

SPECIFICITÀ DELLE MEMBRANE PER EMODIALISI

Anna Mudoni¹, Annalisa Noce², Giulia Marrone², Carlo Mura³, Massimo Belluardo⁴, Salvatore Mancuso⁵, Francesco Logias⁶I.U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia²UOSD Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia³UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia⁴UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia⁵ Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia⁶ASL Ogliastra, Lanusei (OG) – Italia

La membrana per emodialisi interagisce con il sangue e il liquido per dialisi; al suo interno si svolgono fenomeni biofisici in grado di rimuovere l'acqua in eccesso e le tossine uremiche del paziente con insufficienza renale. La scelta della membrana deve tenere conto delle caratteristiche tecniche e dei materiali che ne determinano la performance nonché delle esigenze dialitiche del paziente da trattare. La Tabella 1 raggruppa proprietà, definizioni e termini in relazione alla funzione della membrana. In relazione alla composizione distinguiamo membrane di origine naturale come la cellulosa o il cuprofan (ormai in disuso da anni), membrane semisintetiche come i triacetati, simmetrico (CTA) e asimmetrico (ATA), e membrane sintetiche (non cellulosiche) come polisulfone/famiglia di polisulfoni (PS), polieteresulfone (PES), poli-metilmetacrilato (PMMA), polietilene polivinilalcol (EVAL), poliestere polimero alloy (PEPA), poliacrilonitrile (PAN), policarbonato (PC), poliamide (PA) e poliamideetersulfone (PAES). Oggi si tende verso una classificazione delle membrane con un approccio multidimensionale: composizione e struttura (cellulosica/non cellulosica, permeabilità all'acqua, spessore della parete, distribuzione e dimensioni dei pori), modifica della superficie (idrofila/idrofoba, rugosità, carica elettrica, additivi) e performance (permeabilità, selettività, ritenzione, filtrazione interna). Le tossine verso le quali c'è maggiore interesse sono le molecole con PM > 20-25 KDa e le tossine legate alle proteine. La tossicità uremica agisce negativamente sui vari apparati e sulle vie metaboliche. Danno cardiovascolare, aumentata suscettibilità alle infezioni e manifestazioni nutrizionali, neurologiche ed ematologiche peggiorano la qualità di vita e determinano un'elevata mortalità nel paziente in dialisi. La funzionalità renale residua può contribuire in modo significativo alla rimozione dei soluti per i quali il legame proteico limita la clearance mediante emodialisi. La rimozione efficiente di alcune molecole medio-grandi può essere associata alla riduzione della sintomatologia e al miglioramento della qualità di vita con aumento della sopravvivenza dei pazienti. L'interazione tra sangue e membrana durante il trattamento dia-litico innesca l'attivazione del complemento, delle chinine, della coagulazione e della fibrinolisi. L'intensità di questi fenomeni di attivazione, sia plasmatica che cellulare, può essere considerata un indice di biocompatibilità membrana-dipendente. L'attivazione del complemento determina conseguenze a breve termine, reazioni allergiche, infiammazione e coagulazione, e conseguenze a lungo termine, malnutrizione, infezione ed eventi cardiovascolari avversi. Le membrane definite a medium cut-off (MCO) offrono una permeabilità significativamente più alta delle membrane ad alto flusso (HF), sono in grado di rimuovere le tossine uremiche medio-alte (β 2-microglobulina, leptina, catene leggere libere k e λ , mioglobina e altre tossine associate a infiammazione e a eventi cardiovascolari) e permettono di ampliare la depurazione anche in emodialisi massimizzando il fenomeno della retrofiltrazione. La rimozione efficiente di alcune molecole medio-grandi può essere associata alla riduzione della sintomatologia e al miglioramento della qualità di vita con un aumento della sopravvivenza dei pazienti. Il recente sviluppo di membrane a medio cut-off e HD expanded (trattamento in cui la diffusione e la convezione sono convenientemente combinate nel dializzatore a fibra cava con membrana MCO) rappresenta un passo avanti negli approcci personalizzati in emodialisi. La terapia HDx è resa possibile grazie alla combinazione di 4 principi in un unico dializzatore (maggiore permeabilità, selettività

effettiva, ritenzione delle endotossine, filtrazione interna potenziata). Abbiamo a disposizione svariate terapie che permettono di spaziare dalla diffusione semplice alla convezione pura ai trattamenti misti (convettivo-diffusivi), a quelli con alto grado di filtrazione interna e a quelli assorbitivi. In conclusione le membrane non sono tutte uguali e non esiste una perfetta membrana dialitica in grado di rimuovere tutti i tipi di soluti uremici senza disperdere molecole utili; le membrane sono strumenti per personalizzare la dialisi al fine di migliorare la qualità di vita. Bisogna avere chiari gli obiettivi e conoscere le varie opportunità che il mercato offre. L'interazione tra nefrologi e bioingegneri indicherà la direzione per nuove scoperte rivoluzionarie nel campo della terapia sostitutiva renale tenendo come obiettivo principale il benessere del paziente.

TABELLA 1 - Proprieta', definizioni e termini in relazione alla funzione della membrana

Proprieta' e definizione		Termini in relazione alla funzione della membrana	
Flusso (ml/min)	Clearance della β 2MG Low flow: <20 High flow: >20	Sieving Coefficient $S = C_{uf} / C_p$ Cuf = concentrazione soluto nell'ultrafiltrato Cp = concentrazione soluto nel plasma	Rapporto fra concentrazione di un certo soluto nell'ultrafiltrato e quella nel plasma (0-1) S = 1 il 100% delle volte una molecola attraversa la membrana S = 0 la molecola non attraversa la membrana
Biocompatibilità (o bio-incompatibilità)	Reazioni specifiche per interazione sangue/membrana*	Cut off di peso molecolare	Quel peso molecolare dei soluti, oltre il quale i soluti avranno un SC = 0.1 (cioè non vengono più persi se non in minima quantità)
Coefficiente di trasferimento di massa (KoA)	Permeabilità della barriera di membrana fra sangue e dialisato al passaggio di soluti per diffusione	URR = urea reduction ratio Indice di adeguatezza del trattamento dialitico: concentrazione dell'urea nel plasma prima e dopo	Rapporto di riduzione: Concentrazione di un soluto a inizio dialisi meno quella di fine dialisi, diviso la concentrazione iniziale
Permeabilità idraulica (KUF) (ml/min/mmHg)	Caratteristica intrinseca che regola velocità e volume dei fluidi in grado di attraversare la membrana	Estrazione di un soluto da parte di una membrana	Concentrazione di un soluto nel sangue in ingresso al filtro meno quella nel sangue in uscita dal filtro, diviso la concentrazione in ingresso

*Reazioni specifiche per interazione sangue/membrana

- Attivazione piastrinica
- Attivazione cascata del Complemento
- Attivazione dell'infiammazione
- Liberazione di IL