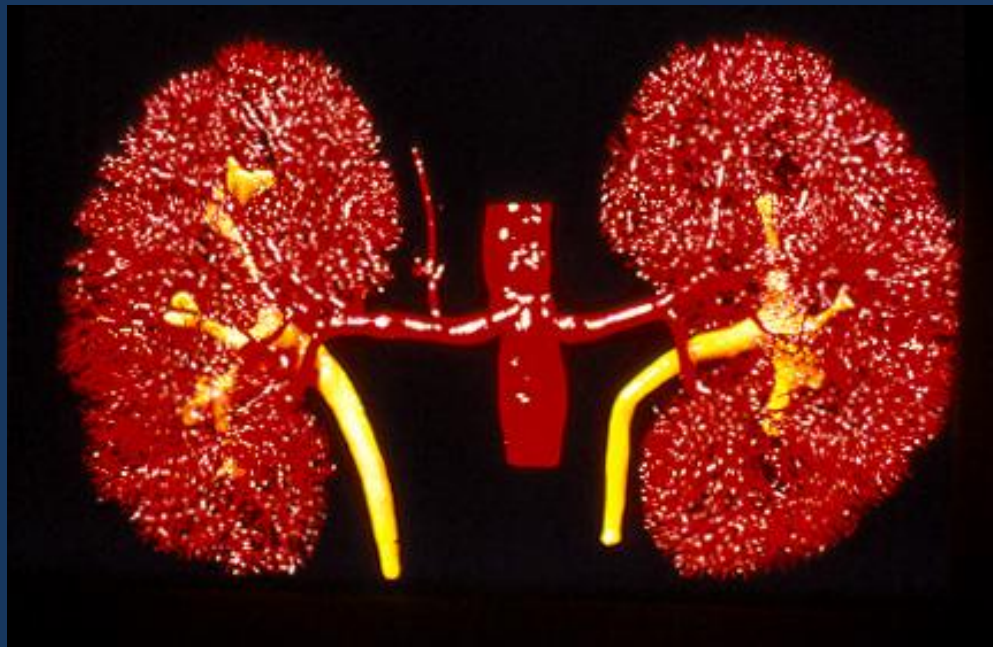


LEZIONE N. 5 – Emodialisi: principi

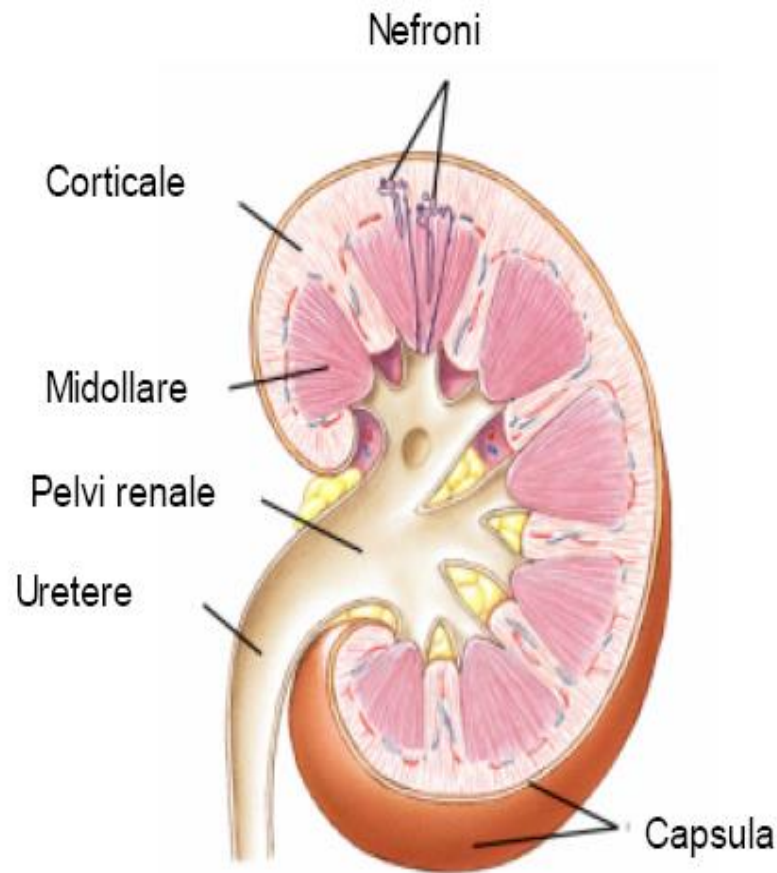
# Dialisi

Prof. Fabio Gangeri



Università degli studi “La Sapienza” di Roma  
Facoltà di medicina e chirurgia  
Corso di laurea in scienze infermieristiche di I livello

# Funzioni del Rene



- **Escrezione** dei prodotti di scarto del metabolismo (urea, creatinina, acido urico, prodotti finali degradazione emoglobina (urobilina), metaboliti di vari ormoni) e di sostanze estranee (farmaci, additivi alimentari)
- Regolazione dell'equilibrio **idrico ed elettrolitico**
- Regolazione dell'**osmolarità** dei liquidi corporei e della concentrazione di elettroliti
- Regolazione **dell'equilibrio acido-base**
- Regolazione della **pressione arteriosa**
- Secrezione di ormoni (**eritropoietina**), produzione della forma attiva della vitamina D)
- **Gluconeogenesi**

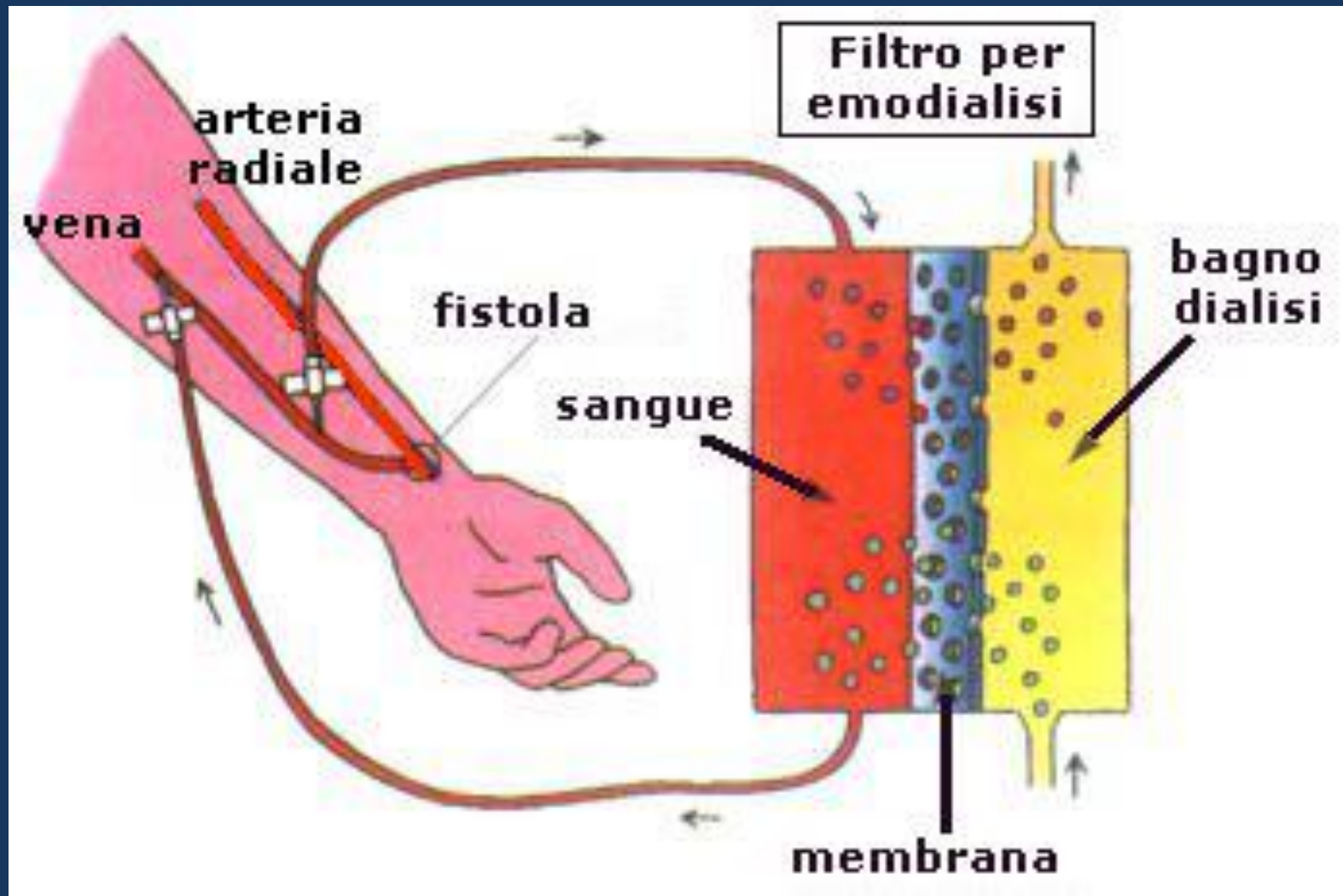
# **SCOPO DELLA DIALISI**

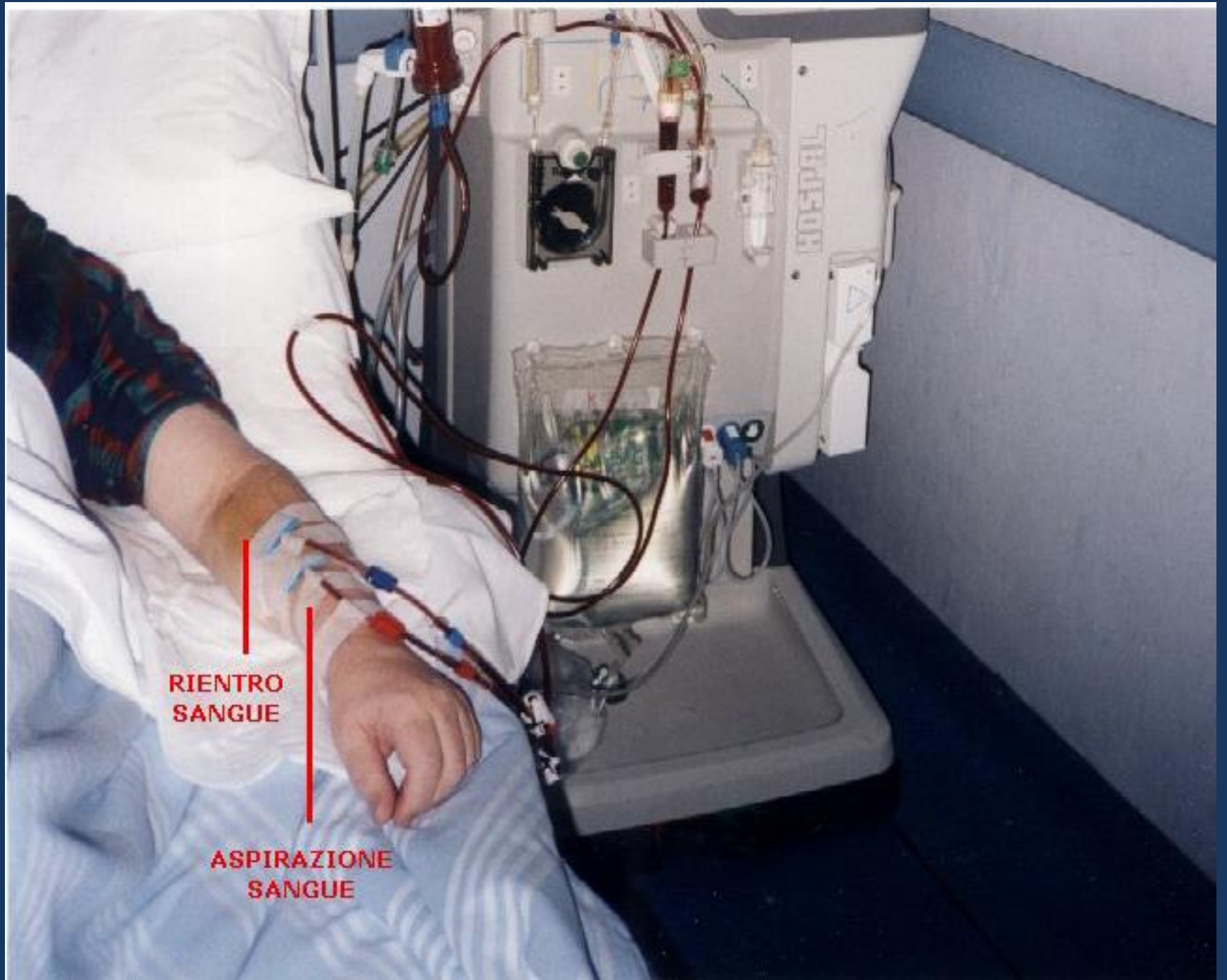
## **(emodialisi e dialisi peritoneale)**

- 1. Depurazione dell'organismo dalle sostanze tossiche**
- 2. Ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico del paziente**
- 3. Ripristino dell'equilibrio acido-base del paziente**



# EMODIALISI

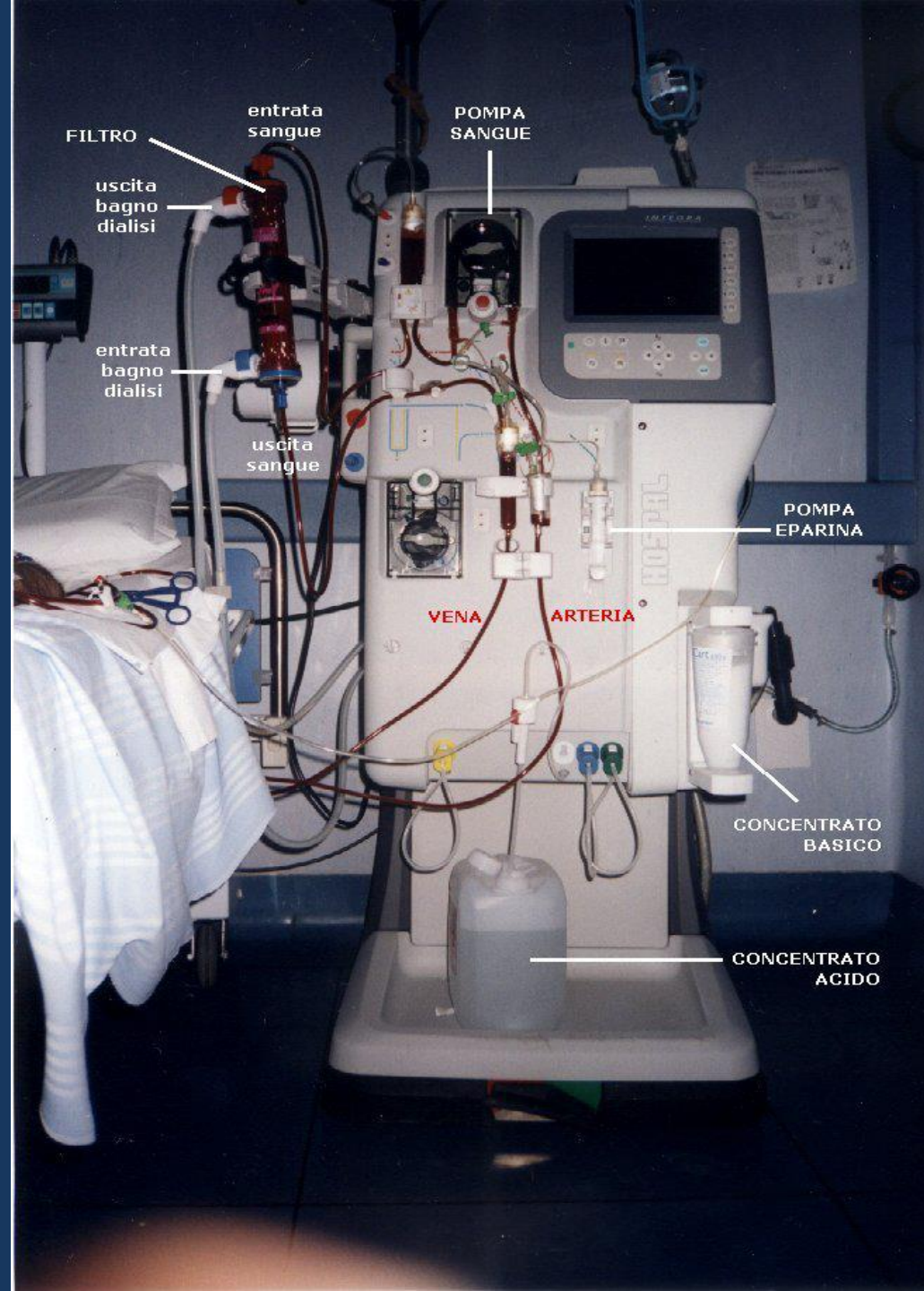




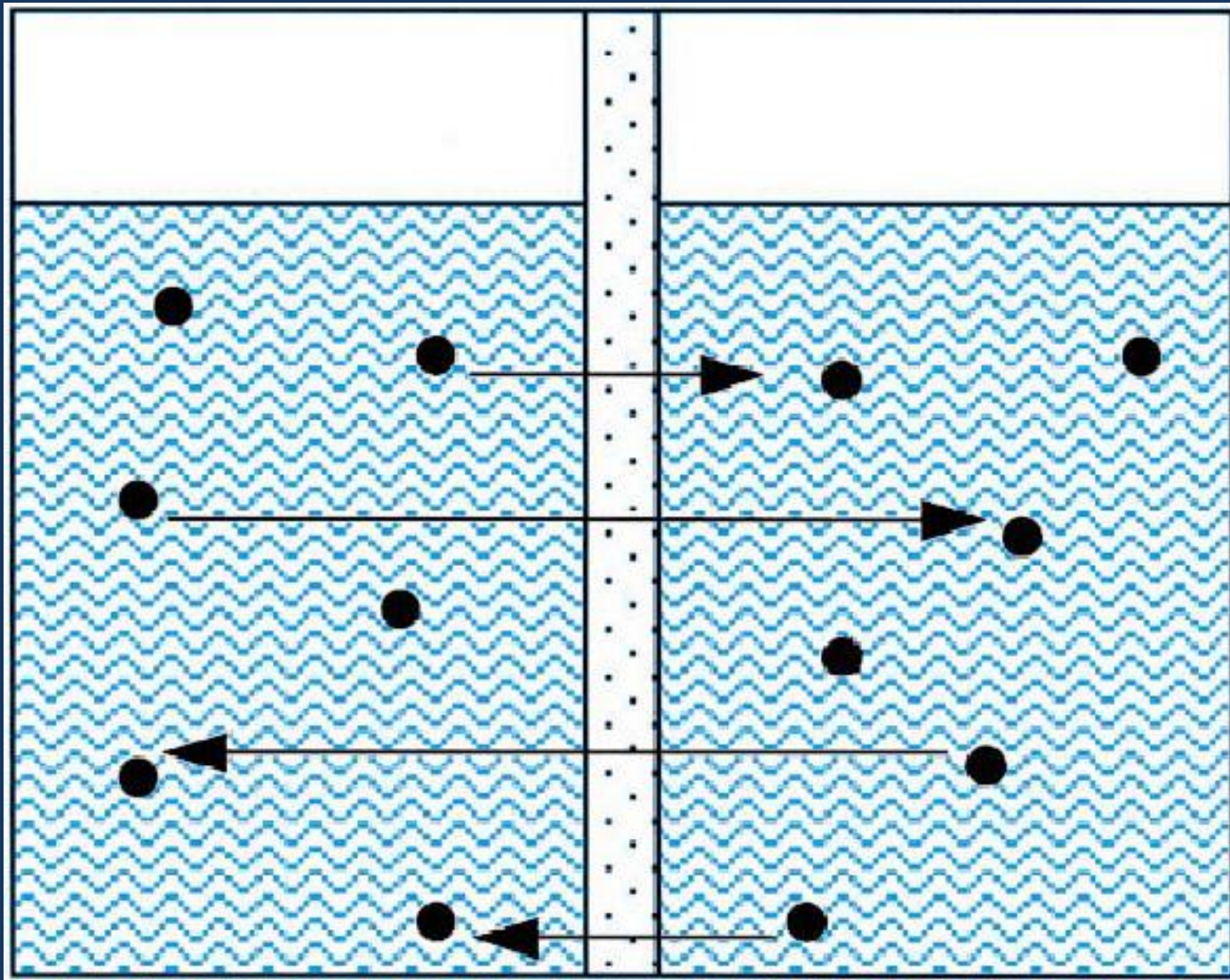
**RIENTRO  
SANGUE**

**ASPIRAZIONE  
SANGUE**

# IL MONITOR PER EMODIALISI



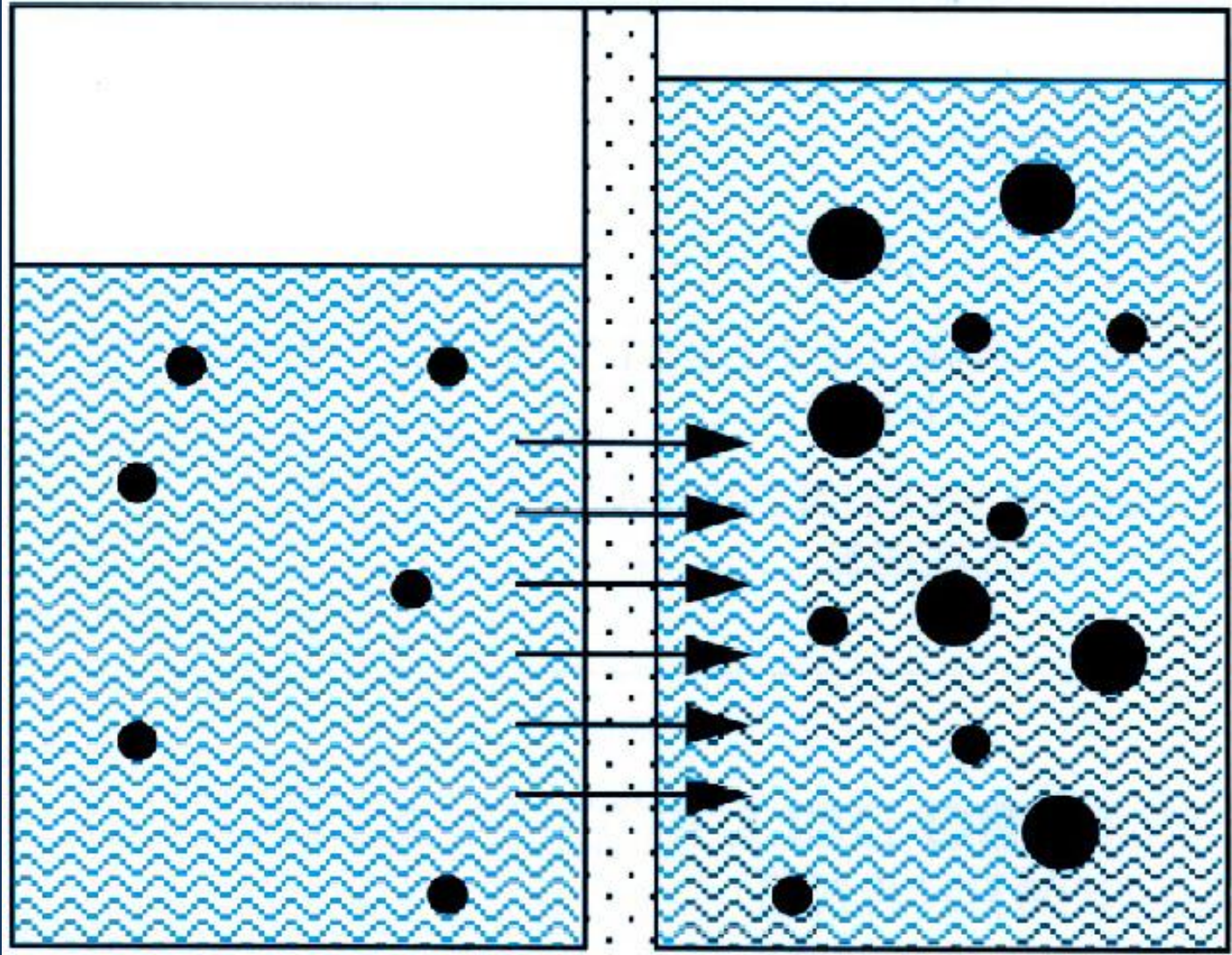
# DIFFUSIONE



Equilibrio di concentrazione tra 2 compartimenti  
per flusso netto di soluto.



# OSMOSI



Flusso di acqua verso il compartimento a cui è stato aggiunto altro soluto.

1		2
$\text{Na}^+ = 147$		$\text{Na}^+ = 147$
$\text{Cl}^- = 134$		$\text{Cl}^- = 134$
$\text{Proteine}^- = 13$		$\text{Proteine}^- = 0$

IONI NON IN EQUILIBRIO  
PER LA PRESENZA DI  
ANIONI NON DIFFUSIBILI  
ATTRAVERSO LA MEMBRANA

EQUILIBRIO DI GIBBS-DONNAN

1		2
$\text{Na}^+ = 150.3$		$\text{Na}^+ = 143.7$
$\text{Cl}^- = 137.3$		$\text{Cl}^- = 143.7$
$\text{Proteine}^- = 13$		$\text{Proteine}^- = 0$

EQUILIBRIO IONICO

# Fondamenti di trasporto di massa attraverso la Membrana Dializzante

Il processo di diffusione dei soluti attraverso la membrana del filtro dializzatore è regolato dalla Legge di Fick

$$J = - DA \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

*J = Flusso di soluto da un compartimento all'altro (sangue-dialisato)*

*D = Diffusività, coefficiente specifico per un dato insieme soluto-solvente; esprime la tendenza di un soluto a diffondere dal sangue al liquido di dialisi.*

*A = Superficie della membrana semipermeabile*

*$\Delta c$  = differenza di concentrazione del soluto fra i due compartimenti*

*$\Delta x$  = spessore della membrana semipermeabile*

# **Emodialisi – Principi**

**- DIFFUSIONE**

**- CONVEZIONE**

**- ADSORBIMENTO**

# DIFFUSIONE

FLUSSO SANGUE

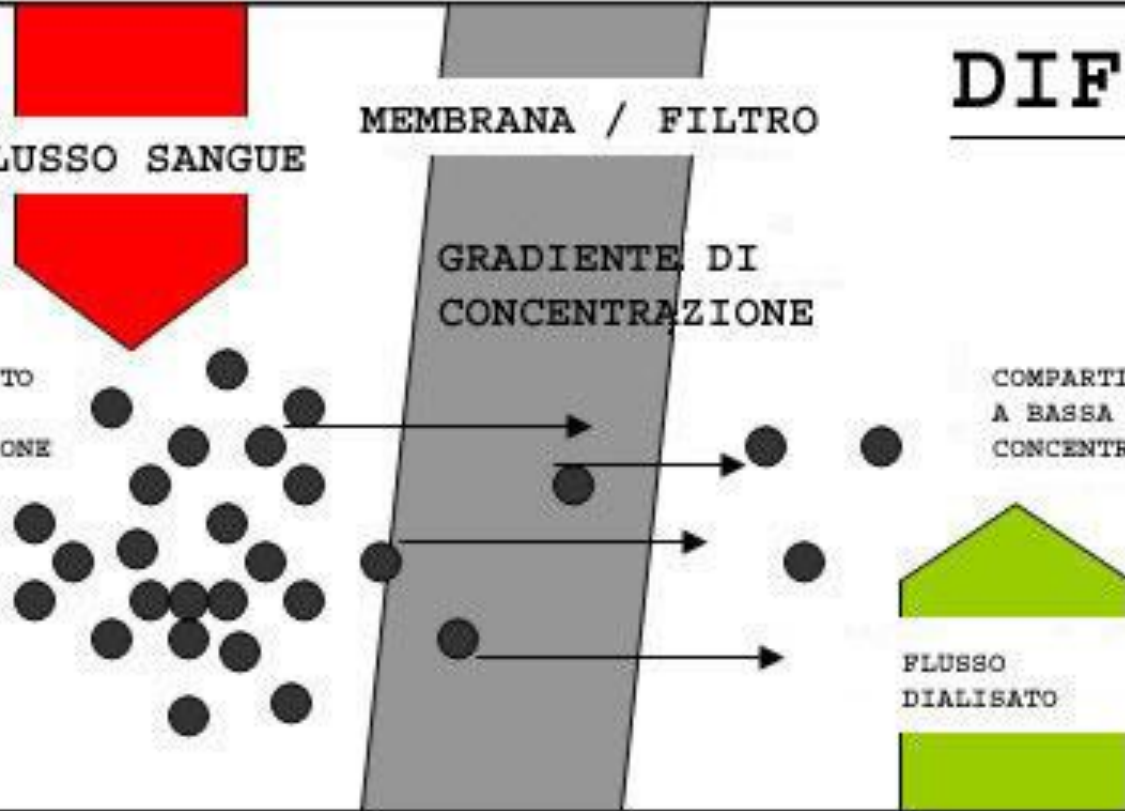
MEMBRANA / FILTRO

GRADIENTE DI  
CONCENTRAZIONE

COMPARTIMENTO  
AD ALTA  
CONCENTRAZIONE

COMPARTIMENTO  
A BASSA  
CONCENTRAZIONE

FLUSSO  
DIALISATO

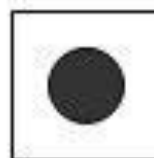
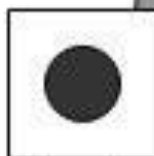


**ALTA  
PRESSIONE**

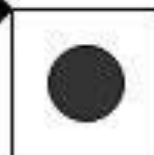
MEMBRANA / FILTRO

**CONVEZIONE**

GRADIENTE DI PRESSIONE

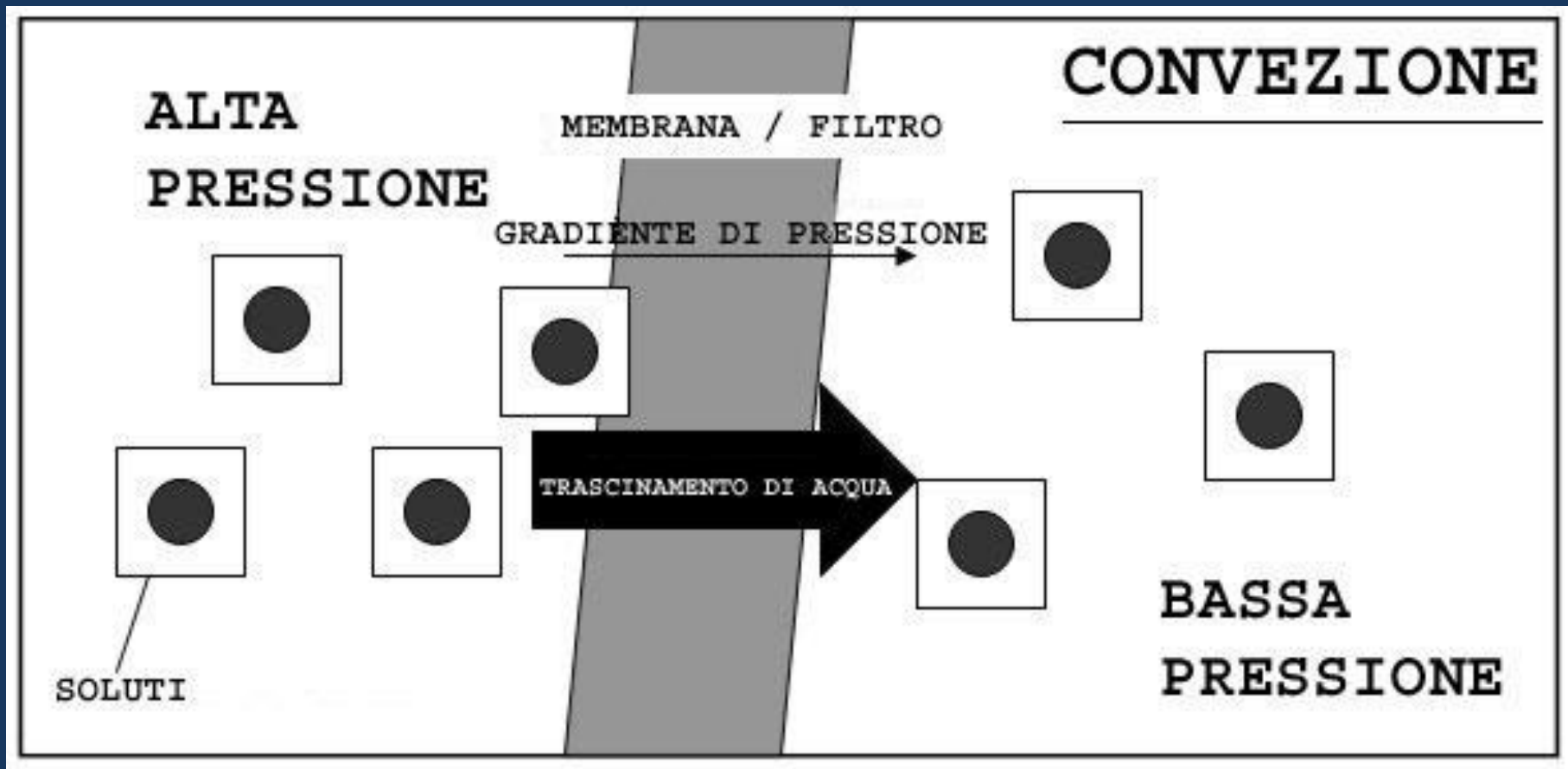


TRASCINAMENTO DI ACQUA

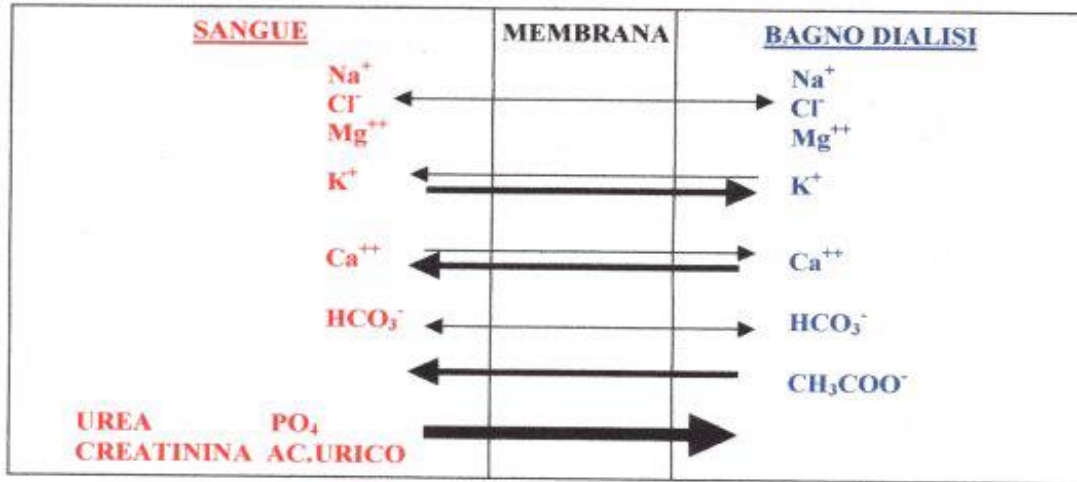


**BASSA  
PRESSIONE**

SOLUTI



## EMODIALISI : DIFFUSIONE DEI SOLUTI



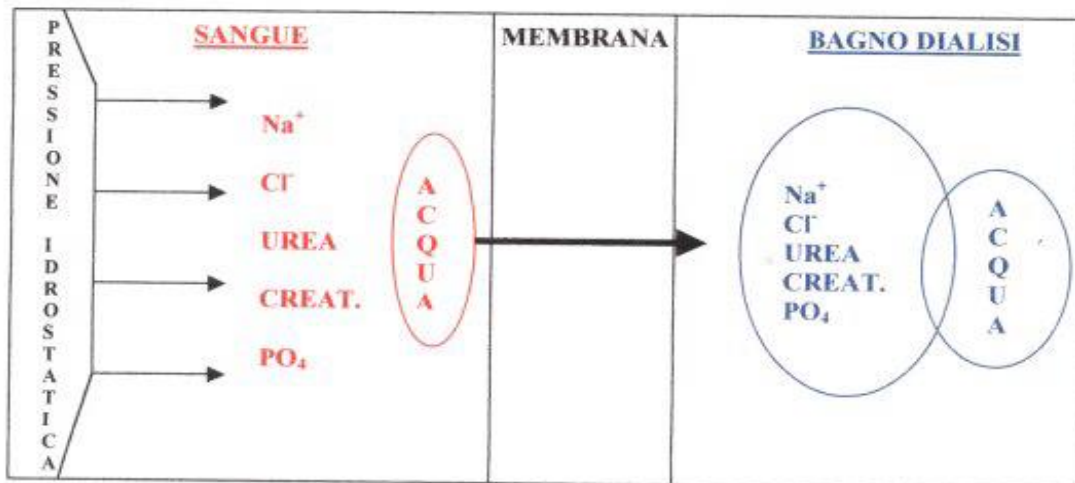
**DIFFUSIONE** dipende da :

- 1) ampiezza superficie
- 2) spessore della membrana
- 3) gradiente di concentrazione

## ADSORBIMENTO

dei soluti su membrana dovuta al film proteico

## EMODIALISI : CONVEZIONE DEI SOLUTI



**CONVEZIONE** dipende da :

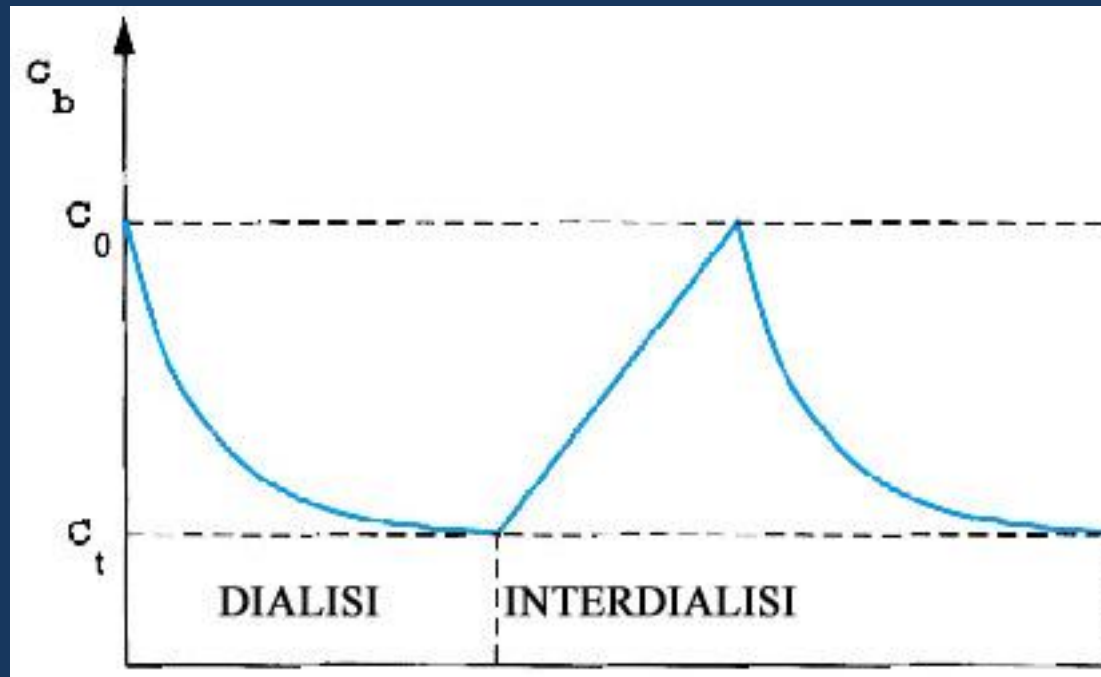
- 1) ampiezza superficie
- 2) permeabilità membrana
- 3) pressione transmembrana

## Peso molecolare di alcuni soluti:

Soluto	p.m.(daltons)	
NaCl	58	piccole molecole
Urea	60	
Creatinina	113	
Fosfato	136	
Acido Urico	168	
Vitamina B12	1355	medie molecole
Beta2microglobulina	11600	
Emoglobina	68000	grandi molecole
Albumina	69000	
Transferrina	80000	
IgA	170000	
IgM	900000	

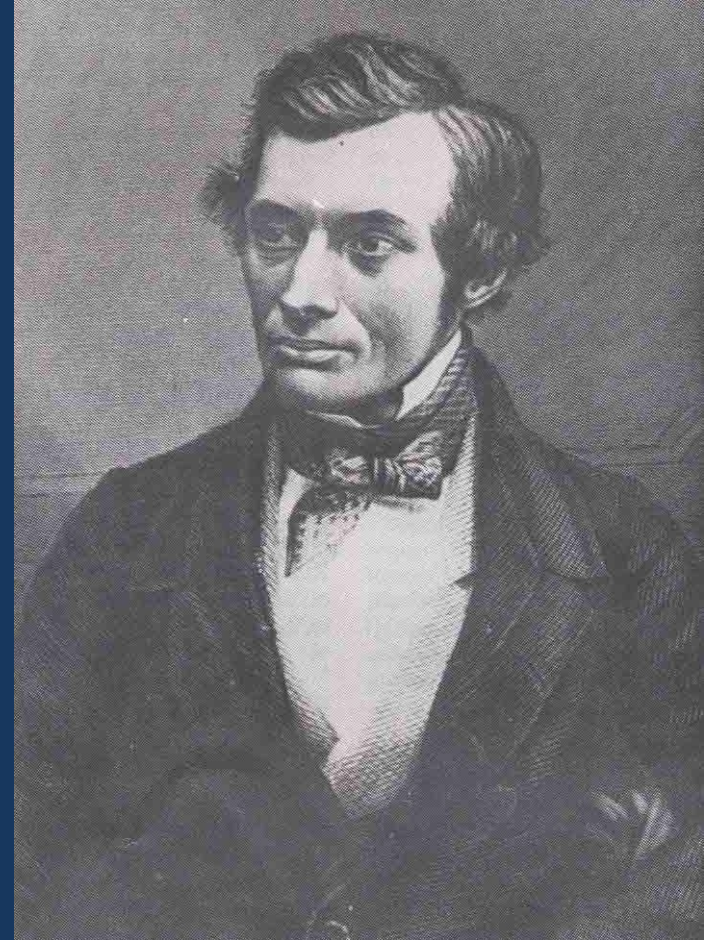
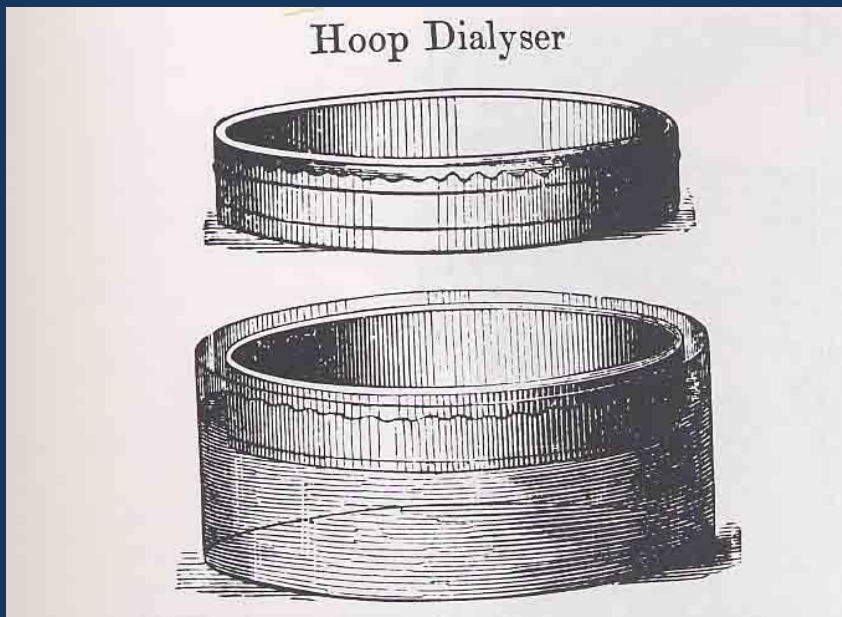


## Variazioni della concentrazione plasmatica dell'urea



# Emodialisi – Cenni storici

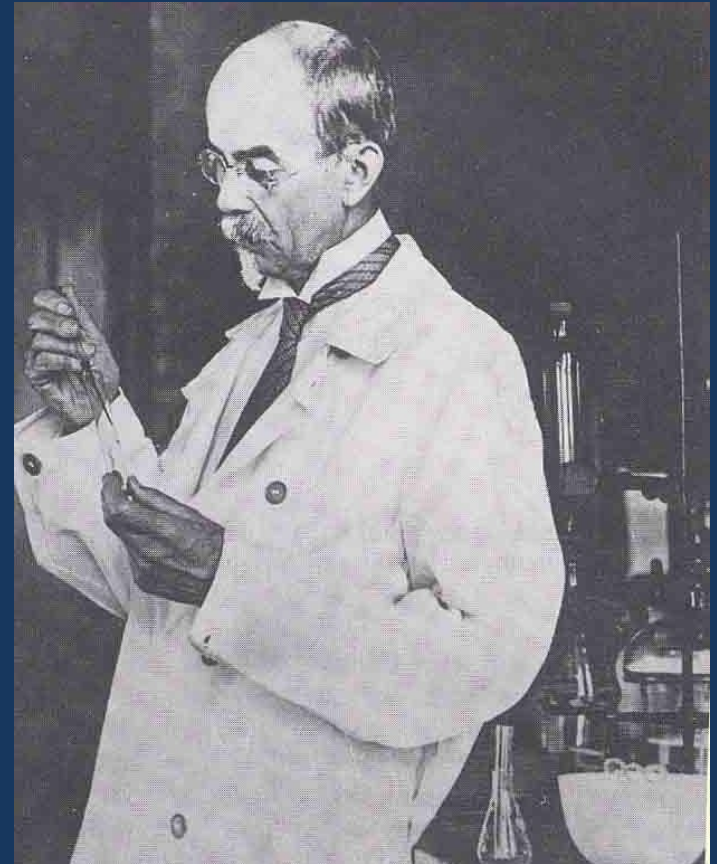
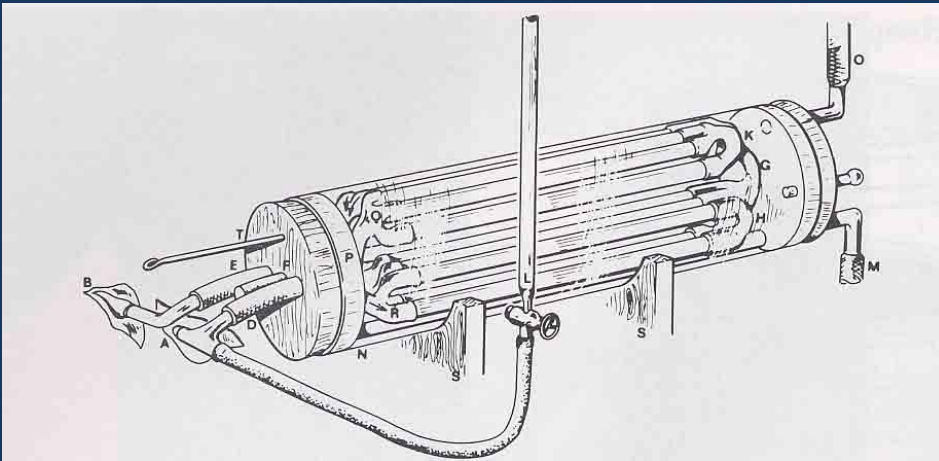
1830: Concetto di Dialisi



Thomas Graham

# Emodialisi – Cenni storici

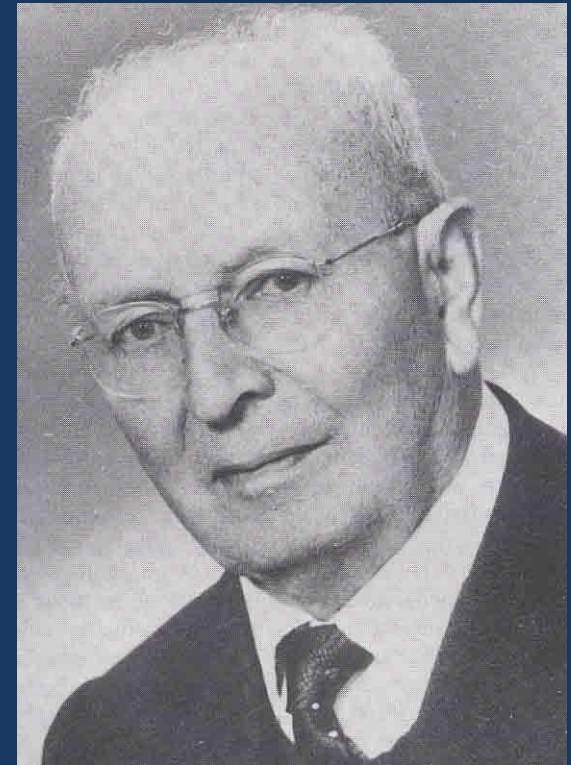
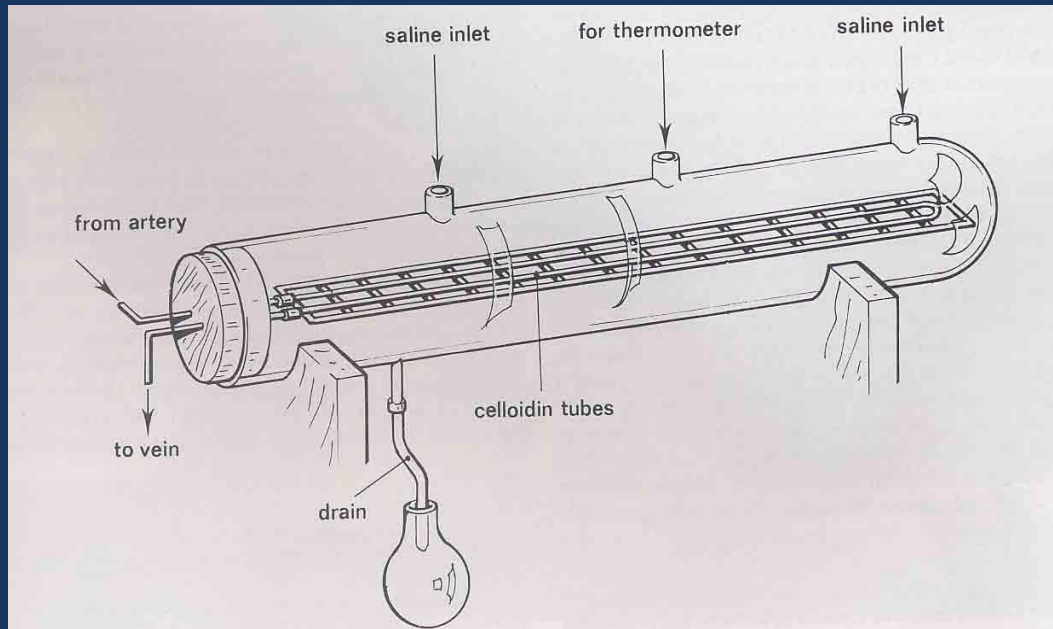
1913: 1° metodica di  
depurazione artificiale



John Abel

# Emodialisi – Cenni storici

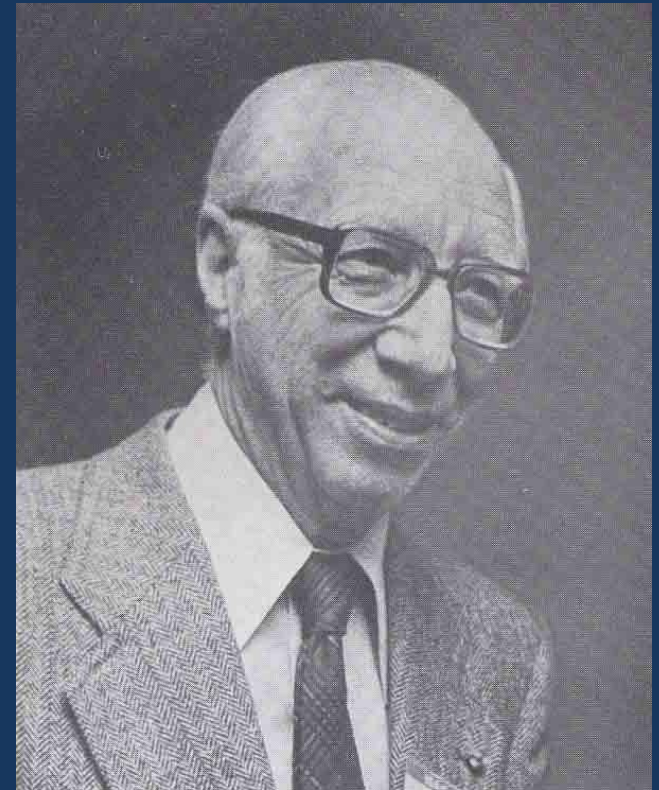
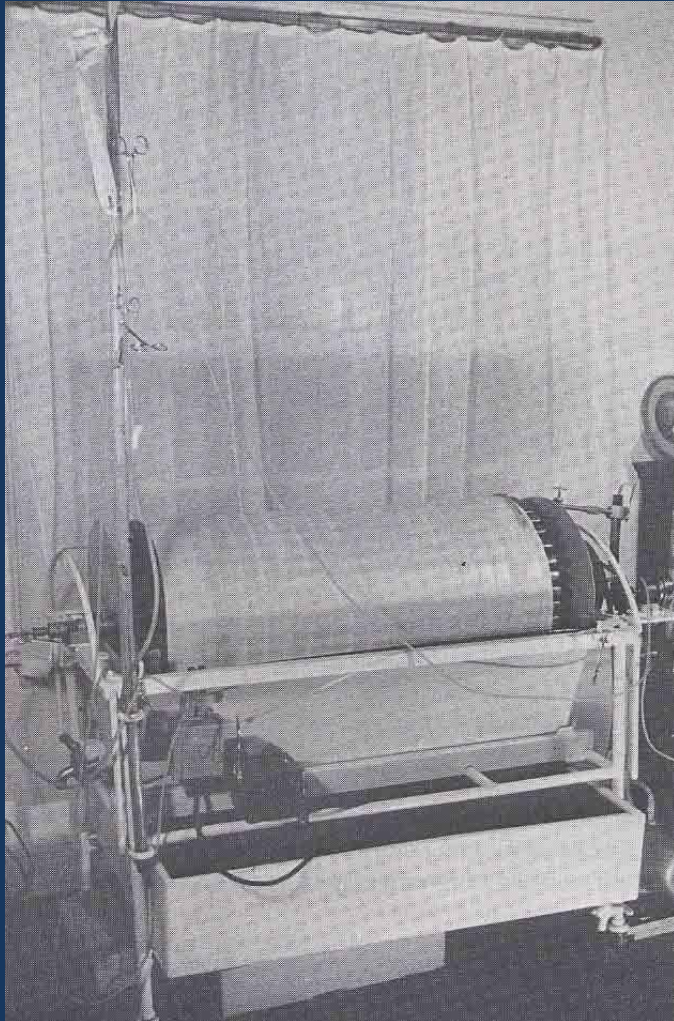
1926: 1° applicazione in vivo



George Haas

# Emodialisi – Cenni storici

1943-45: 1° paziente con IRA sopravvissuta



**Willelm Kolff**

# Emodialisi – Cenni storici

1961: 1° paziente in Dialisi Cronica

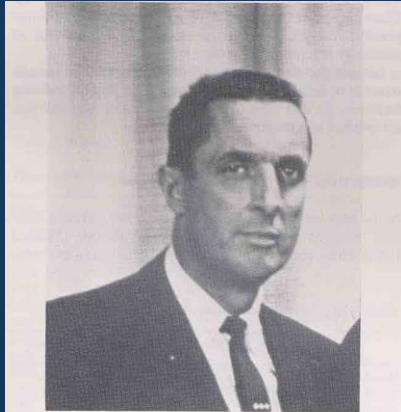
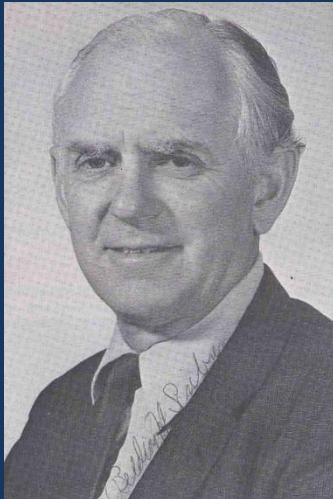
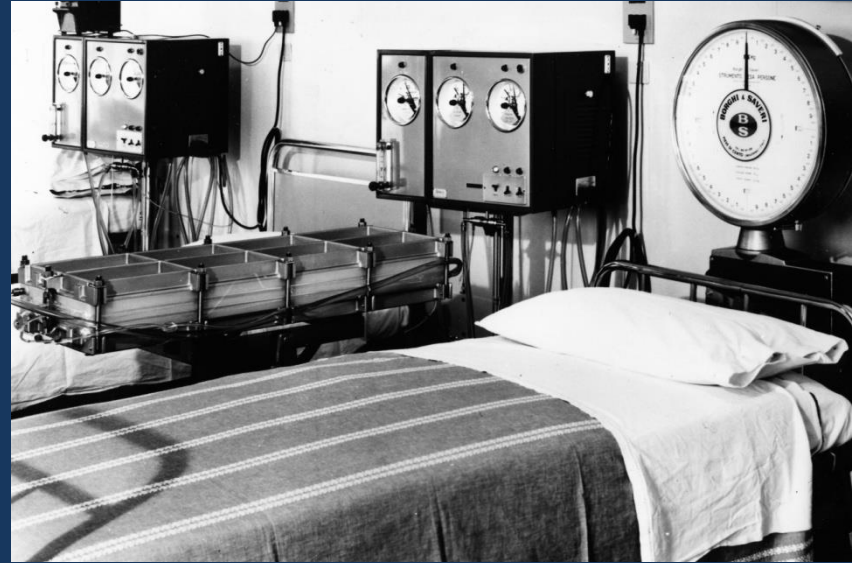


Foto del 1966

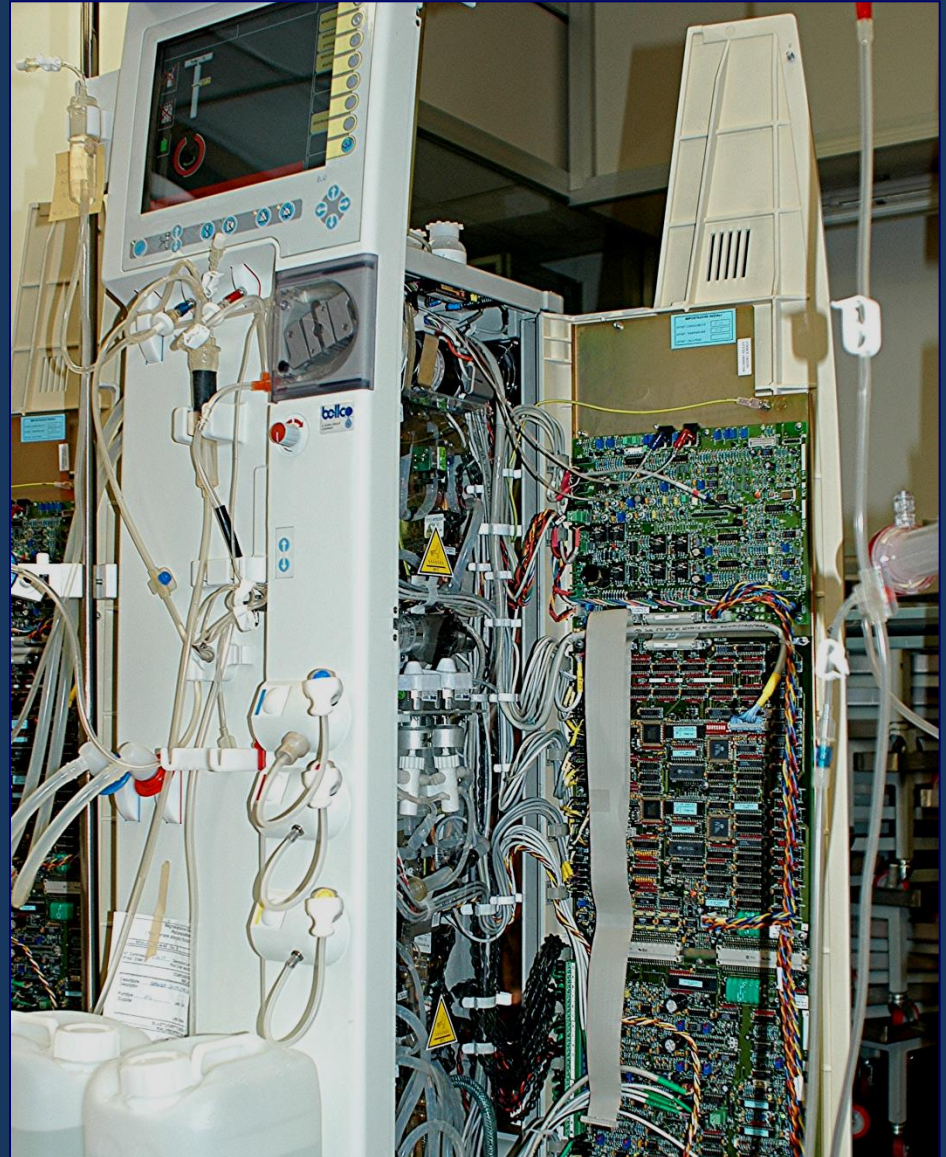
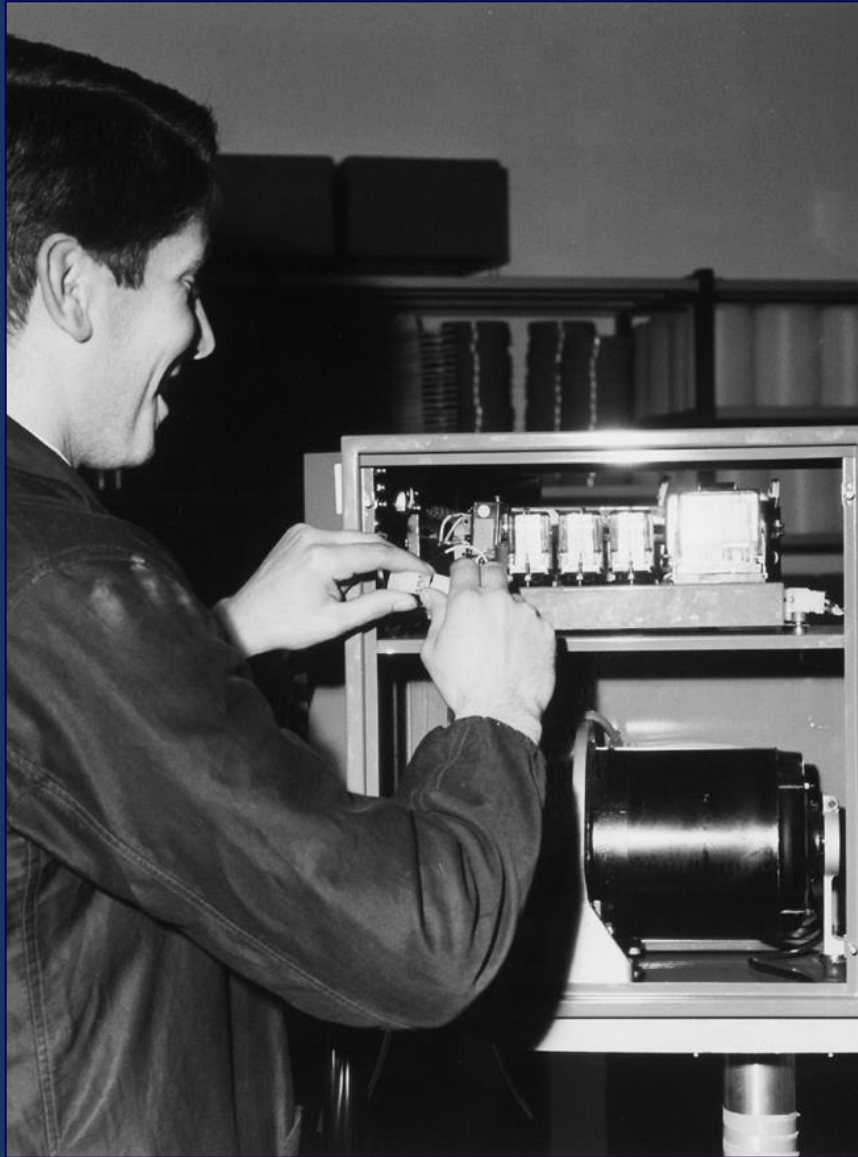
Figure 36. Mr. Clyde Shields (1921–1971), the first successful chronic dialysis patient. Picture taken in 1966 after 5 years of dialysis treatment.

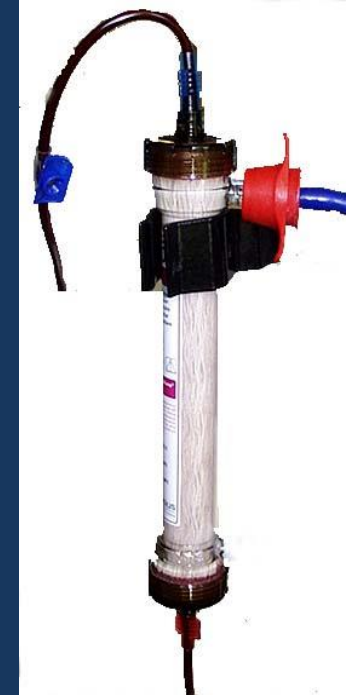
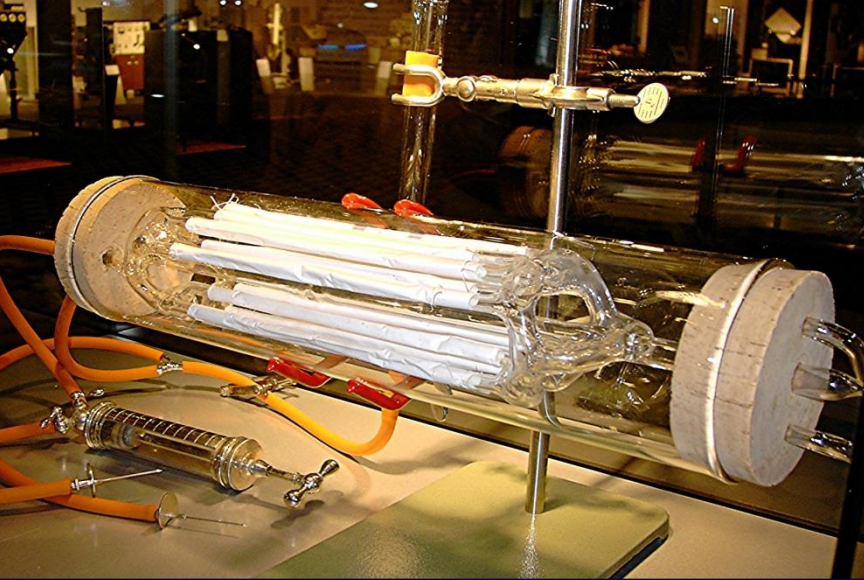


Prof. Belding Scribner

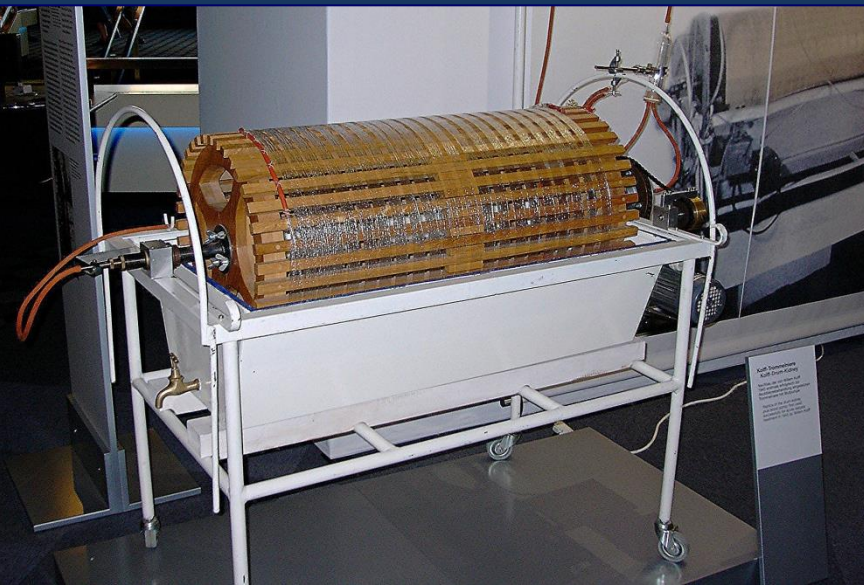


Shunt  
artero venoso





## FILTRO PER EMODIALISI



MEMBRANA





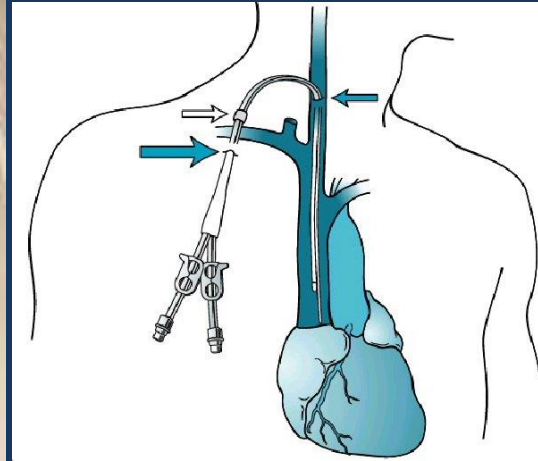


# EMODIALISI

LA FISTOLA



IL CATETERE VENOSO CENTRALE



## Dialisi peritoneale – Cenni storici

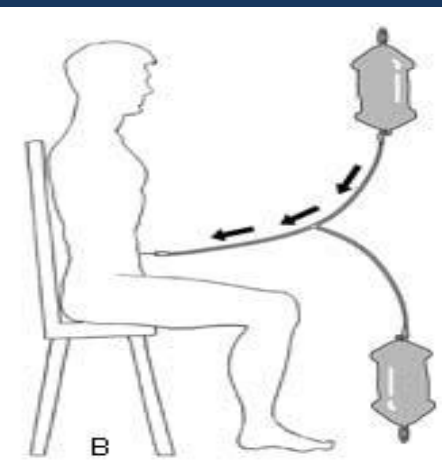
1923, Putnam. Primo riferimento alla membrana peritoneale come membrana per dialisi

1923, Ganter. Primo tentativo clinico di dialisi peritoneale nell'uomo

1960, Ruben. Prima dialisi peritoneale per il trattamento dell'insufficienza renale cronica coronata da successo



**Catetere di Tecknoff, 1968.**



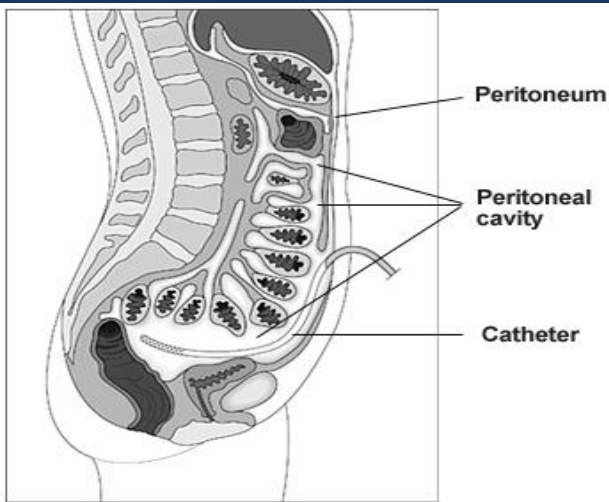
MANUALE



AUTOMATIZZATA

# DIALISI PERITONEALE

## IL CATETERE PERITONEALE



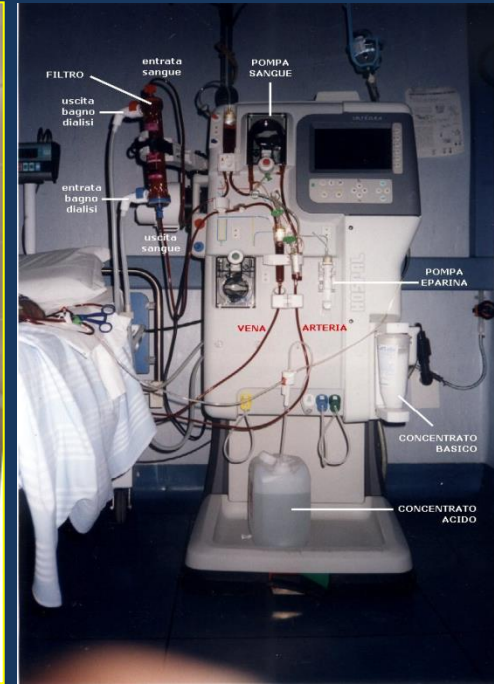
# *Il trattamento dell'acqua di rete*



*Nasone*

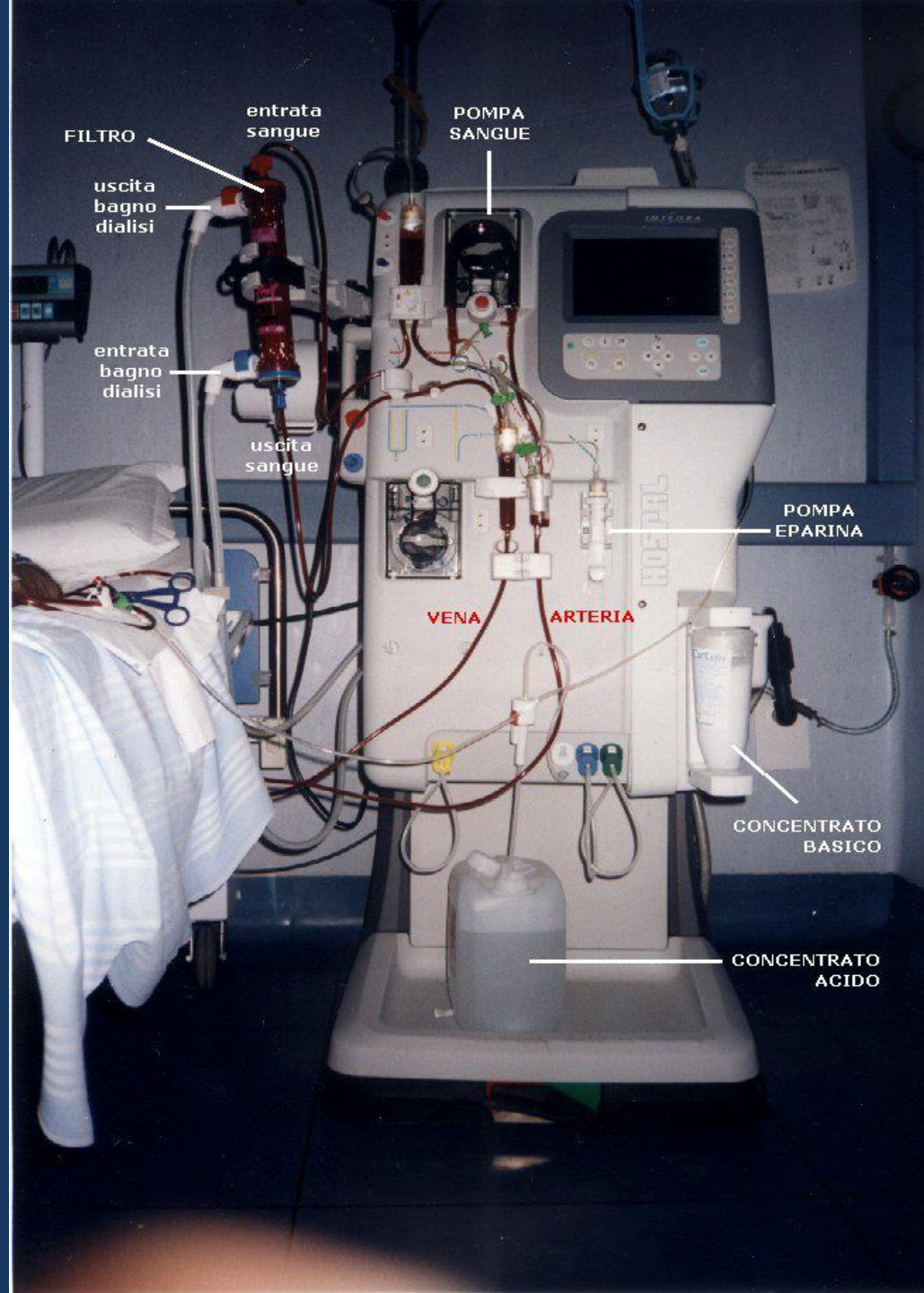


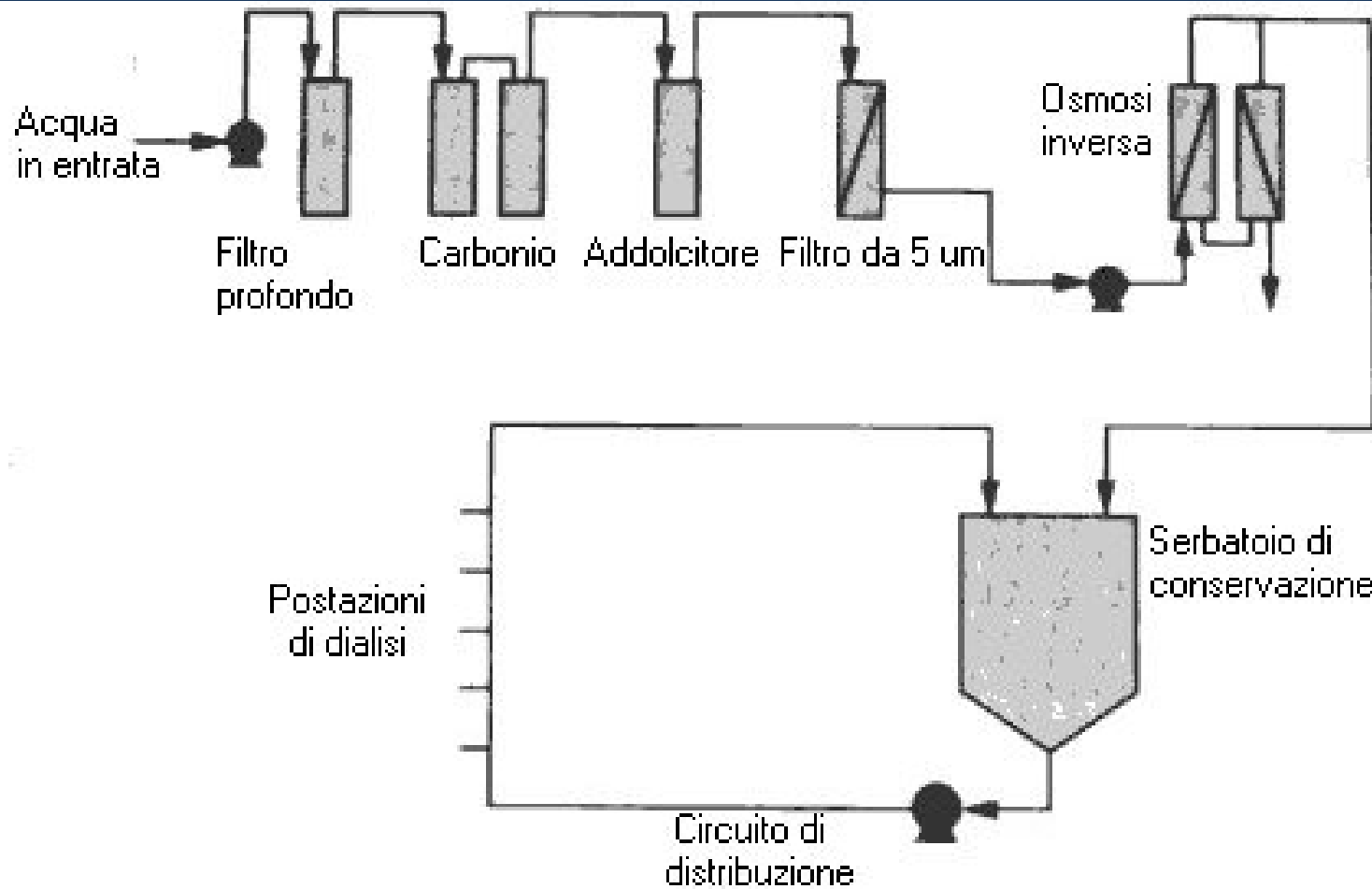
*Impianto di osmosi*



*Monitor*

# IL MONITOR PER EMODIALISI





## TRATTAMENTO E DISTRIBUZIONE DELL'ACQUA

# ACQUA DI RETE

## 1) Pre-trattamento

1.1 Clorazione

1.2 Filtrazione

- filtri a quarzite

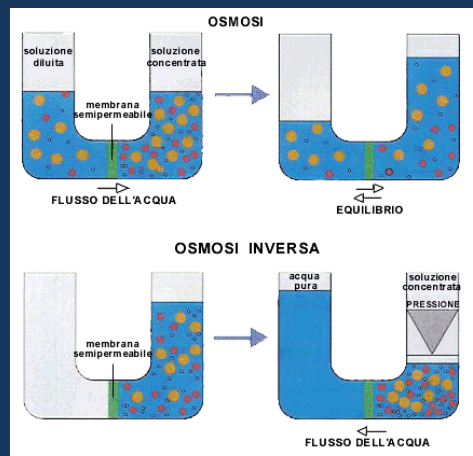
- filtri a cartuccia

1.3 Stoccaggio

1.5 Addolcimento

1.6 Declorazione

1.7 Microfiltrazione



## 2) Trattamento

2.1 Osmosi inversa

2.2 Deionizzazione

# Clorazione





## Pre-trattamento dell'acqua

### Filtrazione

1. filtri a quarzite
2. filtri a cartuccia

## *Filtrazione meccanica*



FILTRAZIONE

20 ÷ 25  $\mu$

MICROFILTRAZIONE

fino a 5  $\mu$

## Stoccaggio

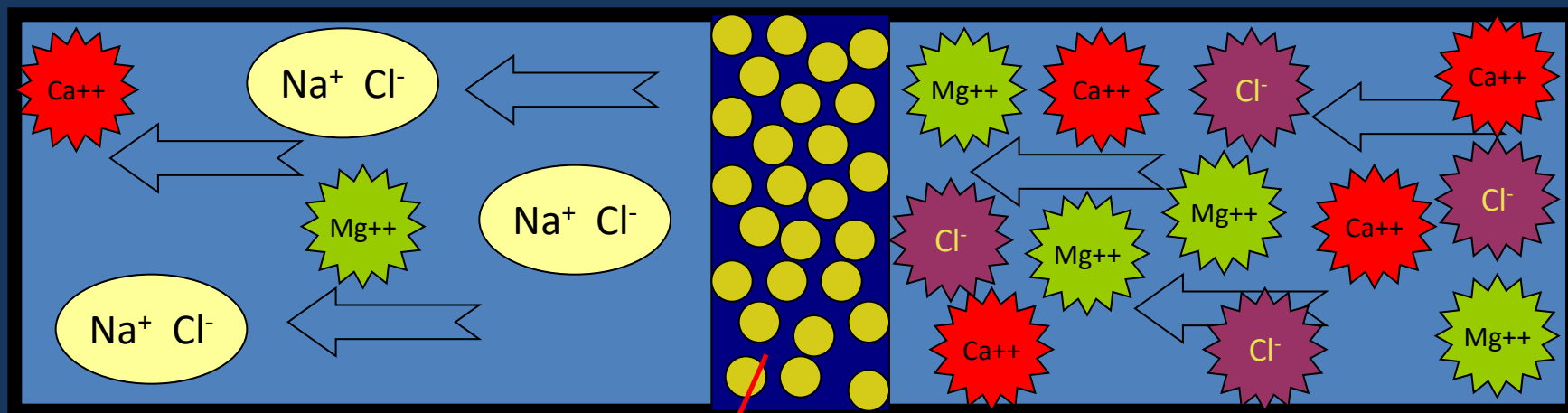
1. Il serbatoio è dimensionato in base all'autonomia necessaria.
2. Garantisce continuità della fornitura idrica da eventuale interruzione idrica.



# Pre-trattamento dell'acqua

## Addolcimento

# Addolcimento



Resina cationica

in salamoia  
(va rigenerata)

Il calcio ed il magnesio vengono scambiati con ioni sodio che si fissano su una resina (eliminati poi attraverso l'osmosi inversa).

Unità di misura della durezza dell'acqua:

1. un grado francese (°F) = 10 mg/l di  $\text{CaCO}_3$  nell'acqua per uso domestico o trattata

= 10 PPM di  $\text{CaCO}_3$   
= 0,2 mEq/l di  $\text{CaCO}_3$   
= 0,1 mmol/l di  $\text{CaCO}_3$

2. un grado tedesco (°D) = 1,78 °F

3. un grano/gallone USA = 17,1 mg/l di  $\text{CaCO}_3$

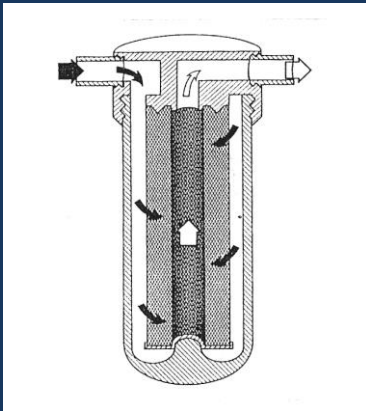
4. un grano/gallone Imp. = 14,2 mg/l di  $\text{CaCO}_3$



# Pre-trattamento dell'acqua

## Declorazione

# Declorazione

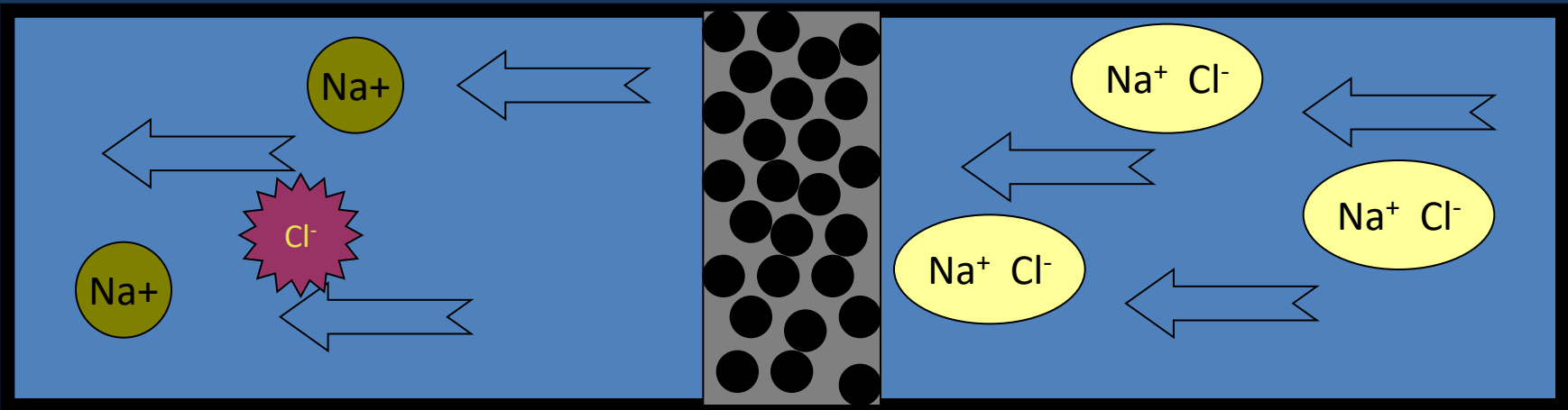


I filtri per adsorbimento rimuovono:

- 1. sostanze organiche
- 2. endotossine
- 3. clorammine
- 4. cloro

} Azione emolizzante

## Filtro carbone



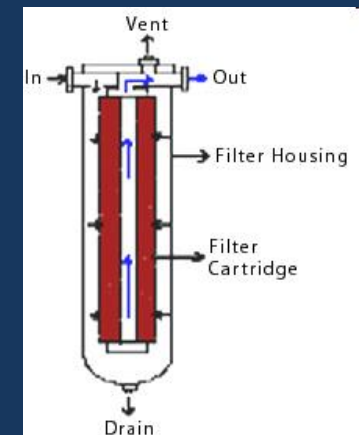
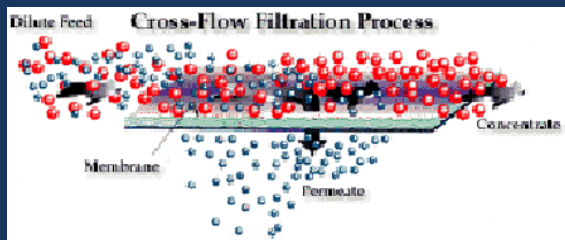
**CARBONE  
ATTIVO**

### Microfiltrazione

Filtri a cartuccia con pori di diametro 1-5  $\mu\text{m}$ .

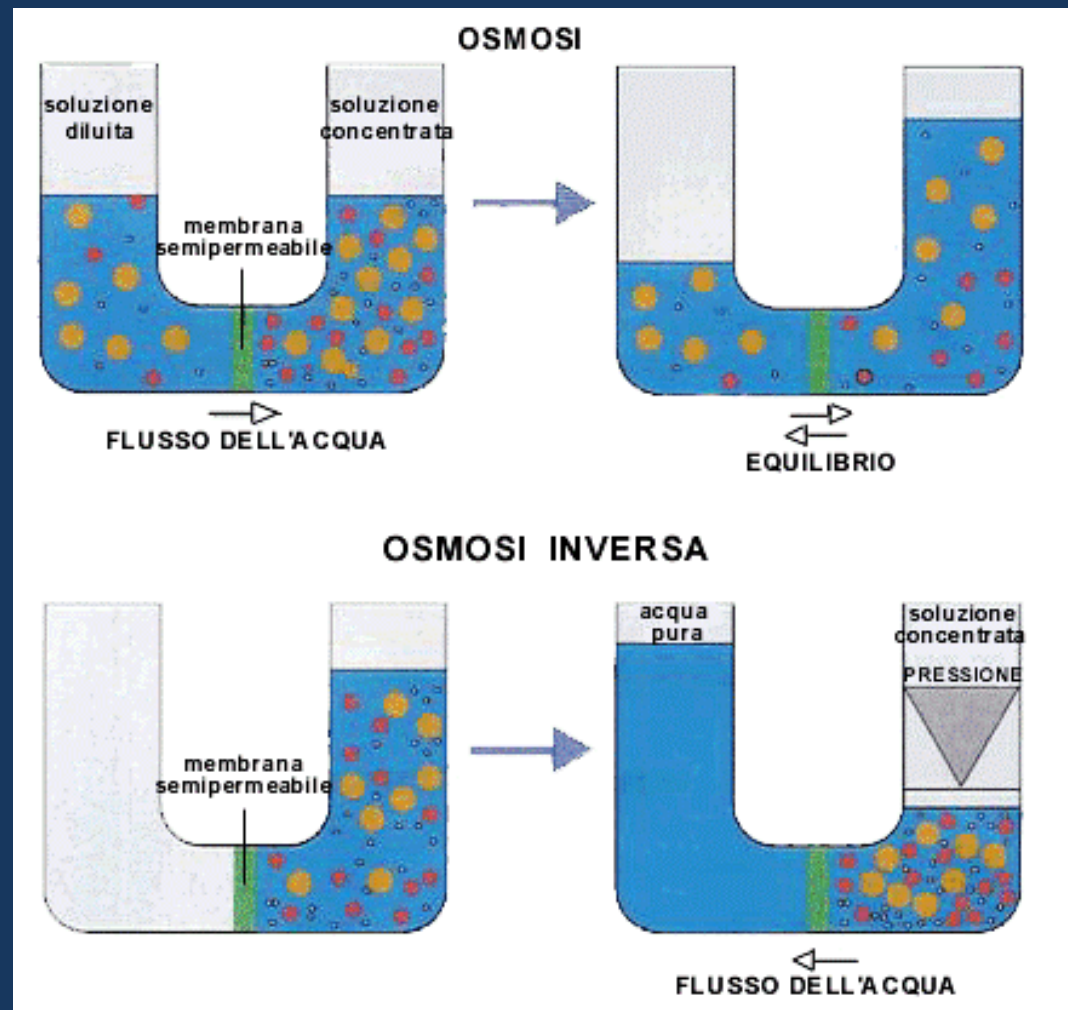
#### Protegge

le membrane e le pompe dell'osmosi  
da particelle sospese nell'acqua,  
non trattenute dai precedenti processi di filtrazione,  
e dal rilascio di piccoli frammenti dagli addolcitori  
(soprattutto dai letti di carbone attivo).



# Trattamento dell'acqua

## Osmosi inversa

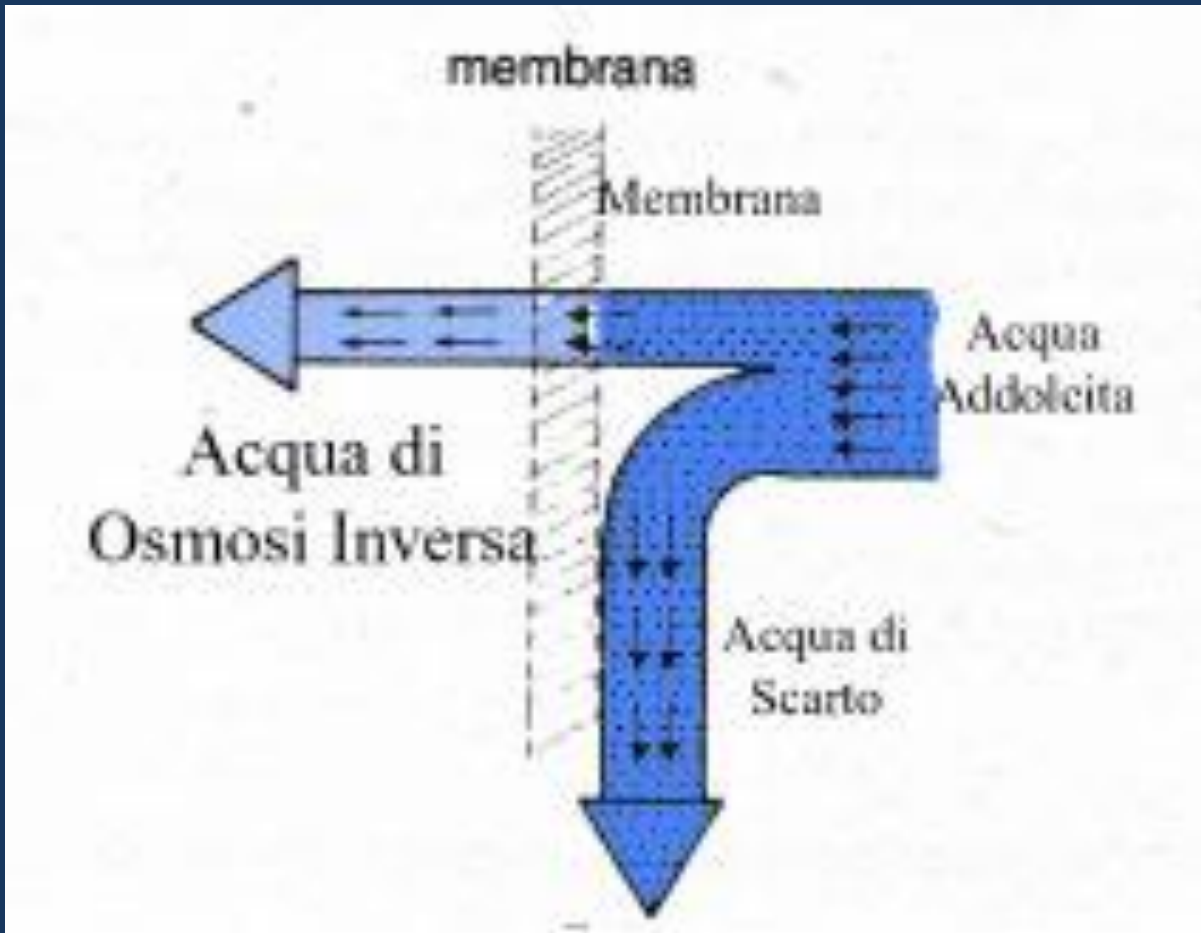


Applicazione di elevate pressioni idrostatiche che forzano l'acqua attraverso membrane semipermeabili con pori molto fini.

Abbattimenti della concentrazione dei soluti contenuti nell'acqua (*Tasso di Reiezione*) fino al 99% per le specie ioniche e oltre il 95% per contaminanti non ionici con peso molecolare oltre 150 dalton.

Efficace barriera contro contaminanti microbici, inclusi batteri, virus ed endotossine.

# *Direzione dei flussi*

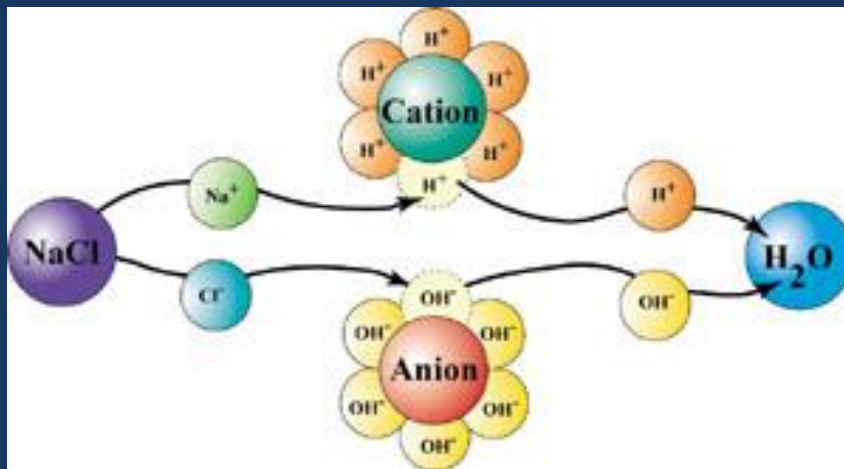


L'osmosi inversa produce il "permeato" (acqua pura deionizzata sterile)

# Deionizzazione



Processo di depurazione dell'acqua basato sull'uso di resine cationiche ed anioniche che rimuovono cationi ed anioni presenti nell'acqua in scambio con ioni  $H^+$  e  $OH^-$

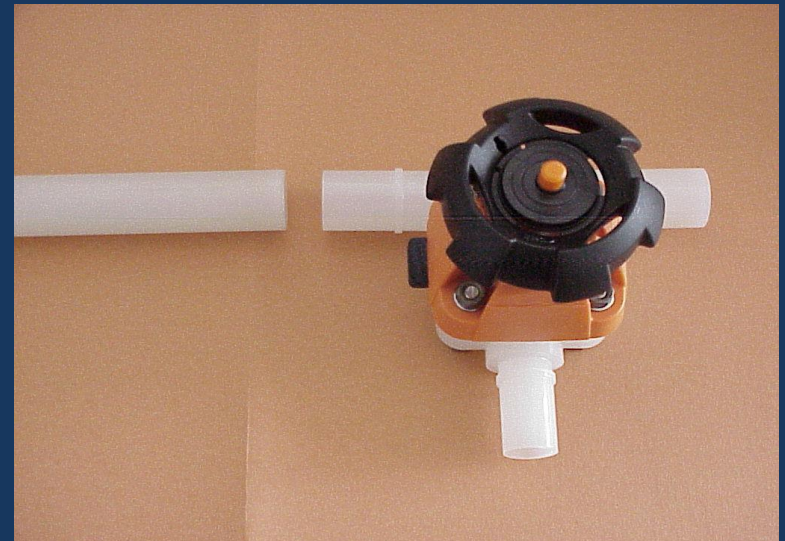
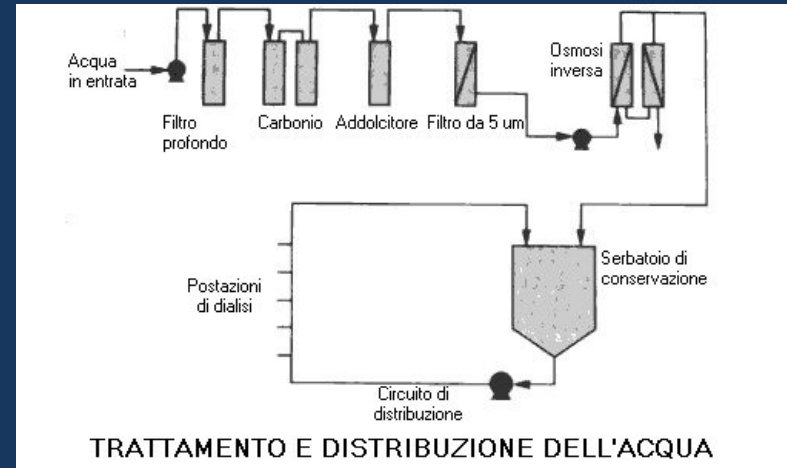




# Anello di distribuzione

## Materiali usati

- *Acciaio AISI 316 L*
- *PVDF-HP BCF*
- *PVC atossico*
- *PEX*



*Particolare di impianto distribuzione*

## ***Disinfezione anello***

- ***Acido peracetico***
- ***Sterilizzazione a caldo o vapore***

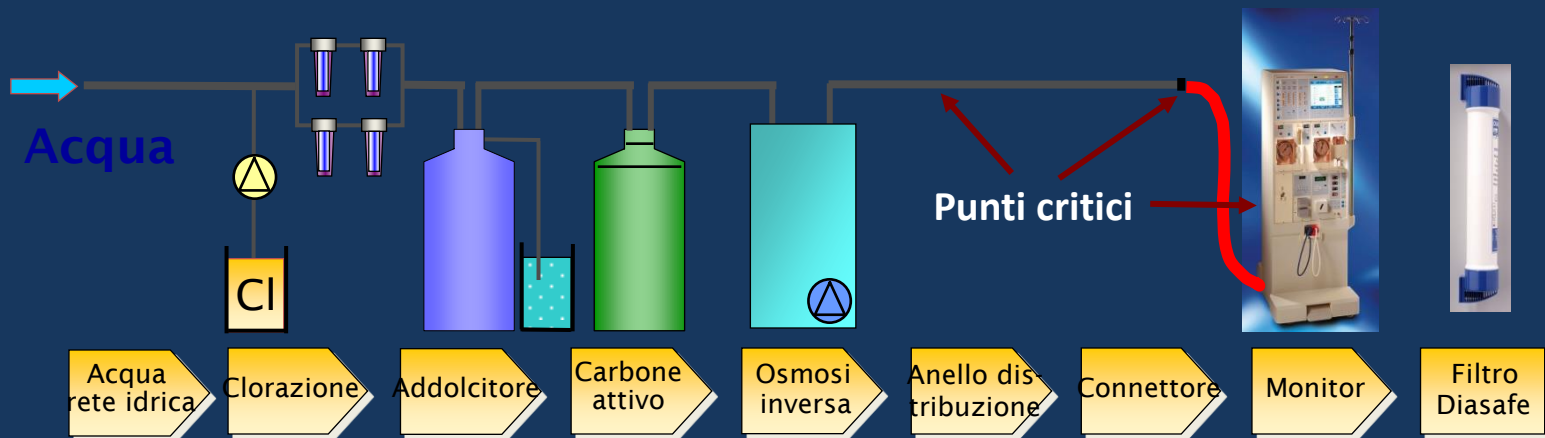
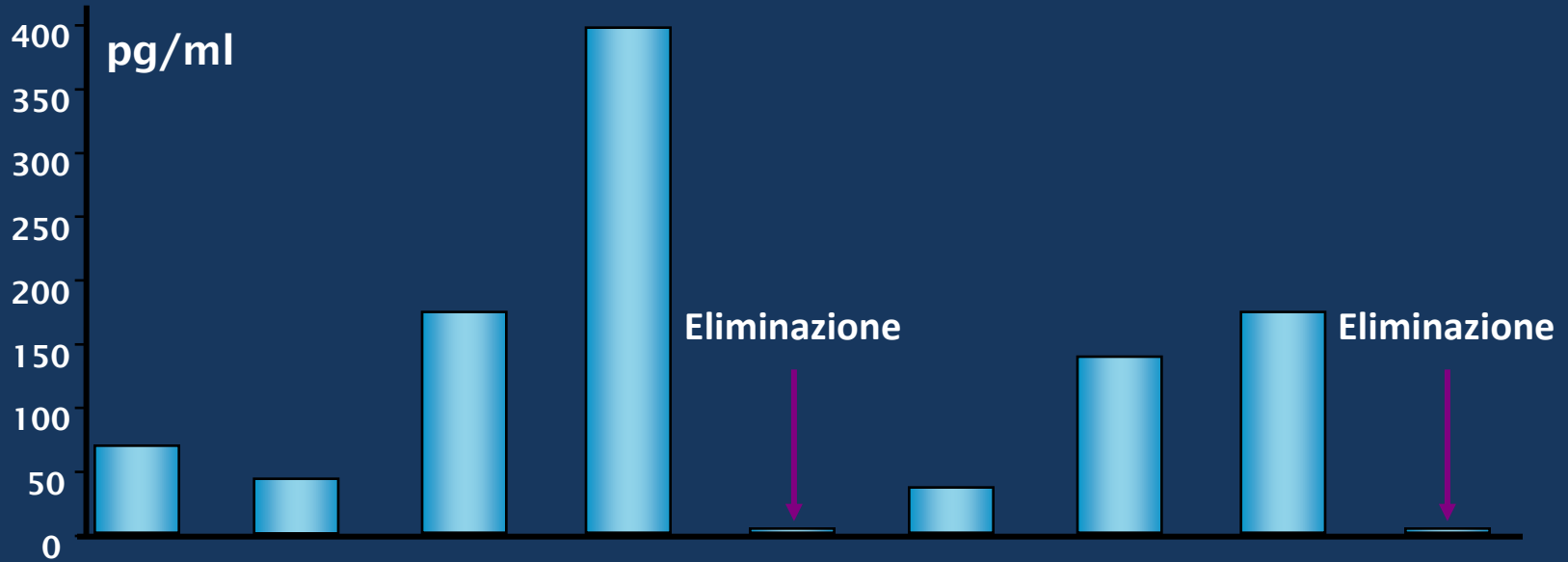
## ***Finalità della disinfezione***

- ***Mantenere un alto grado di purezza nel circuito di distribuzione***
- ***Prevenire la ricontaminazione, la crescita batterica e la formazione del biofilm nella macchina per dialisi***

# ***Monitoraggio di qualità dell'acqua osmotizzata***

- ***Esame batteriologico***
- ***Ricerca endotossine***
- ***Esame chimico / fisico***

# Endotossine in un impianto acqua per dialisi



# Rischi per i pazienti in emodialisi

<b>SOLUTO</b>	<b>SINTOMI</b>	<b>RISCHIO</b>	<b>RIMOZIONE</b>
<b>Calcio/Magnesio</b>	<i>sindrome acqua dura, nausea, cefalea, vomito, prurito, depressione, ipertensione</i>	<b>***</b>	<b>AD,RO,DI</b>
<b>Zinco</b>	<i>anemia, nausea, vomito, febbre</i>		<b>RO,DI</b>
<b>Alluminio</b>	<i>encefalopatia, osteomalacia, anemia</i>	<b>* * *</b>	<b>RO,DI</b>
<b>Solfati</b>	<i>acidosi metabolica, nausea, vomito</i>	<b>* *</b>	<b>RO,DI</b>
<b>Potassio</b>	<i>aritmie cardiache/iperkaliemia</i>	<b>* * *</b>	<b>RO,DI</b>
<b>Sodio</b>	<i>sete, ipertensione, vomito, confusione mentale, coma, convulsioni</i>	<b>* *</b>	<b>RO,DI</b>
<b>Nitriti</b>	<i>metaemoglobina, cianosi, nausea, ipotensione</i>	<b>* *</b>	<b>RO,DI</b>
<b>Fluoro</b>	<i>osteomalacia</i>	<b>* *</b>	<b>FC,RO,DI</b>

**Legenda:** **FC** = filtro a carbone  
**FS** = filtro a sedimentazione  
**RO** = osmosi inversa  
**DI** = deionizzatore  
**AD** = addolcitore

**Significato:** **\* \* \***  
**\* \***  
**?**

**grave (decesso)**  
**moderato (morbilità significativa)**  
**ignoto**

# Rischi per i pazienti in emodialisi

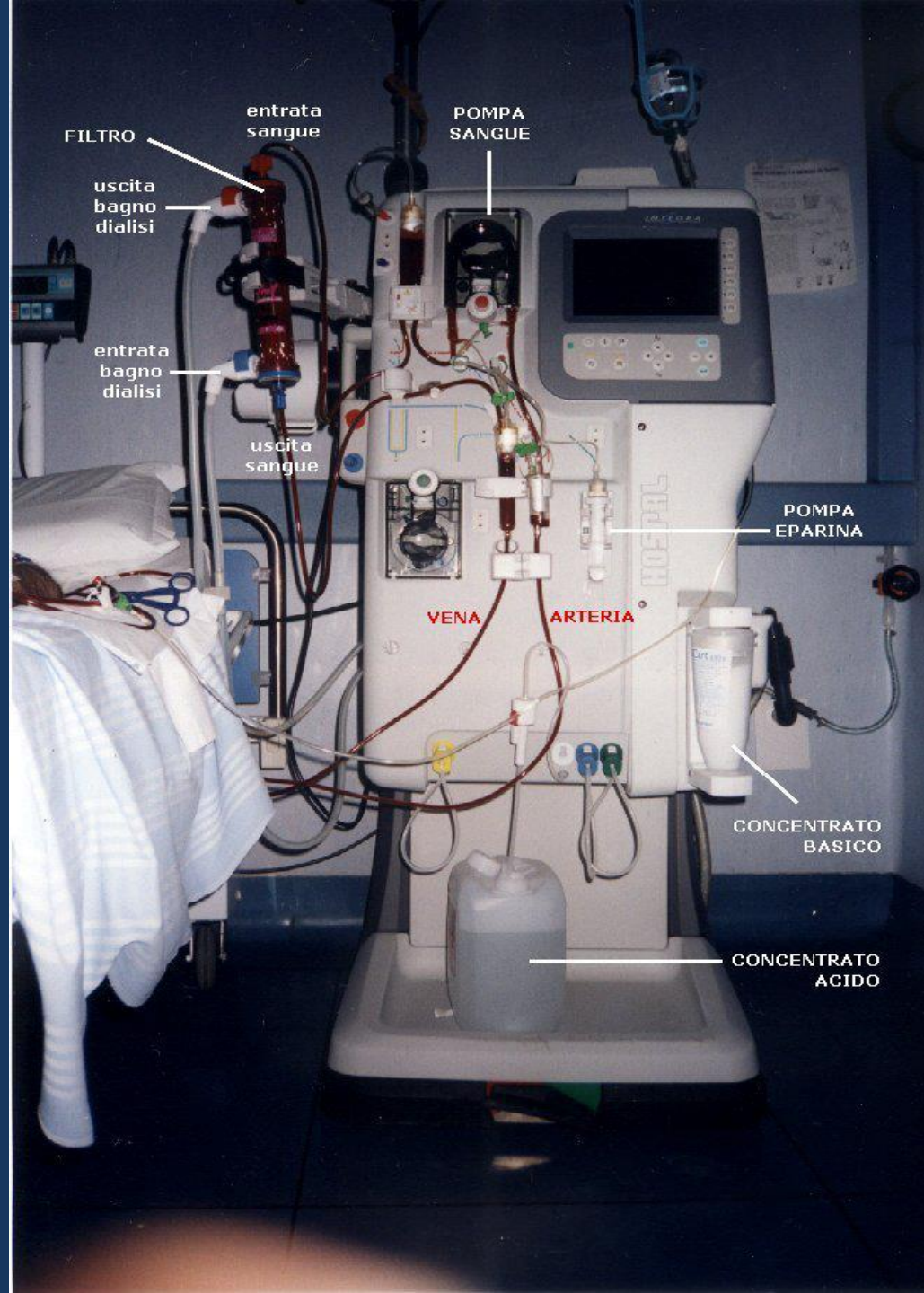
<b>SOLUTO</b>	<b>SINTOMI</b>	<b>RISCHIO</b>	<b>RIMOZIONE</b>
Rame	emolisi, nausea, cefalea, epatopatia	***	RO,DI
Piombo	Anemia,effetti sul sistema nervoso centrale	**	
Cadmio	Osteomalacia	?	
Manganese	osteomalacia, demenza	?	
Stagno	effetti sul sistema nervoso centrale	?	
Clorammine	emolisi, anemia	**	FC
Pirogeni batt.,	febbre, ipotensione, nausea, cianosi	**	
Piretrine	sconosciuti	?	

**Legenda:** FC = filtro a carbone  
 FS = filtro a sedimentazione  
 RO = osmosi inversa  
 DI = deionizzatore  
 AD = addolcitore

**Significato:** \*\*\*  
 \*\*  
 ?

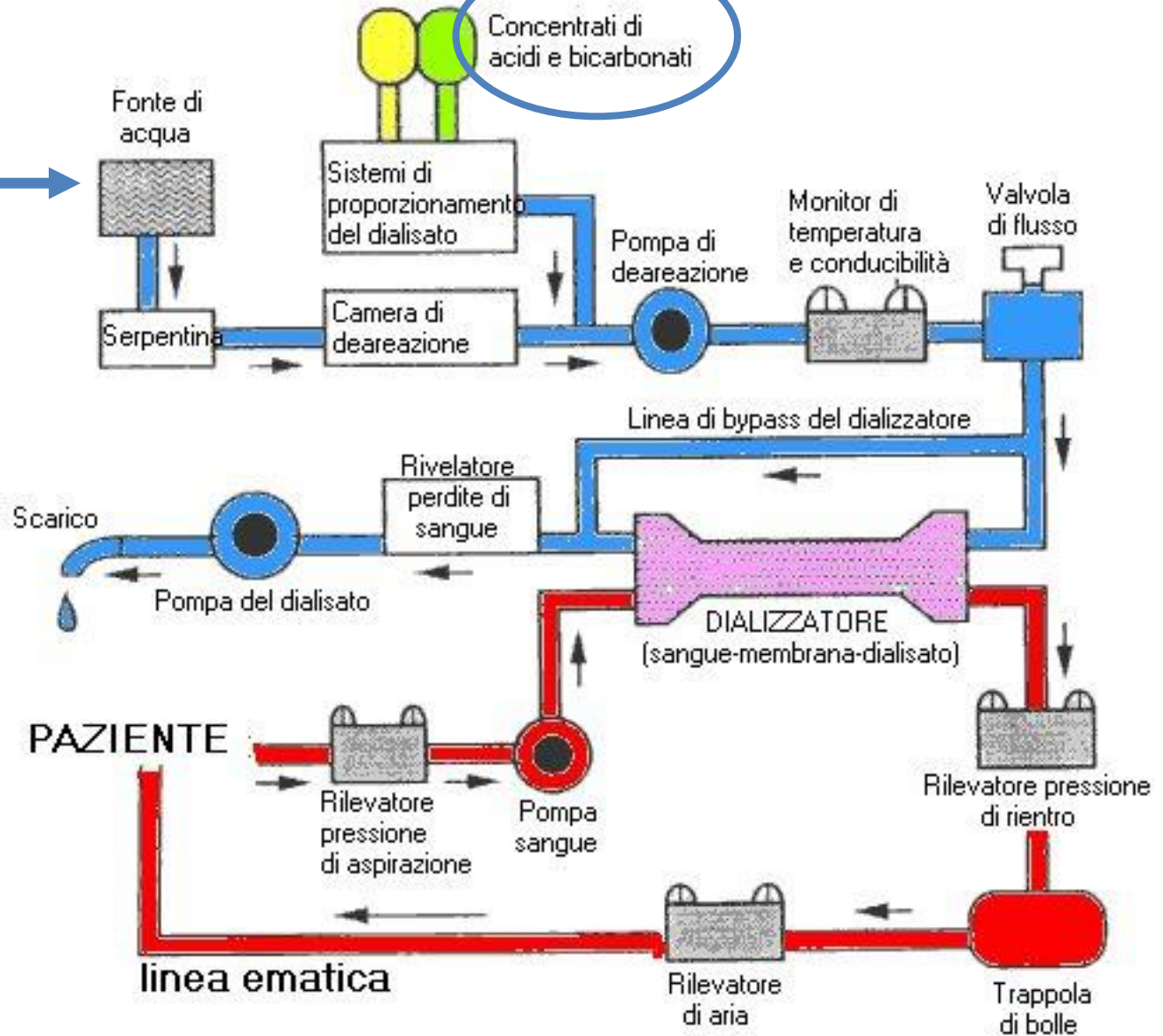
grave (decesso)  
 moderato (morbilità significativa)  
 ignoto

## Il liquido di dialisi (bagno dialisi)



Acqua di rete  
trattata

Concentrati di  
acidi e bicarbonati



BAGNO DIALISI

Acqua trattata  
+  
concentrati

SANGUE

COMPONENTI BASE DI MACCHINA PER EMODIALISI



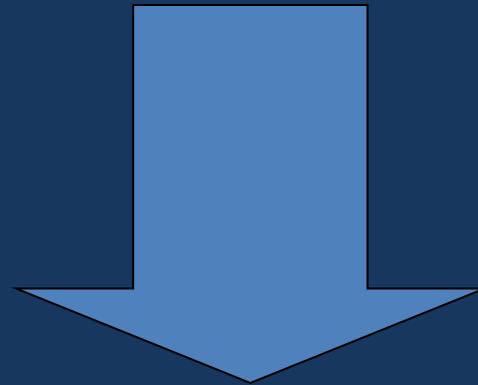
**ACQUA TRATTATA**

**+**

**CONCENTRATO ACIDO**

**+**

**CONCENTRATO BASICO**



**LIQUIDO DI DIALISI  
O  
BAGNO DIALISI**

# Il liquido di dialisi (bagno dialisi)

## Soluzione polisalina

- precisa composizione chimica
- purezza microbiologica e dei microinquinanti chimici

1. Rinormalizzare l'equilibrio elettrolitico e acido base
2. Rimozione dei cataboliti

## PRESCRIZIONE

**Cationi: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>**

**Anioni: Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bicarb.), CH<sub>3</sub> - COO (acetato)**

**Molecole neutre: CO<sub>2</sub> e glucosio.**

Nelle moderne apparecchiature è preparato “ON LINE” diluendo il contenuto di sacche contenenti soluzione concentrata e con composizione opportuna

# pH del bagno dialisi

Determinato essenzialmente dalle

concentrazioni  $[\text{HCO}_3^-]$  dei bicarbonati e  $[\text{CO}_2]$  della anidride carbonica,

secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log_{10} [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$$

**Al paziente vengono forniti, durante la dialisi  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{CO}_2$**

**Eccesso di  $\text{CO}_2$  rapidamente eliminato con la ventilazione polmonare**

**$\text{HCO}_3^-$  restano e il pH plasmatico sale.**



pH

CONCENTRATO  
BASICO

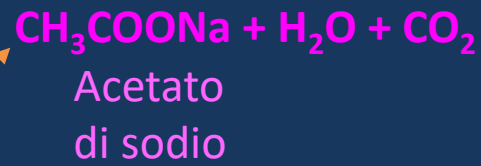


BICARBONATO  
DI SODIO



$\text{Ca}^{++}$   $\text{Mg}^{++}$

$\text{CaCO}_3$   
 $\text{MgCO}_3$  precipitazione di  
carbonato di  
calcio e magnesio



$\text{H}_2\text{CO}_3$   
acido carbonico  
abbassa il pH  
della soluzione  
fornisce  $\text{CO}_2$  e  
quindi  $\text{H}^+$

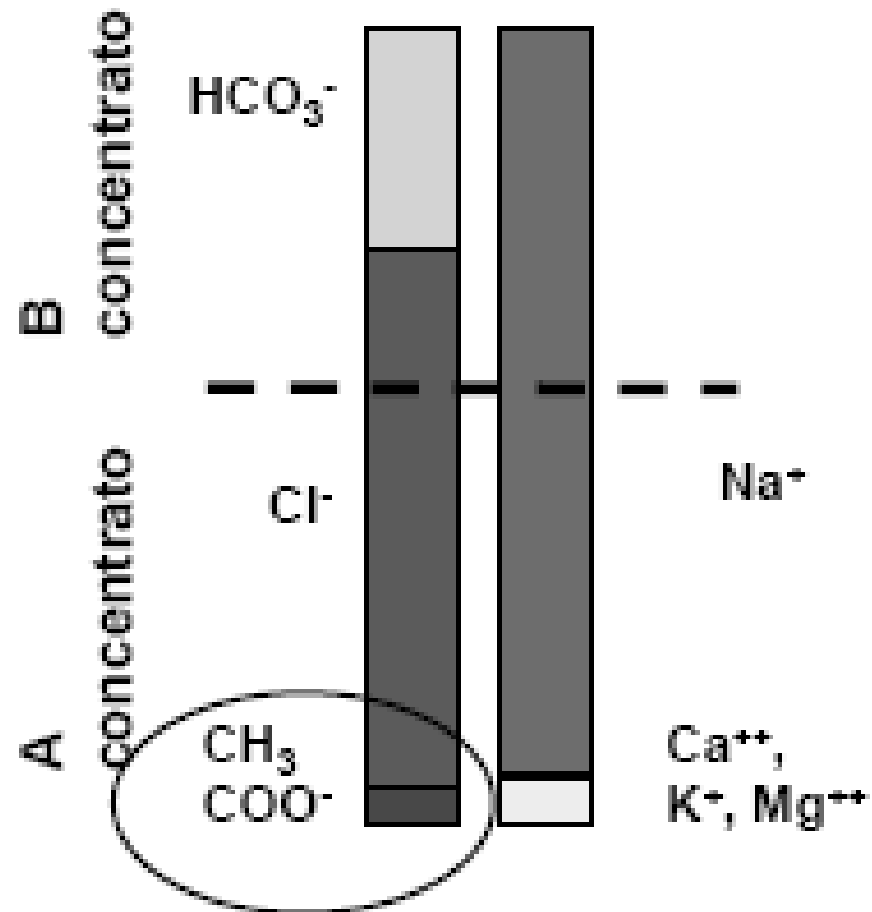
$\text{CH}_3\text{COOH}$   
ACIDO ACETICO

CONCENTRATO  
ACIDO



Dialisi  
Bicarbonato

anioni cationi



# Sodio ( $\text{Na}^+$ )



- Maggior determinante del volume e della tonicità del liquido extracellulare
- Attraversa liberamente la membrana del filtro

## Dialisato ipernatrico:

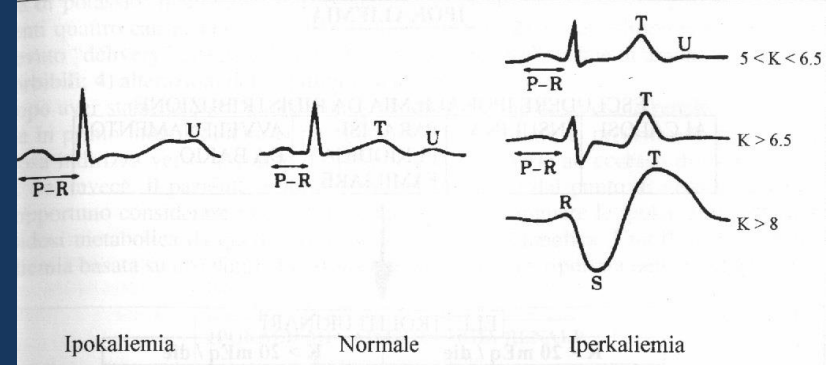
### VANTAGGI

1. migliore stato di salute nel periodo intradialitico (meno crampi, nausea, vomito)
2. migliore stabilità del sistema cardiovascolare
3. compensazione rimozione per convezione

### SVANTAGGI

1. Un'eccessiva quantità di sodio può determinare sovraccarico di liquidi del sistema circolatorio con conseguente generazione di edemi polmonari

# Potassio ( $K^+$ )



- Ione prevalentemente intra-cellulare.
- Iperkalemia è una pericolosa complicazione per pazienti in dialisi
- Il bilancio netto di potassio è funzione di:
  - assunzione col cibo.
  - tipo, durata e frequenza del trattamento dialitico.
  - stato metabolico del paziente.
- Iperkalemia e squilibrio nella rimozione del potassio possono generare complicazioni aritmiche nel paziente.
- Terapie che profilano la concentrazione di potassio nel dialisato durante il trattamento.

## Calcio ( $Ca^{++}$ )



- Mantenimento dell'equilibrio del calcio nel paziente.
- **Ipocalcemia:** associata a patologie ossee (perdita di calcio)
- **Ipercalcemia:** nausea, vomito, debolezza, ipertensione, instabilità del sistema cardiovascolare, contrattilità ed aritmie e calcificazione dei tessuti molli.
- La somministrazione di calcio dipende dal tipo di dialisi (HD vs. HDF)
- Il bilancio del calcio dipende da:
  - somministrazione durante il trattamento
  - iperparatiroidismo
  - assunzione di integratori alimentari
  - metabolismo del paziente



# Magnesio ( $Mg^{++}$ )

- Ione prevalentemente intra-cellulare
- Presente principalmente nel tessuto osseo
- Concentrazione plasmatica molto bassa (0.6-1.0 mmol/l)
- Anche legato a proteine
- 70% diffonde liberamente attraverso la membrana del dializzatore.
- Ipomagnesemia sembra ridurre patologie a carico dell'apparto osseo.
- Il bilancio complessivo di magnesio nell'organismo dipende da:
  - somministrazione durante il trattamento
  - dieta e assunzione di integratori alimentari
  - metabolismo del paziente (assorbimento gastrointestinale)



## CONDUCIBILITA'

I Monitor per la dialisi non sono in grado di misurare direttamente la concentrazione dei sali disciolti.

*Quantità di corrente elettrica trasportata, attraverso una soluzione, dagli elettroliti in essa disciolti è misurata in milliSiemens/centimetro (mS/cm)*

concentrato  
acido

NaCl  
CaCl  
KCL  
MgCl  
Acetic acid  
Dextrose

concentrato  
basico

NaHCO<sub>3</sub>

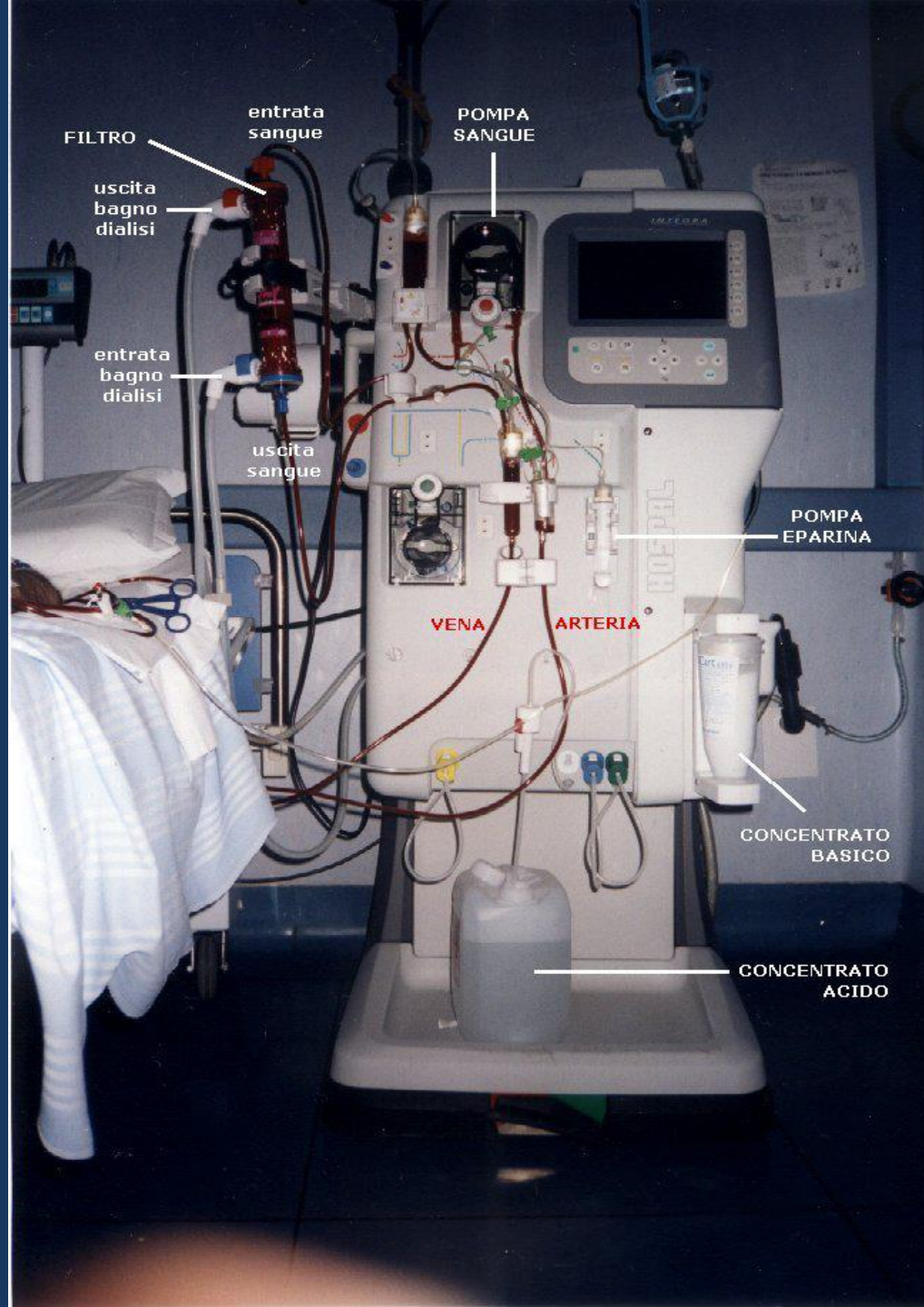
acqua pura

H<sub>2</sub>O

ESEMPIO DI  
DIALISATO O  
BAGNO DIALISI

DIALISATO FINALE

Na	137 mEq/L
Cl	105 mEq/L
Ca	3.0 mEq/L
Acetate	4.0 mEq/L
K	2.0 mEq/L
HCO <sub>3</sub>	33 mEq/L
Mg	0.75 mEq/L
Dextrose	200 mg/dl



FILTRO

entrata  
sangue

POMPA  
SANGUE

uscita  
bagno  
dialisi

entrata  
bagno  
dialisi

uscita  
sangue

VENA

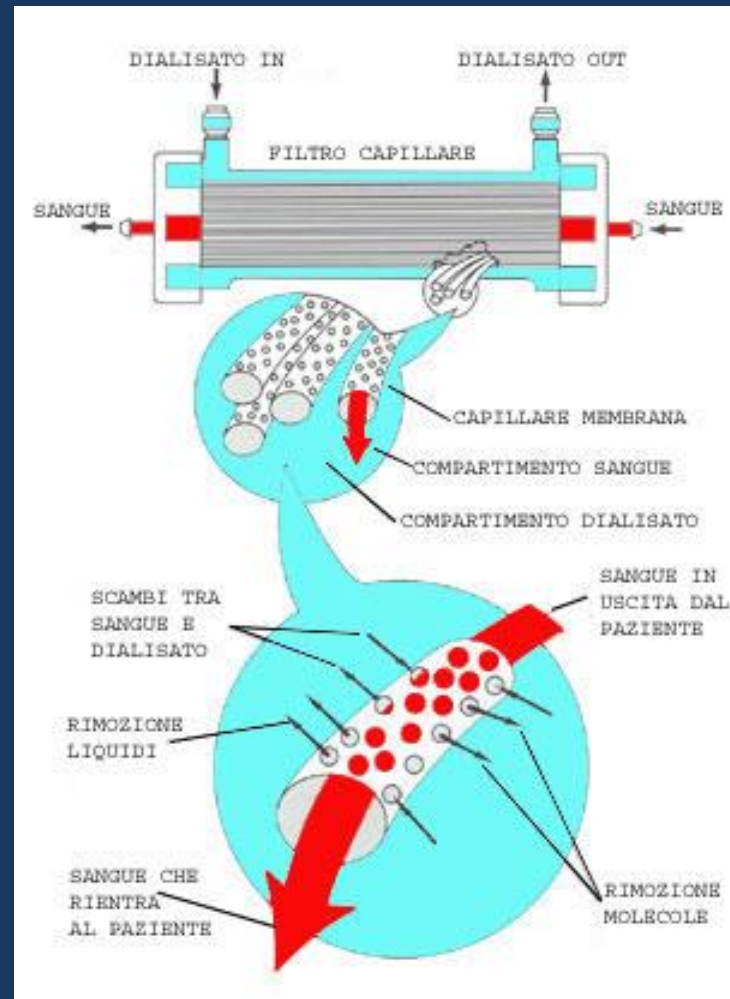
ARTERIA

POMPA  
EPARINA

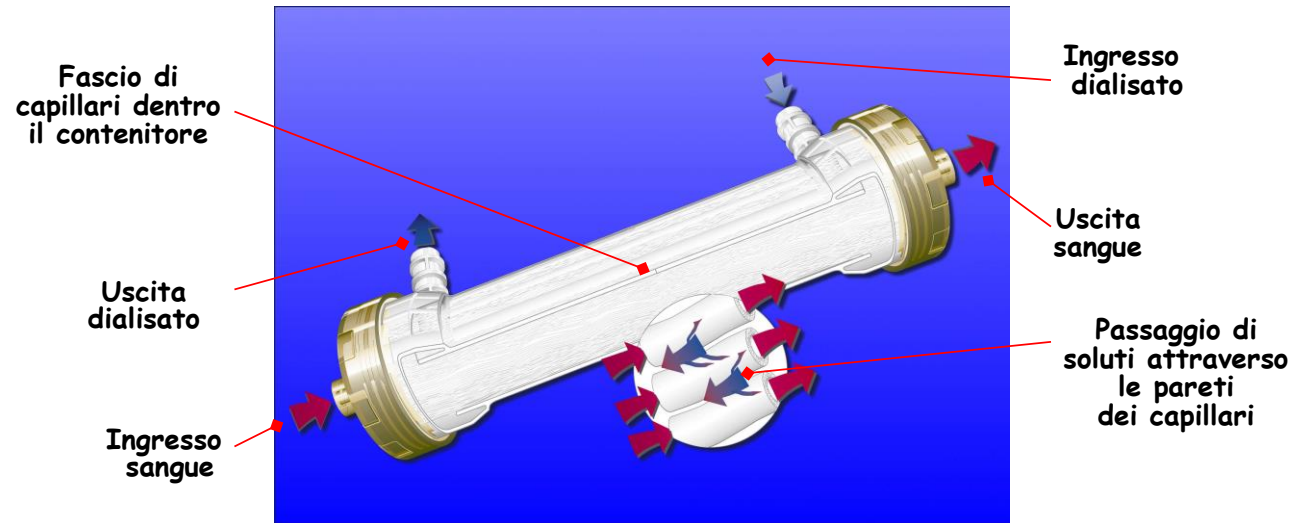
CONCENTRATO  
BASICO

CONCENTRATO  
ACIDO

# FILTRO E MEMBRANE PER EMODIALISI



# Il dializzatore



Il dialisato fluisce all'esterno dei capillari, mentre il sangue fluisce controcorrente all'interno dei capillari.





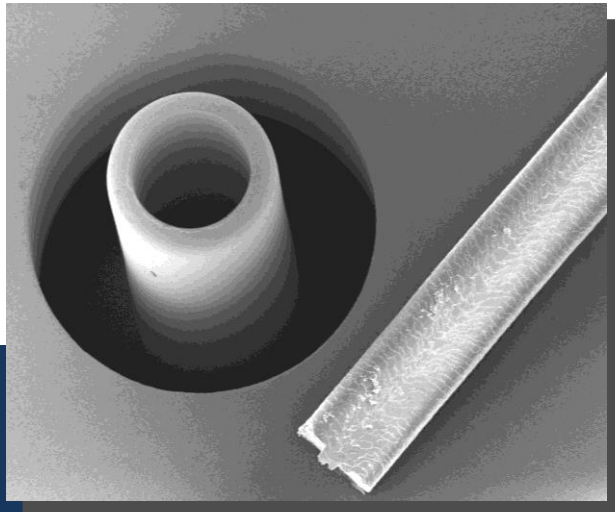
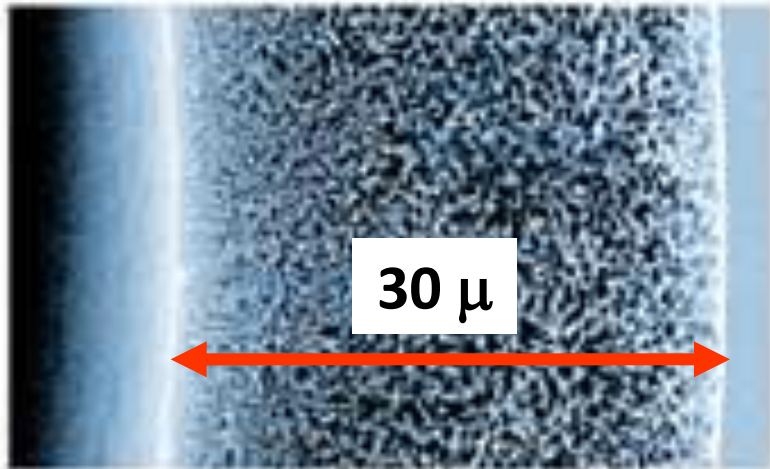
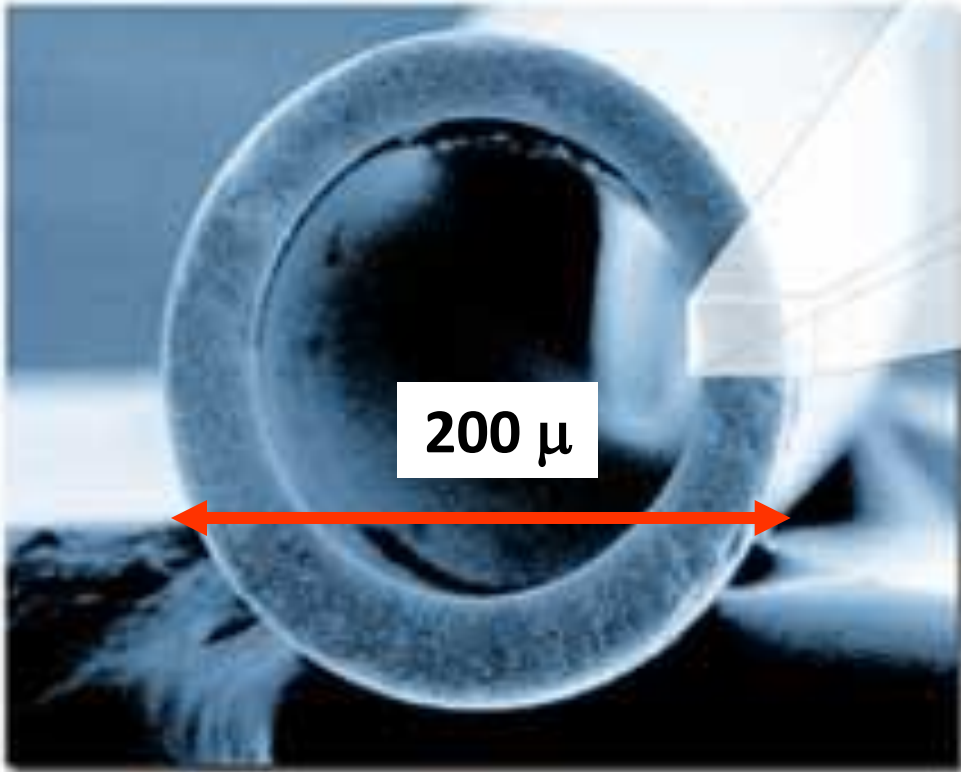




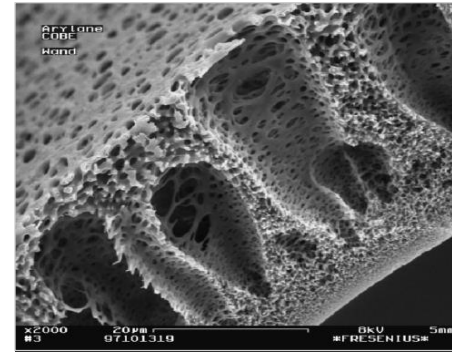
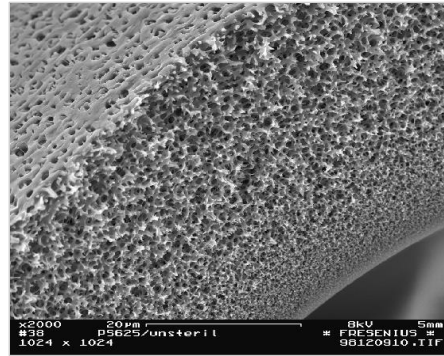
DIALISATO

SANGUE

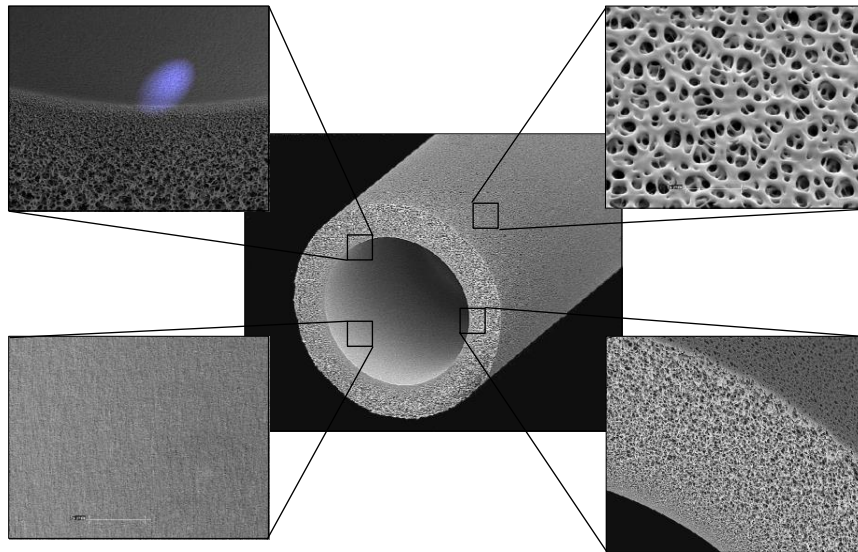




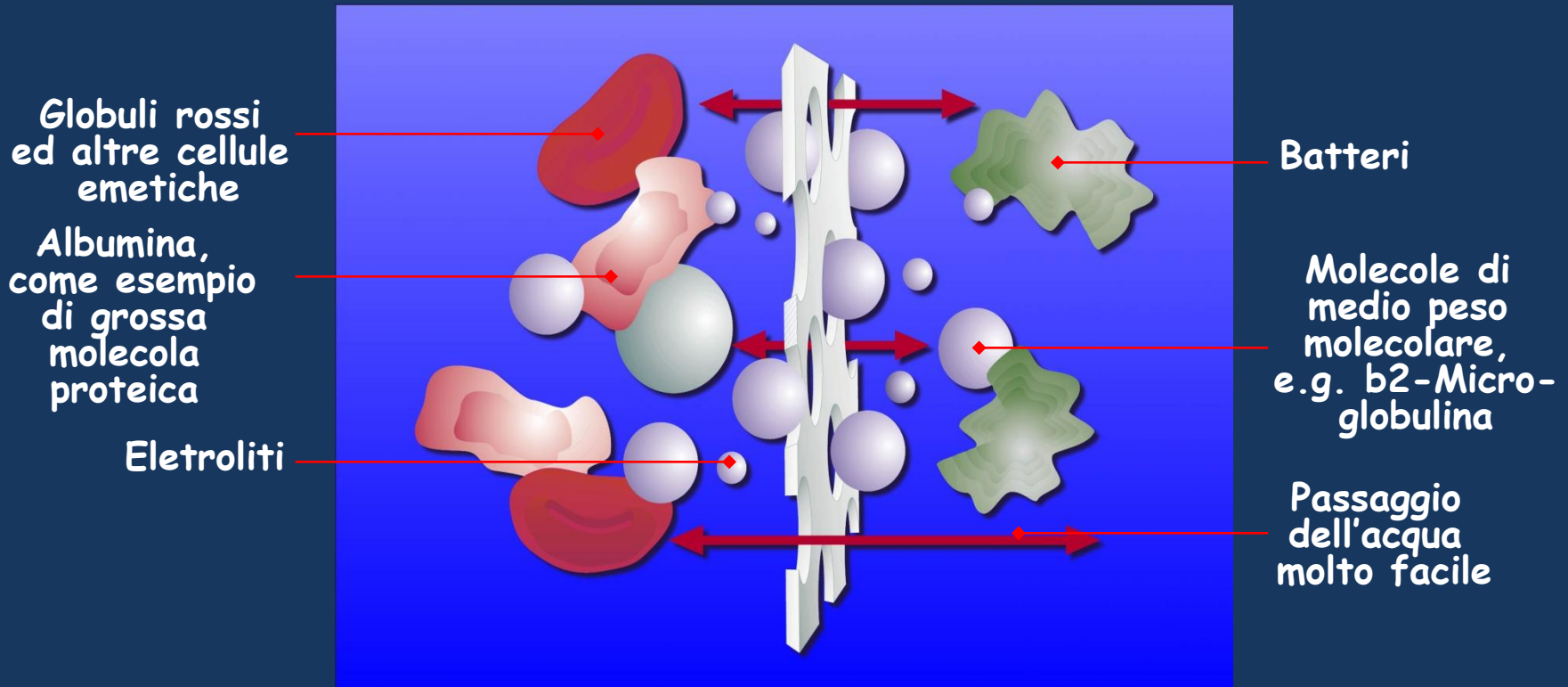
# Tipo di fibra



# La struttura della fibra



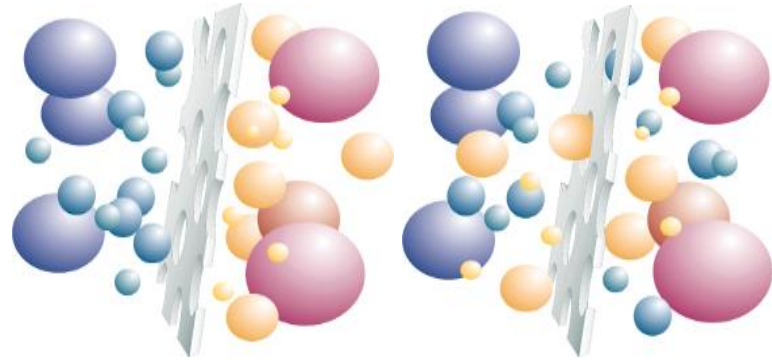
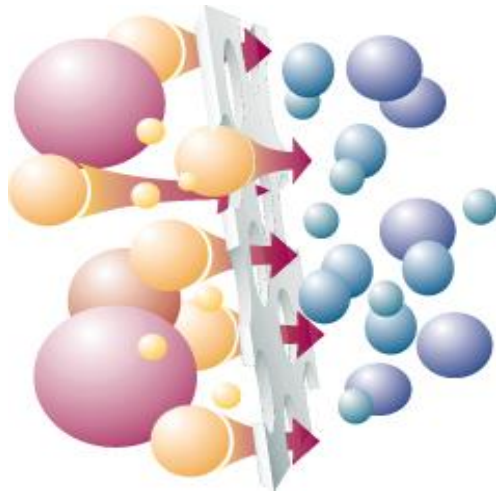
# La membrana semipermeabile



La funzione delle membrane semipermeabili è molto simile a quella di un setaccio, solo le molecole più piccole possono attraversarlo.

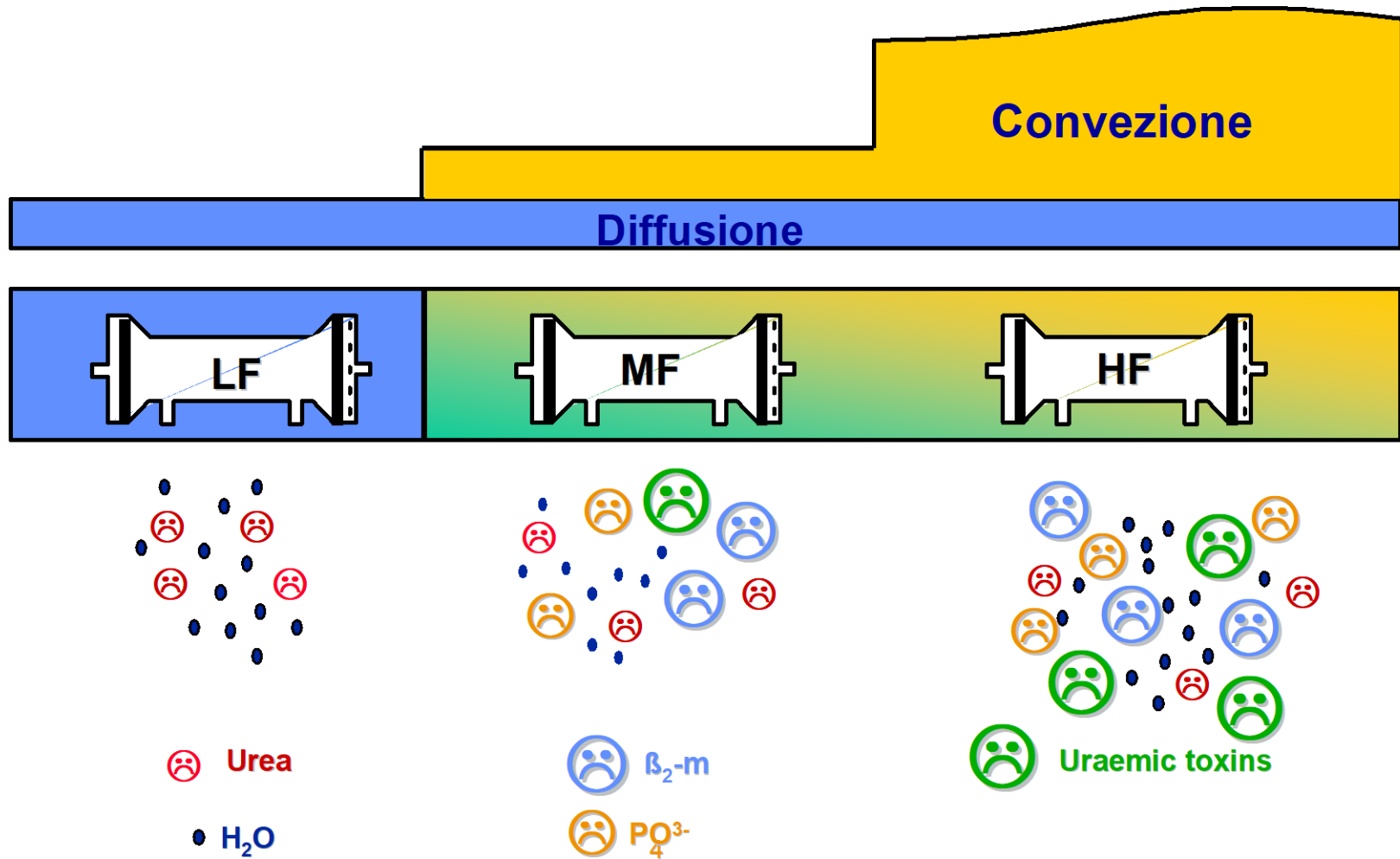
# Meccanismi di trasporto dei soluti

**DIFFUSIONE:** flusso di soluti lungo un gradiente di concentrazione



**CONVEZIONE:** flusso di solvente e soluti lungo un gradiente di pressione

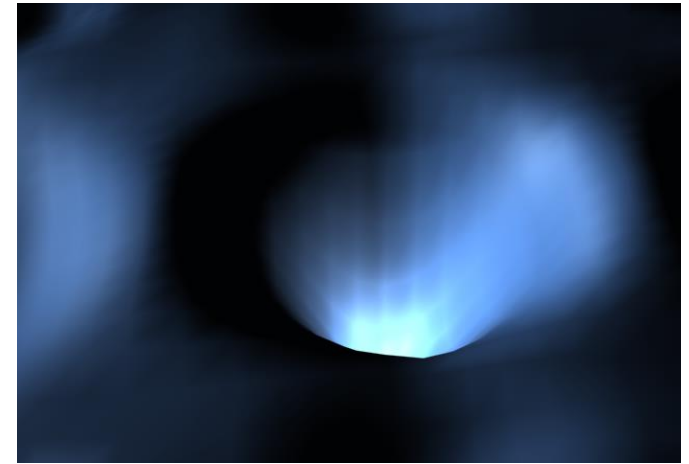
# Permeabilità idraulica



# Permeabilità idraulica

Differenziazione per dimensioni dei Pori

- dimensioni pori **Low-Flux** < **High-Flux**
- risultante in **bassa** ed **alta** permeabilità
- solo le membrane ad **alto flusso** sono in grado di rimuovere un range di molecole simile a quello del rene.



Differenziazione per **Coefficiente di Ultrafiltrazione**

- **Low-Flux** < **20 UF** < **High-Flux**

# Coefficiente di Ultrafiltrazione

Esprime la quantità di acqua plasmatica che attraversa la membrana nell'unità di tempo e per unità di superficie in presenza di una diff. di pressione transmembrana (TMP)

$$\text{TMP} = P \text{ idr sangue} - (P \text{ idr dialisato} + P \text{ onc sangue})$$

$$\text{KUF} = \text{UF (ml)} / \text{TMP (mmHg)} \times \text{tempo (h)}$$

In vivo, il Coeff. UF dipende dalla viscosità, dall'Ematocrito e dal contenuto in proteine del sangue e dal clotting della fibra.

## Permeabilità diffusiva (KoA)

La **Permeabilità diffusiva (KoA)** di un filtro è l'espressione matematica della correlazione tra clearance di un dato soluto, flusso sangue, flusso dialisato e superficie.

Se non viene specificato, di solito è considerato il KoA per l'urea.

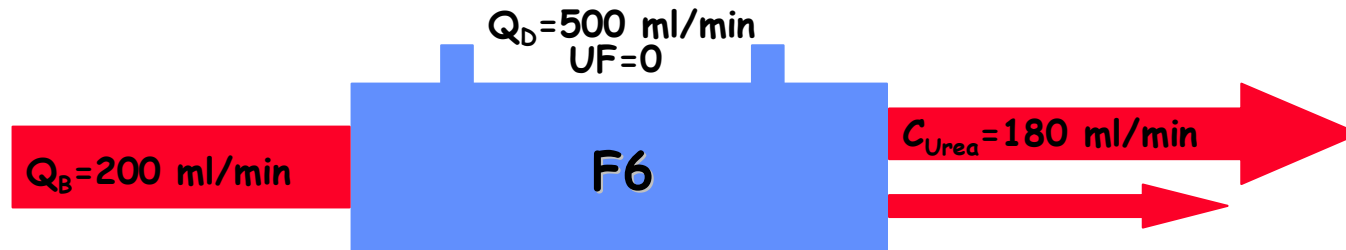
Ko = coefficiente trasferimento di massa  
A = area

KoA, rispetto alla clearance, ha il vantaggio di non essere legata alle condizioni operative dell'HD.



# La Clearance (K)

La Clearance è la capacità di un filtro di depurare completamente di un dato soluto una definita quantità di sangue in una unità di tempo [ml/min].

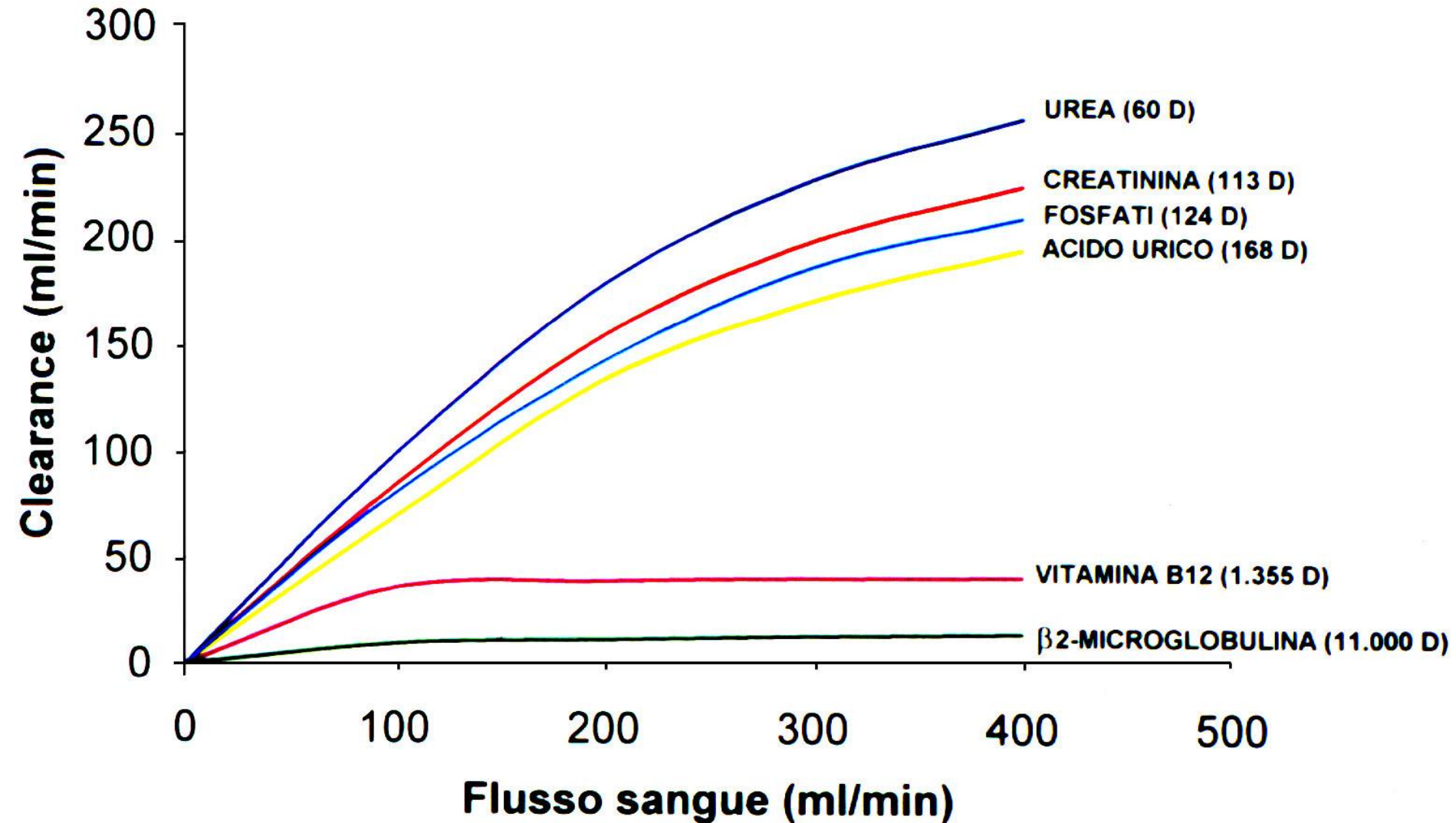


Fattori che possono influenzare la Clearance : dimensioni del soluti, permeabilità della membrana, capacità di adsorbimento della membrana, superficie, flusso sangue, flusso dialisato, UF rate, caratteristiche dializzatore, parametri ematici del paziente.

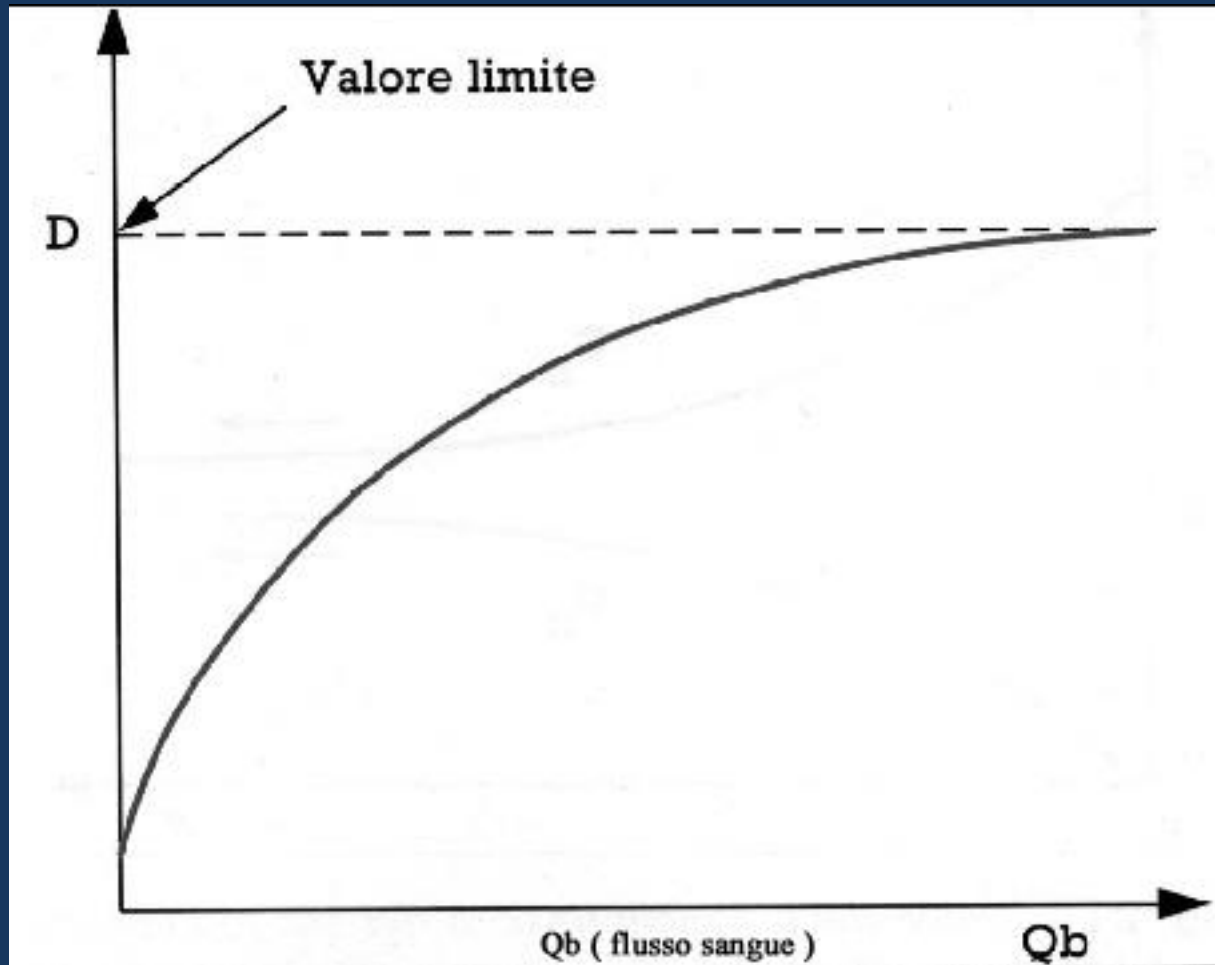
Le clearances di un filtro sono determinate in vitro dal produttore.

Nota! Le condizioni di misura sono importanti ( $Q_B$ ,  $Q_D$ ,  $UF$ ). Le clearances in vivo sono generalmente del 10-20% più basse a causa dello strato di proteine sulla parete del capillare, della viscosità del sangue del paziente e di altri parametri specifici del paziente stesso.

# Clearance molecolari



Capacità depurative della membrana del filtro:  
rapporto tra flusso del liquido di dialisi e flusso ematico



Mantenendo fisso il flusso del dialisato la rimozione di un soluto dipende dal flusso ematico fino ad un valore massimo (PLATEAU)

# Sieving Coefficient (SC)

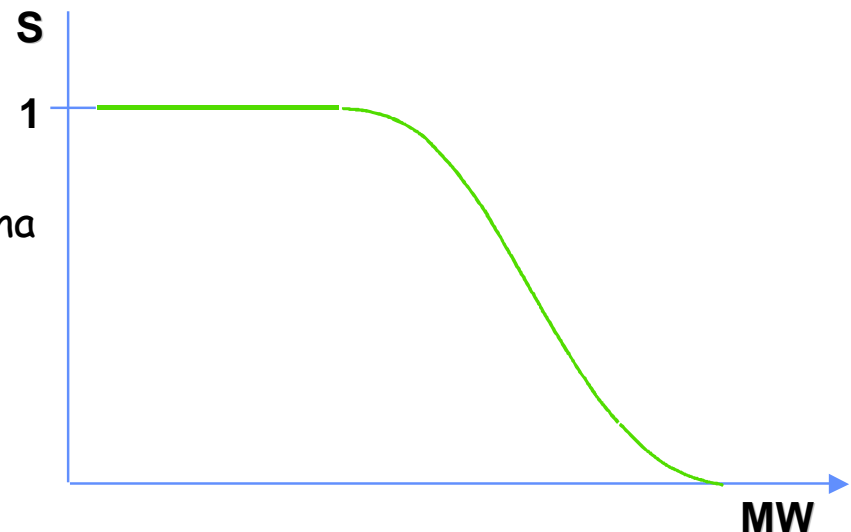
Il **Sieving Coefficient (SC)** indica le capacità della membrana di ritenere un dato soluto di definite dimensioni e Peso Molecolare (PM).

$$S = 2 C_{\text{Filtrato}} / (C_{\text{Sangue,in}} + C_{\text{Sangue,out}}) \quad C = \text{Concentrazione di soluto}$$

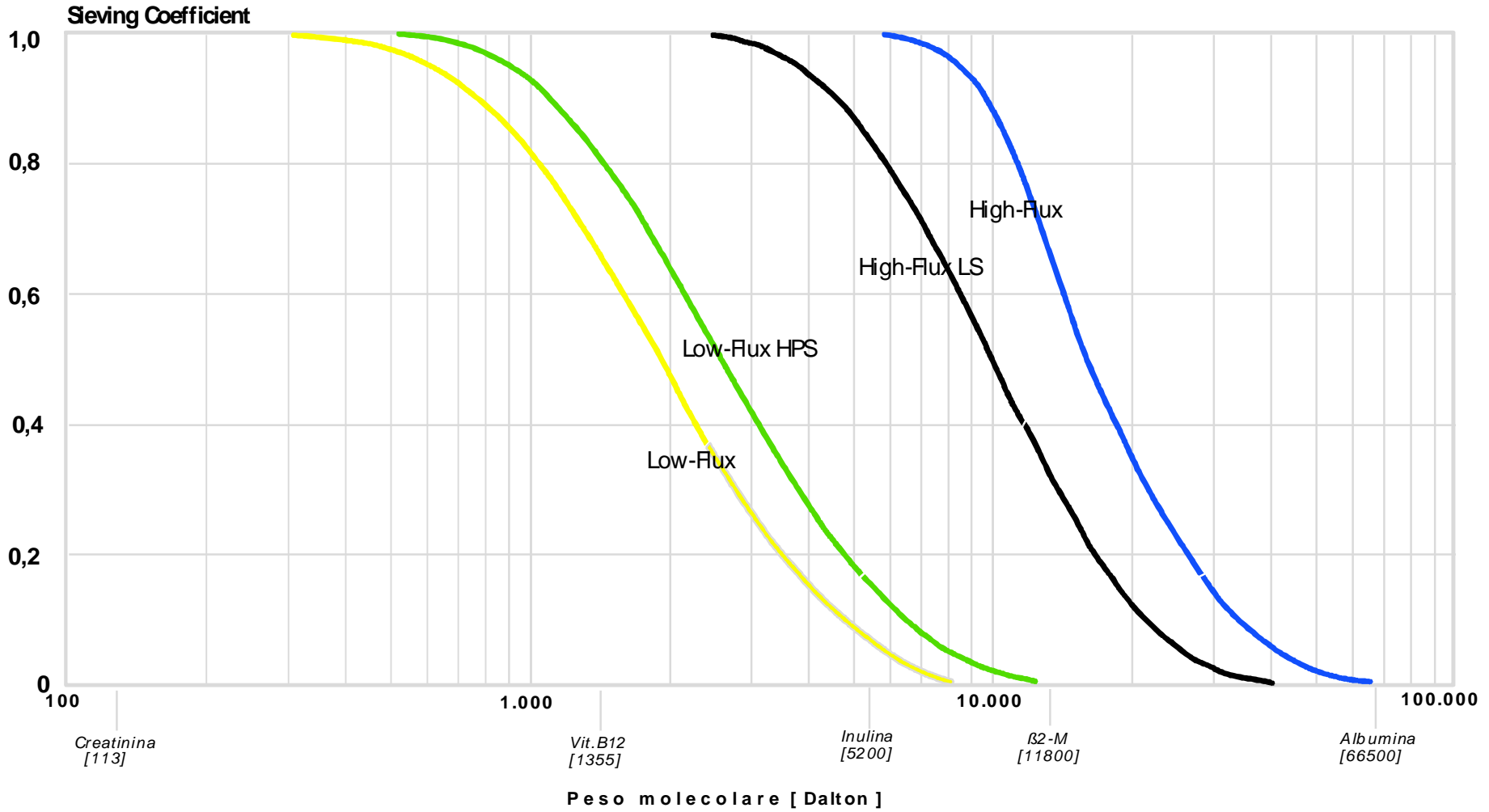
$S = 1$ : nessuna ritenzione, il soluto passa completamente ( $C_{\text{Filtrato}} = C_{\text{Blood}}$ )

$S = 0$ : ritenzione completa, il soluto non passa ( $C_{\text{Filtrato}} = 0$ )

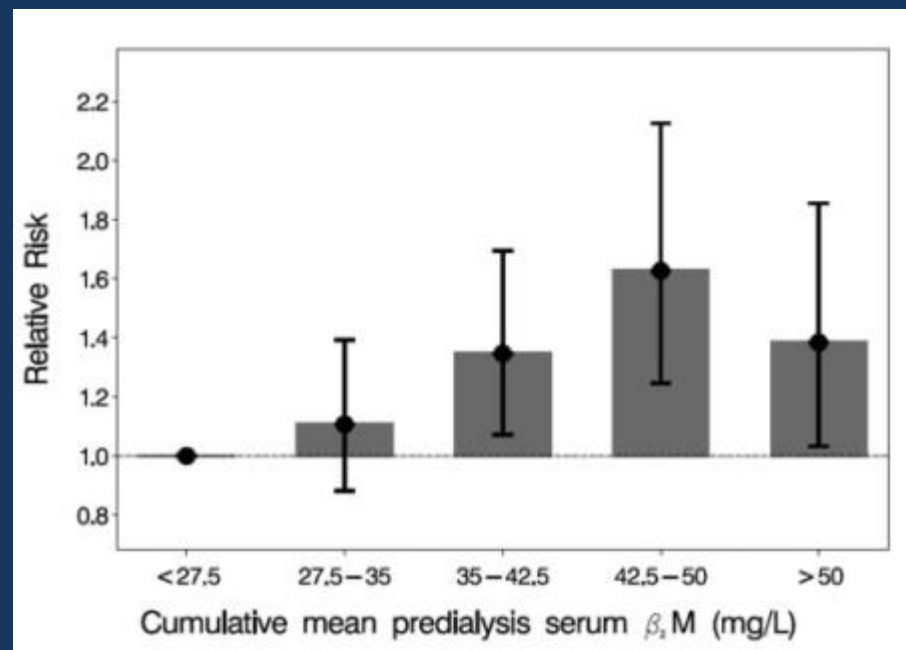
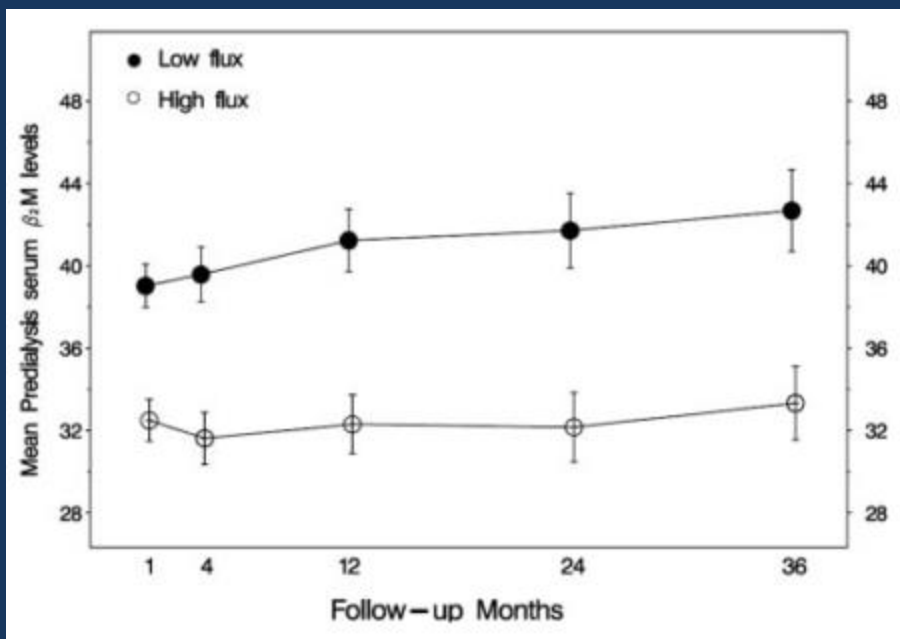
Le caratteristiche di Sieving di una membrana sono definite da una Curva di Sieving (S per soluti di differenti dimensioni)



# Sieving Coefficient (SC)



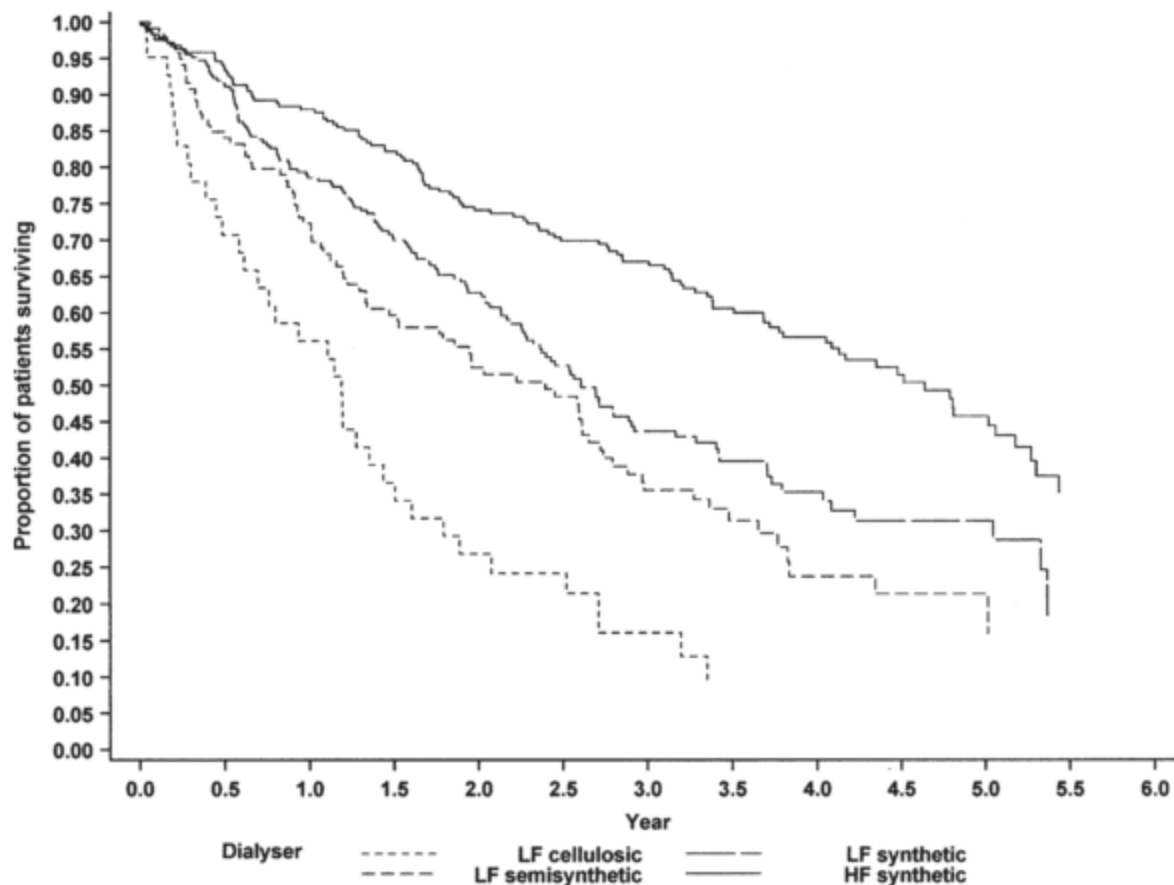
# Serum $\beta$ -2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study



# Dialyzer Membrane Characteristics and Outcome of Patients With Type 2 Diabetes on Maintenance Hemodialysis

*Dialysis Membrane and Mortality*

271



**Figure 2.** Cumulative incidence estimates for time to death from all causes. High-flux (HF) synthetic (n = 241) versus low-flux (LF) synthetic (n = 247) versus LF semisynthetic (n = 119) versus LF cellululosic membranes (n = 41).

**PERCHE' CONOSCERE IL METODO DI  
STERILIZZAZIONE DELLE MEMBRANE ?**





# Tipi di sterilizzazione



# Ossido di Etilene

- EtO gas altamente reattivo che reagisce chim. con le proteine e gli acidi nucleici, degradandoli
- Utilizzabile per diversi materiali
- I prodotti sono sterilizzati già imballati
- Procedura cost-effective
- Necessità di lunghi tempi di decondizionamento
- Ogni trattamento emodialitico con materiali sterilizzati con EtO aumenta il rischio di sensibilizzazione anche nei pazienti asintomatici
- Necessità di abbondante lavaggio con Sol. Fisiologica prima dell'uso
- Rischio ambientale

# Raggi Gamma

- I radicali liberi formati nei materiali irradiati, alterano irreversibilmente il DNA dei microorganismi presenti e ne impediscono la replicazione
- Assenza di reazioni allergiche all'EtO
- Semplice procedura di controllo del processo di sterilizzazione
- Minori restrizioni nella geometria del prodotto, poiché la radiazione gamma passa senza difficoltà attraverso i materiali del filtro e dell'imballaggio
- Alterazione chimica del materiale irradiato
- Modificazione del colore, della elasticità e della durata del materiale plastico (data di scadenza ravvicinata)
- Formazione di legami tossici, e.g. nel poliuretano del "potting"
- Alterazione delle proprietà e delle performance dei filtri
- Rischio ambientale.

# Raggi Beta

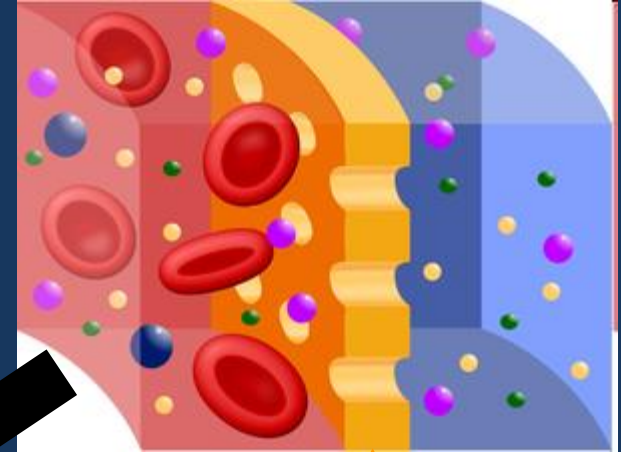
- Uso di particelle beta (fast electrons) per pochi secondi e l'ossidazione, osservata per tempi più lunghi, è limitata.
- **Uso di una dose più precisa rispetto ai r. gamma**
- **Poche informazioni per la recente introduzione in HD**

# Vapore

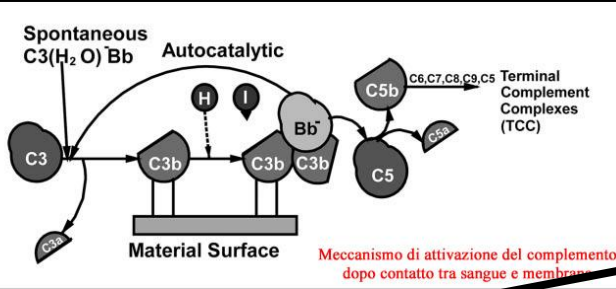
- Sistema naturale
- Assenza di residui sterilizzanti nel prodotto
- Assenza di danneggiamenti per i materiali termicamente stabili
- Rispetto ambientale
- La sterilizzazione in autoclave non permette l'allontanamento dei residui endotossinici dopo la loro disattivazione (come per l'EtO e i Raggi Gamma)
- Le impurità presenti nel prodotto non vengono allontanate e possono raggiungere il paziente
- Il costo energetico ed il costo degli impianti di trattamento sono sensibilmente elevati

# CONTATTO SANGUE - MEMBRANA

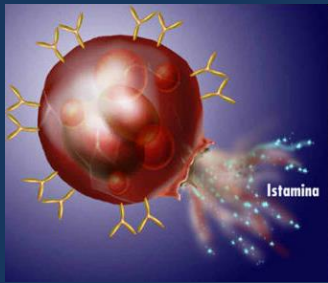
Coagulazione  
Attivazione fattore XII  
Fibrinolisi  
Sistema callicreina/bradichinina



Sangue  
Bagno dialisi  
membrana



Attivazione della via  
alternativa del complemento  
Generazione di C5a da C3b



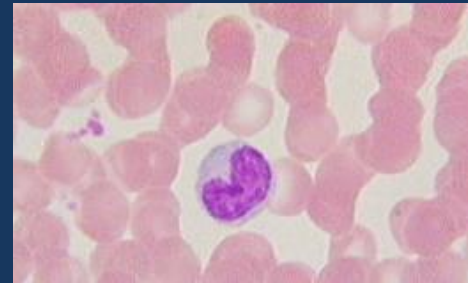
Attivazione dei  
MASTOCITI

Broncocostrizione  
Vasodilatazione



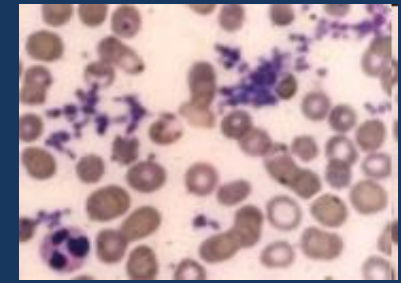
Attivazione dei  
NEUTROFILI

Danno endotelio  
Rilascio beta 2



Attivazione dei  
MONOCITI

Interleuchina 1, TNFalfa  
Ipotensione, febbre



Attivazione delle  
PIASTRINE

Trombocitopenia  
Rilascio di  
trombossano e  
prostaglandine

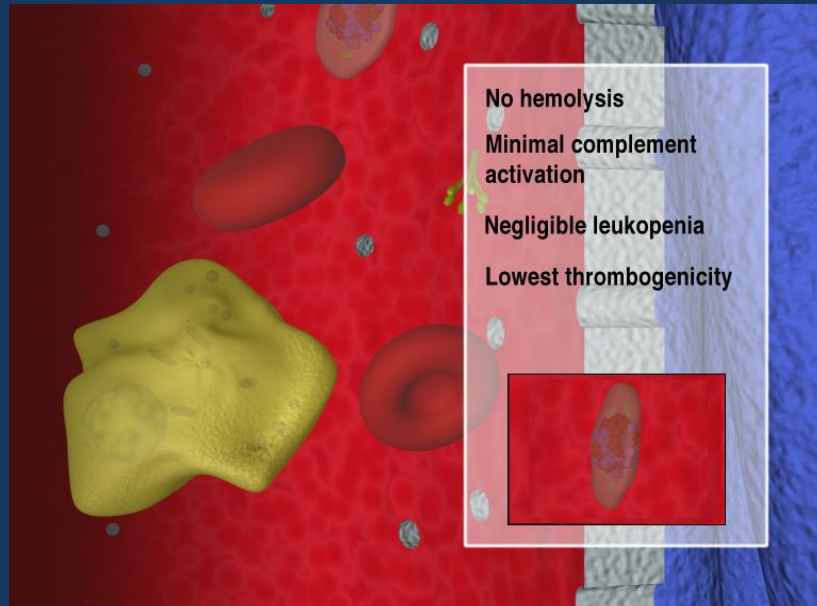
# Emoincompatibilità - Bioincompatibilità

## *Effetti acuti*

**Leucopenia**  
**Ipossiemia**  
**Ipotensione**  
**Reazioni anafilattiche**  
**First Use Syndrome**  
**Ipertensione polmonare**

## *Effetti cronici*

**Malnutrizione proteica**  
**Amiloidosi**  
**Sindrome del tunnel carpale**  
**Immunodepressione**  
**Neoplasie**  
**Perdita massa ossea**



Hemophan<sup>®</sup>  
SMC<sup>®</sup>  
PEG  
Excebrane<sup>®</sup> (?)

Cellulosa  
modificata

CA  
CDA  
CTA

Cellulosa  
acetilata

Cuprophan<sup>®</sup>  
Bioflux<sup>®</sup>  
Cupramm./Rayon  
SCE  
Excebrane<sup>®</sup> (?)

Cellulosa  
rigenerata

Copolimeri  
idrofilizzati

Gambrane<sup>®</sup>  
PMMA  
PAN AN 69<sup>®</sup>  
PAN DX  
SPAN

Copolimeri  
idrofobici/idrofilici  
(per miscelazione)

Poliamide  
PS  
Elixone<sup>®</sup>  
Diapes<sup>®</sup>  
Purema<sup>®</sup>  
Arylane<sup>®</sup>  
PEPA

Copolimeri  
idrofilici  
per natura

EVAL  
EVAL C  
EVAL D  
EVAL m

**Membrane  
cellulosiche**



**Membrane  
sintetiche**



# LE MEMBRANE CELLULOSICHE O NATURALI (bioattive)

Membrane a "derivazione" cellulosica.

Elevato grado di idrofilia.

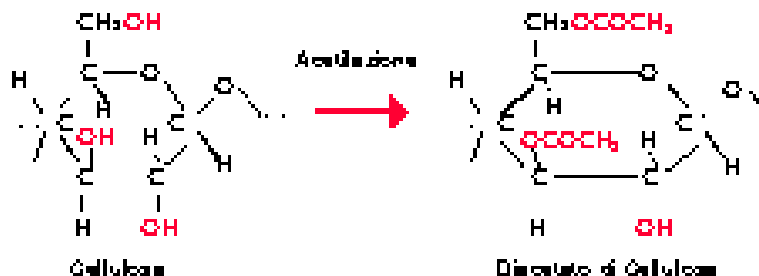
Membrane di ridotto spessore (5—15 m m) che esaltano la capacità di rimuovere le tossine uremiche di basso PM (urea, creatinina).

**Fenomeni di bioincompatibilità** legata alla presenza di gruppi idrossilici sulla superficie responsabili dell'attivazione del complemento al contatto col sangue.

N.B.

**Miglior biocompatibilità** delle membrane cellulosiche modificate e sintetiche rispetto a quelle non modificate, ma anche per una miglior depurazione delle medie molecole.

## STRUTTURA CHIMICA DEL DIACETATO DI CELLULOSA



- La differenza tra acetati e diacetati è nel livello di sostituzione dei gruppi ossidrilici
- Nel Diacetato più del 70 % dei gruppi idrossilici sono stati sostituiti da gruppi acetilici.

# LE MEMBRANE SINTETICHE

## IDROFOBICHE

Polimeri non esistenti in natura.

### Buona biocompatibilità

Hanno una struttura reticolare di sostegno, spugnosa.

Lo spessore é 3-5 volte superiore a quello delle membrane cellulosiche, ma la parte filtrante vera e propria ha uno spessore molto ridotto.

Buona depurazione per le medie molecole permeabilità max di 40.000 di p.m.

L'ultrafiltrazione é molto elevata (varia da 20 a 80 ml/mq/h/mmHg).

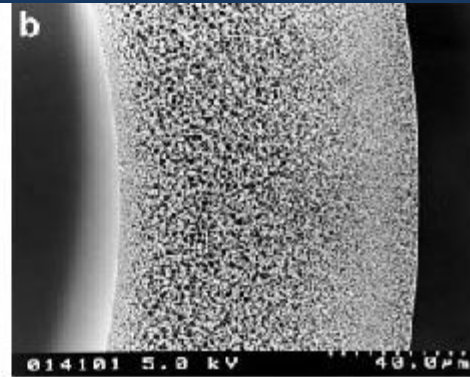
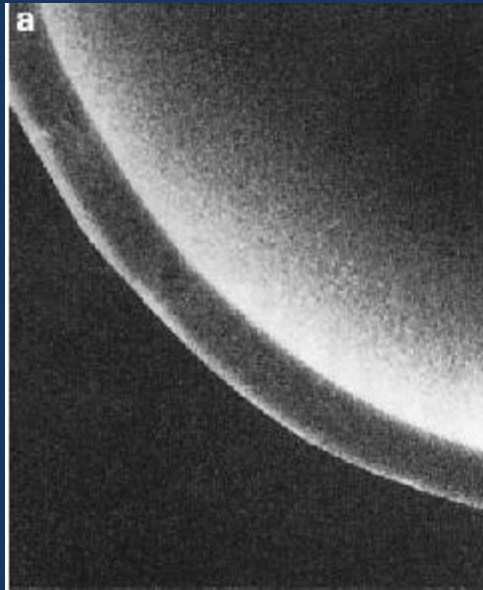
Ideali per le tecniche dialitiche che utilizzano l'infusione (emofiltrazione, biofiltrazione ...)  
ma aumenta di molto la retrodiffusione del bagno dialisi.

## IDROFILICHE

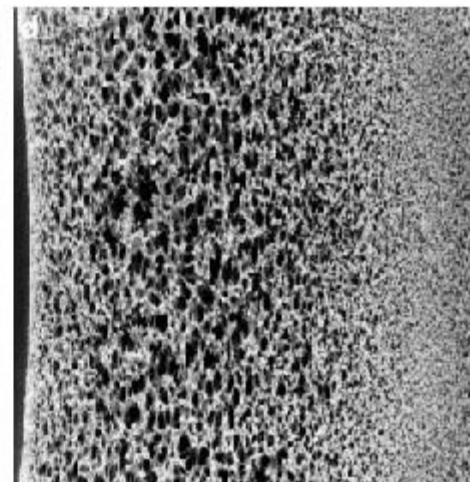
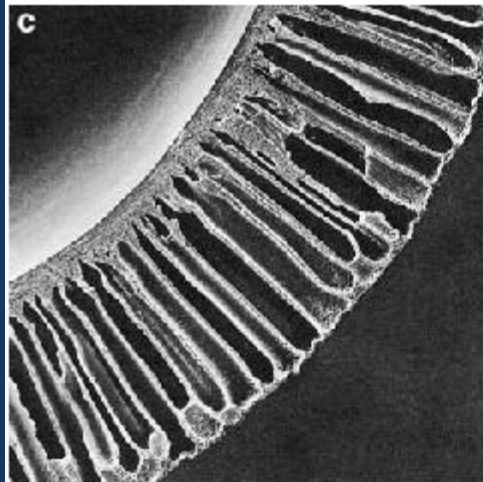
Ultrafiltrazione media (circa 10 ml/mq/h/mmHg).

Buona rimozione delle piccole molecole, ma scarsa delle medie molecole.

Rischio di retrodiffusione molto ridotto.



CARATTERISTICHE  
ULTRAISTRUTTURALI  
DI UNA MEMBRANA  
CELLULOSICA E  
SINTETICA



<b>MEMBRANE</b>	<b>NATURALI</b>	<b>SINTETICHE</b>
K Urea	+++	+++
K medie molecole	+	++
K Beta2 microglob.	---	+
Biocompatibilità	---	+

<b>MEMBRANE</b>	<b>Geometria</b>		<b>Stato di idratazione</b>		<b>Spessore</b>	<b>K<sub>UF</sub></b>
	Simmetriche	Asimmetriche	Idrofiliche	Idrofobiche	Micron	ml/h/mmHg
<b>Naturali</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>5 - 30</b>	<b>1 - 36</b>
<b>Sintetiche</b>						
PAN-AN 69	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>19 - 55</b>	<b>19 - 56</b>
PSF	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>30 - 104</b>	<b>6 - 60</b>
PMMA	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>20 - 40</b>	<b>45 - 113</b>
POLIAMIDE	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>+++</b>	<b>52 - 63</b>	<b>50 - 110</b>
PEPC gambrane	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>---</b>	<b>15 - 60</b>	<b>7 - 13</b>
EVAL	<b>++</b>	<b>---</b>	<b>++</b>	<b>---</b>	<b>25 - 32</b>	<b>6.5 - 11.3</b>

M. asimmetrica: trasferimento delle sostanze soltanto nel suo strato superficiale.

M. simmetrica: trasferimento in tutto il suo spessore.

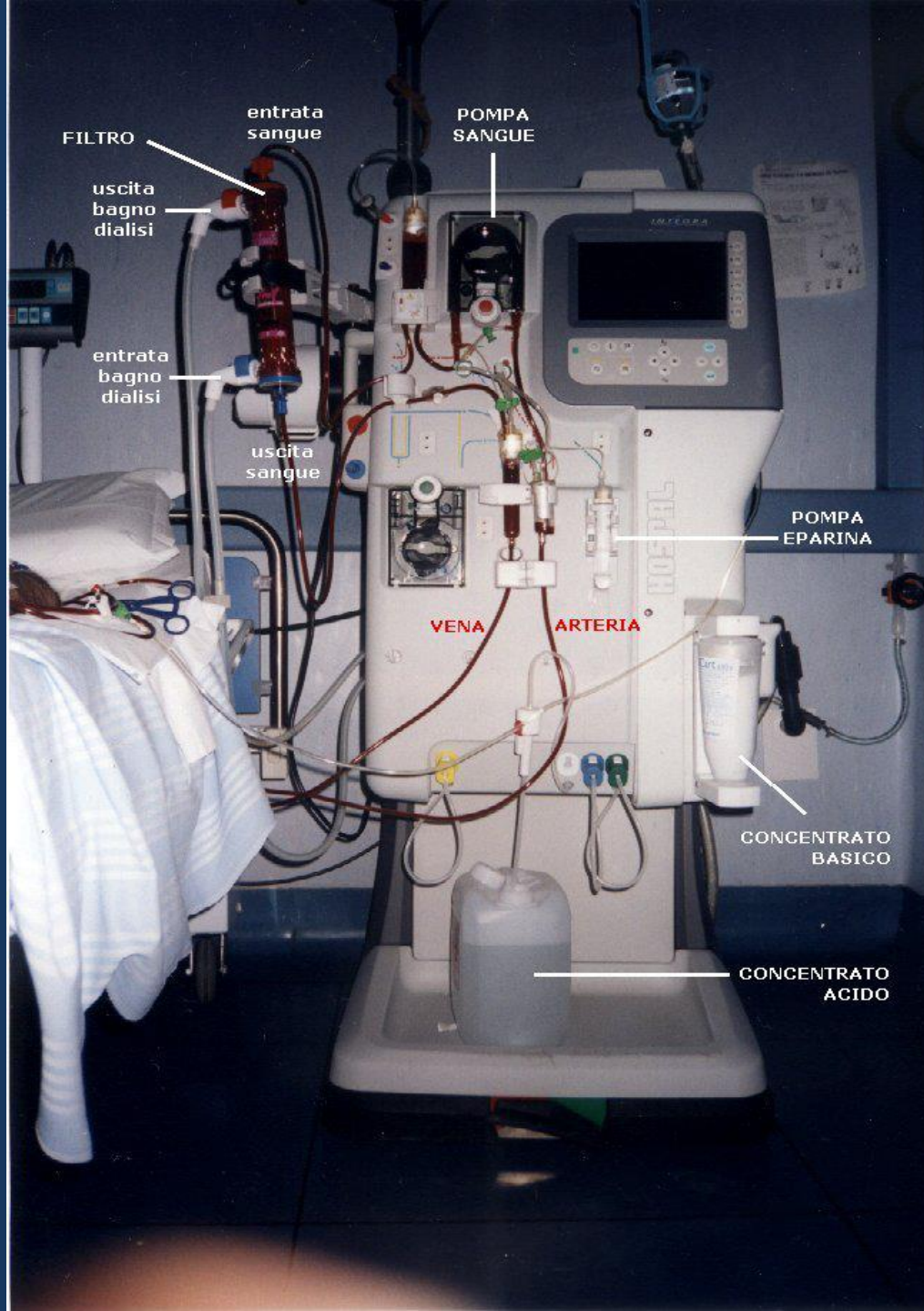
# Criteri di scelta del dializzatore

- ↓ **Membrana** (materiale, struttura, geometria, spessore)
- ↓ **Performance** (superficie, clearance, caratteristiche di sieving, permeabilità diffusiva, coefficiente di UF, )
- ↓ **Biocompatibilità**
- ↓ **Sterilizzazione**



# **CARATTERISTICHE DI UNA MEMBRANA IDEALE**

- 1. ELEVATA CLEARANCE DI TOSSINE UREMICHE DI PICCOLO E MEDIO PESO MOLECOLARE SENZA PERDITA DI PROTEINE E AMINOACIDI**
- 2. ADEGUATA ULTRAFILTRAZIONE CON MINIMA “BACKFILTRATION”**
- 3. BASSA CAPACITA’ DI VOLUME EMATICO**
- 4. MATERIALE NON TOSSICO E NON TROMBOGENICO**
- 5. EMOCOMPATIBILITA’**
- 6. BASSO COSTO**



FILTRO

entrata  
sangue

POMPA  
SANGUE

uscita  
bagno  
dialisi

entrata  
bagno  
dialisi

uscita  
sangue

VENA

ARTERIA

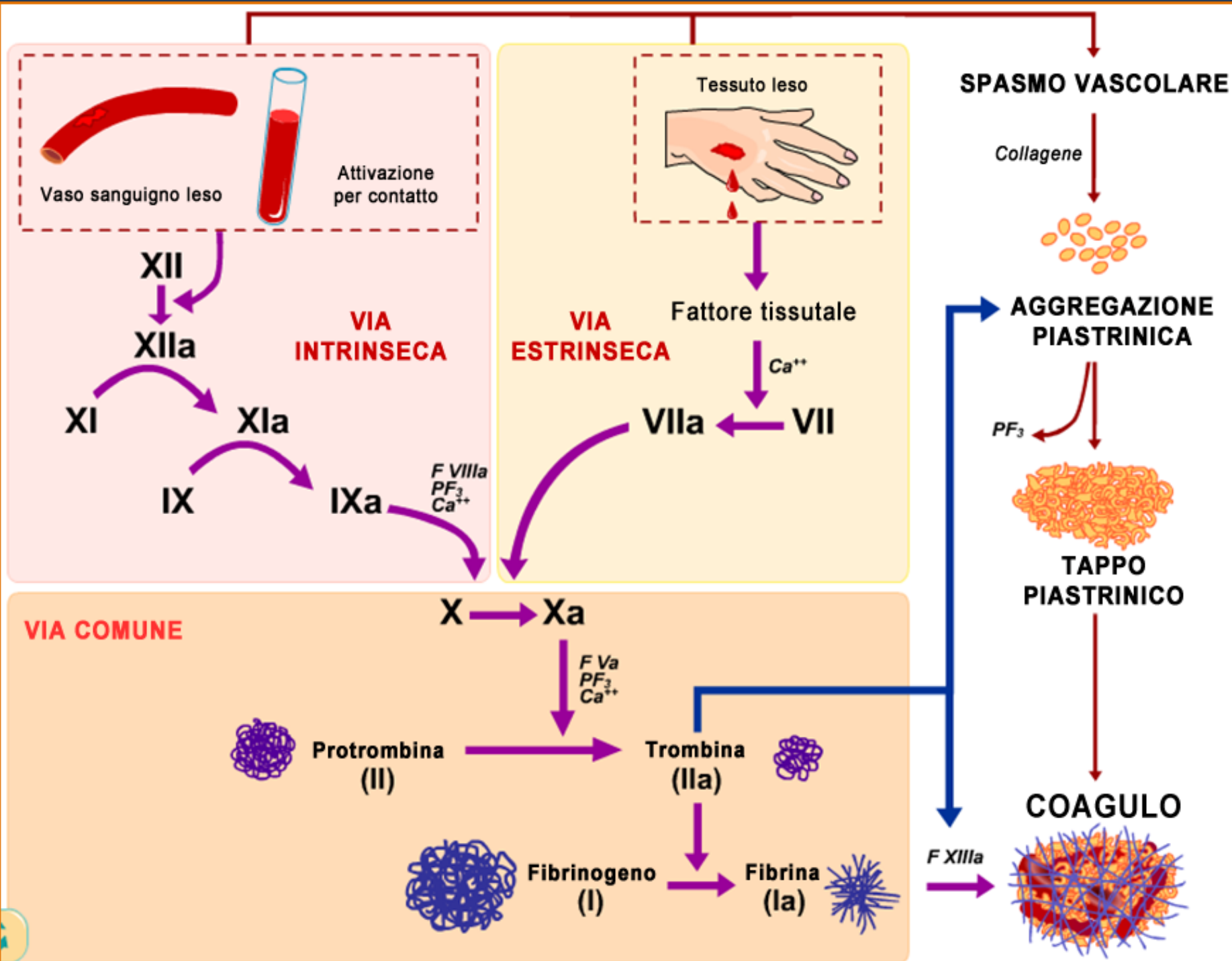
POMPA  
EPARINA

CONCENTRATO  
BASICO

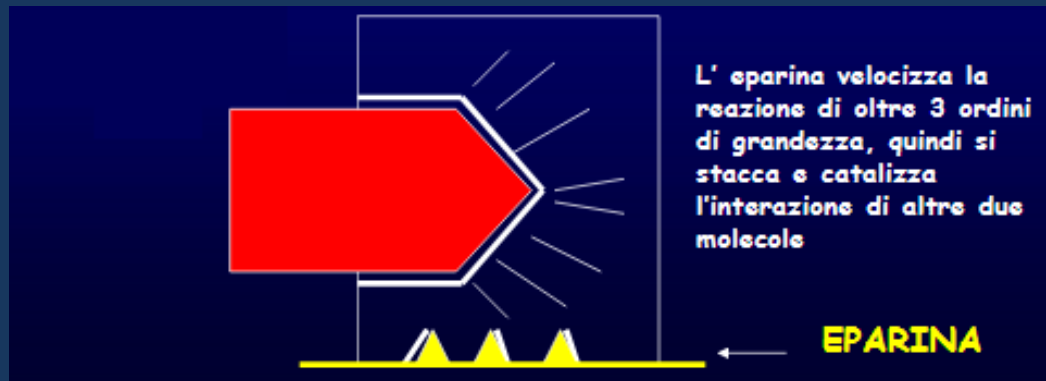
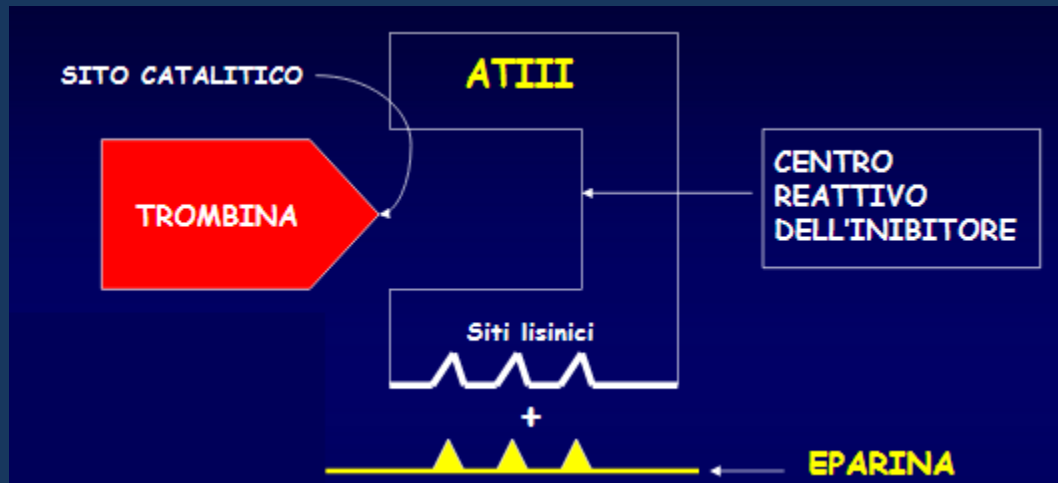
CONCENTRATO  
ACIDO



**EPARINE  
IN  
EMODIALISI**



# MECCANISMO DI AZIONE DELLA ANTITROMBINA III FUNZIONE DELL'EPARINA



# EPARINE

Peso molecolare 2500 – 30000 daltons

- catene solfatate mucopolisaccaridi
- anionici glicosaminoglicani A FORTE carica negativa

differiscono per: peso, carica elettrica e solfatazione

Emivita 1 - 3 ore

Unità di eparina

Quantità per mantenere scoagulato per 1 ora 1 ml di plasma citratato dopo aggiunta di 0.2 ml di soluzione CaCl a 1%

1 ml = 5000 unità

trombina-AT III (TAT)            fino a 2000 volte

eparina agisce anche indipendentemente da AT III:

1. attivazione fattore eparinico II

glicoproteina p.m. 65000 Daltons attivo contro la trombina

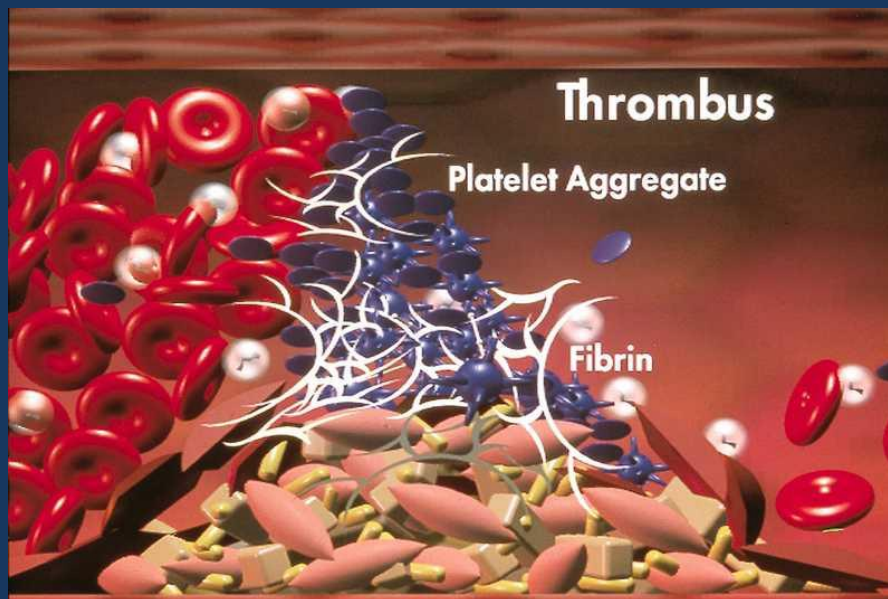
2. inibizione diretta fattori Xa e IIa

3. liberazione glicosaminoglicani dalle cellule endoteliali

## LIMITI DELL'EPARINA

- Non impedisce l'attivazione piastrinica del circuito extracorporeo e non inibisce la secondaria stimolazione delle cellule endoteliali
- Non è sufficiente a prevenire il trombo bianco
- Non impedisce completamente la generazione di fibrina ad opera della trombina: microtrombi possono essere rilasciati nel circuito extracorporeo
- Può indurre riduzione dell'antitrombina III con conseguente rebound trombofilico post-dialitico
- Inibisce gli attivatori della fibrinolisi

# TROMBOSI DEL CATETERE VENOSO CENTRALE



## EPARINA: EFFETTI COLLATERALI

- Emorragie
- Trombocitopenia severa
- Osteoporosi
- Alopecia
- Reazioni allergiche
- Dislipidemia da attività lipoprotein-lipasica

## EPARINA: ALTERNATIVE

Dialisi con eparina ridotta o con eparine particolari

- Basse dosi di eparina
- Eparina a basso peso molecolare

Dialisi senza eparina

- Metodica classica
- Utilizzo di membrane particolari (EVAL, Policarbonato)

Anticoagulazione regionale

- Eparina/Solfato di protamina
- Citrato

Anticoagulazione con farmaci alternativi all'eparina

- Prostaciclina ed analoghi
- Irudina
- Dermatan solfato



# DIALISI CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)



Depolimerizzazione catene di eparina non frazionata

Peso molecolare: 5000 Dalton

Inibizione fattore Xa piuttosto che dell'attività trombinica

Minore interazione con le piastrine

- Minore incidenza di rischi emorragici

La formazione di fibrina a partenza dal fibrinogeno non risulta completamente bloccata.

- Minor incidenza di trombocitopenia
- Miglioramento della dislipidemia

La lunga emivita consente dose singola in emodialisi

## CRITERI DI SCELTA DIALISI SENZA EPARINA

- Sanguinamento in atto
- Intervento chirurgico recente (cardiovascolare, oftalmico, trapianto renale, neurochirurgia)
- Pericardite
- Emorragia intracranica
- Trombocitopenia da sensibilità all'eparina

# ANTICOAGULANTI AZIONI E TEST

EPARINA-ANTITROMBINA



- FACTOR XII<sub>a</sub>
- FACTOR XI<sub>a</sub>
- FACTOR IX<sub>a</sub>
- FACTOR X<sub>a</sub>
- TROMBINA (II<sub>a</sub>)

PTT

EPARINA A

BASSO P.M.



- FACTOR X<sub>a</sub>

Anti X<sub>a</sub>

WARFARIN



- PROTROMBINA (II)
- FACTOR X
- FACTOR VII
- FACTOR IX

PT/INR

## **Anticoagulanti circuito emodialisi**

Eparina sodica standard (bolo o continua)

Eparina a basso peso molecolare (bolo)

Citrato (usato raramente e solo per tecniche continue)

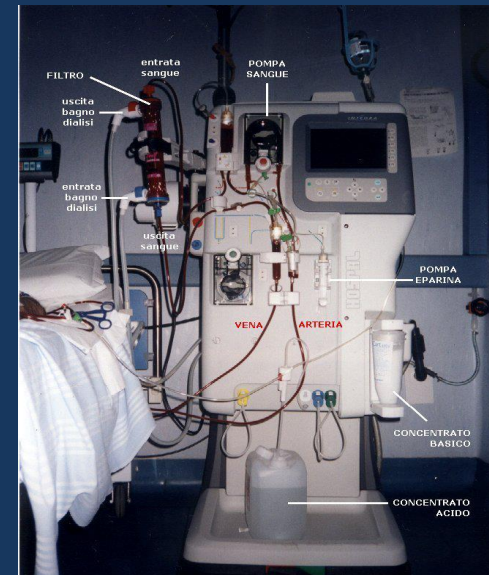
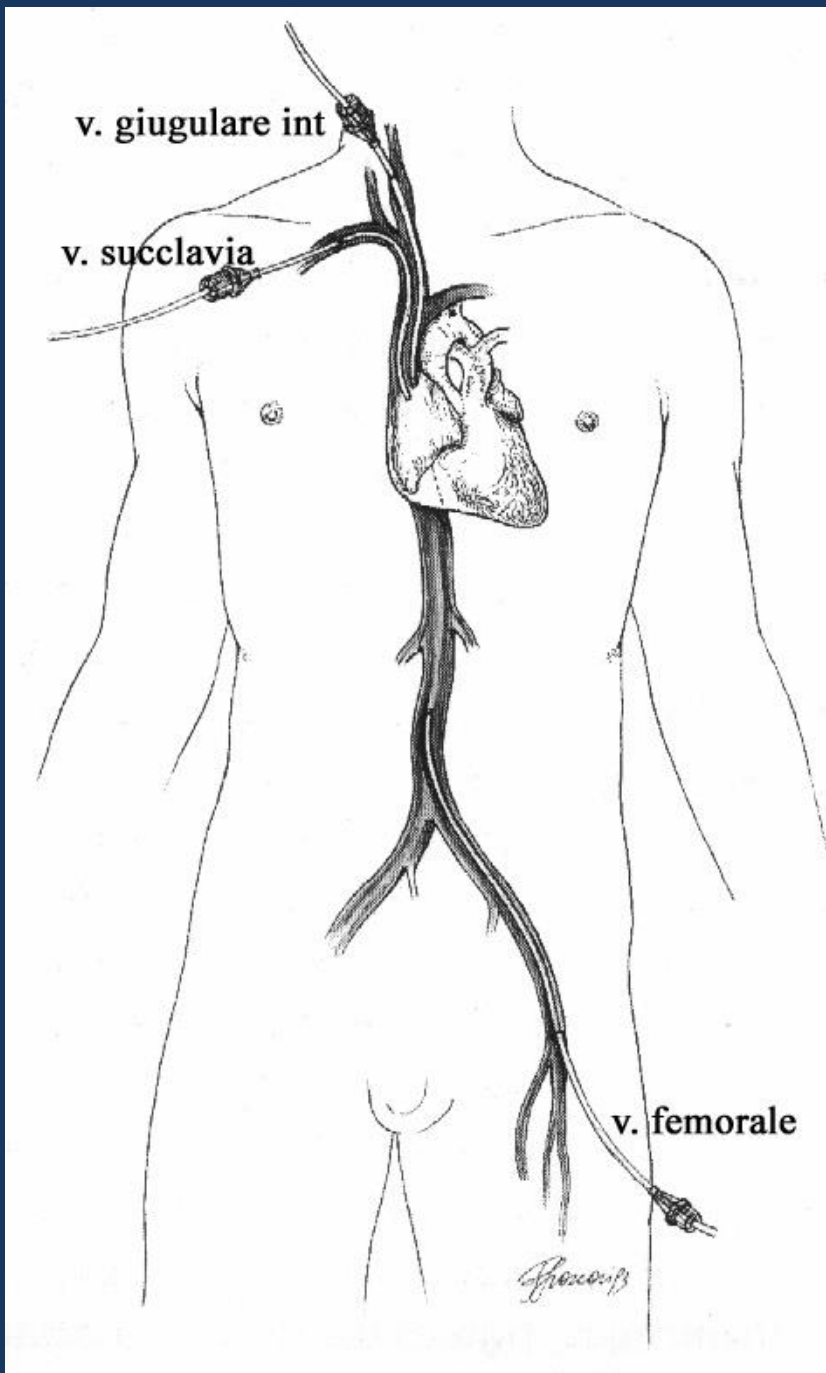
Eparinoidi, irudina, prostanoidei, inibitori proteasi (mai)

## **Anticoagulanti nei cateteri per emodialisi**

*Chiusura dei cateteri dopo dialisi con:*

Eparina sodica (pura o diluita)

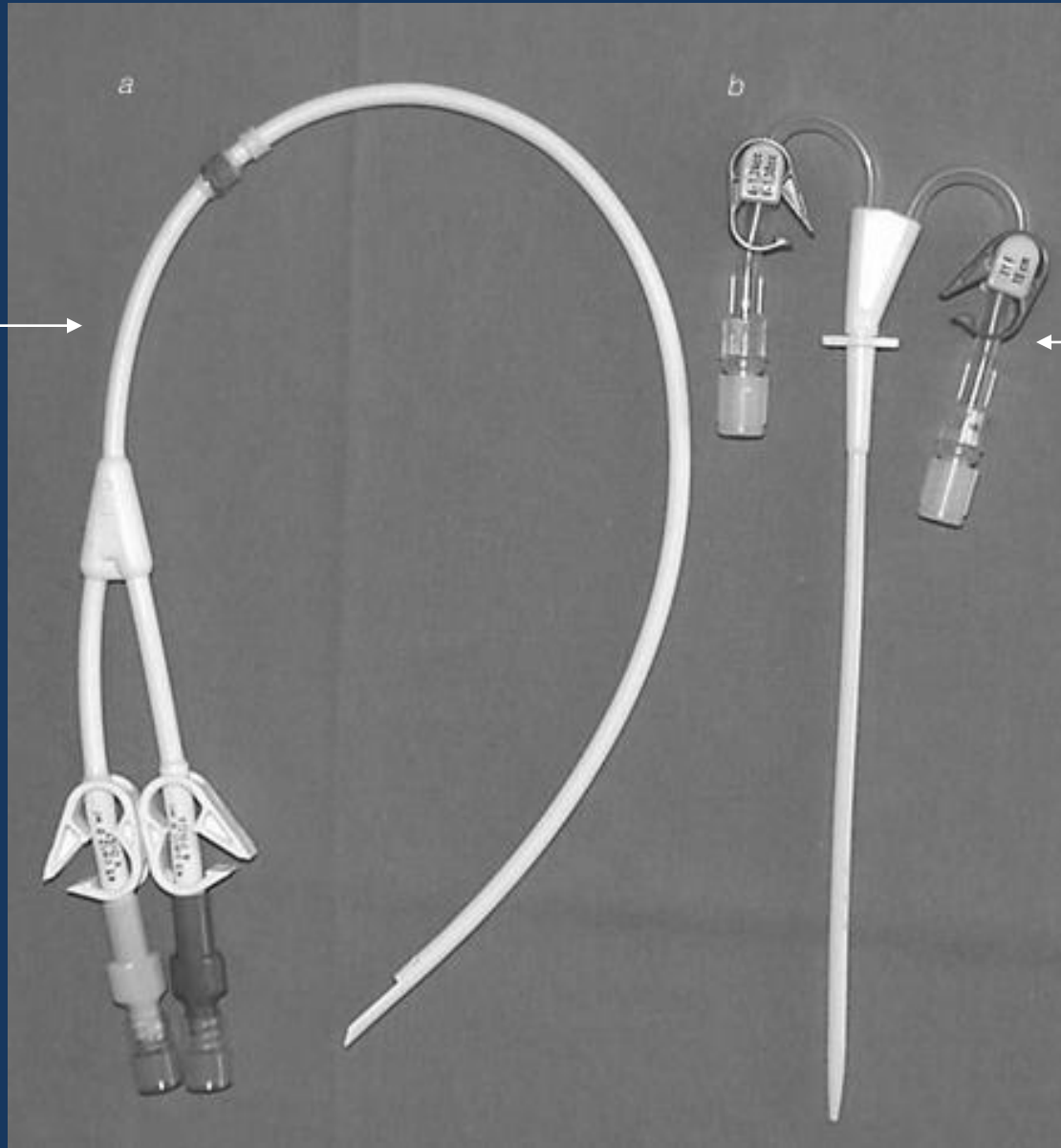
Citrato trisodico 4% oppure 30%



Eparinizzazione circuito

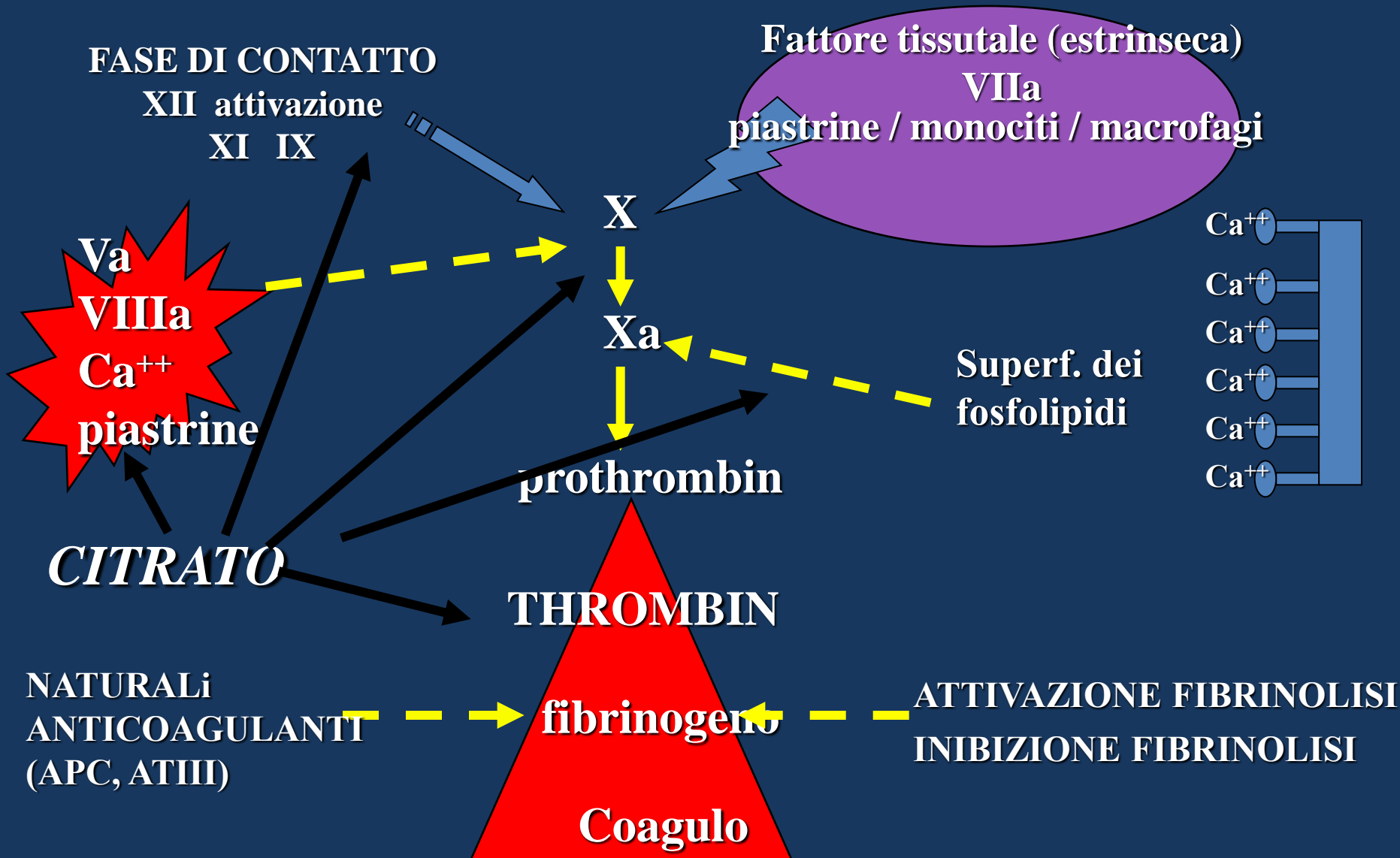
# Cateteri vascolari per emodialisi (CVC)

PERMANENTE



TEMPORANEO

# Siti di azione del Citrato



# CITRATO - complicanze

## ALCALOSI METABOLICA

Metabolizzato dal fegato/altri tessuti

Conversione di citrato in bicarbonato

## DISORDINI ELETTROLITICI

Ipernatremia

**Ipocalcemia**

Ipomagnesemia

## MIOCARDIOTOSSICITA'

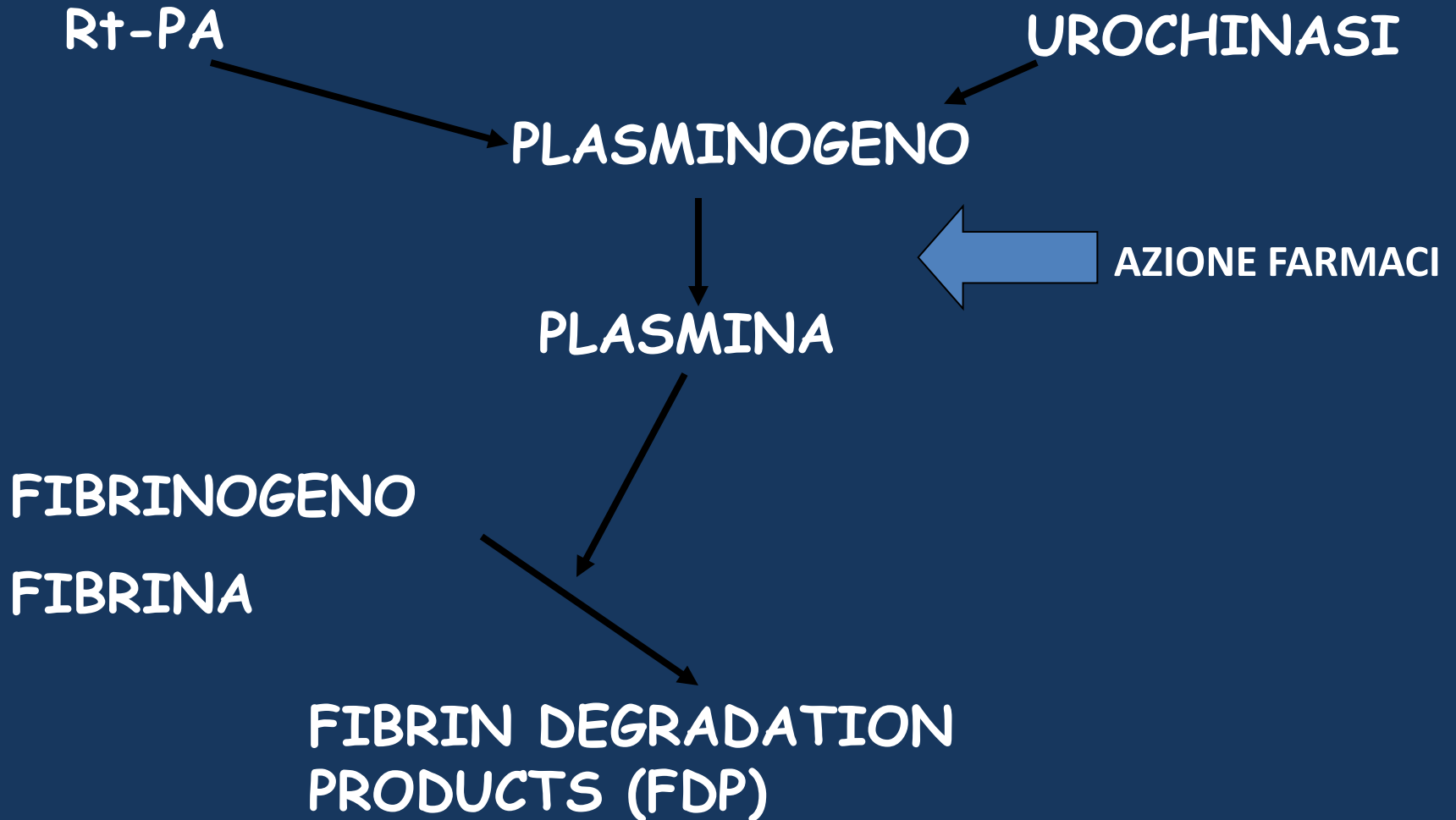
Neonatale

Allungamento tratto QT

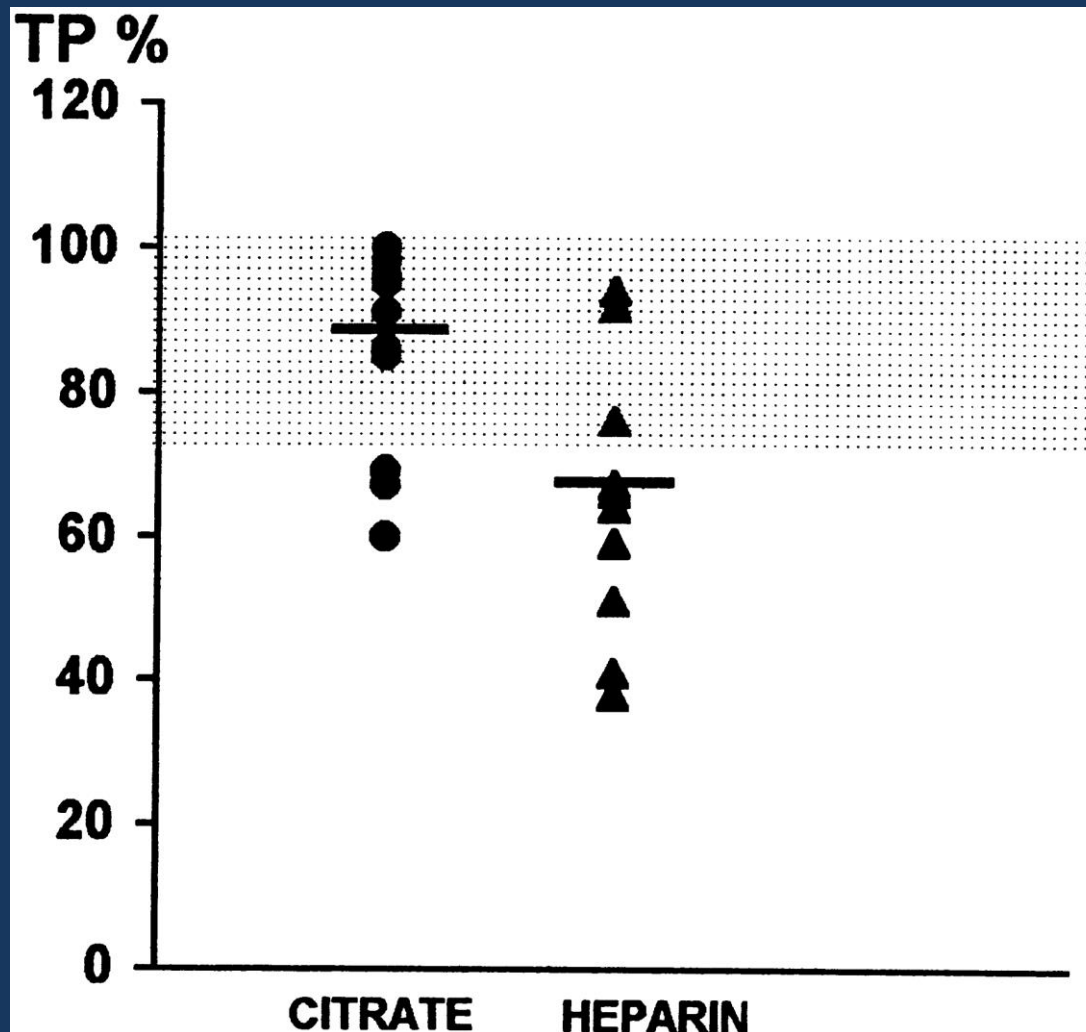




# FIBRINOLITICI



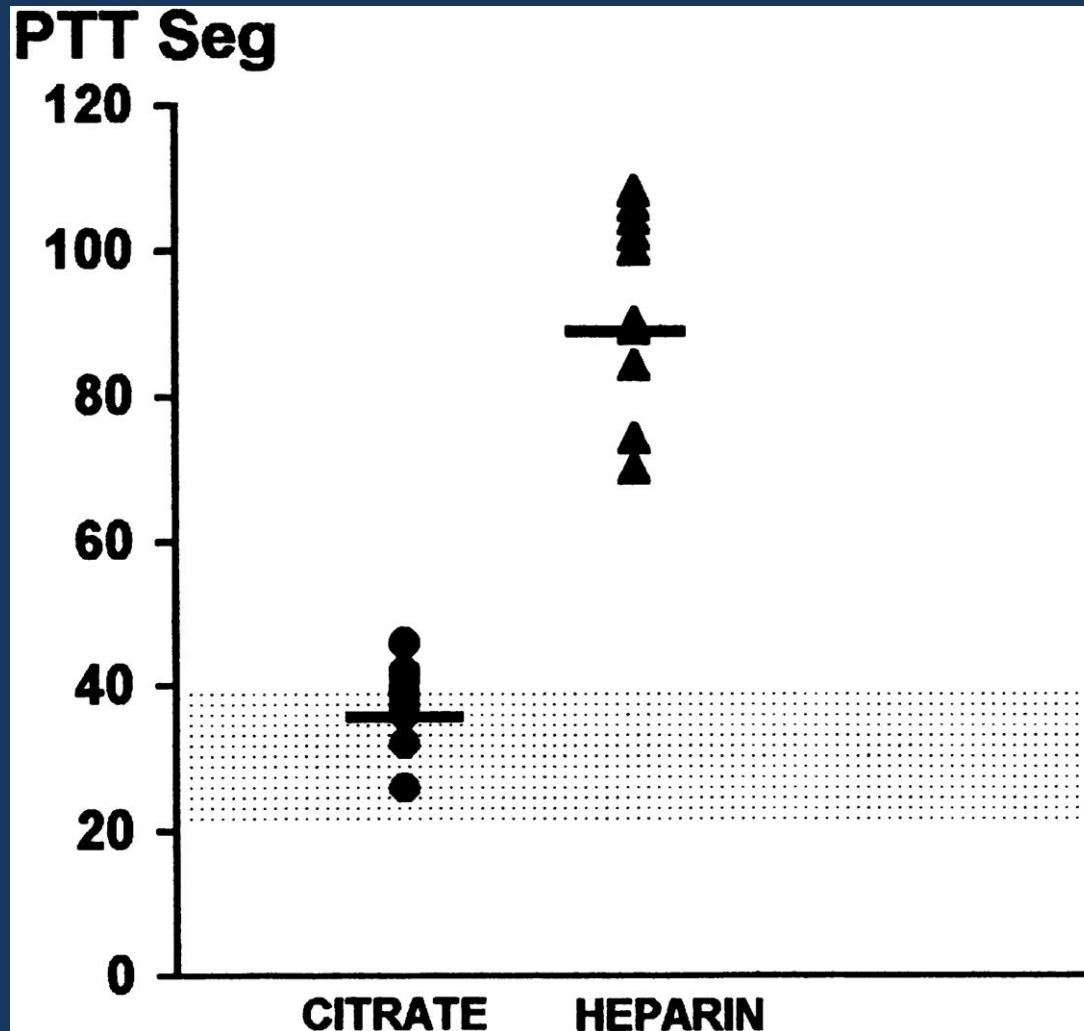
## Coagulation study prothrombin time (PT) in patients on catheter haemodialysis



Bayes, B. et al.

Nephrol. Dial. Transplant. 1999 14:2532-2533; doi: 10.1093/ndt/14.10.2532

# Coagulation study partial thromboplastin time (PTT) in patients on catheter haemodialysis

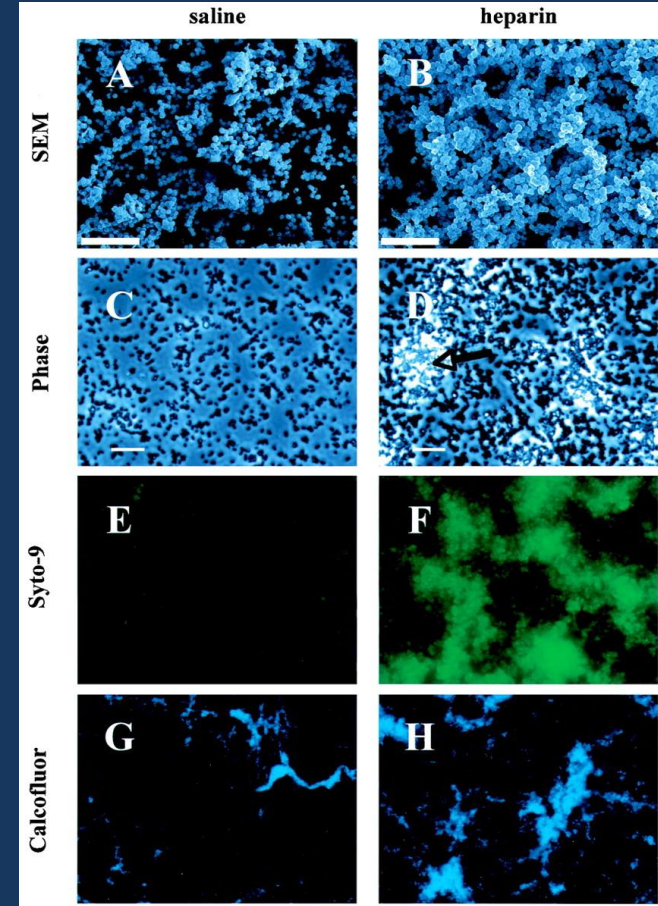
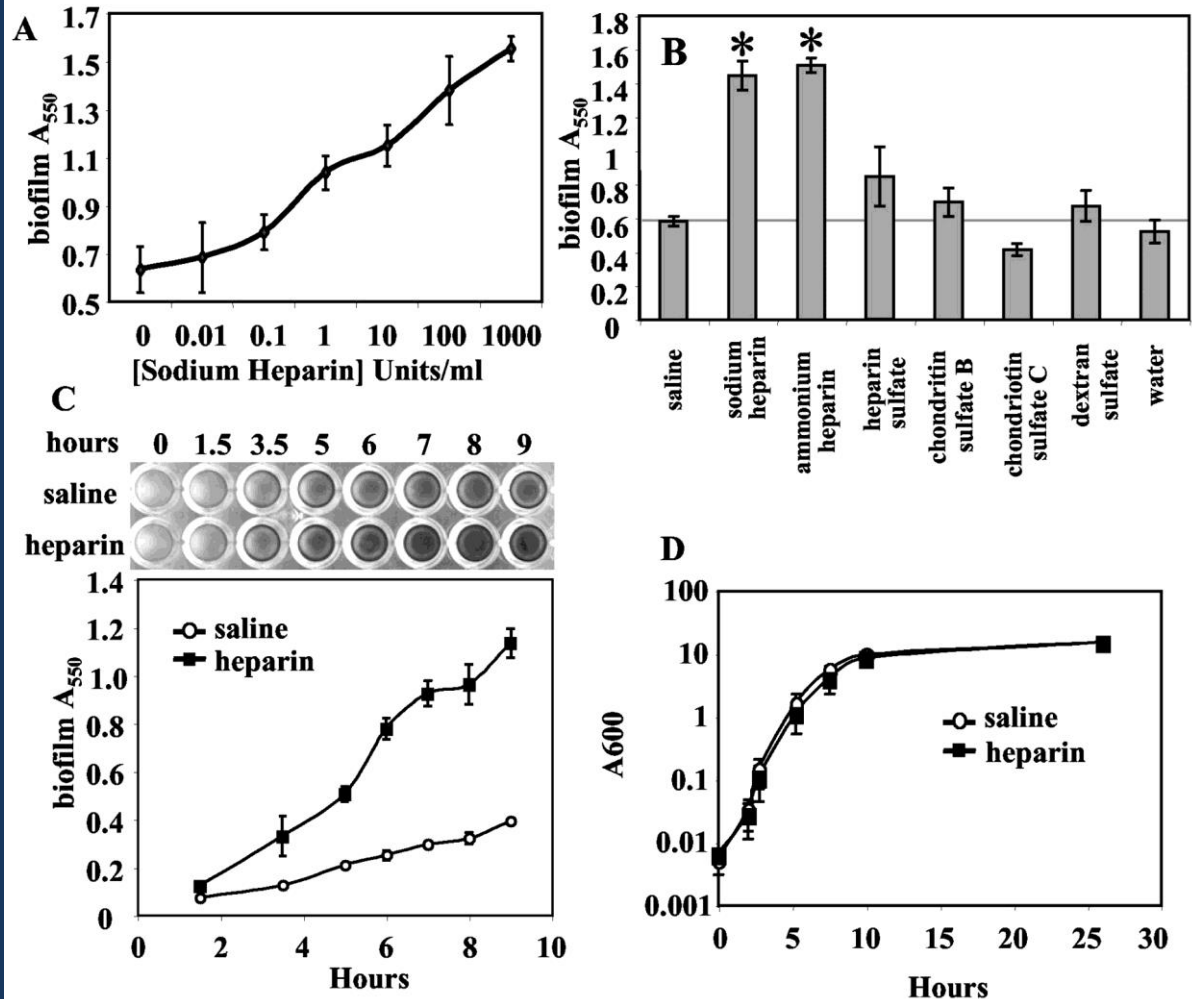


Bayes, B. et al.  
Nephrol. Dial. Transplant. 1999 14:2532-2533; doi:10.1093/ndt/14.10.2532

Robert M. Q. et al.

## Heparin Stimulates *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation.

Infection and Immunity, August 2005, p. 4596-4606, Vol. 73, No. 8



## **IL CITRATO AL 30%**

**MIGLIORA LA PERVIETA' DEI CATETERI (TUNNELLIZZATI E NON)**

**RIDUCE LE INFEZIONI CATETERE CORRELATE**

**RIDUCE EPISODI DI SANGUINAMENTO**

**NON RISOLVE I PROBLEMI LEGATI AL FLUSSO**

M. C. Weijmer, M. A. van den Dorpel, P. J.G. Van de Ven, P. M. ter Wee, J. A.C.A. van Geelen, J. O. Groeneveld, B. C. van Jaarsveld, M. G. Koopmans, C. Y. le Poole, A. M. Schrande-Van der Meer, C. E.H. Siegert, K. J.F. Stas, and  
for the CITRATE Study Group

**Randomized, Clinical Trial Comparison of Trisodium Citrate 30% and Heparin  
as Catheter-Locking Solution in Hemodialysis Patients**

J. Am. Soc. Nephrol., September 1, 2005; 16(9): 2769 - 2777.