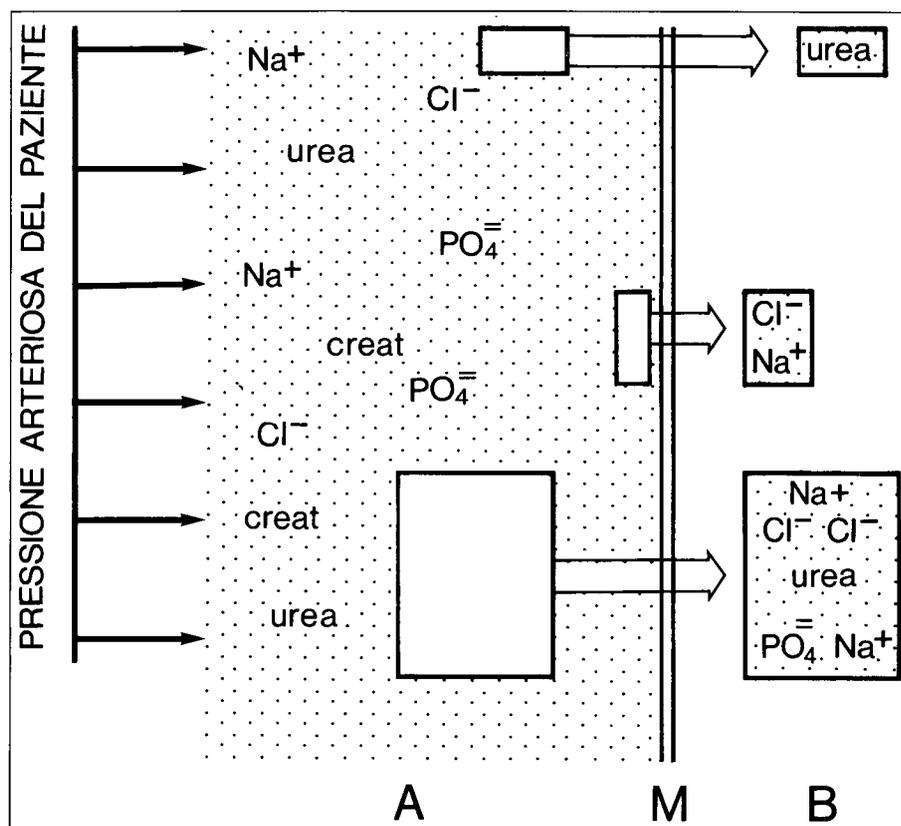


Fig. 1 - Trasporto convettivo in CAVH. La differenza di pressione creata tra i due scompartimenti (A e B), dalla sola pressione arteriosa del paziente, provoca il passaggio dell'acqua che trascina con sé i soluti.

ca, viene sfruttata unicamente la pressione arteriosa del paziente per creare il gradiente di trasmembrana necessario al funzionamento del sistema (Fig. 1).

Verrà a prodursi un *ultrafiltrato* che avrà una composizione quasi analoga a quella dell'acqua plasmatica (le lievi differenze sono dovute alla presenza, da un lato

della membrana, di anioni non diffusibili — proteine — con conseguente creazione di un equilibrio tipo Donnan).

Cenni storici

Viene riferito che fin dalla fine del secolo scorso sono state utilizzate membrane vegetali allo scopo di ottenere campioni di acqua plasmatica.

Nel '50 Skeggs e Leonards hanno utilizzato l'ultrafiltrazione allo scopo di rimuovere fluidi dal corpo umano.

Henderson nel 1956 dimostrò che la rimozione del fluido nella ultrafiltrazione avviene per trasporto convettivo.

Sempre Henderson, insieme a Quellhorst, definì nel 1968-70 "emofiltrazione" una metodica da loro utilizzata per depurare il sangue con trasporto convettivo.

Nel 1974 Silverstein propose l'utilizzo di un piccolo ultrafiltro in polisulfone per rimuovere l'eccesso idrico del paziente uremico.

Kramer nel 1977 eliminò l'impiego della pompa peristaltica nel circuito e, sfruttando solo la pressione arteriosa del paziente per ottenere il gradiente artero-venoso, utilizzò tale metodica, definita CVAH, per controllare il bilancio dei fluidi nel paziente uremico in oligo-anuria.

Fu infine merito di Paganini e Bosch se successivamente la metodica fu largamente impiegata per una serie più vasta di indicazioni: non solo per rimuovere fluidi e soluti a basso e medio peso molecolare nell'IRA ma anche, in particolari situazioni critiche, nell'IRC.

Metodica

La tecnica della CAVH (Fig. 2) consta nell'impiego di un emofil-

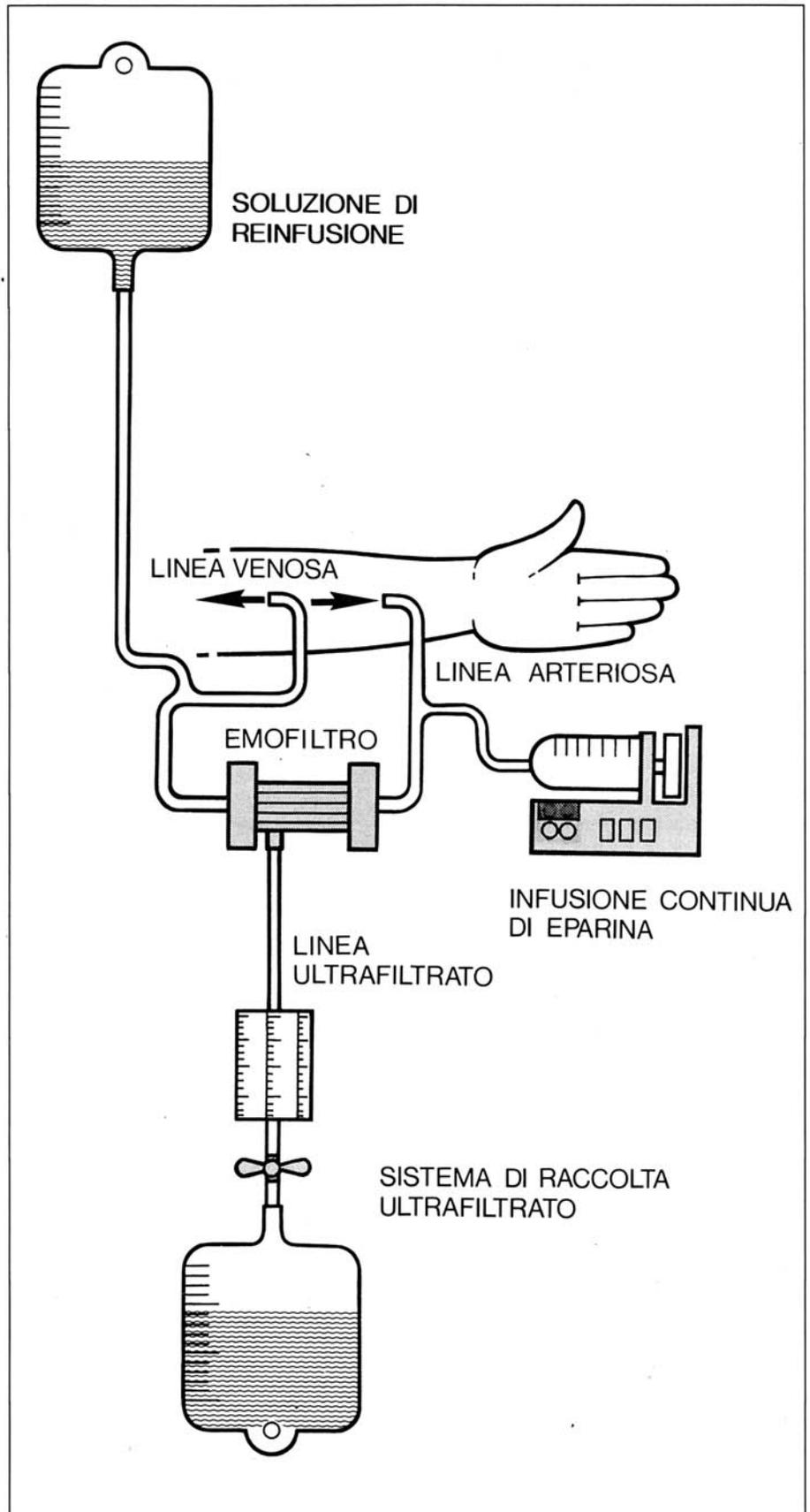


Fig. 2 - Schema del circuito nella CAVH

tro a piccola superficie (0.2-0.5 m²) a fibre cave le cui membrane (in polisulfone, poliamide, poliacrilonitrile) sono dotate di elevata permeabilità idraulica, hanno un cut-off prossimo a 50.000 dalton e una bassissima resistenza al flusso.

Linee

Il sangue del paziente arriva al filtro attraverso una linea arteriosa, che dovrebbe essere più corta possibile onde evitare superflue cadute di pressione, sulla quale può essere innestato un set per eparinizzazione continua. Una linea venosa restituisce il sangue refluo dall'emofiltro al paziente; su di essa viene connessa una linea per l'eventuale reinfusione. Il pozzetto captabolle è previsto solo nel caso si prospetti l'utilizzo di una pompa-sangue peristaltica; in questi casi lo spezzone pompa potrà essere inserito al momento. Un sistema di raccolta riceve l'ultrafiltrato da una linea posta a livello del filtro, la cui altezza e lunghezza influenza la quantità stessa di ultrafiltrato prodotto.

Accessi

Differenti possono essere gli accessi vascolari utilizzati per tale metodica: shunt artero-venosi esterni, fistole artero-venose interne, vasi femorali. Essenziale è la creazione di un gradiente artero-venoso sufficiente a far progredire il sangue nel circuito e nel filtro. Ovviamente va anche considerata l'agibilità e la tollerabilità da parte del paziente, dato che il trattamento può durare anche parecchi giorni. I cateteri o gli aghi da utilizzare debbono avere un calibro adeguato (almeno 16 G) in modo da consentire flussi di una certa entità. Calibro e lunghezza comunque possono essere scelti di volta in volta secondo la situazione clinica ed anatomica del paziente. È importante ricordare che esiste un

rapporto diretto tra flusso ematico e pressione arteriosa del distretto incannulato, ma oltre un dato calibro (del catetere o dell'ago) non ci sarà un parallelo aumento del flusso ematico a causa di fattori limitanti come la resistenza offerta dal circuito e dal filtro.

Sede di incannulazione

Anche la sede di incannulazione venosa dovrà essere opportunamente scelta in rapporto a quella arteriosa, così da poter ottenere il miglior gradiente idrostatico artero-venoso possibile. Nei casi in cui il flusso ematico spontaneo è insufficiente (inferiore a 25 ml/min) e/o la pressione arteriosa del paziente è inferiore a 80 mmHg di sistolica, è opportuno utilizzare una pompa peristaltica.

Preparazione

La preparazione del circuito e del filtro avviene sottoponendoli ad un lavaggio con almeno 2 litri di soluzione fisiologica eparinata (5000 UI/l) pinzando alternativamente la linea arteriosa a quella dell'ultrafiltrato in modo da bagnare perfettamente i due compartimenti. Previo controllo dello stato coagulativo del paziente, si inizia il trattamento con una bolus dose di eparina (3000-5000 UI) per poi proseguire con l'infusione continua utilizzando una quantità correlabile al peso corporeo (10 UI/kg/ora) oppure riferendosi al flusso ematico (0.1-0.2 UI/ml di flusso ematico). In quest'ultimo caso è

ovviamente indispensabile poter calcolare in modo rapido e semplice, anche se approssimativo, il flusso ematico secondo la seguente formula:

$$Q_b = \frac{Q_f \cdot Ht_0}{Ht_0 - Ht_i}$$

Q_b = flusso ematico (ml/min);
 Q_f = velocità di ultrafiltrazione (ml/min);
 $Ht_0 - Ht_i$ = ematocrito all'ingresso ed all'uscita del filtro.
 Solitamente i flussi dei pazienti variano da 50 a 80 ml/min, per cui in genere è sufficiente una infusione di eparina da un minimo di 300 ad un massimo di 800 UI/ora. È opportuno comunque mantenere un APTT compreso tra 35 e 40 secondi e un tempo di coagulazione totale tra 8 e 12 minuti.

Fattori determinanti l'ultrafiltrazione

I fattori che regolano la quantità e la velocità dell'ultrafiltrato sono elencati nella Tabella I. Il sistema è già operativo anche a flussi ematici modesti; inoltre è stato osservato che sia il filtro che il circuito extracorporeo presentano una minima resistenza al flusso per cui si lasciano facilmente perfondere anche quando il gradiente pressorio artero-venoso è ridotto. Si intuisce quindi che la pressione di trasmembrana con la quale il si-

TAB. I - FATTORI DETERMINANTI L'ULTRAFILTRAZIONE

Pressione arteriosa del paziente
Ematocrito e concentrazione proteica nel plasma
Sede di incannulazione arteriosa e venosa
Diametro e lunghezza degli aghi o cateteri arterioso e venoso
Diametro e lunghezza della linea arteriosa e venosa
Posizione e livello del filtro in rapporto al cuore
Resistenza del filtro
Flusso ematico
Diametro e lunghezza della linea dell'ultrafiltrato
Posizione del sistema di raccolta
Tipo di accesso

stema funziona è alquanto bassa: 40-50 mmHg, rispetto ai 200-400 mmHg dell'emodialisi. È comprensibile come fattori normalmente trascurabili in altre metodiche di depurazione possano diventare importantissimi nella produzione dell'ultrafiltrato in CAVH. In assenza di liquido di dialisi e con l'uso di membrane ad alta permeabilità idraulica i soluti vengono rimossi per trasporto convettivo cioè per passaggio, attraverso i pori della membrana, dell'acqua plasmatica e con essa dei soluti che contiene, per trascinamento. L'entità dei soluti rimossi sarà quindi direttamente proporzionale alla quantità di ultrafiltrato che verrà a prodursi, oltre che alla concentrazione del soluto nel plasma. Tali soluti attraversano liberamente i pori della membrana fino ad un certo peso molecolare oltre il quale vengono trattenuti.

Tra i fattori che si oppongono alla formazione dell'ultrafiltrato bisogna menzionare la pressione oncologica esercitata dalle proteine plasmatiche all'interno dell'emofiltro: man mano che il sangue procede lungo i capillari del filtro tale pressione tenderà ad aumentare (a causa della perdita di acqua plasmatica) a tal punto da eguagliare quella idrostatica arrestando il processo di formazione dell'ultrafiltrato prima della fine della lunghezza delle fibre cave. Estrapolando tali osservazioni si potrebbe teorizzare un accorciamento delle fibre dei filtri per CAVH. Inoltre, sia per motivi coagulativi che per una distribuzione teoricamente uguale del flusso in tutte le fibre, si sono cercate differenti geometrie. Sulla base di queste considerazioni teoriche dal nostro gruppo è in via di messa a punto un filtro con una diversa modalità di distribuzione del sangue.

La pressione idrostatica, che in pratica dipende dalla pressione arteriosa del paziente oltre che dalla lunghezza e diametro della linea arteriosa, dalle resistenze opposte dal filtro e dal flusso ematico, è antagonizzata dalla pressione oncologica. Anche il dislivello tra filtro e sistema di raccolta dell'ultrafiltrato contribuisce ad incrementare la pressione di trasmembrana, agendo come pressione negativa in accordo con la formula: 1 cm di H₂O = 0.74 mmHg. Riassumendo:

$$Q_f = K \cdot TMP$$

cioè:

$$TMP = \frac{K (P_1 + P_0)}{2} + P_f - \frac{\pi_1 - \pi_0}{2},$$

dove:

TMP = pressione di trasmembrana;

K = coefficiente di permeabilità idraulica della membrana;

P₁/P₀ = pressione idrostatica ingresso/uscita del filtro;

π₁/π₀ = pressione oncologica ingresso/uscita del filtro;

P_f = pressione idrostatica negativa esercitata dall'UF.

Il buon funzionamento del sistema può essere valutato col parametro FF (frazione di filtrazione) dato dal rapporto tra quantità di ultrafiltrato e flusso plasmatico: solitamente è considerato efficiente un sistema che abbia un FF uguale o superiore al 20%.

$$FF = \frac{Q_f}{Q_p}$$

L'estrazione di un dato soluto X (J_k) con peso molecolare al di sotto del cut-off della membrana,

sarà:

$$J_x = [X]_f \cdot UF$$

[X]_f = concentrazione nell'ultrafiltrato del soluto X.

Tale estrazione rispetto al tempo (t) ci darà il mass transfer rate:

$$MTR_x = Q_f = [X]_f$$

La concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato ([X]_f) dipende da un fattore di interazione membrana/soluto definito come "rejection coefficient" (ε): se il soluto passa liberamente attraverso i pori la sua concentrazione ai due lati della membrana sarà identica, per cui ε = 0. Allo stesso modo il "coefficient sieving" (S) per quel soluto sarà = 1; quindi:

$$\varepsilon = 1 - S$$

Sulla base di ciò avremo:

$$[X]_f = [X]_p \cdot (1 - \varepsilon) = [X]_p \cdot S$$

[X]_p = concentrazione plasmatica del soluto X.

Da ciò risulta che la clearance di un soluto in CAVH sarà:

$$C_x = Q_f \cdot S = Q_f \cdot \frac{[X]_f}{[X]_p}$$

Cioè, per la maggior parte dei soluti, la clearance è pari al volume di ultrafiltrato al minuto.

Reinfusione

La rimozione di grandi quantità di fluidi dal paziente con CAVH può, ed in alcuni casi deve, essere rimpiazzata totalmente o parzialmente con la reinfusione di liquidi in sostituzione. La scelta di tale reinfusione varia di volta in volta sia dal punto di vista quantitativo,

a seconda del bilancio idrico che si desidera mantenere, che qualitativo in base alla necessità o meno di correggere squilibri elettrolitici e/o metabolici. Normalmente una soluzione fisiologica o da emofiltrazione può essere idonea; ma di volta in volta può essere necessario somministrare soluzioni elettrolitiche a diversa composizione, oppure soluzioni alcalinizzanti a diversa qualità e concentrazione di tamponi, oppure soluzioni a vario contenuto calorico (glucosate, aminoacidi, lipidi) per una nutrizione parenterale.

Con la reinfusione è possibile inoltre somministrare farmaci, supplementi vitaminici o, in genere, altri principi terapeutici o nutrizionali.

Complicanze

Nella Tabella II sono elencate le possibili complicanze tecniche e cliniche della CAVH.

La coagulazione del filtro è senz'altro quella più frequente ed è causata da un eccessivo rallentamento del flusso o da uno scorretto lavaggio del filtro o da una insufficiente eparinizzazione. Allorché dovessero notarsi vistose riduzioni dell'ultrafiltrato, dopo aver escluso la coagulazione del filtro, è opportuno effettuare un rapido calcolo della FF: se questa è inferiore al 18-20% occorre controllare e modificare tutti quei fattori che regolano la PTM precedentemente menzionati; se la FF è superiore al 20% entrano in gioco i fattori che regolano il flusso ema-

tico nel circuito (pressione arteriosa del paziente, accesso vascolare). Molto utile in questi casi è effettuare un lavaggio del filtro (per esempio con 50-100 cc di fisiologica eparinata) allo scopo di escludere eventuali coagulazioni delle fibre cave.

Dal punto di vista clinico possono verificarsi eccessive perdite di ioni, di aminoacidi, di proteine, di vitamine ed ormoni (gastrina, insulina, T₃, T₄, TSH); possono inoltre verificarsi contaminazioni varie (batteriche, da oligoelementi come l'A1).

Applicazioni cliniche

Le principali indicazioni cliniche della CAVH possono essere così riassunte:

Rimozione di fluidi

a) In *pazienti emodializzati con accesso vascolare preesistente* in sovraccarico idrico fino all'edema polmonare accompagnato o meno da grave instabilità cardiovascolare o ipotensione (casi più frequenti); oppure, più raramente, nelle seguenti condizioni:

- interventi chirurgici recenti;
- infarto del miocardio;
- ricoverati in ambienti contumaciali;
- iperalluminemia (dopo trattamento con chelanti);
- emosiderosi (dopo trattamento con chelanti).

b) In *pazienti con IRA* associata a grave instabilità cardiovascolare, o sottoposti ad interventi chirurgici,

o ricoverati in ambienti contumaciali o di terapia intensiva, o in condizioni di sepsi generalizzata, in politraumatizzati o ustionati gravi.

c) Per il *controllo del bilancio idrico in pazienti oligurici* ricoverati in reparti di terapia intensiva *nei quali è necessario somministrare notevoli quantità di liquidi* per:

— alimentazione parenterale totale;

— terapie con farmaci somministrati ad elevata diluizione (antitumorali, antifungini, ecc.).

d) In *pazienti con sindromi edemigene di varia natura* (ascite, sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca congestizia) refrattarie alle terapie diuretiche comunemente impiegate, pur in presenza di funzione renale normale. Oggi l'indicazione più frequente è in preparazione ed in attesa di trapianto cardiaco.

Rimozione di soluti

Va subito detto che, per quanto riguarda la pura rimozione di soluti (urea, creatinina, acido urico, ecc.), la CAVH ha una limitata efficienza; pur tuttavia in alcune condizioni nelle quali per ragioni tecniche o cliniche non è possibile l'impiego di altre metodiche extracorporee, può essere vantaggiosamente impiegata in sostituzione. Inoltre in particolari situazioni cliniche (pazienti oligoanurici politraumatizzati, pazienti con IRA o grave instabilità cardiovascolare, pazienti con IRC in condizioni "critiche") nelle quali è temporaneamente sconsigliato l'uso di tecniche depurative ad alta efficienza, la CAVH può essere elettivamente impiegata con l'intento di effettuare una ultrafiltrazione ed una depurazione dolce e prolungata nel tempo.

TAB. II - COMPLICANZE DELLA CAVH

Tecniche	Cliniche
Coagulazione del filtro	Ipotermia
Rottura della membrana	Sindrome da deplezione
Embolia gassosa	Coagulazione dell'accesso
Sconnessione delle linee	Infezione dell'accesso
Contaminazioni	

Correzione degli squilibri idroelettrolitici e dell'equilibrio acido base

La possibilità di variare opportunamente le caratteristiche qualitative del liquido di sostituzione consente alla CAVH la correzione di gran parte degli squilibri idroelettrolitici.

Nel caso delle *iponatriemie*, dopo aver valutato l'eventuale eccesso idrico corporeo oltre che l'ammontare del pool corporeo totale di Na, bisogna ovviamente fare una distinzione tra:

— iponatriemie a basso Na totale, che non si avvalgono della CAVH;
— iponatriemie a normale e aumentato pool sodico, dove la metodica è particolarmente efficace: infatti la graduale rimozione dell'ultrafiltrato e una conseguente reinfusione con soluzione fisiologica o glucosata consentono di riportare la concentrazione plasmatica di Na a livelli normali.

Uguali considerazioni valgono per le *ipernatriemie*:

— quelle a basso contenuto di Na totale necessitano di una reinfusione di soluzione fisiologica, ipotonica o glucosata in misura tale da mantenere costante il volume del liquido extracellulare correggendo lentamente lo squilibrio elettrolitico.

Anche l'*iperkaliemia* può essere corretta con la CAVH pur non essendo tale metodica particolarmente rapida ed efficace nel rimuovere il K.

Ipercalcemia, acidosi lattica, alcalosi associate ad uremia possono infine avvalersi della CAVH in quanto l'emodialisi, a causa della cessione di tamponi, tenderebbe a peggiorare il quadro.

TAB. III - PRINCIPALI VANTAGGI DELLA CAVH

A) Clinici:	graduale e fisiologico calo ponderale ottima tollerabilità cardio-vascolare
B) Tecnici:	facile allestimento e ripetitività esecuzione senza particolari e sofisticate apparecchiature o personale specificamente addestrato semplice, rapido ed ubiquitario impiego semplice monitoraggio

Conclusioni

In ultima analisi la CAVH può essere ritenuta una metodica di primo impiego nel trattamento di quelle forme di grave ritenzione idrica refrattarie alle terapie convenzionali.

Inoltre, grazie alla sia pur limitata capacità depurativa, può essere considerata una valida alternativa all'emodialisi e alla dialisi peritoneale soprattutto in tutte quelle situazioni cliniche considerate ad "alto rischio" nelle quali tali metodiche sarebbero clinicamente e/o tecnicamente improponibili.

Offre inoltre inequivocabili vantaggi *clinici*:

— graduale e fisiologico calo ponderale con rimozione, quando necessario, di grandi quantità di liquidi;

— ottima tollerabilità cardio-vascolare in pazienti ad alto rischio; e *tecnici*:

— facile allestimento e ripetitività;

— esecuzione senza particolari e sofisticate apparecchiature o personale specificamente addestrato;

— semplice, rapido ed ubiquitario impiego, che evita lo spostamento dei pazienti dal reparto di degenza

o di rianimazione;

— semplice monitoraggio (Tab. III).

Tutto ciò permette di considerare tale metodica un insostituibile presidio terapeutico, limitatamente alle situazioni cliniche sopra ricordate, soprattutto nell'ottica di una collaborazione multidisciplinare (cardiologica, rianimatoria, chirurgica) che si auspica possa essere sempre più incrementata.