

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

# **Analisi fluidodinamica dei processi di infusione e il loro uso in campo chemioterapico**

**Relatore**

Prof. SUSIN FRANCESCA MARIA

**Laureando**

Terreran Maria

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Data di laurea 25/09/2024



# Sommario

La terapia oncologica più frequentemente utilizzata per il trattamento di tumori è la chemioterapia, la quale prevede l'impiego di farmaci volti a ridurre la crescita delle cellule tumorali. La via principale con cui tali soluzioni vengono somministrate al paziente è quella endovenosa, tramite l'utilizzo di cateteri; essi possono essere periferici (PIVC) o centrali.

L'obiettivo di questa trattazione è quello di comprendere quali sono gli aspetti legati all'inserimento e l'utilizzo dei PIVC correlati all'insorgenza di complicanze come flebite, emolisi e trombosi, al fine di minimizzare la loro comparsa. Tale intento può essere raggiunto tramite l'utilizzo di modelli fluidodinamici computazionali (CFD); essi permettono infatti di simulare l'infusione delle soluzioni medicali nel sangue per identificare le condizioni ottimali di infusione, riducendo così i danni all'endotelio venoso. Dalle informazioni presentate si evince che per contenere l'irritazione della parete venosa è necessario trovare un equilibrio tra velocità di infusione, la quale deve essere elevata, e l'angolo di inserimento del catetere, il quale invece non deve eccedere. Viene inoltre approfondito il ruolo dello shear stress alla parete nella comparsa di emolisi e trombosi.

Tuttavia la letteratura esistente sugli aspetti fluidodinamici dei PIVC in campo chemioterapico è ristretta e necessita di essere ampliata al fine di ridurre il verificarsi di complicanze legate all'uso di un dispositivo medicale così tanto presente in applicazioni clinico-sanitarie e in relazione a soggetti fragili.



# Indice

<b>1</b>	<b>Cos'è un tumore</b>	<b>1</b>
1.0.1	Mutazioni ereditarie . . . . .	2
1.0.2	Mutazioni acquisite . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Tipologie di cancro</b>	<b>3</b>
2.1	Classificazione per morfologia . . . . .	3
2.2	Classificazione per topografia . . . . .	5
2.3	Classificazione pericolosità per il soggetto . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Diagnosi oncologica</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Terapia oncologica</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Iniezioni intravenose</b>	<b>15</b>
5.1	Dispositivi di accesso venoso periferico - PVAD . . . . .	16
5.2	Dispositivi di accesso venoso centrale - CVAD . . . . .	17
<b>6</b>	<b>Criticità dei dispositivi PIVC</b>	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>Interazioni tra PIVC e ambiente emodinamico</b>	<b>23</b>
7.1	Miscelazione della soluzione infusa con il sangue . . . . .	23
7.1.1	Effetto reologia del fluido che scorre nella vena . . . . .	24
7.1.2	Effetto velocità di infusione e angolo di inserimento . . . . .	26
7.1.3	Considerazioni . . . . .	29
7.2	Danni ematici correlati a shear stress . . . . .	29
7.2.1	Relazione tra WSS e parametri PIVC . . . . .	31
7.2.2	Relazione WSS e ambiente emodinamico . . . . .	32
7.2.3	Principi alla base della generazione di emolisi e trombi . . . . .	35

<b>8</b>	<b>Sistemi per le infusioni endovenose</b>	<b>37</b>
8.0.1	Compliance . . . . .	38
8.0.2	Resistenza al flusso . . . . .	39
8.0.3	Dead volume . . . . .	39
<b>9</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>41</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>45</b>
	<b>Sitografia</b>	<b>47</b>

# Elenco delle figure

2.1	Classificazione dei tumori in base alla natura istologica [6] . . . . .	5
2.2	Principali sedi primarie dei tumori . . . . .	6
3.1	Metastatizzazione di un tumore [6] . . . . .	8
4.1	Tipologie di trattamento anti-tumorale . . . . .	14
5.1	Possibili accessi per dispositivi di accesso venoso centrale [6] . . . . .	15
5.2	Catetere intravenoso periferico . . . . .	16
5.3	Dispositivi PICC [7] . . . . .	17
5.4	Dispositivi portacath [7] . . . . .	17
6.1	Meccanismi legati alla comparsa di tromboflebite, contaminazione batterica BSI e su superficie cutanea [17] . . . . .	20
7.1	Rappresentazione grafica del modello CDF analizzato. Inlet 1: flusso di sangue nella vena; inlet 2: infusione endovenosa: parametri analizzati: velocità di infusione (Infusion rate), posizione e angolo di inserimento (Position e Angle of insertion). La vena proposta rappresenta quella dorsale e il suo diametro interno è di 2,3 mm [12] . . . . .	24
7.2	Relazione tra shear stress e viscosità per modelli di fluido differenti e differente livello di ematocrito (in blu: acqua, in rosso: sangue come fluido newtoniano, in nero: sangue come fluido non-newtoniano) [12] . . . . .	25
7.3	Effetto della reologia del fluido nel predire il mescolamento per una portata in ingresso di 10 mL/min, 0°, 23 G, in una vena di diametro 2,3 mm [12] . . . . .	26
7.4	Campi di velocità in seguito all'infusione tramite un catetere di 23 G con un'angolazione di 5° nel caso di una di 1 mL/min (a), 5 mL/min (b) o 10 mL/min (c) [12] . . . . .	27
7.5	Effetto della velocità di infusione per catetere 23 G a 0° e 5° [12] . . . . .	27
7.6	Effetto dell'angolo di inserimento per una soluzione a 10 mL/min, catetere 23G [12] . . . . .	28

7.7	Parametri investigati in [13] . . . . .	30
7.8	Effetto della velocità di infusione su WSS normalizzato nel caso di 18 G/20 G, al centro o sul bordo della vena [13] . . . . .	31
7.9	Profili di velocità e valori di WSS dovuti all'infusione a 300 mL/min (colonna di sinistra) e in assenza di infusione (colonna di destra) con un catetere di 20 G a 20° [13] . . . . .	32
7.10	Effetto della velocità di infusione (A) e angolo di inserimento (B) su WSS. I valori di WSS presentati sono normalizzati rispetto ai valori ottenuti in una vena di controllo (in assenza di catetere) [13] . . . . .	33
7.11	Effetto della velocità di infusione (A) e angolo di inserimento (B) su emolisi. I valori di danno ematico presentati sono normalizzati rispetto ai valori ottenuti in una vena di controllo (in assenza di catetere) [13] . . . . .	34
7.12	Effetto della velocità di infusione e dell'angolo di inserimento sui volumi di stasi venosa [13] . . . . .	35
8.1	Rappresentazione di un sistema di infusione [29] . . . . .	38
8.2	Rappresentazione schematica dell'effetto del dead volume in un sistema di infusione multipla . . . . .	40



# Capitolo 1

## Cos'è un tumore

Con i termini *cancro* e *tumore*, si fa riferimento ad una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione non controllata di cellule, dovuta ad una risposta non appropriata ai segnali di controllo del comportamento cellulare. Tali cellule acquisiscono dunque la capacità di infiltrarsi nei normali organi e tessuti dell'organismo alterandone la struttura e il funzionamento [1].

La perdita generalizzata del controllo della crescita esibita dalle cellule tumorali è il risultato netto di anomalie accumulate in molteplici sistemi di regolazione cellulare.

In condizioni fisiologiche le cellule presentano spontaneamente numerose mutazioni nei geni le quali vengono però generalmente corrette e non causano problemi. L'accumulo di mutazioni nei geni può portare i meccanismi che regolano la crescita e il corretto funzionamento della cellula a smettere di funzionare correttamente, rendendo la cellula tumorale.

Per la formazione di un tumore, o *neoplasia*, sono dunque necessarie in genere più di una alterazione genetica, e per questo il processo di sviluppo tumorale è spesso piuttosto lungo. Si ha infatti che la maggior parte dei tumori si manifestano in età adulta. Un esempio è il tumore al colon, la cui incidenza aumenta di 10 volte tra i 30 e i 50 anni e di altre 10 volte tra i 50 e i 70. [2]

Le mutazioni genetiche che possono portare all'insorgenza di un tumore possono essere *ereditarie*, ovvero sono presenti nel DNA dei genitori che le trasmettono dunque ai figli, oppure *acquisite*.

Quest'ultime ne rappresentano la maggioranza e possono essere dovute ad errori casuali, che si verificano durante la replicazione del DNA, o ad una esposizione ad agenti chimici, fisici o biologici, che si possono incontrare nell'ambiente, nel luogo di lavoro o a causa di comportamenti poco salutari.

Tali fenomeni non comportano inevitabilmente la comparsa di un tumore, ma ne aumentano il rischio relativo rispetto al rischio di base di chi non è portatore di tali mutazioni genetiche o non è soggetto a determinati agenti.

## 1.0.1 Mutazioni ereditarie

Un individuo che presenta una o più mutazioni già alla nascita, ha un maggior rischio di insorgenza di un tumore in quanto basta un minor numero di danni successivi nel DNA per raggiungere la soglia critica necessaria ed innescare così il processo di formazione e sviluppo del cancro. Si ha infatti che nelle famiglie in cui sono presenti mutazioni costitutive, i tumori sono più frequenti.

Attualmente si stima che nel nostro Paese complessivamente i casi di tumore riconducibili a una predisposizione familiare ed ereditaria siano circa il 15-17% del totale, corrispondente a circa 60 mila casi ogni anno.

Le mutazioni responsabili delle forme familiari di cancro sono in genere varianti difettose di geni chiamati *oncosoppressori*, cioè che ostacolano la formazione dei tumori, o di geni coinvolti nei processi di riparazione dei danni al DNA.

Una mutazione ereditaria può essere associata all'insorgenza di un singolo tumore, come quella del gene WT1, un gene oncosoppressore, responsabile del 5% circa dei casi ereditari di nefroblastoma (un raro carcinoma del rene che si manifesta nella prima infanzia) o alla formazione di molteplici tumori in diverse parti dell'organismo. In quest'ultimo caso si parla di predisposizioni ereditarie dette *sindromi*. A oggi sono state individuate più di 50 sindromi.

## 1.0.2 Mutazioni acquisite

Tramite studi sperimentali in animali ed analisi epidemiologiche delle frequenze tumorali sulle popolazioni umane è possibile identificare sostanze che possono causare cancro (sostanze cancerogene o carcinogene).

E' possibile consultare quali sono queste sostanze nelle liste compilate dall'*Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro* (IARC).

In essa le sostanze sono suddivise in 4 gruppi:

- gruppo 1: contiene gli agenti che sono carcinogeni umani certi
- gruppo 2A: agenti carcinogeni probabili per gli esseri umani
- gruppo 2B: sostanze che sono possibili carcinogeni umani
- gruppo 3: sostanze non ancora classificabili come carcinogene ma che sono sotto sorveglianza

Queste liste sono in continuo aggiornamento sulla base delle evidenze scientifiche. Si ha ad esempio che nel 2024, è avvenuta la riclassifica di 2 sostanze appartenenti alla famiglia dei PFAS: il PFOA è attualmente un cancerogeno per l'uomo (gruppo 1) e il PFOS un possibile cancerogeno per l'uomo (Gruppo 2B).

# Capitolo 2

## Tipologie di cancro

Attualmente la comunità medico-scientifica è in grado di riconoscere e classificare 200 tipologie di cancro [1] [3] [4] [5]. Secondo la *Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia terza edizione*, (ICD-O-3) le neoplasie possono essere codificate in base a:

- natura istologica (morfologia), ovvero al tipo di tessuto in cui ha origine il tumore
- sede primaria (topografia), ovvero la posizione nel corpo in cui si è sviluppato il tumore

### 2.1 Classificazione per morfologia

Da un punto di vista istologico si possono considerare 6 categorie principali:

1. Carcinoma
2. Sarcoma
3. Mieloma
4. Leucemia
5. Linfoma
6. Tipologie Miste

#### **Carcinoma**

Per carcinoma si intende una neoplasia maligna di origine epiteliale, dunque che può originarsi nella pelle o nei tessuti di rivestimento degli organi interni, come il tratto gastrointestinale.

I carcinomi rappresentano l'80-90% di tutti i casi di cancro ed essi colpiscono principalmente organi o ghiandole in grado di secernere, come le mammelle, i polmoni, il colon, la prostata o la vescica.

## **Sarcoma**

Per sarcoma si intende un tumore che ha origine nei tessuti di sostegno o connettivi come ossa, tendini, cartilagine, muscoli, grasso e vasi sanguigni. Data la loro origine tali neoplasie possono essere localizzate in tutti i distretti corporei.

I sarcomi sono un gruppo di tumori rari (meno di 6 casi su 100.000 abitanti ogni anno, circa 1% di tutte le neoplasie dell'adulto)

## **Mieloma**

Il mieloma è un tumore che ha origine nelle plasmacellule del midollo osseo (cellule del sistema immunitario con il compito di produrre gli anticorpi al fine di combattere le infezioni).

Le cellule di mieloma producono sostanze che stimolano gli osteoclasti, le cellule responsabili della demolizione del tessuto osseo, creando delle lesioni focalizzate che portano allo sviluppo di fratture. Inoltre, nelle fasi più avanzate, la proliferazione delle cellule tumorali ostacola quella delle altre cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) provocando così un indebolimento delle difese immunitarie, anemia o difetti nella capacità di fermare emorragie.

## **Leucemia**

Le leucemie sono tumori del sangue che colpiscono globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Il funzionamento errato di queste cellule rende il soggetto prone a infezioni, ad una scarsa coagulazione del sangue ed anemia.

## **Linfoma**

I linfomi sono tumori del sangue dovuti a una proliferazione incontrollata dei linfociti (cellule del sistema immunitario). Tali neoplasie si sviluppano nelle ghiandole o nei nodi del sistema linfatico, una rete di vasi, nodi e organi (in particolare milza, tonsille e timo) che purificano i fluidi corporei e producono i globuli bianchi, o linfociti, che combattono le infezioni. A differenza delle leucemie, che a volte sono definite *tumori liquidi*, i linfomi sono *tumori solidi*.

I linfomi possono anche insorgere in organi specifici come lo stomaco, il seno o il cervello e vengono definiti *linfomi extranodali*.

## **Tipologie Miste**

I tumori misti rappresentano quelli costituiti da cellule appartenenti a tessuti diversi. Questo avvenimento è legato a un errore di sviluppo di cellule embrionali, che possono dare origine, differenziandosi, a cellule di tessuti differenti.

Ne fanno parte il tumore misto delle ghiandole salivari che presenta cellule appartenenti a tessuti ghiandolari epiteliali e tessuti connettivali.

## Classificazione tumori per istologia

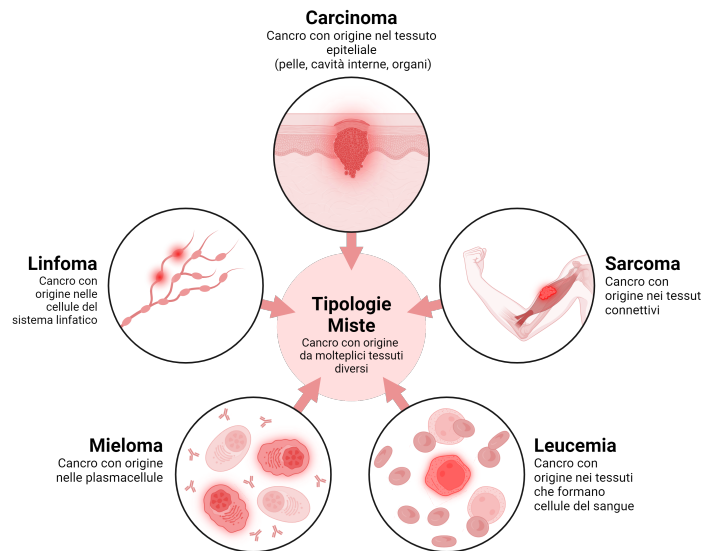


Figura 2.1: Classificazione dei tumori in base alla natura istologica [6]

## 2.2 Classificazione per topografia

I tumori possono inoltre essere classificati tramite una nomenclatura che richiama la sede primaria del tumore e che il personale medico-ospedaliero spesso utilizza rivolgendosi al paziente (classificazione per topografia).

Principalmente si fa riferimento a: pelle, polmoni, seno, prostata, colon e retto, cervice e utero.

Questo tipo di classificazione può essere fuorviante in quanto non fornisce le informazioni adeguate per comprendere la natura della neoplasia.

## 2.3 Classificazione pericolosità per il soggetto

I tumori, poi, in base alla loro pericolosità nei confronti dell'individuo in cui insorgono, possono essere suddivisi in tre gruppi: benigni, maligni e precancerosi.

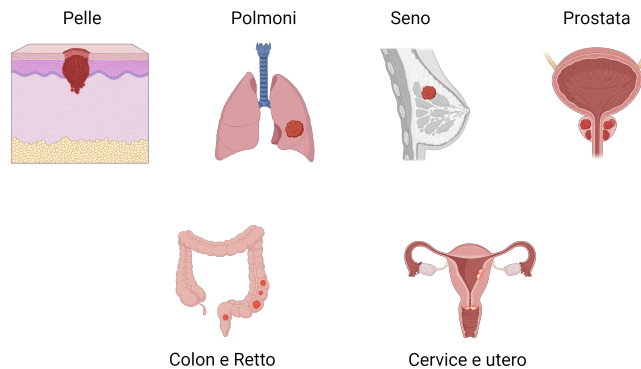


Figura 2.2: Principali sedi primarie dei tumori

### **Benigni**

Le neoplasie benigne non sono cancerose e raramente rappresentano una minaccia alla vita. Esse tendono infatti a crescere abbastanza lentamente, non si diffondono in altre parti del corpo e sono generalmente costituite da cellule simili alle cellule sane; causano un problema solo nel caso in cui assumano dimensioni rilevanti o premano su altri organi.

### **Maligni**

I tumori maligni crescono più rapidamente dei precedenti e hanno la capacità di diffondersi e distruggere i tessuti vicini.

Questa categoria di cellule possono staccarsi dal tumore principale, altrimenti detto primario, e diffondersi in altre parti del corpo attraverso un processo noto come *metastasi*.

### **Precancerosi**

Con questo termine si descrive la condizione che coinvolge cellule anormali che potrebbero potenzialmente trasformarsi in cancro.

# Capitolo 3

## Diagnosi oncologica

La diagnosi di un tumore prevede l'identificazione del sito anatomico di origine della neoplasia e il tipo di cellule coinvolte.

La parte del corpo in cui il cancro si sviluppa per la prima volta è nota come *sede primaria*. Il suo riconoscimento è fondamentale per determinare il comportamento del tumore, ovvero la possibilità di una sua metastasi, ed eventualmente in quali siti, e gli effetti sulla salute del paziente ad esso collegati (i sintomi). Le sedi più comuni in cui può svilupparsi una neoplasia sono: la pelle, i polmoni, il seno, la prostata, il colon e il corpo dell'utero.

E' possibile che le cellule tumorali si stacchino dal sito primario e si diffondano ad un altro distretto anatomico, tramite il sistema circolatorio o quello linfatico. Questo processo è definito *metastatizzazione* mentre il sito dove si forma il tumore secondario è noto come *sede secondaria*.

Come nel caso di altre condizioni mediche, esistono molti segni e sintomi che possono indicare la presenza di un cancro. Tuttavia, questi segni e sintomi del cancro possono assomigliare a quelli di altre patologie. E' dunque necessario l'utilizzo di tecniche oggettive che possano confermare o meno la presenza di una neoplasia. Esse comprendono analisi di laboratorio, tecniche di imaging ed infine la biopsia [1] [4] [7].

### **Analisi di laboratorio**

Le analisi di sangue, urine e altri fluidi corporei possono permettere una prima diagnosi tramite la rilevazione di livelli non fisiologici di determinate sostanze.

E' possibile però presentare valori normali per le componenti di interesse anche se il soggetto è affetto da cancro e, viceversa, presentare valori al di fuori dei range normali anche se si è in salute. Tali analisi devono dunque essere accompagnate altre metodologie per poter affermare con certezza la presenza o meno di un cancro.

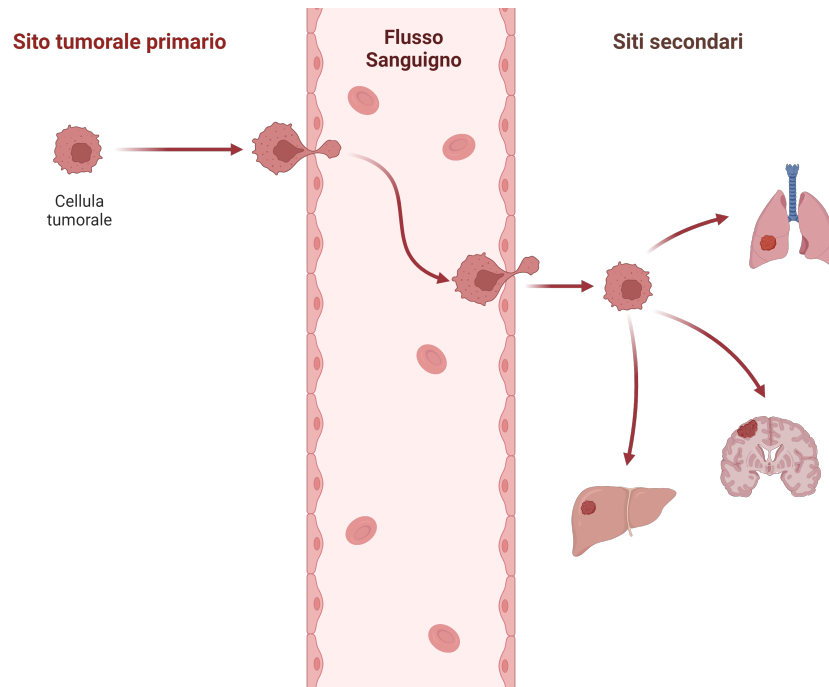


Figura 3.1: Metastatizzazione di un tumore [6]

### **Tecniche di imaging**

L'imaging diagnostico è il processo che permette di esplorare aree interne del corpo in modo non invasivo, grazie a specifiche tecniche capaci di acquisire immagini definite dei tessuti. Le metodologie che possono essere utilizzate a tal fine:

- Tomografia Computerizzata (CT)
- Risonanza Magnetica (MRI)
- Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT)
- Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)
- Ecografia

### **Biopsia**

In molti casi per poter attestare con certezza la presenza di un tumore si fa ricorso alla biopsia. Essa consiste nel prelievo di un campione del tessuto di interesse e nella valutazione di esso al microscopio, anche tramite dei test effettuati sul campione raccolto.

La biopsia, e la conseguente analisi al microscopio, permette di identificare la tipologia istologica delle cellule prelevate (e dunque il sito primario del tumore) e di individuare una eventuale



metastasi. Si ha infatti che se il sito istologico individuato dall'esame al microscopio è diverso da quello che si trova di solito nel tessuto esaminato, può essere avvenuta una metastatizzazione.

Una volta confermata la presenza di un tumore si determina il grado di differenziazione morfofunzionale della cellula tumorale, ovvero quanto essa è simile alla sua controparte sana. Sulla base di questa informazione è possibile determinare il comportamento clinico del cancro individuato, ovvero la sua aggressività, velocità di crescita e potenziale metastatico. Vengono considerati 4 gradi di differenziazione, dove il grado 1 identifica cellule molto simili a quelle sane e dunque si tratta di un cancro poco aggressivo, fino ad arrivare al grado 4. Più specificamente si parla di:

- grado 1 o ben differenziato
- grado 2 o moderatamente differenziato
- grado 3 o scarsamente differenziato
- grado 4 o indifferenziato

Durante la fase di diagnosi è inoltre importante identificare lo stadio del tumore maligno, ovvero la sua estensione nella sede originaria e la sua diffusione nell'organismo. La *stadiazione* permette infatti di valutare lo stato della malattia, giungere alla prognosi e alla programmazione del trattamento più adeguato da prescrivere al paziente, andando da un trattamento locale come la chirurgia ad uno sistematico come la chemioterapia. La stadiazione può essere soggetta a diverse tecniche di rappresentazione. La più comune è quella che utilizza il sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis) dove ad ogni lettera è associato un valore numerico:

- la lettera T è associata alla dimensione del tumore primario e va da 0 a 4
- la lettera N indica quanto la neoplasia si è estesa ai linfonodi, va da 0 a 3
- la lettera M indica se è avvenuta una metastasi, può valere 0 o 1



# Capitolo 4

## Terapia oncologica

Nelle sezioni precedenti è stata fornita una panoramica generale sui tumori, volta a far cogliere la grande varietà di tumori esistenti e le loro differenti caratteristiche.

In base al caso specifico considerato, dunque al tipo di cancro diagnosticato, la sua posizione, le sue dimensioni, la sua diffusione e allo stato di salute generale del paziente, il medico determina l'approccio terapeutico più adatto.

Esistono infatti molteplici procedure mediche per distruggere, modificare, controllare o rimuovere il tessuto canceroso primario o metastatico al fine di eradicare completamente il tumore e prevenire eventuali rigenerazioni. Tali terapie sono definite cancro-dirette. Esse sono spesso accompagnate da terapie non cancro-dirette, volte a ridurre il dolore del paziente e migliorarne la qualità di vita (cure palliative) [1] [8] [4].

Tra le pratiche cancro-dirette attualmente in uso troviamo:

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia ormonale
- Immunoterapia
- Terapia genica
- Chemioterapia

### **Chirurgia**

La chirurgia è un trattamento locale che consente la rimozione dell'intera massa tumorale; viene utilizzata se il cancro non si è diffuso dal suo sito originario, e quindi non ha prodotto metastasi.

In molti casi la chirurgia rappresenta uno step di un processo più lungo e complesso, che può prevedere cicli di chemioterapia o radioterapia.

## **Radioterapia**

Il trattamento con radiazioni, anche noto come radioterapia, si basa sull'utilizzo di raggi X per distruggere le cellule tumorali. Questa tecnica è sistemica, come lo è la chemioterapia, in quanto non è in grado di distinguere cellule tumorali da cellule sane. Essa però, rispetto alla chemioterapia, permette di circoscrivere maggiormente l'azione all'area colpita dalla malattia, proteggendo così i tessuti non coinvolti.

Questa soluzione può essere impiegata sia come trattamento autonomo sia in combinazione con altre terapie contro il cancro, ad esempio la chirurgia.

## **Terapia ormonale**

Gli ormoni sono sostanze che contribuiscono a regolare meccanismi corporei come la crescita, il metabolismo e la riproduzione.

Alcuni tessuti del corpo necessitano di specifici ormoni per svilupparsi. Nel caso in cui il cancro si sviluppi proprio in tali tessuti si parla di neoplasie ormono-responsive; in tali casi è possibile rallentare o arrestare la crescita tumorale tramite l'uso di sostanze che modificano la produzione di specifici ormoni o ne bloccano l'azione.

Tali sostanze possono essere somministrate per via orale, endovenosa o intramuscolare. Si può anche ricorrere alla chirurgia per impedire all'organismo di produrre ormoni.

## **Immunoterapia**

L'immunoterapia è una tecnica che prevede la somministrazione di farmaci volti alla stimolazione del sistema immunitario dell'organismo. Quest'ultimo è così portato ad analizzare la minaccia incontrata ed imparare a riconoscerla, rendendolo capace di individuare cellule anomale potenzialmente pericolose. Tale tecnica permette dunque all'organismo di acquisire la capacità di attaccare in maniera mirata le cellule tumorali, evitando il danneggiamento di cellule sane.

L'immunoterapia può avvenire tramite il trapianto di cellule staminali derivanti da un donatore, la somministrazione di anticorpi monoclonali (anticorpi specificamente indirizzati contro molecole espresse dal tumore), farmaci con azione immunomodulante o linfociti T ingegnerizzati (cellule CAR-T).

## **Terapia genica**

La terapia genica è un cura che punta ad affrontare il cancro alla radice, ovvero il danno al DNA. Essa inizia con il prelievo di una cellula tumorale e l'individuazione del tratto del suo DNA corrotto, che porta alla diffusione delle cellule malate. A ciò segue la sostituzione dei geni

danneggiati con delle nuove istruzioni, al fine di insegnare al sistema immunitario a riconoscere le cellule da attaccare.

La terapia genica è una delle più recenti novità nell'ambito delle cure per il cancro; questo vuol dire che la letteratura al riguardo è ancora poca.

## **Chemioterapia**

La chemioterapia prevede l'impiego di agenti chimici con lo scopo di ridurre la crescita delle cellule tumorali, interferendo con la sintesi del loro DNA e la loro divisione. Spesso essa viene adottata in coordinazione con la chirurgia, al fine di ridurre la recidività del cancro.

Purtroppo si tratta di un metodo sistemico di trattamento del cancro, dunque prende di mira cellule sane e tumorali, indistintamente. La tossicità dei farmaci chemioterapici per le cellule normali è la causa di spiacevoli effetti collaterali. Fortunatamente questa terapia solitamente non porta a danni permanenti, grazie alla capacità dei tessuti normali di ripararsi.

La chemioterapia può essere somministrata per diverse vie, tra cui: endovenosa, sottocutanea, intramuscolare e orale.

La terapia deve essere adattata in base al tipo di tumore riscontrato e al singolo paziente oncologico. L'oncologo ha dunque il compito di adattare la chemioterapia al caso specifico definendo un protocollo di trattamento. Esso specifica:

- il tipo di farmaci da somministrare
- il dosaggio
- le modalità di somministrazione
- la frequenza con cui il farmaco o i farmaci devono essere somministrati
- la durata del trattamento

Durante la terapia, l'oncologo può cambiare o modificare il piano di trattamento per aumentare l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali, monitorando attentamente i progressi del paziente oncologico e la risposta del tumore al trattamento.

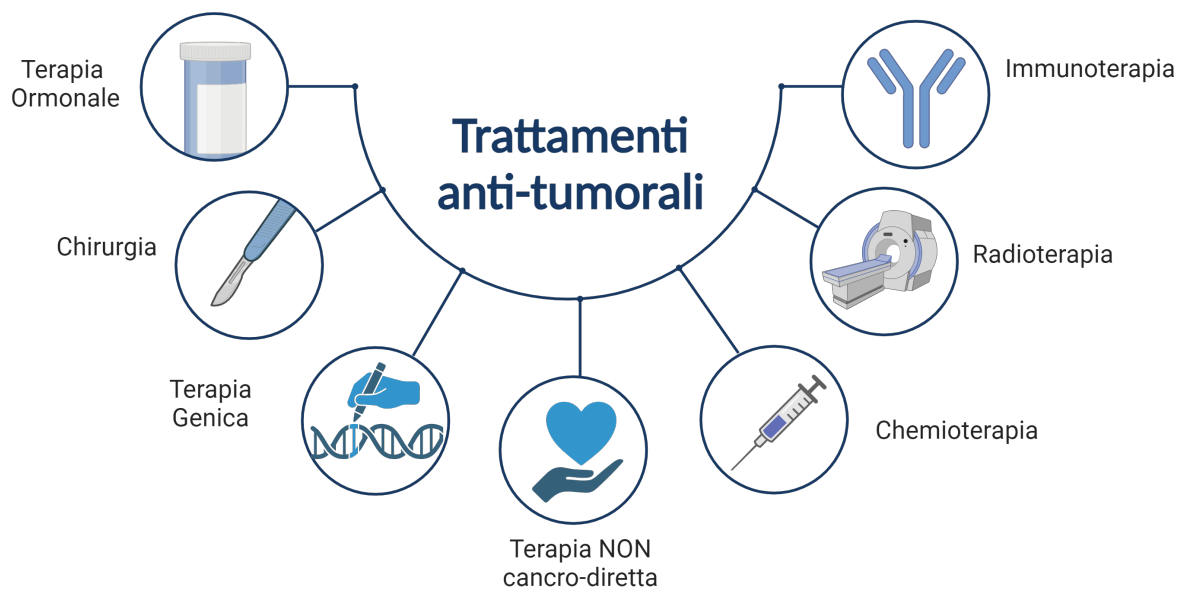


Figura 4.1: Tipologie di trattamento anti-tumorale

# Capitolo 5

## Iniezioni intravenose

Le soluzioni chemioterapiche possono essere somministrate in molteplici modalità, in base alle esigenze specifiche del paziente.

Quella più utilizzata prevede l'iniezione della soluzione direttamente nella vena del paziente (*via endovenosa o intravenosa*). In tal caso si parla di *infusioni intravenose (IV)* effettuate tramite *dispositivi di accesso venoso (VAD)*.

La via endovenosa è quella più utilizzata in quanto assicura che la concentrazione di farmaco prescritta giunga direttamente nella circolazione sistemica, permettendo una 'biodisponibilità del 100%', diversamente dalla via orale o tramite assorbimento. [9]

Esistono diverse modalità per l'inserimento di tali cure nel flusso sanguigno. In base alla posizione della punta del catetere si hanno 2 macrocategorie: CVAD (VAD centrale), nel caso in cui la punta è situata nella vena cava superiore, inferiore o nell'atrio destro, e, negli altri casi, PVAD (VAD periferico) [8] [10].

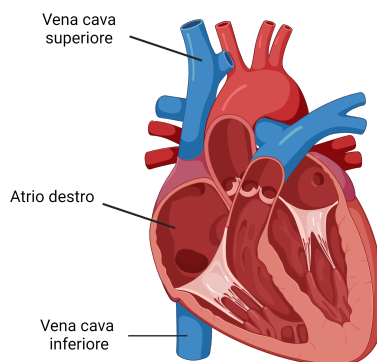


Figura 5.1: Possibili accessi per dispositivi di accesso venoso centrale [6]

La scelta di un dispositivo di accesso venoso rispetto ad un altro dipende dalle necessità del paziente, la tipologia di infusato, la durata della somministrazione e la sua frequenza. [11] [9]

## 5.1 Dispositivi di accesso venoso periferico - PVAD

Le linee di accesso endovenose periferiche prevedono l'utilizzo di *cateteri intravenosi periferici* (PIVC), la cui punta viene tipicamente inserita nei vasi sanguigni appartenenti alla mano o al braccio del paziente.

Tali dispositivi possono essere distinti in base alla lunghezza della cannula in:

- cateteri a cannula corta (SPC).

Essi presentano una lunghezza non superiore a 5,4 cm e un calibro compreso tra 26 e 14 G

- cateteri periferici lunghi (LPC).

Tali cannule vanno tra i 6 e i 15 cm (in genere 8 o 10 cm), con un calibro che va da 22 a 18 G.

- cateteri Midline (MC).

In questo caso la lunghezza del dispositivo supera i 15 cm ma la loro punta non raggiunge la vena centrale del torace.

I PIVC rappresentano il metodo prevalentemente usato per fornire l'accesso all'iniezione e diffusione intravenosa (IV); si stima che ogni anno vengano utilizzati circa un miliardo di dispositivi PIVC al mondo [12].

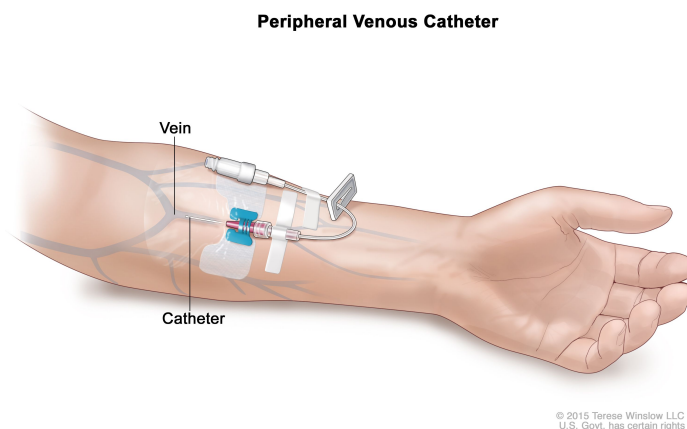


Figura 5.2: Catetere intravenoso periferico



## 5.2 Dispositivi di accesso venoso centrale - CVAD

Tale categoria è rappresentata dai *cateteri venosi centrali* (CVC) i quali giungono nelle vene del collo o del torace.

Essi possono essere inseriti perifericamente o centralmente.

### Cateteri centrali inseriti perifericamente

Tali dispositivi sono denominati PICC e vengono comunemente inseriti tramite le vene superficiali degli arti superiori.

Il loro inserimento è più semplice e sicuro rispetto ai cateteri inseriti ‘centralmente’

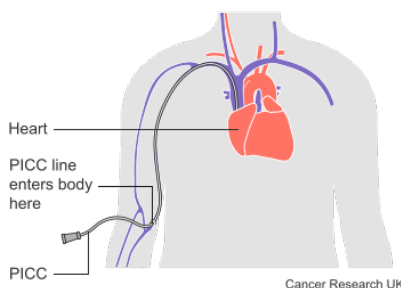


Figura 5.3: Dispositivi PICC [7]

### Cateteri centrali inseriti centralmente

Essi possono essere inseriti nella vena succlavia o, in assenza di guida ultrasonografica, nella giugulare.

Di tale categoria fanno parte anche i *portacath* o *port*, dispositivi per l'accesso venoso impiantabile (TIVAD); presentano essi stessi la riserva di soluzione da infondere.

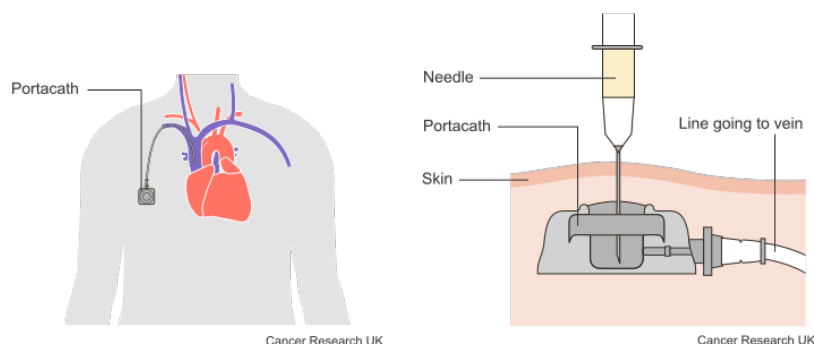


Figura 5.4: Dispositivi portacath [7]



## Capitolo 6

### Criticità dei dispositivi PIVC

Circa il 50% dei PIVC utilizzati per scopi medici falliscono [13], ovvero devono subire una rimozione forzata e non programmata. Le possibili ragioni del fallimento del catetere includono contaminazione batterica, dislocazione del catetere, flebite delle vene, ostruzione locale del flusso sanguigno con occlusione del lume del catetere, e stravasato.

E' necessario far notare che la letteratura rispetto all'utilizzo specifico di dispositivi di accesso vascolare periferici nel contesto analizzato è alquanto ridotta, sebbene essi siano quotidianamente utilizzati per infusioni di soluzioni medicali ed antibiotici in pazienti affetti da tumori [14]. Inoltre i dati relativi a tali studi sono difficilmente comparabili in quanto non vi è consistenza rispetto all'età dei soggetti analizzati, il loro sesso, le caratteristiche fisiche dei cateteri utilizzati e i loro tempi di utilizzo [15]. Tutto questo porta ad avere probabilità di avvenimento delle singole cause di fallimento di PIVC molto variabili, rendendo dunque difficile stabilire l'effettiva criticità di essi.

Uno studio approfondito sulle cause di fallimento dei dispositivi di infusione intravenosa è essenziale per poter minimizzare la loro rimozione, soprattutto in pazienti con cancro. Questo al fine di assicurare la salute prolungata dei vasi sanguigni e ridurre dolore, disagio e malessere al soggetto.

A tal fine è inoltre necessario definire delle metodologie per ridurre il numero di tentativi necessari all'inserimento del catetere. Una di queste prevede l'uso di sonde ultrasonore per individuare il sito corretto per l'inserimento (con esse è possibile passare da un successo del 70% al 81% [14] [16]).

La probabilità di avvenimento delle prime due casistiche può essere minimizzata tramite alcune accortezze da parte del personale medico e descritte nelle linee guida della Infusion Nursing Society (INS), tra cui la pulizia del sito di inserimento e fissaggio del dispositivo. L'insorgenza di fallimento di un dispositivo PIVC nelle altre casistiche è invece più complessa da evitare. Si ha infatti che in tali casi entrano in gioco molteplici fattori, molti dei quali direttamente colle-

gati alle caratteristiche chimiche dell'infusato, alla configurazione geometrica del catetere nella vena e alle condizioni di flusso [7] [10].

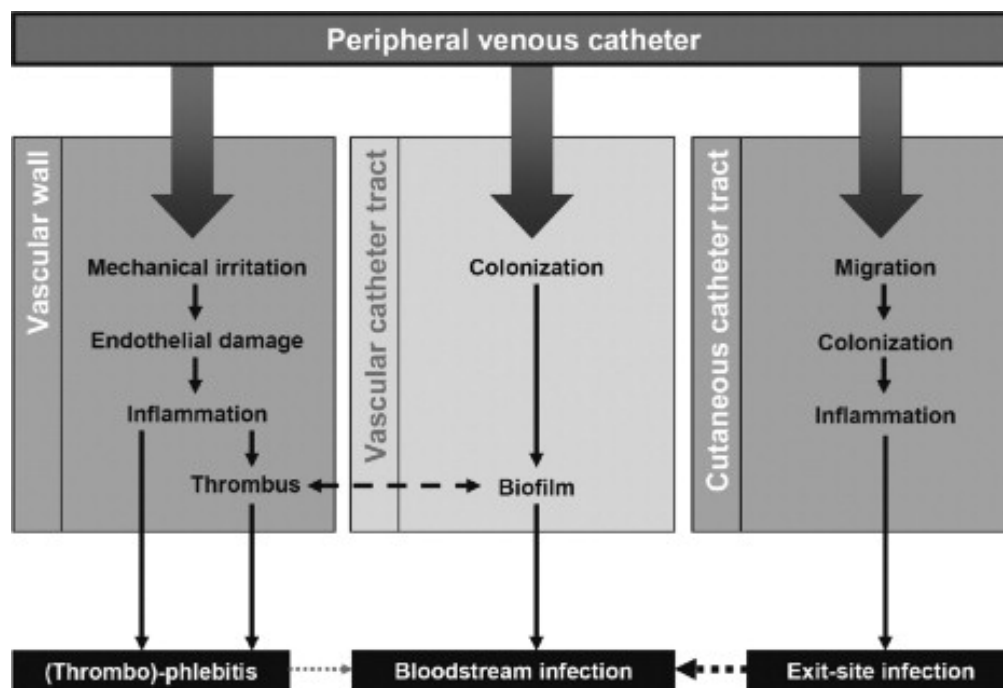


Figura 6.1: Meccanismi legati alla comparsa di tromboflebite, contaminazione batterica BSI e su superficie cutanea [17]

### Contaminazione batterica

I PIVC sono dispositivi medici di routine, spesso soggetti a batteriemia, una infezione del circolo ematico (BSI - Blood Stream Infection) con elevato tasso di mortalità (negli Stati Uniti si stima che quello relativo all'inserimento del catetere venoso centrale sia pari al 10%). La formazione delle colonie batteriche può avvenire durante l'inserimento del catetere e nella sua manipolazione per la somministrazione di medicinali [18].

Attualmente gli studi relativi a BSI associata a dispositivi intravascolari si concentrano sui CVAD mentre mancano informazioni relative a quelli periferici, sebbene essi siano dispositivi utilizzati più frequentemente nella pratica medica [17].

Le linee guida attuali per l'inserimento di cateteri venosi [19] prevedono la preparazione della zona superficiale del sito di inserimento per ridurre il rischio di infezione locale, ovvero la migrazione di organismi presenti sulla pelle nel tratto cutaneo del catetere e la loro successiva entrata nella circolazione sanguigna. Solitamente per questo processo viene utilizzata clorexidina digluconato e alcol [17].

## **Dislocazione del catetere**

I cateteri hanno la necessità di essere mantenuti in posizione durante tutta la durata dell'infusione, in modo da evitare lesioni meccaniche dell'endotelio e stravasamento della soluzione. La pratica standard attuale prevede l'utilizzo di un bendaggio in poliuretano trasparente, anche nel caso di linee venose centrali.

In letteratura è possibile trovare studi clinici [14] che dimostrano che l'ulteriore applicazione di un nastro adesivo non sterile al bendaggio primario riduce la possibilità del fallimento del dispositivo per dislocazione.

## **Flebite**

Alcune delle complicanze a cui è maggiormente prono un PIVC sono la *flebite* e la *tromboflebite*, le quali sono strettamente legate l'una con l'altra.

La flebite è l'infiammazione di una vena, che può essere superficiale o profonda, dovuta all'attivazione della cascata infiammatoria in risposta ad un'irritazione della parete venosa. Quest'ultima può essere causata dalla formulazione dell'infuso utilizzato, dal materiale del catetere inserito nella vena o dall'instaurarsi di colonie batteriche nel segmento intravascolare del catetere. Nei siti in cui l'endotelio è gravemente infiammato si può avere la formazione di coaguli o trombi, per la formazione di depositi di fibrina, all'interno di una vena i quali impediscono al sangue di circolare correttamente. In tal caso si parla di *tromboflebite* o *trombosi venosa*. La formazione di trombi può avvenire vicino alla sede di inserimento del catetere (ed è dovuta quindi al danno conseguente all'inserimento del dispositivo stesso) o vicino alla punta del catetere (danno per irritazione meccanica da parte della punta) [20] [21] [22].

Attualmente l'incidenza della tromboflebite da infusione venosa periferica è pari a circa il 30%, dato nettamente in contrasto con il limite accettabile del 5% stabilito nel 1990 dalle linee guida della *Intravenous Nurses Society* [19] [23]. L'incidenza riportata è però una media di quelle registrate in letteratura; è possibile trovare valori che vanno dal 1% a studi in cui si arriva al 61% [15]. Questa variabilità è dovuta anche al fatto che la presenza di flebite è determinata da criteri a cui è difficile aderire in maniera rigorosa (dolore, presenza di eritemi, gonfiore, area dura al tatto).

Anche i farmaci utilizzati per le chemioterapie citotossiche, ovvero volti alla distruzione delle cellule tumorali, possono causare irritazioni delle pareti venose, portando dunque all'insorgenza di flebite. È possibile trovare report sul legame tra flebite e l'iniezione di soluzioni concentrate di medicinali citotossici già a partire dagli anni '80 [24], sebbene al tempo non fossero chiare le cause di questa correlazione.

Con l'avanzare della ricerca scientifica sul tema è stato possibile trovare alcuni fattori di rischio per tromboflebite da infusione venosa periferica. Essi comprendono aspetti di natura

umana, dunque correlati al singolo paziente (come stato di salute, sesso e qualità delle sue vene periferiche) o all'esperienza del personale medico che inserisce la cannula, ma anche aspetti legati alla strumentazione utilizzata.

Per poter ridurre al minimo il trauma locale nella vena è necessario studiare gli effetti dovuti all'inserimento di un PIVC sul flusso venoso circostante e il danno causato dall'infusione di un fluido secondario. Queste analisi possono essere svolte tramite tecniche di simulazione fluidodinamica (CFD) accompagnate da ricerche basate su evidenze cliniche [13] [12] [14].

# Capitolo 7

## Interazioni tra PIVC e ambiente emodinamico

### 7.1 Miscelazione della soluzione infusa con il sangue

I PIVC sono soggetti ad alcune complicanze, una delle quali è la flebite, un'infezione del sito di infusione spesso associata alla formazione di trombi. L'insorgenza di tale condizione è legata al fluido infuso e alle modalità con cui viene immesso nella circolazione sanguigna. Si ha infatti che se il medicinale infuso non si mescola correttamente con il sangue, esso può precipitare, entrando in contatto con la parete venosa, causando, se tale contatto avviene per un periodo prolungato di tempo, irritazione locale. E' dunque necessario identificare il giusto equilibrio tra la composizione della soluzione infusa e il regime di mescolamento che essa incontrerà nella vena.

Per poter caratterizzare il rischio di flebite correlato alla specifica formulazione del medicinale considerato vengono eseguiti test preclinici in vivo. Questi esperimenti sono però costosi, offrono dei risultati riferiti a casistiche limitate e necessitano di un modello animale. Per ovviare a queste problematiche spesso vengono dunque eseguiti dei test in vitro utilizzando un surrogato del sangue, come il PBS (tampone fosfato salino) in acqua, al fine di simulare l'ambiente in cui la soluzione considerata viene inserita. La matrice acquosa ottenuta permette di rappresentare efficacemente le variazioni di solubilità derivanti dall'ingresso del nostro medicinale ma trascura il fenomeno di mescolamento, e risultante diluizione, dovuto all'interazione tra i due. Si ha infatti che tale surrogato non è in grado di ricreare le proprietà reologiche del sangue, un fluido non-newtoniano con assottigliamento al taglio e con viscosità maggiore dell'acqua.

Per comprendere più approfonditamente le dinamiche che si generano durante l'infusione è possibile accompagnare ai test in vitro la modellazione fluidodinamica computazionale (CFD); essa consente di calcolare le sollecitazioni di taglio in tempo reale all'interno del sistema, in com-

binazione con la diluizione del liquido di infusione con il sangue, per determinare l'evoluzione della viscosità del fluido all'interno della vena e le geometrie del flusso.

Un esempio di questa metodologia può essere trovato nel paper *Investigating the Hydrodynamics of Intravenous Drug Infusions* di MD Shujan Ali e Steven Castleberry del 2024 [12]. In esso gli autori hanno indagato come la reologia del fluido che scorre nelle vene (il nostro sangue o suo surrogato) influisca sulla miscelazione dell'infusato. In tale studio poi viene posta l'attenzione sugli effetti che la velocità di infusione, l'angolo e la posizione di inserimento del catetere hanno su essa.

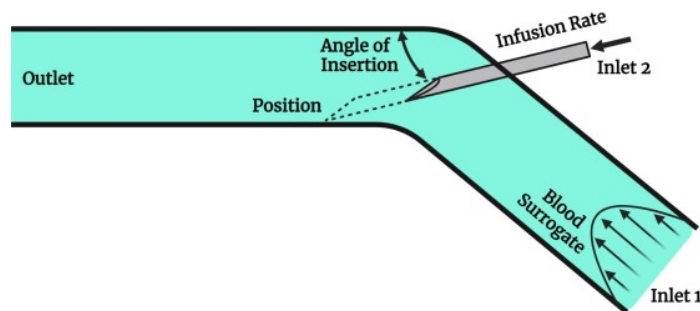


Figura 7.1: Rappresentazione grafica del modello CFD analizzato. Inlet 1: flusso di sangue nella vena; inlet 2: infusione endovenosa: parametri analizzati: velocità di infusione (Infusion rate), posizione e angolo di inserimento (Position e Angle of insertion). La vena proposta rappresenta quella dorsale e il suo diametro interno è di 2,3 mm [12]

Il modello computazionale utilizzato in tale studio si basa su alcune ipotesi, poste per ridurre la complessità del problema, ovvero:

- il sangue e la soluzione medicale sono assunte come fluidi incomprimibili a fase singola (trascurando dunque la presenza di particelle di cellule del sangue e di nanoparticelle di farmaco)
- le superfici della vena e dell'ago sono considerate pareti rigide e lisce, ignorando dunque eventuali rugosità delle pareti
- il sangue è considerato un fluido non-Newtoniano
- la soluzione di infusione è acqua, in quanto la maggior parte delle infusioni sono prevalentemente acquose

### 7.1.1 Effetto reologia del fluido che scorre nella vena

In precedenti studi sull'infusione in cui veniva utilizzata la modellazione CFD venivano considerati vasi di grandi dimensioni, come le arterie, e dunque il sangue veniva assunto come un



fluido newtoniano. Tale assunzione decade però in un contesto in cui si considerano piccole vene del braccio, come quelle utilizzate per il posizionamento del PVC; in tale caso la viscosità del sangue varia in risposta allo sforzo di taglio (shear stress) e al cambiamento dei livelli di ematocrito, dovuto alla diluizione del sangue per effetto dell'infusione. In Figura 7.2 è possibile osservare il differente comportamento di fluidi con regimi differenti a seguito di un aumento dello shear stress.

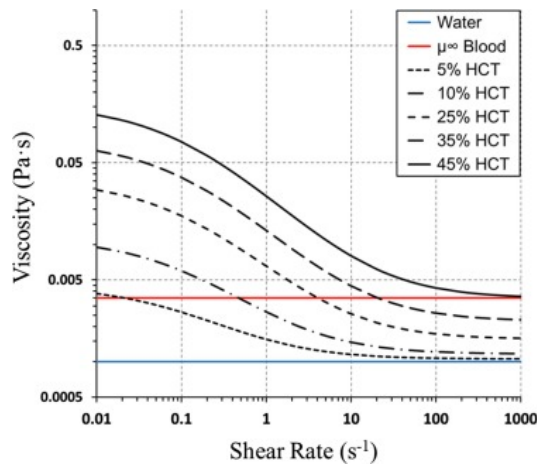


Figura 7.2: Relazione tra shear stress e viscosità per modelli di fluido differenti e differente livello di ematocrito (in blu: acqua, in rosso: sangue come fluido newtoniano, in nero: sangue come fluido non-newtoniano) [12]

L'autore ha perciò verificato la necessità di considerare il sangue come un fluido con reologia non-Newtoniana di assottigliamento al taglio quando se ne studia il comportamento in condotte di dimensioni ridotte.

Sono state confrontate 3 simulazioni in cui veniva considerato sangue con reologie differenti, più precisamente:

1. Sangue come fluido non-newtoniano (dunque con viscosità variabile)
2. Sangue come fluido newtoniano
3. Vena riempita di acqua

I risultati sono visibili nella Figura 7.3, dove con frazione di volume pari a 1 si fa riferimento a una cella computazionale contenente solamente la soluzione infusa e con 0 una in cui è presente solamente il sangue. In tale immagine è possibile osservare che nel caso in cui il sangue sia descritto tramite una modellazione non-newtoniana (Figura 7.3, A1), il flusso in entrata presenta un andamento più lineare, con minor interazione tra strati adiacenti di fluido. L'andamento del sangue viene dunque poco disturbato. Questo è dovuto alla viscosità del sangue che, essendo maggiore di quella dell'infusato, è in grado di sopprimere i vortici turbolenti dovuti all'ingresso

della soluzione. A ciò consegue una miscelazione tra i 2 fluidi più lenta e che si completa ad una certa distanza dal sito di inserimento del catetere (Figura 7.3, B1). Assumendo invece il sangue un fluido newtoniano, dunque con viscosità costante, è possibile osservare una condizione di flusso più disturbata e un mescolamento significativo (in Figura 7.3, B2 si ha che la frazione volumetrica tende maggiormente allo zero, risultando in una zona gialla più diffusa). Nell'ultimo caso (Figura 7.3, A3 e B3), dove entrambi i fluidi sono acqua, si ha il massimo livello di miscelazione. Tale condizione è rappresentativa degli esperimenti in vitro precedentemente menzionati.

Queste simulazioni descrivono la necessità di utilizzare un surrogato del sangue in grado di rappresentare fedelmente la reologia del modello del sangue presente nel contesto specifico al fine di poter studiare l'incidenza di flebite in esso, ovvero gli effetti di mescolamento con la soluzione medicale. Ad esempio una soluzione costituita per il 40% di glicerina con 0,04% di gomma di xantano è in grado di ricreare sangue venoso con ematocrito al 46%.

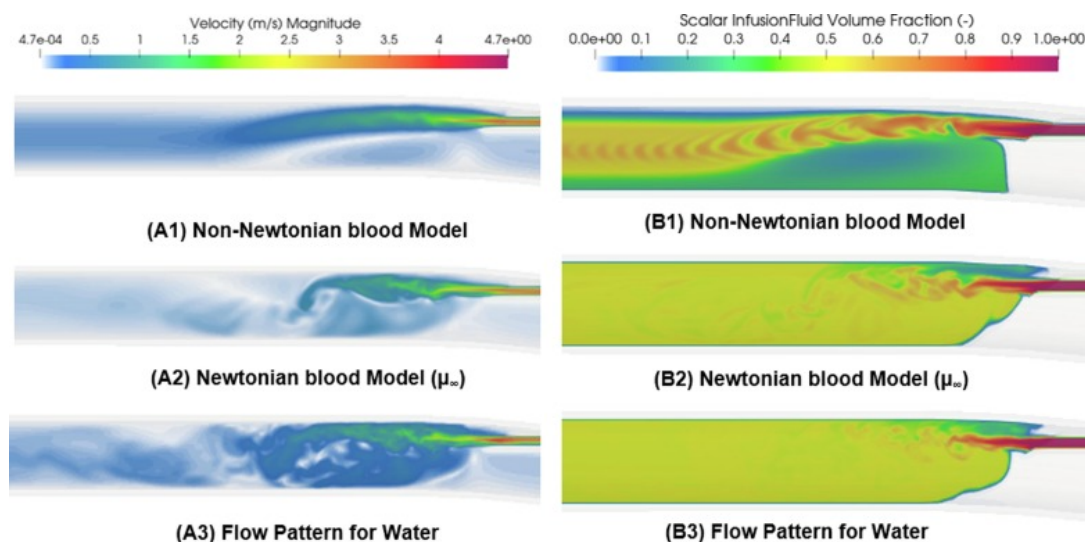


Figura 7.3: Effetto della reologia del fluido nel predire il mescolamento per una portata in ingresso di 10 mL/min, 0°, 23 G, in una vena di diametro 2,3 mm [12]

### 7.1.2 Effetto velocità di infusione e angolo di inserimento

In condizioni fisiologiche il sangue scorre nelle vene con un numero di Reynold inferiore a 2000, ovvero con regime laminare. Nel momento in cui inserisco un fluido, nel nostro caso la soluzione infusa, con viscosità inferiore a quella del fluido circostante e con elevata velocità, si genera un disturbo della condizione usuale, che può portare, in alcuni casi, alla formazione di una dinamica di tipo turbolento.

Per analizzare l'effetto della velocità di infusione sulla miscelazione tra le due sostanze considerate, gli autori hanno simulato ciò che avviene nella vena in cui è presente sangue non-

newtoniano in seguito all'inserimento di una soluzione tramite un catetere di 23 G con un'angolazione di  $5^\circ$  se essa presenta una portata di 1 mL/min, 5 mL/min o 10 mL/min (Figura 7.4).

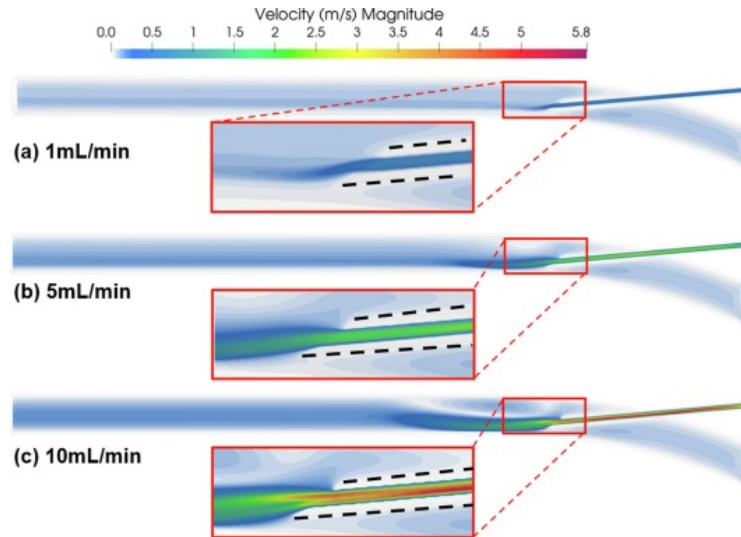


Figura 7.4: Campi di velocità in seguito all'infusione tramite un catetere di 23 G con un'angolazione di  $5^\circ$  nel caso di una di 1 mL/min (a), 5 mL/min (b) o 10 mL/min (c) [12]

E' possibile osservare un aumento della velocità all'altezza della punta del catetere con l'aumento della velocità di ingresso dell'infusato; si passa da una velocità di circa 1m/s nel caso (a) ad una superiore ai 4 m/s del caso (c). E' inoltre possibile osservare la comparsa di una zona di ricircolo sulla parete superiore della vena. Questo può essere osservato più chiaramente in Figura 7.5.

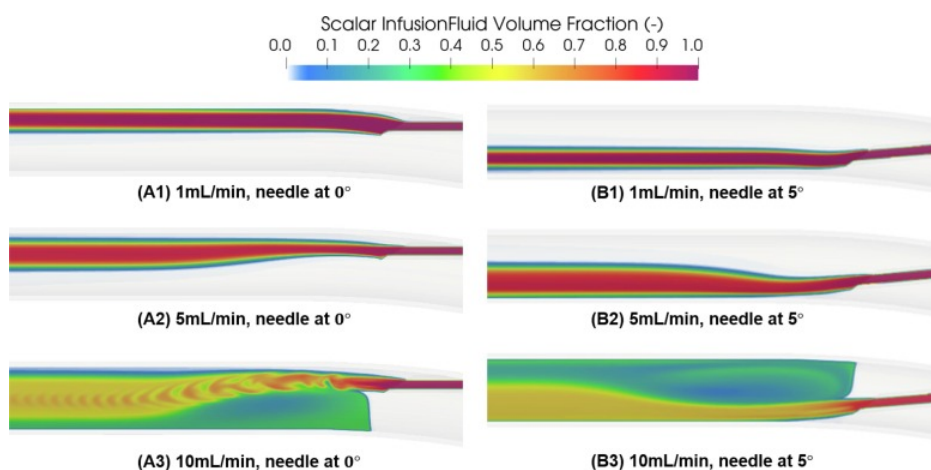


Figura 7.5: Effetto della velocità di infusione per catetere 23 G a  $0^\circ$  e  $5^\circ$  [12]

Nel caso di velocità di infusione ridotte la soluzione infusa scorre sul fluido non-newtoniano, senza mescolarsi con esso. Nel caso in cui l'inclinazione dell'ago sia di  $0^\circ$  (Figura 7.5 A) rispetto

alla parete venosa, (casistica poco reale, in condizioni di infusione l'ago sarà probabilmente inserito ad un'angolazione superiore a  $0^\circ$  rispetto alla vena), si ha che la regione adiacente ad essa presenta un'elevata concentrazione del medicinale introdotto (vi è solamente un sottile strato diluito a contatto diretto con l'endotelio); questo può comportare irritazione e flebite. Incrementando la portata lo spessore dello strato diluito aumenta, riducendo la concentrazione alla parete (Figura 7.5, A2). Un comportamento simile può essere osservato in Figura 7.5, B1 e B2. In tali casi si ha però che il contatto tra la soluzione infusa e il sangue si protrae per un tratto maggiore, dovuto all'impatto con la parete a causa dell'inclinazione dell'ago (si può notare una differenza dei valori di frazione di volume tra gli estremi a sinistra delle Figure 7.5 A1 e B1, A2 e B2). Incrementando ulteriormente la portata in ingresso, giungendo a 10 mL/min, si può osservare la comparsa di zone di ricircolo che permettono una maggior miscelazione tra le 2 soluzioni in gioco e dunque una maggior diluizione del nostro farmaco, sebbene vi sia ancora una zona concentrata all'uscita dalla punta del catetere.

Tali simulazioni permettono dunque di affermare che utilizzando una velocità di infusione elevata si permette una migliore miscelazione delle componenti considerate e quindi una maggior diluizione. A questa scelta consegue inoltre una riduzione del contatto diretto tra l'infusato e la parete venosa, che potrebbe portare a irritazioni a livello locale.

Questo comportamento, tuttavia, è influenzato dall'angolo di inserimento dell'ago, come si è visto nel caso in cui una leggera angolazione dell'ago ( $5^\circ$ ) ha diretto un flusso più concentrato a contatto con la parete della vena. Se l'angolo di inserimento viene aumentato ulteriormente, fino a giungere a  $15^\circ$ , il mescolamento si riduce notevolmente, ottenendo 2 zone distinte: una altamente concentrata a contatto con la parete inferiore e una molto diluita su quella superiore. Questo è dovuto al fatto che con un'inclinazione elevata il flusso in entrata collide con la parete venosa, perdendo la sua quantità di moto e dunque la forza necessaria al mescolamento con il fluido non-newtoniano. Questa situazione porta dunque ad avere, per lunghi periodi, una soluzione altamente concentrata nelle zone adiacenti all'endotelio, a cui può seguire una forte irritazione locale (Figura 7.6).

La velocità di infusione deve essere perciò analizzata in relazione all'orientamento dell'infusione stessa.

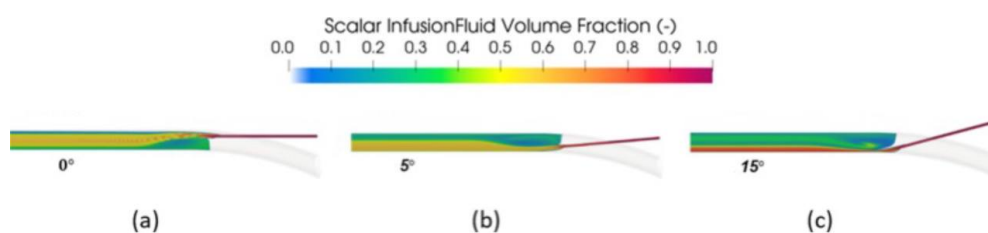


Figura 7.6: Effetto dell'angolo di inserimento per una soluzione a 10 mL/min, catetere 23G [12]

### 7.1.3 Considerazioni

L'utilizzo di dispositivi di accesso venoso periferico è spesso correlato con l'insorgenza di flebite, un'inflammatione locale delle pareti venose, dovuta al contatto prolungato della sostanza infusa con l'endotelio. Per minimizzare l'incidenza di tale malattia è necessario studiare le combinazioni dei parametri relativi all'infusione (portata, dimensioni del catetere e suo posizionamento) che permettono una miscelazione ottimale del medicinale con il sangue.

Un recente studio [12] ha utilizzato la modellazione fluidodinamica computazionale a tale fine. Da esso si possono trarre molteplici informazioni. Innanzitutto per poter simulare fedelmente ciò che avviene in una vena periferica è necessario modellare il sangue come un fluido non-newtoniano (sia nelle simulazioni CFD che nei test in vitro), altrimenti si rischia di sovrastimare l'effetto di mescolamento e dunque sottostimare la possibile comparsa di flebite. Un aumento della velocità di infusione permette un disturbo maggiore del flusso sanguigno e quindi una maggiore interazione con il medicinale. Inoltre un incremento della portata porta ad avere, a contatto con la parete venosa, uno strato diluito con uno spessore maggiore, riducendo quindi la possibilità di irritazione e flebite. E' necessario considerare anche l'angolo di inserimento del catetere. Una leggera inclinazione di esso porta ad avere un flusso più concentrato a contatto con la parete per un tratto superiore. Questo effetto è esacerbato se l'angolazione giunge a valori sostanziali ( $15^\circ$ ); in tal caso viene perso parte del comportamento turbolento ottenuto tramite l'uso di un'elevata velocità di infusione.

## 7.2 Danni ematici correlati a shear stress

L'inserimento di un catetere in una vena provoca la modifica dei valori di shear stress alla parete (Wall Shear Stress, WSS) e questo può portare a importanti conseguenze. Si ha infatti che se tale forza assume valori eccessivi si può avere un danneggiamento del rivestimento endoteliale del vaso, a cui può seguire l'insorgenza di flebite, ed emolisi, oppure se essa è troppo bassa portare alla formazione di trombi. Nel paragrafo 7.2.3 è possibile trovare una descrizione più dettagliata della relazione tra shear stress alla parete, emolisi e la formazioni di trombi.

Lo studio *The mechanistic causes of peripheral intravenous catheter failure based on a parametric computational study* presentato da Russel Piper nel 2018 [13], riporta i primi dati disponibili sull'interazione tra i parametri di un PIVC e l'ambiente emodinamico risultante, concentrandosi sul WSS, ottenuti tramite modellazione fluidodinamica. I parametri indagati sono: velocità di infusione, dimensione del catetere, angolo e posizione di inserimento. Un'investigazione come quella proposta è importante per poter identificare le combinazioni dei parametri analizzati in grado di minimizzare traumi locali in vena e dunque la necessità di una rimozione anticipata del PIVC.

Il modello computazionale utilizzato fa riferimento ad una vena periferica (per la precisione una vena cefalica rettilinea lunga 100 mm, con un diametro di 2,4 mm e pareti rigide, in assenza di valvole venose) per simulare l'emodinamica di un PIVC in diverse condizioni di infusione. In questo caso specifico si assume l'infusione di una soluzione salina e il sangue come un fluido newtoniano.

Gli autori ritengono che un valore superiore di shear stress alla parete pari a 38 Pa, anche se per tempi brevi (inferiori ad un'ora), sia in grado di originare danni all'endotelio.

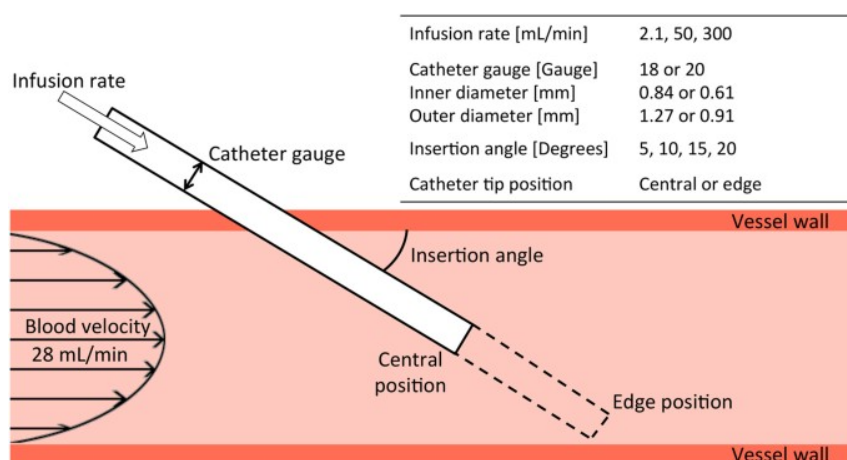


Figura 7.7: Parametri investigati in [13]

Dalle simulazioni effettuate gli autori hanno compreso che l'inserimento di un catetere modifica il valore di shear stress a livello della parete venosa (viene riportato che nella vena di controllo, dunque senza catetere, WSS presenta un valore pari a 1,2 Pa mentre nel caso vi sia un infusione con un catetere 20 G, 20°, 300 mL/min esso vale circa 3800 Pa). Inoltre hanno individuato che lo sforzo di taglio dipende, in ordine decrescente, da velocità di infusione, posizione della punta dell'ago, dimensioni del catetere e angolo di inserimento. Tali parametri sono però in stretta relazione tra loro. Per poter studiare lo sforzo di taglio alla parete è dunque necessario conoscere l'esatta combinazione di essi. In Figura 7.8 sono presentate alcune delle loro possibili combinazioni e, in rosso, la velocità di infusione che portano il catetere considerato a generare un WSS pari a 38 Pa. Questa immagine può dunque essere utilizzata per predire potenziali danni endoteliali. Nelle sezioni che seguono verrà analizzato l'effetto di velocità di infusione e posizionamento del catetere sullo sforzo di taglio alla parete e l'effetto di quest'ultimo sull'ambiente emodinamico circostante.

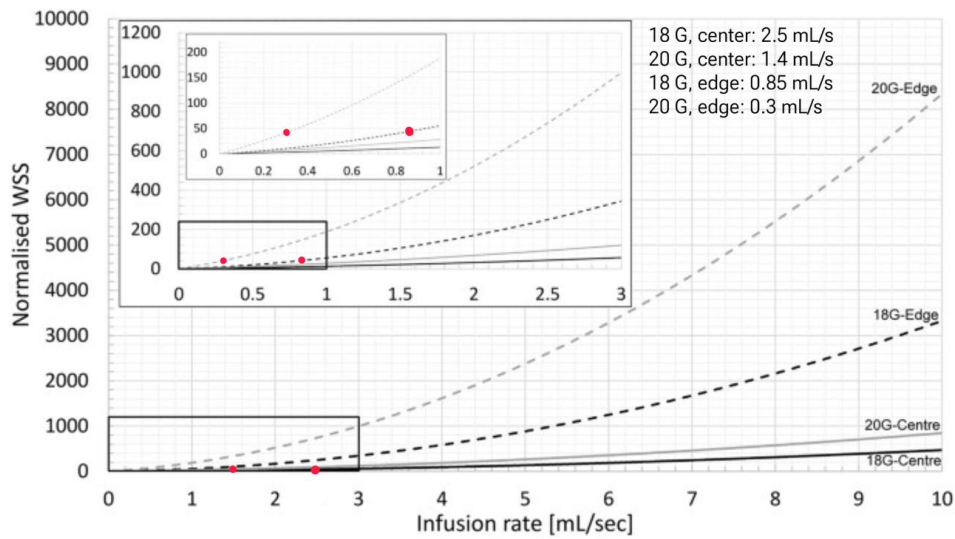


Figura 7.8: Effetto della velocità di infusione su WSS normalizzato nel caso di 18 G/20 G, al centro o sul bordo della vena [13]

## 7.2.1 Relazione tra WSS e parametri PIVC

### Effetto velocità di infusione e posizionamento del catetere su WSS

Per dimostrare l'effetto della velocità di infusione sullo shear stress gli autori hanno considerato il caso in cui nel vaso sanguigno sia inserito un catetere di 20 G (diametro interno di 0,61 mm), con una inclinazione di 20° e un ingresso di soluzione con una portata di 300 mL/min ( $5 \text{ cm}^3/\text{s}$ ). Tramite la Figura 7.9 A e B è possibile osservare le linee di flusso, codificate a colori, che rappresentano le velocità del campo di flusso. La soluzione in entrata possiede una velocità di circa 20 m/s, nettamente superiore a quella del sangue ( $28 \text{ mL}/\text{min} = 0,10 \text{ m}/\text{s}$ ); questo comporta la formazione di zone di mescolamento di sangue e soluzione salina dietro alla punta del catetere. Al contrario se il catetere è vuoto, dunque non vi è immissione di soluzioni diverse dal sangue, si può notare una zona di ricircolo in corrispondenza della punta del catetere. Non è però ancora chiaro se questo tipo di ricircolo possa essere correlato alla formazione di trombi. La Figura 7.9 D mostra la presenza di un elevato WSS che agisce sull'endotelio presente a valle del catetere; tale forza presenta un valore superiore ai 38 Pa, posti come soglia, per un'area che si estende per 15 mm.

In Figura 7.10 A è possibile osservare una correlazione lineare diretta tra la portata in ingresso e il WSS. La variazione di quest'ultima è più marcata se la velocità di infusione assume valori medio-alti rispetto a quelli proposti e il catetere è inserito ai bordi della vena.



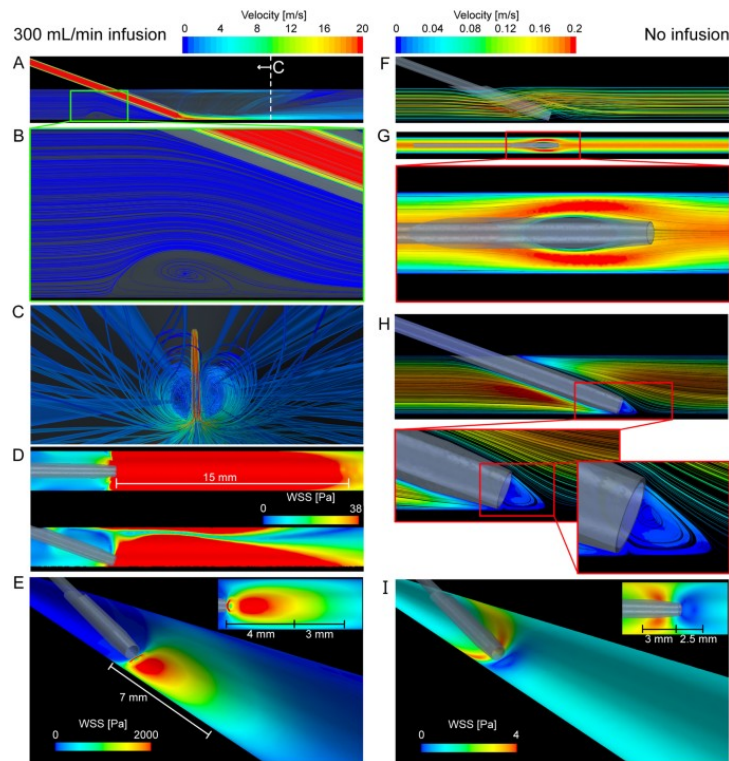


Figura 7.9: Profili di velocità e valori di WSS dovuti all'infusione a 300 mL/min (colonna di sinistra) e in assenza di infusione (colonna di destra) con un catetere di 20 G a 20° [13]

### Effetto angolo inserimento del catetere su WSS

In Figura 7.10 B è sono presentate le variazioni di WSS in funzione dell'angolo di inserimento del catetere. E' possibile notare che esse sono fortemente dipendenti dalla velocità di infusione considerata. Si ha infatti che, nel caso di un'infusione di 2,1 mL/min, tra un angolo di 5° e 20° si ha un WSS pressoché costante, mentre per un'infusione di 300 mL/min si ha un aumento di circa 15 volte (157 vs 2345.7 Pa).

## 7.2.2 Relazione WSS e ambiente emodinamico

### Effetto WSS su emolisi

E' noto che un valore anomalo di WSS nella vena può portare a complicanze a livello emodinamico. Per poter analizzare quantitativamente questa relazione gli autori dello studio riportato hanno definito l'equazione (7.1) in seguito riportata, che permette di definire il parametro scalare  $\sigma$ , rappresentativo del danno subito dalle cellule del sangue (ovvero il tasso di lisi per unità di tempo) in relazione al WSS ( $\tau$ ). Tale relazione è stata ottenuta empiricamente, dalla misura dell'aumento di emoglobina libera nel plasma, normalizzata rispetto alla concentrazione di



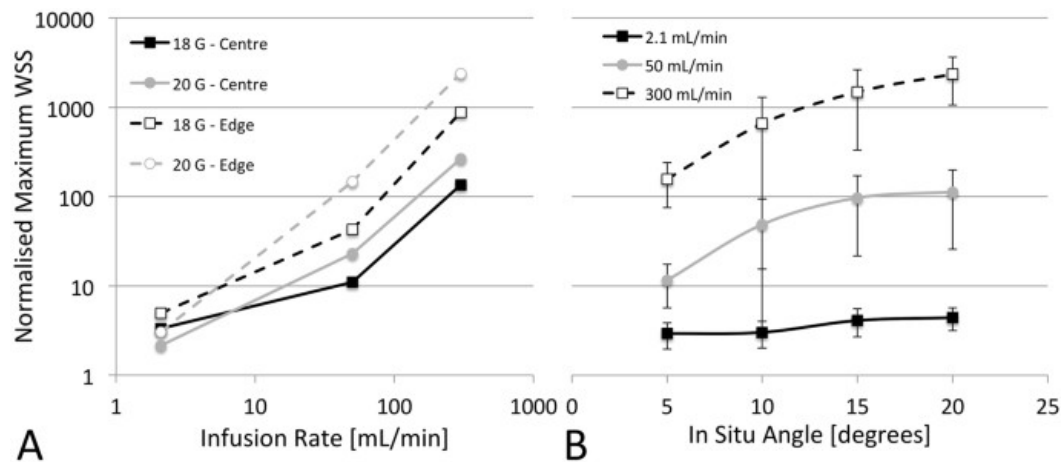


Figura 7.10: Effetto della velocità di infusione (A) e angolo di inserimento (B) su WSS. I valori di WSS presentati sono normalizzati rispetto ai valori ottenuti in una vena di controllo (in assenza di catetere) [13]

emoglobina totale presente nel campione di sangue [25].

$$\sigma = (3.62 \cdot 10^{-7})^{\frac{1}{0.785}} \cdot \tau^{\frac{2.416}{0.785}} \quad (7.1)$$

Nell'equazione riportata  $\tau$  è posto in modo tale da tener conto della ridotta frazione di volume del sangue a valle del sito di infusione, ovvero della minor quantità di globuli rossi presenti in tale regione per effetto di diffusione della soluzione immessa. Un esempio di questa correlazione è riportato nella Figura 7.9. In Figura 7.9, D è possibile osservare che la regione a valle del catetere presenta un WSS superiore al valore di soglia di 38 Pa, e dunque una zona in cui è possibile osservare danni endoteliali, e la cui estensione è di 15 mm (in tale regione si ha un valore massimo dello shear stress alla parete superiore a 2000 Pa, si veda Figura 7.9, E).

Questo risultato ottenuto tramite simulazione è compatibile con le osservazioni cliniche riportate in letteratura, dove, una volta superata la soglia per WSS, viene presentata la formazione di trombi a valle dell'infusione, vicino alla punta del catetere, e conseguente fallimento del dispositivo. Le dimensioni della regione lungo cui si protrae l'elevato livello di WSS dipendono dalla velocità di infusione e la geometria del catetere.

Nel caso in cui non vi sia invece infusione (Figura 7.9, H) si osserva una zona di ricircolo a bassa velocità e bassi livelli di WSS attorno alla punta dell'ago e nei punti immediatamente precedenti ad esso. Dai dati clinici presenti in letteratura è possibile dichiarare che un basso WSS può portare a trombosi. La correlazione potrebbe essere dunque che tali ricircoli possano portare a deposito di fibrina e aggregati di piastrine, con possibile occlusione del catetere se esso dovesse rimanere in situ per prolungati periodi di tempo. Per verificare tale ipotesi sono però necessari studi più approfonditi, magari attraverso l'uso di strumentazione ultrasonografica per

studiare i siti di formazione di trombi e occlusioni.

Essendo il livello di emolisi correlato al WSS, come precedentemente spiegato, si ha che anche esso varia principalmente in funzione della velocità di infusione, seguita poi dal diametro del catetere e la sua angolazione di inserimento. La posizione della punta lungo la vena sembra invece avere un effetto ridotto nel caso di portate in ingresso basse, mentre è più marcato per velocità di infusione superiori (Figura 7.11, A). Un andamento simile può essere osservato in seguito alla variazione dell'angolo di inserimento del catetere (Figura 7.11, B).

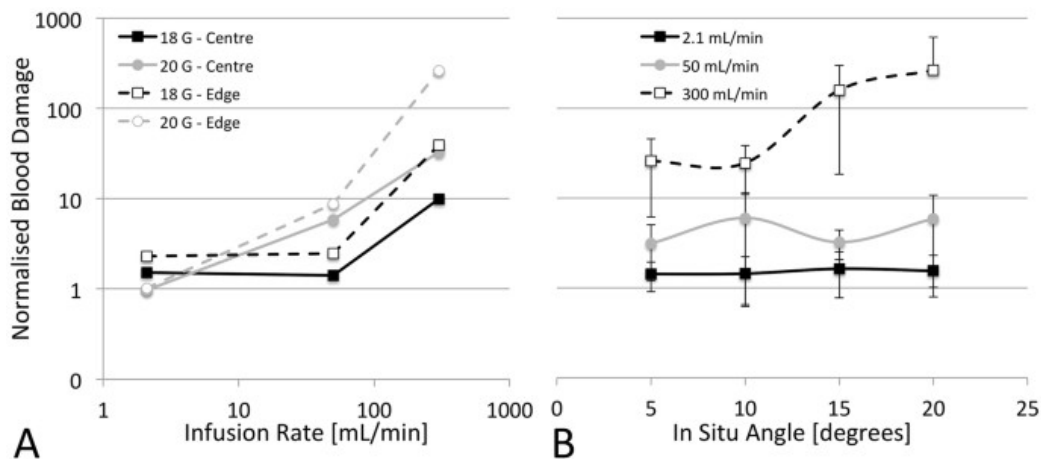


Figura 7.11: Effetto della velocità di infusione (A) e angolo di inserimento (B) su emolisi. I valori di danno ematico presentati sono normalizzati rispetto ai valori ottenuti in una vena di controllo (in assenza di catetere) [13]

### Effetto condizioni di flusso su stasi venosa

Lo studio riportato presenta inoltre l'influenza dei parametri del PIVC considerato sulla stasi venosa. Gli autori hanno osservato in 3 momenti diversi (1s, 2s e 5s) il passaggio di grandi volumi di sangue con un andamento lento. In seguito all'inserimento del catetere tali volumi si sono ridotti. L'unico parametro che condiziona in modo significativo la stasi venosa è la velocità di infusione, come dimostrato in Figura 7.12. Tra le portate di 2,1 mL/min e 50mL/min è invece trascurabile la variazione del tempo massimo di permanenza; questo perchè nelle due condizioni il numero di particelle 'intrappolate' sulla punta del catetere è lo stesso. Incrementando ulteriormente la velocità di infusione si passa ad una condizione turbolenta che allontana tali particelle dal sito di inserzione. Il parametro che condiziona maggiormente il tempo massimo di permanenza è invece l'angolo di infusione: un suo aumento porta ad una riduzione esponenziale del tempo di permanenza, per tutte le velocità di infusione considerate.

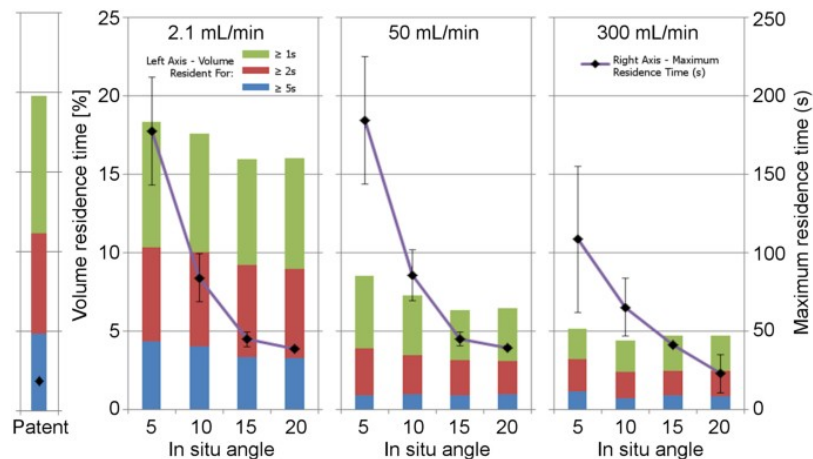


Figura 7.12: Effetto della velocità di infusione e dell'angolo di inserimento sui volumi di stasi venosa [13]

### 7.2.3 Principi alla base della generazione di emolisi e trombi

#### Relazione tra WSS ed emolisi

Il sangue è costituito da plasma, una soluzione colloidale prevalentemente acquosa, in cui sono immerse delle componenti solide, tra cui globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Una cellula posta in una regione con elevato sforzo di taglio subirà una distribuzione di esso sulla sua superficie. Tale sforzo, esercitato dal fluido circostante, porterà la cellula a deformarsi; la membrana può subire così cambiamenti irreversibili e deleteri per le sue funzioni o, se tale forza è eccessiva, una sua rottura (detta *lisi cellulare* o, nel caso di globuli rossi, *emolisi*) [26]. La possibilità che vi sia emolisi dipende dallo sforzo di taglio subito e dal tempo di esposizione ad esso [26] [12]. Si ha ad esempio che le cellule, se esposte per brevi periodi, sono in grado resistere a elevati valori di shear stress senza che vi sia la rottura della loro membrana, al contrario un'esposizione prolungata può portare a lisi anche con sforzi di taglio ridotti. Esiste però un valore di soglia per tale forza al di sotto del quale gli eritrociti non saranno danneggiati, nemmeno se essa si prolunga nel tempo. In letteratura sono presenti molteplici studi che si pongono come obiettivo la ricerca di tale soglia; i risultati ottenuti sono però discordanti ([12] afferma che per uno shear stress al di sotto dei 150 Pa non vi è emolisi, mentre [13] sostiene che uno sforzo di taglio a 38 Pa è in grado di provocare lesioni anche se le cellule vi sono sottoposte per tempi brevi, inferiori ad un'ora).

#### Relazione tra WSS e formazione di trombi

Il sangue scorre all'interno dei vasi sanguigni, condotti elasto-muscolari di vario calibro, il cui strato più interno è chiamato *endotelio*. L'endotelio vasale è anche esso soggetto allo shear stress, forza frizionale di taglio esercitata sulle cellule endoteliali dallo scorrimento laminare

del sangue. La sua continua esposizione ad esso porta un rimodellamento dell'endotelio stesso (le sue cellule tendono a disporre l'asse maggiore secondo le linee di flusso). Inoltre lo shear stress stimola le cellule endoteliali alla secrezione di sostanze antinfiammatorie, antitrombotiche e anticoagulanti; parte delle sostanze vengono prodotte in condizioni basali mentre altre vengono elaborate solo quando l'endotelio è attivato da stimoli specifici (dunque in condizioni non fisiologiche) come in caso di infiammazione. Il meccanismo con cui lo shear stress di parete si traduce in segnali biologici utili alla cellula endoteliale non è ancora chiaro ma è chiara la correlazione che vi è tra un valore non fisiologico dello shear stress e la formazione di trombi [27].

# Capitolo 8

## Sistemi per le infusioni endovenose

I sistemi di infusione attuali presentano alcuni elementi comuni:

- una riserva o reservoir
- un sistema di condotte
- un meccanismo di propulsione
- un catetere per l'infusione endovenosa
- i sistemi di controllo del flusso

Le soluzioni medicali sono contenute in un contenitore, che può essere rappresentato da un flacone, una sacca in plastica o una siringa, posto ad una certa altezza rispetto al paziente. Tale riserva è poi collegata al nostro catetere tramite un sistema di condotte. Il flusso della nostra soluzione deve essere sollecitato da una forza per poter giungere fino alla cannula; questo può avvenire tramite un meccanismo di propulsione, come una pompa peristaltica, o semplicemente utilizzando la gravità. Quest'ultima tipologia è quella meno costosa e più utilizzata in campo medico. Essa prevede una camera di gocciolamento (*drip chamber*) dalla quale fuoriesce il medicinale tramite una piccola apertura, tale da assicurare gocce di volume costante, che punta verso il basso. Infine è necessario un sistema di controllo del flusso infuso. Il sistema di infusione può inoltre presentare dei connettori per permettere l'infusione di molteplici soluzioni tramite un'unica linea centrale, al fine di ridurre il numero di siti di infusioni a livello della vena del paziente e dunque il rischio di batteriemia. Nel caso di infusioni multiple vengono utilizzate delle valvole per regolare il flusso secondario ed evitare un flusso retrogrado verso una delle reservoir [28].

Durante l'infusione endovenosa è importante che la concentrazione farmacologica della soluzione inserita sia quella prevista dal protocollo di trattamento. A tale fine è necessario che

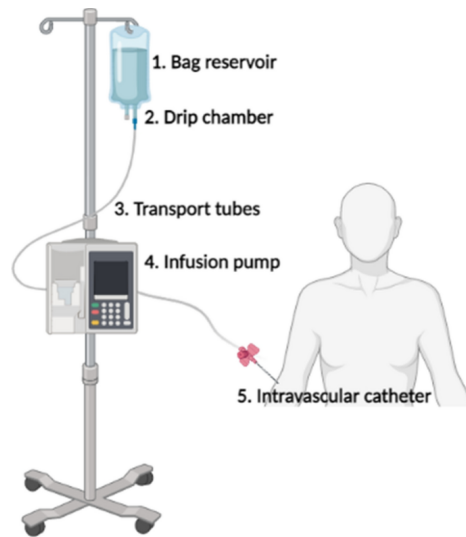


Figura 8.1: Rappresentazione di un sistema di infusione [29]

la velocità di infusione sia costante; una sua variabilità può portare ad errori di dosaggio a cui consegue inefficacia della terapia, se esso è troppo basso, o tossicità per l'individuo, se invece è troppo elevato. Il mantenimento di una portata costante non è facile per molteplici motivi. Innanzitutto il sistema presenta numerosi componenti i quali possono contribuire ad avere un flusso variabile e imprevedibile. Se poi si sta considerando un sistema di infusioni multiple è da considerare la presenza di flussi diversi che devono interagire con loro per poter essere immessi nella circolazione sanguigna tramite un unico catetere.

Tramite alcuni esperimenti in vitro si è riusciti a giungere a 3 fattori principali che causano una variabilità della velocità di infusione [30]. Essi sono:

1. compliance
2. resistenza al flusso
3. dead volume

### 8.0.1 Compliance

La *compliance*, o *capacitanza*, è la capacità che ha un condotto di modificare il suo volume per effetto di una variazione della pressione interna. Questa proprietà è dovuta alla dilatazione elastica del condotto stesso. Si ha dunque che se i condotti che costituiscono il sistema sono sottoposti ad una modifica di pressione, essi tenderanno ad accumulare parte della soluzione da infondere; si avrà così una modifica della portata.

E' possibile avere variazioni di pressione, ad esempio, durante l'avviamento della pompa o in seguito ad uno spostamento verticale di essa. Si ha infatti che durante un tale movimento

si modifica l'altezza della colonna di soluzione e dunque la pressione che essa esercita. Consideriamo una pompa a siringa; essa è sviluppata in modo che lo stantuffo permetta l'emissione di una quantità di sostanza specifica nell'unità di tempo. Se però la pompa viene sollevata la siringa subisce una riduzione della pressione, questo la porta a contrarsi e trattenere parte del volume di soluzione. Si avrà così un bolus, ovvero un momentaneo cambiamento della velocità di infusione. Per raggiungere la corretta portata sarà necessario attendere del tempo, dipendente dalla resistenza del condotto al flusso. Questo intervallo di tempo può portare ad un ritardo nell'attivazione di allarmi, come quello utilizzato per segnalare la presenza di un'occlusione della linea di infusione.

### **8.0.2 Resistenza al flusso**

La resistenza al flusso di un condotto dipende principalmente dal suo diametro; minore è il diametro e maggiore sarà la resistenza che esso pone al moto del fluido. E' importante ricordare che i dispositivi di accesso vascolare periferici presentano delle dimensioni del condotto estremamente ridotte. La resistenza al flusso è anche influenzata dalla viscosità del fluido considerato.

### **8.0.3 Dead volume**

Il termine *dead volume* indica il volume totale presente tra il punto di mescolamento e l'immissione nel paziente. Nel caso di un sistema con un'unica linea di infusione, tale tratto corrisponde alla lunghezza totale delle condotte. Per sistemi di infusione multipla si considera invece il volume presente tra il punto di unione delle linee secondarie con quella principale, fino alla punta del catetere; in questo caso il dead volume è condiviso tra fluidi diversi e dunque la variazione di una portata condiziona l'intera miscela presente nella linea di infusione primaria. Si ha infatti che i rapporti di concentrazione tra le molteplici soluzioni presenti nel dead volume dipendono dalle portate istantanee delle singole pompe. Se le velocità di infusione non variano, questi rapporti si mantengono costanti fino all'entrata nella circolazione sanguigna del paziente.

Consideriamo il caso che il paziente stia ricevendo due medicinali, uno dalla pompa blu e uno dalla pompa rossa (miscela<sub>1</sub>). Aumentiamo ora la portata della pompa rossa: il paziente riceverà un eccesso del medicinale blu, ancora presente nel dead volume al momento della variazione della velocità di infusione rossa. Inoltre il medicinale blu sarà immesso con una nuova portata, data dalla velocità di infusione della pompa rossa e blu. Questo produce un bolus temporaneo, finché tutta la miscela<sub>1</sub> non sarà terminata; il tempo necessario affinché ciò avvenga è dato dal prodotto tra il dead volume e la portata. Una rappresentazione di tale processo è visibile in Figura 8.2.

Per ridurre l'insorgenza di errori nel dosaggio delle soluzioni tramite infusione endovenosa è dunque necessario minimizzare i 3 fenomeni descritti. In un contesto reale di infusione endovenosa non è però possibile eliminarli totalmente. E' infatti inevitabile avere una certa distanza tra la pompa e il paziente in quanto è necessario fornire a quest'ultimo la possibilità di potersi muovere, e dunque un dead volume sarà sempre presente. La sua presenza non può inoltre essere evitata nel caso di sistemi a infusione multipla. Le linee di infusione devono poi essere flessibili, per evitare il danneggiamento del catetere nel caso in cui il paziente si muova, e dunque presentare compliance. Infine stiamo considerando un accesso venoso periferico, ovvero l'inserzione del catetere in vasi sanguigni con un piccolo diametro. Per questa ragione i condotti utilizzati per il sistema di infusione saranno anche essi di dimensioni ridotte, portando dunque ad avere una certa resistenza al flusso

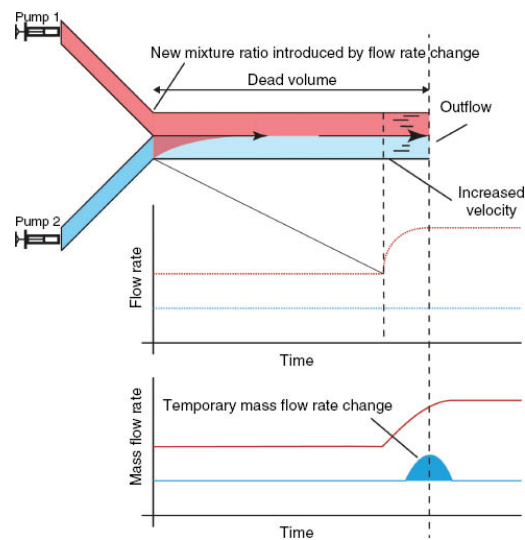


Figura 8.2: Rappresentazione schematica dell'effetto del dead volume in un sistema di infusione multipla



# Capitolo 9

## Conclusioni

Una volta diagnosticato un tumore, l'oncologo definisce un protocollo di trattamento volto alla cura del paziente. La terapia tumorale più utilizzata a tale fine è la chemioterapia; essa consiste nella somministrazione di farmaci volti a ridurre la crescita cellulare. La via più utilizzata per la sua somministrazione è quella endovenosa (IV), la quale consiste nell'introduzione della soluzione medica all'interno del circolo sanguigno dell'ammalato. L'infusione può avvenire tramite accessi venosi centrali o periferici, in base al caso specifico trattato. Il personale sanitario, per poter eseguire tale scelta, necessita di linee guida chiare e dettagliate, basate su evidenze scientifiche, al fine di ridurre la necessità di rimozioni forzate e non programmate dei dispositivi.

La letteratura scientifica riguardo le cause che portano ad un fallimento di un PIVC (cateteri intravenosi periferici) e all'incidenza con la quale esse avvengono, si basa su studi clinici di ridotte dimensioni e non consistenti tra loro rispetto all'età dei soggetti analizzati, il loro sesso, lo stato di salute (come la presenza o meno di un tumore), le caratteristiche fisiche dei cateteri utilizzati e i loro tempi di utilizzo [17]. Questo rende dunque difficile stabilire l'effettiva criticità di tali avvenimenti. Uno studio approfondito sulle cause di fallimento dei dispositivi di infusione intravenosa è essenziale per poter minimizzare la loro rimozione, soprattutto in pazienti con cancro. Questo al fine di assicurare la salute prolungata dei vasi sanguigni e ridurre dolore, disagio e malessere al soggetto.

La presenza di tali lacune in letteratura porta ad avere differenze nelle linee guida esistenti a livello locale, nazionale o internazionale e dunque rende difficoltosa la creazione di protocolli standard che possano essere seguiti fedelmente. Le discrepanze tra le linee guida esistenti sono principalmente relative ai criteri utilizzati per la scelta della tipologia di accesso venoso (PVAD o CVAD), il suo posizionamento e l'utilizzo o meno di imaging ultrasonoro per l'inserimento. Vi è invece omogeneità rispetto alle metodologie per il mantenimento della sterilità [31]. E' dunque necessario approfondire gli studi in merito a:

- metodologie necessarie per valutare la necessità di inserimento di un accesso vascolare e

la tipologia di dispositivo utilizzato

- quali parametri legati al VAD influiscono sul suo funzionamento e quali al benessere del paziente

Nella precedente trattazione (capitolo 7) è possibile trovare riferimenti ad alcuni studi che cercano di ridurre le lacune di conoscenza relative a quest'ultimo punto. La sezione 7.1 analizza le condizioni del PIVC e della velocità di infusione e il loro effetto sul mescolamento tra la soluzione infusa e flusso ematico, al fine di ridurre l'insorgenza di irritazioni della parete venosa e dunque flebite. Da tale sezione si ricava che, per non sovrastimare il mescolamento nel contesto di infusione tramite PIVC, è necessario modellare il sangue come un fluido non-newtoniano. Inoltre vi è una relazione diretta tra la velocità di infusione e l'interazione tra medicinale e sangue, e dunque una correlazione inversa con l'insorgenza di flebite. Tale effetto è però ridotto all'aumentare dell'angolo di inclinazione del catetere: un'elevata inclinazione porta alla perdita di parte del carattere turbolento ottenuto tramite l'uso di elevate velocità di infusione.

La sezione 7.2 considera invece la relazione tra i parametri legati all'infusione e lo sforzo di taglio alla parete e tra quest'ultimo e l'insorgenza di emolisi e trombi. L'inserimento di un catetere intravenoso porta ad un aumento del WSS il cui valore finale dipende poi dalla combinazione di velocità di infusione utilizzata, posizionamento del catetere e sue dimensioni. Se il WSS identificato supera un valore di soglia, è possibile che vi siano danni all'endotelio e ai globuli rossi. Per determinare quantitativamente la relazione tra shear stress ed emolisi viene proposta l'equazione (7.1), ottenuta empiricamente da studi precedenti. Nello studio riportato nella sezione 7.2 viene utilizzato un modello di sangue newtoniano, sebbene si stia considerando vene di un diametro ridotto. Una ricerca aggiuntiva potrebbe andare ad analizzare se l'uso di un tale modello porti ad una sovrastima o sottostima di WSS e dei danni rispetto all'uso di sangue non-newtoniano (nella sezione 7.1 si è visto che considerare il sangue come newtoniano porta ad una sovrastima della diluizione del medicinale). Una prima risposta a tale domanda può essere fornita tramite una validazione sperimentale dei dati relativi a WSS ottenuti dallo studio [13]; l'utilizzo degli ultrasuoni può inoltre confermare o meno i risultati ottenuti rispetto ai danni ematici. L'autore della ricerca [13] si concentra sull'analisi di una velocità di infusione pari a 300 mL/min, nettamente superiore a quelle utilizzate per l'infusione di soluzioni chemioterapiche (che si aggirano tra 1 mL/min e 15 ml/min [32]).

Una considerazione da fare è che in entrambe le sezioni si è supposto che la velocità di infusione fosse costante nel tempo. Tramite la trattazione presente nel capitolo 8 è possibile cogliere che questa assunzione può decadere nel caso di variazioni di pressione all'interno del sistema di infusione o, nel caso di sistemi di infusione multipla, la modifica nel tempo di una o più portate.

### **Possibili studi futuri**

Alcune possibili investigazioni che possono essere effettuate per ampliare le conoscenze riguardo alle infusioni chemioterapiche tramite PIVC sono: studi clinici sull'utilizzo di PIVC in pazienti sottoposti a chemioterapia, una simulazione CFD che unisca l'analisi della diluizione di un medicinale tramite il sangue e il WSS (dunque l'unione di [13] e [12]), studi sull'identificazione della soglia critica per WSS e delle motivazioni che portano all'attuale discrepanza dei dati, ricerche sull'effetto della geometria della punta del catetere e del materiale della cannula stessa a livello ematico.



# Bibliografia

- [2] G. M. Cooper, *The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition*. Sinauer Associates, 2000, isbn: 9780878931064.
- [9] S. S. Dychter, D. A. Gold, D. Carson e M. Haller, «Intravenous Therapy: A Review of Complications and Economic Considerations of Peripheral Access,» *Journal of Infusion Nursing* 35(2):p 84-91, 2012.
- [11] E. Cheung, M. O. Baerlocher, M. Asch e A. Myers, «Venous access: a practical review for 2009,» *Canadian Family Physician*, vol. 55, n. 5, pp. 494–496, 2009, issn: 0008-350X.
- [12] M. Shujan Ali e S. Castleberry, «Investigating the Hydrodynamics of Intravenous Drug Infusions,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 651, p. 123 752, 2024, issn: 0378-5173.
- [13] R. Piper, P. J. Carr, L. J. Kelsey, A. C. Bulmer, S. Keogh e B. J. Doyle, «The mechanistic causes of peripheral intravenous catheter failure based on a parametric computational study,» *Scientific reports*, 2018.
- [14] E. Larsen, N. Marsh e C. e. a. O'Brien, «Inherent and modifiable risk factors for peripheral venous catheter failure during cancer treatment: a prospective cohort study,» *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2021.
- [15] D. Simin, D. Milutinović, V. Turkulov e S. Brkić, «Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study,» *Journal of Clinical Nursing*, vol. 28, n. 9-10, pp. 1585–1599, 2019.
- [16] F. van Loon, M. Buise, J. Claassen, A. Dierick-van Daele e A. Bouwman, «Comparison of ultrasound guidance with palpation and direct visualisation for peripheral vein cannulation in adult patients: a systematic review and meta-analysis,» *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, n. 2, pp. 358–366, 2018, issn: 0007-0912.
- [17] W. Zingg e D. Pittet, «Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem,» *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 34, S38–S42, 2009, Proceedings of the 3rd International Conference on Bloodstream Infections, issn: 0924-8579.

- [19] B. Nickel, «Infusion Therapy Standards of Practice, 9th Edition,» *Journal of Infusion Nursing* 47(1S):p S1-S285, 2024.
- [23] V. Tagalakis, S. R. Kahn, M. Libman e M. Blostein, «The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review,» *The American Journal of Medicine*, vol. 113, n. 2, pp. 146–151, 2002, issn: 0002-9343.
- [24] T. P. Baglin e B. Boughton, «Central venous thrombosis due to bolus injections of anti-leukaemic chemotherapy,» *British Journal of Haematology*, vol. 63, n. 3, pp. 606–606, 1986.
- [25] A. Garon e M.-I. Farinas, «Fast Three-dimensional Numerical Hemolysis Approximation,» *Artificial Organs*, vol. 28, n. 11, pp. 1016–1025, 2004.
- [26] S. P. Suter, «Flow-induced trauma to blood cells.,» *Circulation Research*, vol. 41, n. 1, pp. 2–8, 1977.
- [27] M. Meola, *Ecografia clinica e Color Doppler in nefrologia*. Eureka, 2018.
- [28] U. R. Kim e R. A. M. Peterfreund, «Drug Infusion Systems: Technologies, Performance, and Pitfalls,» *Anesthesia Analgesia*, 2017.
- [29] M. Silva, J. Araújo e G. Nunes, «Precision and reliability study of hospital infusion pumps: a systematic review,» *BMC BioMedical Engineering OnLine*, 2023.
- [30] R. A. Snijder, M. K. Konings, P. Lucas, T. C. Egberts e A. D. Timmerman, «Flow variability and its physical causes in infusion technology: a systematic review of in vitro measurement and modeling studies,» *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 60, n. 4, pp. 277–300, 2015.
- [31] S. Keogh e S. Mathew, «Peripheral intravenous catheters: A review of guidelines and research,» Australian Commission on Safety e Quality in Health Care, rapp. tecn., 2019.

# Sitografia

- [1] (AIRC), indirizzo: <https://www.airc.it>.
- [3] (Enfea Salute), indirizzo: <https://www.enfeasalute.it>.
- [4] (NIH-SEER), indirizzo: <https://training.seer.cancer.gov>.
- [5] (IDE), indirizzo: <https://www.ide.it>.
- [6] (Biorender), indirizzo: <https://app.biorender.com>.
- [7] (Cancer Research UK), indirizzo: <https://www.cancerresearchuk.org>.
- [8] (NIH), indirizzo: <https://www.cancer.gov>.
- [10] (Gavecelt), indirizzo: <https://gavecelt.it>.
- [18] (ANIPIO), indirizzo: <https://www.rischioinfettivo.it>.
- [20] (ISSalute), indirizzo: <https://www.issalute.it>.
- [21] (Humanitas), indirizzo: <https://www.humanitas.it>.
- [22] (UniSR), indirizzo: <https://www.unisr.it>.
- [32] (UF Health), indirizzo: <https://hemonc.medicine.ufl.edu>.