

39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM)

Indice

Premessa	3
Rimozione extracorporea dell'anidride carbonica.....	4
Ruolo dell'ECCO2R nel trattamento della BPCO in cronico.....	9
Supporto extracorporeo per organi.....	10
Supporto extracorporeo d'organo.....	12
Interazioni tra i differenti organi	15
Supporto renale.....	16
Aspetti pratici della CRRT in terapia intensiva	17
Sepsi e shock settico	18
Insufficienza epatica acuta e supporto epatico extracorporeo	22
Insufficienza epatica acuta su cronica	22
AKI biomarkers - Assessing renal function	23

Autori



Gloria Boscolo
Anestesia e Rianimazione
Ospedale dell'Angelo di Mestre
Venezia



Guglielmo Consales
Anestesia e Rianimazione
Nuovo Ospedale S. Stefano
Prato



Debora Saggioro
Anestesia e Rianimazione
Ospedale dell'Angelo di Mestre
Venezia



Franco Turani
Anestesia e Rianimazione
Aurelia Hospital Roma
European Hospital Roma



Premessa

Il Simposio Internazionale di Terapia Intensiva e Medicina d'Urgenza (ISICEM) è organizzato in collaborazione con i dipartimenti di terapia intensiva e medicina d'urgenza dell'Ospedale Universitario di Erasme, dell'Università Libre de Bruxelles e con la società Belga di Medicina Intensiva (SIZ).

L'incontro, che si tiene ogni anno a marzo, si è affermato come uno dei più importanti nel suo campo, richiamando ogni anno più di 6.200 partecipanti provenienti da tutti i paesi del mondo.

Durante questo simposio vengono presentati gli sviluppi più recenti e clinicamente rilevanti nel campo della ricerca clinica, della terapia medica e della gestione dei malati critici.

Obiettivo di questa review è quindi quello di fornire una panoramica delle principali tematiche emerse durante il simposio, aggiornando i clinici sulle più recenti evidenze in campo clinico e terapeutico.

Rimozione extracorporea dell'anidride carbonica

Coordinata dal **Professore Ewan Goligher** e dal **Professore Antonio Pesenti**, questa sessione ha mostrato i più recenti progressi riguardanti le tecniche di rimozione extracorporea dell'anidride carbonica (ECCO2R).

Il **Professor Philipp Lepper** ha descritto a grandi linee i punti essenziali della ECCO2R, una tecnica proposta come supporto respiratorio parziale capace di effettuare la rimozione dell'anidride carbonica dal sangue attraverso un circuito extracorporeo a basso flusso (0.4-1 l/min), senza conseguenze significative sull'ossigenazione.

Il funzionamento clinico della rimozione extracorporea dell'anidride carbonica si basa sulla chimica e la fisiologia della CO₂: il 92% dell'anidride carbonica totale è presente in forma di bicarbonato, il 3% della CO₂ totale è disciolto nel sangue, mentre il 55% è presente in forma di composti carbaminici. Il sangue umano contiene approssimativamente 480 ml/l di anidride carbonica nelle vene e approssimativamente 520 ml/l di CO₂ nelle arterie. Ogni minuto vengono prodotti 200 ml di CO₂.

L'anidride carbonica è un gas altamente diffusivo, che passa liberamente attraverso membrane semipermeabili. Teoricamente è necessario un flusso sanguigno di 0.5 l/min per rimuovere la CO₂ nuovamente generata. Di conseguenza i dispositivi extracorporei a flusso sanguigno basso possono essere utili per pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica per ottenere la rimozione dell'anidride carbonica e la risoluzione della acidosi respiratoria. Tale trattamento potrebbe essere valido nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) moderata, con lo scopo di permettere una ventilazione protettiva o ultra protettiva evitando gli effetti sfavorevoli della ipercapnia.

Inoltre la ECCO2R potrebbe essere impiegata nei pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva (COPD) grazie alla sua capacità di ridurre il lavoro respiratorio, correggere l'acidosi, evitare l'intubazione e facilitare l'estubazione.

Il **Professore Stefano Nava** ha spiegato il ruolo della rimozione extracorporea dell'anidride carbonica nei pazienti con COPD, e in particolare, in caso di esacerbazione della malattia.

Nella COPD, la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica è indicata nei pazienti a rischio di insuccesso della ventilazione non invasiva (NIV) al fine di evitare l'intubazione. In questi casi è di fondamentale importanza ottenere una chiara identificazione dell'imminente insuccesso della NIV. A questo scopo sono stati individuati alcuni criteri, in particolare i seguenti segni clinici:

- Frequenza respiratoria >30 respiri/min
- PH arterioso ≤7.30
- Pressione parziale dell'anidride carbonica (PaCO₂) >20% del valore del riferimento di base
- Uso di muscoli accessori o movimenti paradossali addominali

La persistenza per almeno due ore di due o più di questi criteri indica l'effettivo rischio di insuccesso della ventilazione non invasiva. In tale condizione, la ECCO2R potrebbe evitare la ventilazione invasiva che è risaputo essere associata a un grave peggioramento della prognosi. La rimozione extracorporea dell'anidride carbonica potrebbe perfino essere utilizzata in caso di ventilazione invasiva con lo scopo di facilitare lo "svezzamento" (weaning) o fungendo da soluzione intermedia per il trapianto.

La ECCO2R è sicuramente un'opzione stimolante per i pazienti con COPD, sebbene i dati della letteratura scientifica siano dispersivi e caratterizzati da un'enorme variabilità di metodi. Prima di tutto dobbiamo risolvere il problema delle complicazioni relative all'apparecchiatura e al paziente, perciò la ECCO2R deve essere utilizzata da personale esperto in ambiente protetto.

Il **Professor Daniel Brodie** ha discusso l'uso della rimozione extracorporea dell'anidride carbonica nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Mentre l'Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO) è primariamente indicata nel trattamento dell'ipossia nelle ARDS gravi, la ECCO2R può essere utile per trattare l'ipercapnia, perché la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica ci permette di applicare meglio una strategia di ventilazione a basso volume e bassa pressione, il che aiuta nel trattare l'alto livello di ipercapnia che ne potrebbe derivare.

Riguardo a ciò i risultati del Trial SUPERNOVA sono positivi e incoraggianti.

Idealmente potremmo sostituire la ventilazione meccanica con la ECCO2R, eliminando il rischio di lesioni polmonari e pneumonia associate alla ventilazione meccanica. In realtà non si sa se questa strategia sia completamente utile: bisognerebbe sapere molto di più sul rischio di lesione polmonare autoindotta nel ventilare spontaneamente i pazienti.

Il **Professor Antoine Vieillard-Baron** ha discusso gli effetti della rimozione extracorporea dell'anidride carbonica nella funzione ventricolare destra.

Il ventricolo destro è fortemente coinvolto nella ARDS, pertanto uno dei principali obiettivi della terapia è supportare la funzione ventricolare destra e prevenirne la disfunzione. È stata recentemente proposta una strategia protettiva del ventricolo destro: essa fa affidamento sul controllo del sovraccarico ventricolare destro, controllando l'ipossiemia, la driving pressure e l'ipercapnia. In questa strategia bisogna evitare l'ipercapnia grave, ottimizzare l'indice della respirazione alveolare (PaO_2/FiO_2) diminuire la driving pressure. Durante il supporto di ventilazione meccanica dei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto, il ventricolo destro deve essere rigorosamente monitorato con ecocardiografia allo scopo di individuare al più presto una disfunzione del ventricolo destro, il che potrebbe suggerire un adattamento del trattamento.

L'acidosi ipercapnica induce direttamente la vasocostrizione polmonare e aumenta la vasocostrizione determinata dall'ipossia.

Questo a sua volta induce un aumento del postcarico del ventricolo destro, influenzando negativamente la funzione del ventricolo destro. Non si è compreso perfettamente se questi effetti sfavorevoli siano mediati da un alto livello di pCO_2 (pressione parziale dell'anidride carbonica) o da un basso livello di pH, ma è stato pienamente dimostrato in studi su animali che

riducendo l'ipercapnia e l'acidosi si migliora il decorso clinico.

Questi sono dati preliminari sull'uso della rimozione extracorporea dell'anidride carbonica per limitare l'ipercapnia e per alleviare il sovraccarico ventricolare destro controllando il livello della CO₂.

Se tale approccio, che combina una strategia polmonare protettiva (o persino ultra protettiva) con la ECCO2R, possa migliorare la funzione ventricolare destra o prevenirne la disfunzione rimane oggetto di studio, anche se probabilmente potrebbe essere impiegato con successo per i pazienti gravemente malati.

Il Professore Alain Combes ha presentato i risultati di esperimenti clinici riguardanti le tecniche di decapneizzazione extracorporea nei pazienti con COPD e sindrome da ARDS.

Sebbene limitati dall'eterogeneità degli studi, in particolare a causa dell'uso di apparecchiature diverse e dei differenti criteri di arruolamento dei pazienti, i dati disponibili sono stimolanti e incoraggianti per ottenere una base più precisa per pianificare l'uso della ECCO2R nell'insufficienza respiratoria ipercapnica.

La rimozione extracorporea dell'anidride carbonica è stata recentemente impiegata da Del Sorbo et al. (Crit. Care Med 2015) in pazienti con un'acuta esacerbazione della COPD. In caso di rischio clinicamente evidente di insuccesso della NIV, la decapneizzazione extracorporea ha permesso di evitare l'intubazione endotracheale nella grande maggioranza dei pazienti. Tuttavia il decorso clinico è stato caratterizzato da un'alta incidenza di complicazioni relative al paziente o all'apparecchiatura.

Risultati simili sono stati ottenuti da Braune e coll. (Int Care Med 2016) ma anche in questo caso, sono seguite molte complicazioni.

Un'altra sperimentazione è al momento in corso: lo studio Vent-Avoid. Si attendono i risultati nel 2019.

Sono stati condotti alcuni esperimenti riguardanti l'uso della ECCO2R nei pazienti con ARDS. Bein e coll. hanno pubblicato su *Intensive Care Medicine* (2013) i risultati dello studio X-travent. Gli autori hanno osservato che l'uso di una V(T) molto bassa combinata con una rimozione extracorporea dell'anidride carbonica ha permesso di ridurre la lesione polmonare indotta da ventilazione in confronto a una 'normale' gestione polmonare protettiva. Tuttavia rimane da determinare se questa strategia sarà in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto.

Fanelli e coll. (Crit. Care 2016) hanno riportato che la rimozione extracorporea di CO₂ a basso flusso facilita in modo sicuro ed efficace una strategia di ventilazione ultra protettiva nei pazienti con moderata ARDS.

Più recentemente sono stati presentati i risultati del Trial SUPERNOVA: è stato osservato che una strategia di ventilazione super protettiva è sicura e fattibile

Al momento è in corso un'altra sperimentazione in cui un'apparecchiatura di ECCO2R a basso flusso è integrata a una piattaforma per terapia renale sostitutiva continua (CRRT). Questo studio offrirà la possibilità di studiare l'effetto della rimozione dell'anidride carbonica nel contesto di un supporto extracorporeo simultaneo di più organi.

Il **Professor Marco Ranieri** ha introdotto la nozione di prevenzione della decompensazione nella pneumopatia cronica ostruttiva utilizzando la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica: la cosiddetta "Dialisi Respiratoria".

La pneumopatia cronica ostruttiva induce alti livelli di CO₂ circolante nel sangue che viene immagazzinata in diversi tessuti come ossa e grasso. Quando la capacità di immagazzinamento di questi distretti si satura il paziente sperimenta ipercapnia cronica.

La dialisi polmonare intermittente sembra "svuotare" queste riserve e ristabilire le loro proprietà di immagazzinare l'anidride carbonica per un certo periodo di tempo.

Rimangono da chiarire molti punti critici per poter introdurre la dialisi respiratoria nella pratica clinica. Difatti non è possibile specificare il flusso sanguigno ottimale, il tipo di catetere, il regime di anticoagulazione e principalmente la frequenza a cui la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica dovrebbe essere ripetuta.

Naturalmente sono necessari ulteriori studi per identificare il ruolo esatto della dialisi respiratoria. Tuttavia potrebbe essere considerata uno strumento interessante per la cura dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Il **Professore Niall Ferguson** ha infine descritto a grandi linee le direzioni future della ricerca e dell'uso clinico delle tecniche di rimozione extracorporea dell'anidride carbonica.

Attualmente la principale indicazione della ECCO2R è l'uso come terapia di salvataggio per insufficienza respiratoria ipercapnica acuta dopo l'insuccesso o la controindicazione della ventilazione non invasiva (NIV).

Potenzialmente potrebbe essere utilizzata:

- Come terapia primaria per l'insufficienza respiratoria ipercapnica acuta
- Per facilitare la ventilazione ultra protettiva nella ARDS
- Per facilitare la respirazione spontanea protettiva nella ARDS
- Per dialisi respiratoria cronica in insufficienza respiratoria ipercapnica cronica

La ventilazione meccanica è certamente essenziale nella gestione dell'insufficienza respiratoria, ma indubbiamente le tecniche di rimozione extracorporea dell'anidride carbonica rappresenteranno uno strumento utile per il trattamento sia dei pazienti ipercapnici acuti che cronici.

Guglielmo Consales

Gli studi fondamentali sul danno provocato dalla ventilazione meccanica e soprattutto dalle alte pressioni delle vie aeree hanno aperto una serie di ricerche che cercano di stabilire gli effetti e i limiti della ventilazione protettiva.

Se da un lato infatti la diminuzione del Tv e delle pressioni di ventilazione sicuramente diminuisce il danno biologico sul polmone e sugli altri organi, questa strategia può determinare diminuzione del recruitment polmonare e ipoventilazione con aumento della PaCO₂ e rischio di acidosi respiratoria scompensata.

In questo contesto l'applicazione di metodiche extra-corporee (extra corporeal CO₂ removal) può risultare fondamentale, perché permette di diminuire ulteriormente la CO₂ senza interferire con la strategia di ventilazione protettiva o ultra protettiva.

Queste metodiche sono composte di circuiti extracorporei veno-venosi che a differenza delle assistenze extracorporee artero-venose e veno-venose, utilizzano ossigenatori di dimensioni ridotte (ossigenatori pediatrici) e flussi ematici molto ridotti, garantendo riduzioni di PaCO₂ significative. Questi risultati si spiegano in virtù di premesse fisiopatologiche molto precise:

- La CO₂ è molto più diffusibile dell'O₂ e quindi durante le assistenze extracorporee un adeguato scambio di CO₂ è garantito da flussi minori di quelli usati abitualmente.
- In condizioni normali, a fronte di una produzione di CO₂ = 200-250 ml /min, 1 litro di sangue contiene circa 500 ml di CO₂: quindi un flusso di 500-1000 ml/min sarebbe in grado di eliminare tutta la CO₂ prodotta.
- Mentre per l'ossigeno la concentrazione arteriosa è molto vicino alla capacità massima di trasporto (20 ml/dL), per quanto riguarda la CO₂ la concentrazione della CO₂ nel sangue venoso misto (52 ml/dL) è superiore alla concentrazione arteriosa (48 ml/dL). In questo caso sarebbe razionale eliminare ulteriormente parte della CO₂ dalla circolazione polmonare anche con flussi bassi.

Sulla base di queste premesse numerosi device sono stati testati in questi anni alla ricerca di soluzioni meno invasive (sistemi artero-venosi sostituiti da sistemi veno-venosi) con utilizzo di canule di calibro più fisiologico (15 Fr vs 13 Fr), e possibilità di integrare la ECCO₂ removal con sistemi di dialisi e depurazione.

Sebbene studi randomizzati siano ancora ridotti, vista l'eterogeneità delle popolazioni studiate, le indicazioni cliniche della ECCO₂ removal sono fondamentalmente:

- Bridge al trapianto.
- Prevenzione dell'intubazione tracheale e MV durante NIV.
- Miglioramento dei tempi di weaning nei pazienti sottoposti a MV.
- Miglioramento funzione respiratoria e renale in pazienti BOC/ipossiemicici con insufficienza renale.

Gran parte di questi lavori sono stati compiuti su pazienti COPD scompensati e hanno dimostrato che ECCO₂ removal è in grado di favorire il bridge al trapianto, diminuire la percentuale di intubazione, e favorire il weaning respiratorio nei pazienti intubati.

Rimane importante il problema delle complicazioni legate all'anticoagulazione e all'utilizzo di cateteri venosi dal calibro ancora elevato. Questo aspetto sembra essere meno prominente con l'utilizzo di un dispositivo di ECCO₂ removal inserito nella piattaforma Prismaflex, in cui dialisi e ultrafiltrazione vengono effettuate in parallelo con la ECCO₂ removal.

Nei pazienti ipossiemicici con ARDS moderata l'utilizzo di ECCO₂ removal sembra essere in grado di favorire una ventilazione protettiva e ultra-protettiva, con miglioramento delle pressioni di plateau e driving pressure, mantenendo un tidal volume ≤4 ml/Kg. Questi dati sono stati confermati nel trial SUPERNOVA (ESICM Vienna 2017).

Franco Turani

Ruolo dell'ECCO2R nel trattamento della BPCO in cronico

L'uso dei supporti extracorporei nel miglioramento degli scambi gassosi è stato prevalentemente applicato alle forme severe di Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS). Negli ultimi anni l'interesse per l'utilizzo dell'ECCO2R nelle forme acute e croniche di insufficienza respiratoria è andato aumentando. Questa dialisi della CO₂ è candidata ad avere un ruolo nella gestione in cronico della BPCO avendo come fine la riduzione del lavoro respiratorio.

La CO₂ nel nostro organismo è per il 92% presente come bicarbonato, per il 5% come composti carboamidi, 3% dissolta nel sangue e che approssimativamente ne sono prodotti al minuto circa 200 ml. Bisognerebbe utilizzare un flusso teorico di circa 0,5L/minuto per rimuovere la CO₂ prodotta.

La rimozione della CO₂ e la conseguente normalizzazione del pH consentono:

- Una riduzione del drive respiratorio
- Un decremento del lavoro con conseguente riduzione della frequenza e della iperinflazione dinamica
- Una riduzione delle resistenze polmonari con riduzione del sovraccarico ventricolare destro, una riduzione della dispnea e una maggiore cooperazione del paziente.

L'eliminazione della CO₂ ha come obiettivo anche di evitare la ventilazione invasiva con conseguente riduzione di sedazione, di iperinflazione, di difficoltà di weaning ed eventuali infezioni ad esso correlate con riduzione dei tempi di ospedalizzazione.

L'ECCO2R potrebbe essere inoltre utilizzato come bridge a eventuale trapianto di polmone.

Nel setting del paziente cronico potrebbe essere utilizzato come una sorta di dialisi respiratoria cronica da utilizzarsi con una frequenza tale da impedire lo stoccaggio della CO₂ dai siti normalmente non accessibili. Teoricamente questo potrebbe ricalibrare i valori base della CO₂ nel plasma nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica. In tali pazienti, che presentano già una limitata capacità ventilatoria, tale sistema potrebbe ridurre le richieste ventilatorie e quindi il lavoro respiratorio e l'eventuale iperinflazione. Prospettiva meritevole però di ulteriori approfondimenti. Nello specifico, una migliore comprensione della cinetica degli scambi della CO₂, in particolare la frequenza degli scambi tra sangue e osso e altre sedi di immagazzinamento della CO₂, potrebbe aiutare nel comprendere la frequenza e l'intensità del trattamento e soprattutto quali pazienti candidare. La ventilazione non invasiva, per esempio, nella lunga durata non ha la stessa efficacia in termini di rimozione della CO₂ in tutte le categorie di pazienti. In tali categorie di pazienti, definibili come non responder, la dialisi della CO₂ potrebbe essere un'alternativa (metodica invasiva ma di supporto nel caso di una mancata efficacia della NIV).

Concludendo una migliore conoscenza della fisiologia che sta dietro il metabolismo della CO₂ e come questo possa impattare sull'utilizzo di una dialisi in cronico della CO₂ sono doverosi per comprendere quali pazienti possano beneficiare di questa potenziale terapia di trattamento.

Gloria Boscolo, Debora Saggioro

Supporto extracorporeo per organi

Coordinata dal **Professore Daniel Brodie** e dal **Professore Alain Combes**, questa sessione ha delineato i più recenti progressi riguardo al supporto extracorporeo per i fallimenti della funzionalità d'organo nei pazienti gravemente malati.

Il **Professore Marco Ranieri** ha presentato una visione integrata delle tecniche extracorporee usate nel reparto di terapia intensiva, partendo dall'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) e il suo rinnovato interesse grazie agli eccellenti risultati in termini di riduzione di mortalità ottenuti durante la pandemia influenzale A/H1N1.

Facendo riferimento a una recente tavola rotonda di esperti, il Professor Ranieri ha identificato le sfide più significative riguardo alla terminologia e al modello di organizzazione clinica che sono di fondamentale importanza per permettere l'evoluzione della ECMO da tecnica di "ultima risorsa" a parte di una strategia integrata per curare pazienti affetti da gravi disfunzioni degli organi.

Il professore ha suggerito l'introduzione del termine più ampio "Supporto Extracorporeo per Organi" (ECOS) per definire tutte le forme di supporto extracorporeo di organi difettivi: rene, polmone, cuore e fegato.

Questo nuovo termine fa riferimento a una nuova idea di supporto che apre ampie opzioni cliniche e rappresenta una guida per i clinici, i ricercatori e i produttori, indirizzandoli verso l'implementazione di una piattaforma integrata che permetta ogni tipo di supporto per organi. La recente evoluzione tecnica del supporto extracorporeo obbliga a riconsiderare il modello organizzativo. L'attuale "modello compartimentalizzato" dovrebbe difatti essere sostituito da un modello multidisciplinare e multiprofessionale in cui tutte le forme di ECOS verrebbero idealmente incluse insieme a terapie non extracorporee.

Ad esempio un centro per terapie respiratorie avanzate dovrebbe avere esperienza nell'applicare il supporto extracorporeo, ma anche nell'uso del blocco neuromuscolare e del posizionamento prono di pazienti con grave insufficienza respiratoria.

Il **Professore Claudio Ronco** ha riassunto lo straordinario progresso del supporto renale nel contesto delle tecniche extracorporee, evidenziando il bisogno di una visione integrata nel contrastare la disfunzione di molteplici organi a causa della continua interferenza tra organi basata su fattori circolanti che inducono una destabilizzazione degli organi. Infatti nelle malattie gravi l'iniziale decadimento di un organo viene rapidamente seguito da disfunzione o danni in altri organi, il che conduce a un circolo vizioso che provoca una continua interazione negativa tra organi e un progressivo peggioramento dello scenario clinico.

Le tecniche extracorporee di purificazione del sangue sono state usate con successo per decine di anni per sostituire la funzione renale nel malato grave con insufficienza renale. Oggi stanno emergendo nuove applicazioni del supporto extracorporeo in cui il sangue estratto dal corpo può essere trattato in differenti circuiti con apparecchiature e tecniche specifiche, permettendo il supporto per diversi organi difettivi.

La **Professoressa Nadia Aissaoui** ha spiegato la fisiologia e il funzionamento delle apparecchiature impiegate per il supporto circolatorio meccanico (MCS). Queste apparecchiature vengono sempre più utilizzate per liberare i ventricoli malfunzionanti e mantenere una sufficiente irrorazione finale dell'organo nella gestione di pazienti a rischio di morire a causa di collasso cardiaco o shock cardiogeno.

Un apparecchio per la circolazione meccanica può essere usato per sostituire parzialmente o completamente la funzione del ventricolo sinistro, destro o entrambi. Il quadro clinico di pazienti con disfunzione cardiaca può essere classificato secondo il registro INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support); il supporto circolatorio meccanico è principalmente indicato per pazienti con il profilo 1 (shock cardiogeno grave).

Il trapianto di cuore è una terapia altamente efficace per la disfunzione cardiaca avanzata refrattaria ma è limitata dalla grave carenza di organi donati e da molte controindicazioni.

È stato promosso lo sviluppo dei Dispositivi di Assistenza Ventricolare (VAD): possono essere utilizzati come soluzione intermedia per il trapianto di cuore o come un'alternativa a lungo termine al trapianto chiamata "terapia di destinazione".

Oggi ci sono diversi tipi di VAD disponibili:

- Dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD)
- Dispositivo di assistenza ventricolare destra (RVAD)
- Dispositivo di assistenza biventricolare (BiVAD)
- Cuore totalmente artificiale (TAH)

Grazie al grande miglioramento della tecnologia, i dispositivi di assistenza ventricolare sinistra sono usati nella maggioranza dei casi: si stima che in Europa vengono impiantate ogni anno 2.000 pompe.

I dispositivi di supporto meccanico percutaneo (ad esempio Impella e Tandemheart) vengono impiantati in maniera mini-invasiva e forniscono assistenza salva-vita, ma la gestione dei pazienti con supporto circolatorio meccanico necessita un team altamente specializzato, abituato ad avere a che fare con dispositivi di assistenza ventricolare e a trattare le complicazioni che ne potrebbero derivare. L'avversità più frequente è l'emorragia, mentre la seconda complicazione più comune è l'infezione.

Il **Professore Ram Subramanian** ha passato in rassegna i fondamenti del supporto extracorporeo del fegato (ECLS), discutendone gli obiettivi nell'insufficienza epatica acuta e nell'insufficienza epatica acuta su cronica.

A causa del grande numero di pazienti in attesa per il trapianto di fegato, sono necessarie strategie per facilitare la guarigione del fegato e stabilizzare la funzione epatica nei pazienti in lista di attesa. Il supporto extracorporeo del fegato ha un ruolo potenziale nel raggiungere questi obiettivi. Nell'insufficienza epatica acuta potrebbe agire come soluzione intermedia verso una guarigione epatica intrinseca o verso un trapianto di fegato, mentre nell'insufficienza epatica acuta su cronica può agire come soluzione intermedia verso una temporanea stabilizzazione o verso il trapianto di fegato.

Il supporto extracorporeo del fegato può essere distinto in:

- Supporto Artificiale del Fegato, che usa un meccanismo di disintossicazione senza

epatociti nel circuito extracorporeo (ad esempio la dialisi dell'albumina)

- Supporto Bioartificiale del Fegato che usa un meccanismo di disintossicazione e sintesi con epatociti (umani o porcini) nel circuito

Nella dialisi dell'albumina MARS, il fluido di dialisi è una soluzione di albumina al 16% e la dimensione dei pori è molto ampia, permettendo l'estrazione delle tossine solubili in acqua e di quelle legate all'albumina.

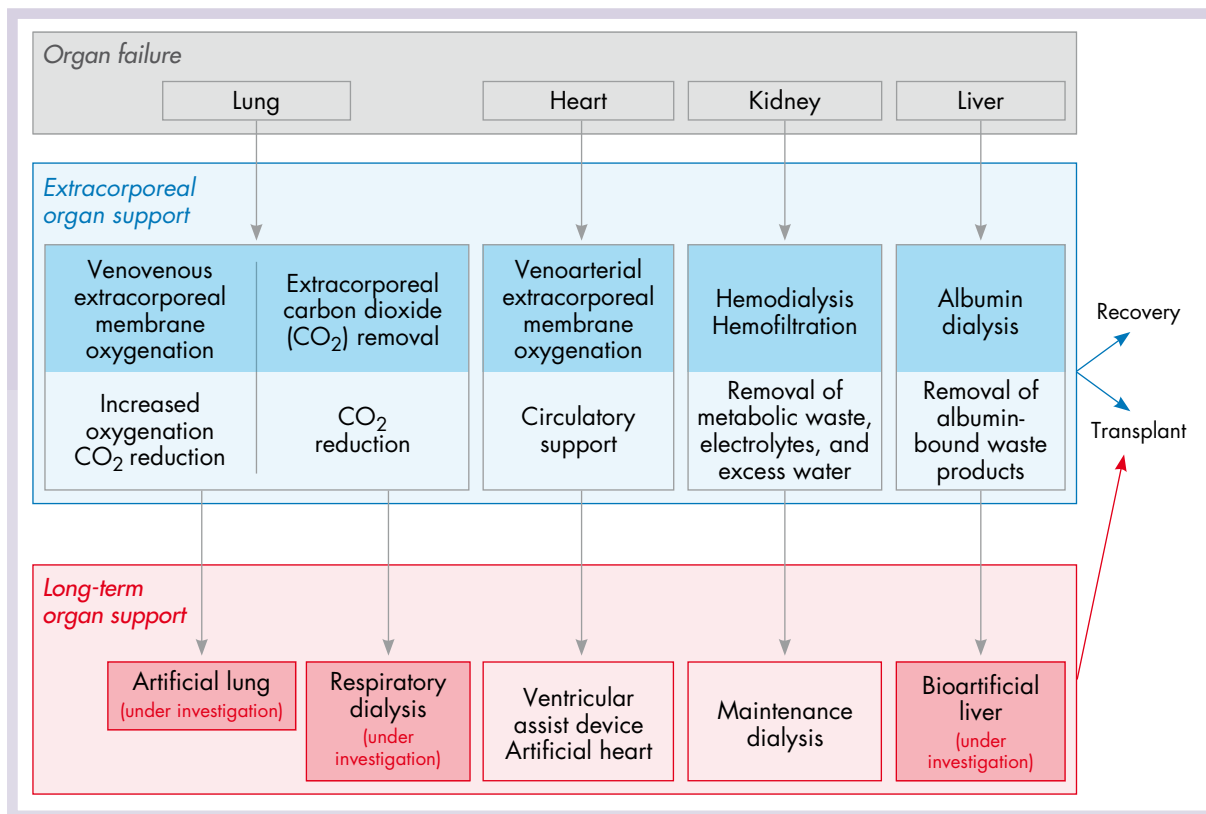
Sebbene le sperimentazioni controllate randomizzate (RCTs) nel campo del supporto extracorporeo del fegato non abbiano ancora dimostrato un beneficio di sopravvivenza, ulteriori studi potrebbero aiutare a chiarire il ruolo del fegato nel contesto del Supporto Extracorporeo per Organi (ECOS).

Guglielmo Consoles

Supporto extracorporeo d'organo

La sessione mette in luce l'ampio spettro di device extracorporei per diverse disfunzioni d'organo, come ogni device possa impattare su altri organi e come i diversi supporti d'organo possano in un futuro integrarsi tra loro in un'unica piattaforma. Il trattamento di una insufficienza d'organo spesso può interferire negativamente su altri organi (vedi gli effetti della ventilazione meccanica sull'emodinamica del paziente o il danno al parenchima polmonare).

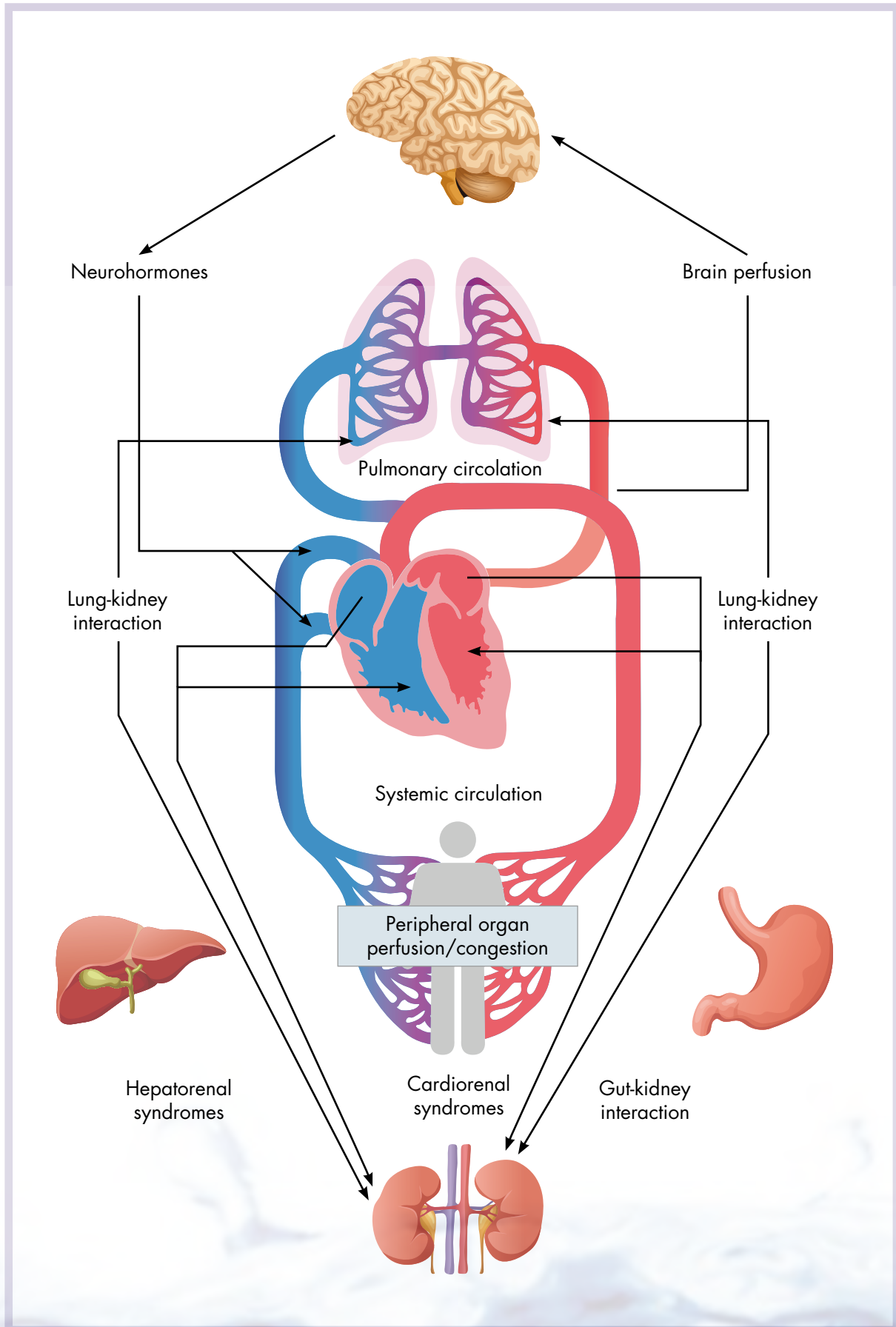
Il concetto di supporto extracorporeo per l'insufficienza d'organo esiste ormai da anni in medicina se si pensa alla ventilazione meccanica in caso di insufficienza respiratoria o alla terapia sostitutiva renale in caso di insufficienza renale. A questi supporti negli ultimi anni si sono aggiunte nuove tecnologie extracorporee come l'ECMO veno venoso o ECCO2R per insufficienza respiratoria o l'ECMO veno arterioso o le assistenze ventricolari e i cuori artificiali nel caso di insufficienza cardiaca o i sistemi artificiali di detossificazione nel caso di insufficienza epatica. Si è così sviluppato il concetto di ECOS. Fondamentale è comunque la comprensione di come ogni device possa interferire sulla funzione degli altri organi e quindi come ogni device vada integrato con gli altri e come tale interazione richieda un approccio multidisciplinare in centri che siano in grado di integrare strategie di trattamento extracorporeo e trattamento tradizionale. Con il miglioramento di tali device il futuro potrebbe essere anche l'utilizzo di tali piattaforme non solo per il trattamento di patologie acute ma anche per la gestione di patologie croniche (vedi relazione del Prof.re Ronco sull'utilizzo dell'ECCO2R nella gestione in cronico dei pazienti bronco pneumatici) sia come device per singolo organo sia in forma integrata (ad es. assistenza ventricolare e polmone artificiale oppure terapia sostitutiva renale e assistenza epatica).



In tale sistema ogni singolo device può essere integrato agli altri e fornire assistenza in acuto o in cronico fino al recupero della funzione d'organo o come bridge per una sua eventuale sostituzione (trapianto).

In ultima analisi si passa dalla terapia di supporto multi organo (MOST) al concetto di supporto extracorporeo d'organo (ECOS).

Il paziente di Terapia Intensiva è un paziente che presenta spesso plurime disfunzioni d'organo (MOF) e frequentemente da una singola disfunzione d'organo si passa a disfunzioni sistemiche (danno d'organo secondario). Il paziente affetto da scompenso cardiaco ad esempio spesso presenta una insufficienza renale e/o respiratoria. Il paziente con danno epatico facilmente sviluppa una insufficienza renale, respiratoria e cerebrale. Tali alterazioni possono essere frutto di un danno primario o secondarie a disturbi sistemici e alterazioni della perfusione tissutale. Spesso il risultato finale dipende da uno sbilanciamento tra l'insulto e la capacità di difesa dell'organismo. Ciò è ben evidente ad esempio nella sepsi dove diversi organi sono danneggiati a causa di uno sbilanciamento tra la risposta pro e antiinfiammatoria dell'organismo che comporta una alterazione della omeostasi immunologica con disfunzione d'organo secondaria ad alterazioni della perfusione e del metabolismo a livello tissutale e cellulare.



Interazioni tra i differenti organi

I pazienti critici affetti da MOF richiedono quindi un approccio terapeutico molto articolato che include trattamenti di tipo farmacologico (terapia antibiotica, sostegno con vasoattivi) e trattamenti di sostegno specifici per organo (terapia sostitutiva renale, ventilazione meccanica, ECMO veno venoso). A partire da questo si sviluppa il concetto di multiple organ support therapy (MOST). La MOST include l'ossigenazione e la ventilazione meccanica (invasiva o non), l'ECMO veno venoso o l'ECCO2R, il supporto circolatorio meccanico (contro pulsatore, ECMO veno-arterioso, assistenza ventricolare), la terapia sostitutiva renale o il supporto epatico extracorporeo. Tutto ciò è normalmente utilizzato nelle terapie intensive ma l'interazione con gli organi nativi e gli altri device non sempre è ben nota. Sono quindi necessari degli studi per stabilire quale è il timing ideale per l'inizio dei trattamenti in modo da ottimizzare le risorse e comprendere quali gruppi di pazienti possano realmente beneficiare dell'utilizzo del MOST.

Gli attuali device per il supporto d'organo extracorporeo comprendono:

- **Per il supporto renale:** tecniche intermittenti o continue basate su trasporto convettivo o diffusivo dei soluti e che consentono una depurazione del sangue, il ripristino di un corretto equilibrio acido-base e il controllo dei volumi. Nel caso di sepsi possono essere utilizzate tecniche come CPFA e l'utilizzo di membrane con alto cut-off (utilizzati anche nel caso di insufficienza epatica). Altra modalità di depurazione renale per la rimozione dei soluti è l'assorbimento.
- **Per il supporto cardiaco:** ECMO veno arterioso per migliorare la perfusione d'organo e come ponte per il miglioramento clinico o l'assistenza ventricolare o il trapianto (in caso di insufficienza d'organo refrattaria).
- **Per il supporto polmonare:** ECMO veno venoso utilizzato per l'ipossiemia refrattaria e per una ventilazione superprotettiva del polmone danneggiato. Negli ultimi tempi si parla inoltre di dialisi polmonare nel caso il problema sia prevalentemente di ipercapnia. Qui entrano in gioco i sistemi ECCO2R che consentono la rimozione della CO₂ ma non un miglioramento della O₂ dal momento che il flusso sangue attraverso il circuito è relativamente basso (350-450ml/min). Tale tecnica negli ultimi tempi è avocata per consentire una ventilazione iperprotettiva nel caso di ARDS moderata o come terapia di supporto alla NIV in modo da evitare l'intubazione e la ventilazione meccanica invasiva.
- **Per il supporto epatico:** dialisi albumina, plasma filtrazione/assorbimento, plasma Exchange ed emoperfusione. Tali tecniche consentono la rimozione della bilirubina e di altre tossine legate alle proteine ma anche riduzione dei livelli di ammonio.

Gloria Boscolo, Debora Saggioro

Supporto renale

Il **Professore Alexander Zarbock** ha coordinato una sessione "Meet the Expert" in cui il **Professore Claudio Ronco** ha discusso la straordinaria evoluzione delle tecniche di supporto renale, mettendo in evidenza le più importanti questioni e controversie nelle Terapie di Sostituzione Renale Continua (CRRT¹).

L'Emofiltrazione Continua Artero-Venosa (CAVH) è stata eseguita per la prima volta da Kramer a Göttingen, in Germania, nel 1977. Da allora si è verificata un'evoluzione significativa della Terapia di Sostituzione Renale Acuta (ARRT) che ha portato alle attuali tecniche di Terapie di Sostituzione Renale Continua.

Grazie a questa evoluzione tecnologica sono oggi disponibili monitor, membrane e circuiti sofisticati e vengono attualmente utilizzate apparecchiature facili da usare e specificatamente indirizzate al reparto di terapia intensiva.

Tuttavia, vengono ancora dibattute alcune questioni riguardanti tempistica, modalità e dose della sostituzione renale nei pazienti gravemente malati.

A dire il vero non esiste un'opinione condivisa riguardo a "quando" iniziare la Terapia di Sostituzione Renale (RRT). È probabile che iniziare la RRT in modo tempestivo possa portare a un risultato migliore, ma non è ben definito che cosa significhi "in modo tempestivo", non essendo chiaro se bisogna considerare il momento del ricovero nel reparto di terapia intensiva o il valore di creatinina di per sé o altri biomarcatori. A questo riguardo la classificazione RIFLE/AKIN potrebbe rappresentare un indice di gravità da utilizzare per decidere quando iniziare la RRT. Molti dati suggeriscono motivazioni fondate per iniziare presto la terapia, ma esistono alcuni inconvenienti, pertanto sono necessari ulteriori studi clinici per affrontare definitivamente il problema della tempistica della RRT. Tenendo conto che ogni paziente è diverso, la sperimentazione controllata randomizzata (RCT) potrebbe non essere la risposta per identificare la tempistica ottimale per il singolo paziente.

Nel paziente gravemente malato la Terapia di Sostituzione Renale Intermittente (IRRT) è associata a un'incidenza maggiore di ipotensione e instabilità emodinamica, quindi si dovrebbero prediligere le tecniche continue. Quando scegliamo una modalità di RRT dobbiamo considerare che le diverse modalità disponibili devono essere utilizzate in base allo scopo perseguito (ad esempio trattamento di sovraccarico di liquidi, purificazione del sangue in sepsi).

Le diverse terapie disponibili non sono contrastanti l'una con l'altra, pertanto bisogna essere flessibili nel prescrivere la terapia giusta al giusto paziente ed essere pronti a passare da un trattamento all'altro. È obbligatorio prescrivere una terapia individualizzata, personalizzando tempistica, modalità e dosi.

A questo riguardo, le recenti sperimentazioni controllate randomizzate non sono riuscite a confermare sperimentazioni precedenti che suggerivano un beneficio in dosi più alte di terapia di sostituzione renale continua in pazienti gravemente malati, sebbene alcune differenze significative tra gli studi rendano difficile trarre una conclusione universalmente applicabile

¹ Continuous Renal Replacement Therapies



riguardo a queste problematiche e stabilire una dose standard. Al momento 30-35 ml/kg/h è un obiettivo ragionevole per la prescrizione al fine di garantire che non meno di 25 ml/kg/h venga effettivamente distribuito.

Guglielmo Consoles

Aspetti pratici della CRRT in terapia intensiva

Sebbene la CRRT sia una delle metodiche più utilizzate in terapia intensiva, numerosi punti pratici sono ancora da definire con precisione:

- **Timing di inizio della CRRT.** In uno studio prospettico di grandi dimensioni nel 76.9% dei casi l'inizio del supporto renale avveniva quando F (failure) sopravveniva secondo la classificazione RIFLE. Per quanto riguarda il timing di inizio (precoce o ritardato), i dati disponibili non sono in grado di indicare quale strategia sia la migliore. Due RCT hanno dato risultati contraddittori a causa della differenza della popolazione studiata e del protocollo applicato negli studi.
- **Modalità di CRRT.** Comprende CVVH - emofiltrazione veno-venosa continua, CVVHD - emodialisi veno-venosa continua, CVVHDF - emodiafiltrazione continua veno-venosa. CVVH permette, in teoria, la clearance di medie molecole ma il dato non è stato confermato da RCT. Molecole di piccole dimensioni vengono eliminate meglio dal trattamento dialitico che da sistemi convettivi (soprattutto Potassio e Ammonio).
- **Dose dialitica e convettiva.** Alti dosaggi di dose dialitica e convettiva non sono apparsi superiori ai dosaggi normali per quanto riguarda la sopravvivenza nella sepsi e nel danno renale cronico. In genere una dose effluente di 20-25 mL/Kg è indicata nella maggioranza dei casi.
- **Anticoagulazione.** Nei casi dove non vi sia contro indicazione all'uso di citrato, l'anticoagulazione loco regionale con citrato è la metodica di scelta. Va comunque chiarito che questa è una metodica più complessa dell'anticoagulazione con eparina e richiede un attento monitoraggio e un protocollo condiviso.

I principali effetti collaterali sono:

- Insufficiente metabolismo del citrato negli stati di shock e di danno epatico grave
- Comparsa di alterazioni gravi del metabolismo del calcio, fosforo, magnesio, acidosi e alcalosi metabolica, ipernatremia.

Il citrato è una molecola molto dializzabile e ciò impone un costante monitoraggio dei flussi dialitici e convettivi.

- **Eliminazione di antibiotici durante CRRT.** È un capitolo fondamentale nel trattamento dialitico /convettivo in terapia intensiva. In genere gran parte degli antibiotici somministrati durante CRRT sono facilmente eliminati e i dati farmacodinamici attualmente disponibili

non sono sufficienti ad impostare una corretta terapia antibiotica. Si dovrebbe tenere presente una serie di caratteristiche farmacodinamiche dell'antibiotico che rendono il trattamento più complesso, come ad esempio l'attività dell'antibiotico, dipendente dal picco di concentrazione o dal tempo di somministrazione, o le caratteristiche biofisiche dell'antibiotico: liposolubile/idrosolubile.

- **Volume di distribuzione del farmaco:** ampio volume di distribuzione o ridotto volume di distribuzione.
- **Dializzabilità del farmaco:** coefficiente di seaving, peso molecolare, legame proteico, legame a valenze acide.
- **Conoscenza della MIC** (Minimal Inhibitory Concentration) e possibilità di monitoraggio terapeutico del farmaco (TMA).
- **Monitoraggio della efficienza e qualità della CRRT.** La qualità e sicurezza dei trattamenti sostitutivi renali andrebbero continuamente monitorati e soprattutto indicatori di qualità andrebbero quantificati con precisione, tra questi:
 - La durata del filtro
 - La clearance dei soluti a basso PM 3
 - La dose dialitica/convettiva effettiva
 - Il tempo di sospensione del trattamento
 - Le complicazioni emorragiche.

Franco Turani

Sepsi e shock settico

Epidemiologia

Sepsi e shock settico sono attualmente in aumento e comportano un elevato costo in termini di vite umane e di bilancio economico. L'incidenza di questa sindrome è in aumento in questi ultimi anni negli Stati Uniti (>10 % dal 2004 - 2014) con una presenza di circa 1.700.000 casi di sepsi, pari a circa il 6% di tutti i ricoveri ospedalieri.

A causa di diversità metodologiche nella raccolta e interpretazione dei dati (DRG vs Dati clinici elettronici) i trend sulla mortalità sono difficilmente interpretabili. Laddove, infatti, i dati elaborati sui DRG indicano una diminuzione della mortalità nel suddetto periodo 2004-2014, i dati elaborati sulle cartelle cliniche indicano invece una stabilità del dato (-1,3 %) quando l'end point primario comprende cumulativamente la mortalità e il trasferimento in unità assistenziali post ospedaliere (Hospice).

I dati raccolti dai report clinici si dimostrerebbero però più sensibili nella diagnosi di sepsi dei dati raccolti dai DRG e quindi a fronte di un aumento dei casi di sepsi, si registra una stabilità nella mortalità e quindi la necessità di individuare nuovi strumenti metodologici di diagnosi e nuove cure.

Diagnosi di sepsi

Il **Sepsis 3 consenso** rappresenta un nuovo strumento metodologico per aumentare la consapevolezza della sepsi, migliorare la sua diagnosi e il suo riconoscimento, permettere la creazione di Big data e diminuire la mortalità.

Il punto di partenza del consenso è la revisione stessa del concetto di sepsi che ora viene definita come una disfunzione d'organo con elevato rischio di mortalità causata da una risposta non regolata dell'ospite ad una infezione acuta. Da un punto di vista clinico la disfunzione d'organo nella sepsi viene definita da un aumento di >2 punti nel SOFA score, laddove lo shock settico viene indicato come un subset particolare di sepsi caratterizzato dall'utilizzo di vasopressori per mantenere una MAP >65 mmHg e da un aumento di Lattato >2 mmol/L.

Ma il dato emodinamico non è più sufficiente nella fisiopatologia dello shock settico, poiché le alterazioni cellulari e del metabolismo dell'ospite sono altrettanto importanti.

Componenti cellulari della risposta dell'ospite nella fase iniziale della sepsi

La reazione cellulare nella fase iniziale di sepsi è caratterizzata fondamentalmente da:

- 1) Sintesi e messa in circolo di Cytokine pro e anti-infiammatorie
- 2) Attivazione dell'apoptosi in particolari cellule e tessuti
- 3) Attivazione di co-inibitori cellulari:
 1. IL6, IL10, IL1 beta, MIP (Macrophage Inflammatory Protein) sono messi in circolo nelle fasi iniziali della sepsi. Una loro modulazione può diminuire la mortalità precoce, ma non la mortalità nelle fasi tardive. In questa fase, infatti, si instaura un quadro di immunosoppressione caratterizzata dalla ridotta immunocompetenza degli splenociti, (ridotta risposta delle citochine allo stimolo endotossinico), una ridotta sintesi di recettori co-stimolanti (CD 28) e uno stimolo alla sintesi di PD-1 (Programmed Cell Death -1).
 2. L'**apoptosi** (morte cellulare per necrosi) riguarda, soprattutto nella fase iniziale della sepsi, alcune cellule e tessuti ad alta velocità di divisione (cellule intestinali e linfociti). In teoria l'inibizione dell'apoptosi potrebbe determinare un aumento della sopravvivenza nei pazienti settici. I dati sperimentali, tuttavia, si riferiscono ad animali transgenici, molto lontani dal quadro clinico dei pazienti settici.
 3. L'**attivazione delle T cell** avviene per 2 meccanismi fondamentali:
 - a) Attivazione dei recettori T cell (TRC) da parte degli antigeni di istocompatibilità (MHC)
 - b) Co-attivazione (es. Co-attivatori 80/86 tramite CD 28). Tale attivazione può essere inibita (es PD-1 e PDL-1) e quindi portare ad uno stato di immunosoppressione. Studi molto recenti hanno dimostrato che l'inibizione delle cellule PD1 e PDL-1 (anti corpi anti PD-1 e anti PDL-2 sull'uomo) può aumentare la sopravvivenza nella sepsi e un aumento della sintesi di monocyte human leukocyte antigen-DR.

Sepsi: nuovi protocolli terapeutici

Di fronte alla complessità della sepsi e shock settico i risultati di nuovi trattamenti sono ancora insoddisfacenti o richiedono ancora verifiche sperimentali. In sintesi nuovi approcci terapeutici sono focalizzati su tre aree fondamentali:

1. Risposta immunologica nella sepsi e terapia dell'immunodepressione

2. Terapia farmacologica anti-infiammatoria e supporto inotropo/vasopressorio.
3. Terapie extra corporee con attività anti endotossinica e anti storm citochinico.

1. Terapie immunitarie

Come abbiamo visto nel paragrafo precedente la sepsi è caratterizzata da due risposte immunologiche differenziate: una fase precoce di intensa risposta pro-infiammatoria (endotossina e citokina mediata) e una fase tardiva caratterizzata da uno stato di immunoparalisi. Mentre la fase pro infiammatoria viene in parte modulata dal miglioramento della capacità diagnostica (SEPSIS 3), dall'aderenza ai bundle, dall'antibioticoterapia precoce e mirata, la fase tardiva è ancora scarsamente identificata e quindi orfana di trattamenti specifici.

Negli ultimi tempi tuttavia alcuni studi immunologici hanno reso disponibili nuove interventi terapeutici, che mirano soprattutto a riattivare la risposta immunitaria durante la sepsi.

Fondamentalmente questi interventi comprendono:

- a) Utilizzo di interferon gamma
- b) Utilizzo di IL 7 ricombinante
- c) Utilizzo di IL15
- d) Anticorpi anti-inibitori della risposta immunitaria: anti corpi anti PD-I e anti PD-LI, anticorpi anti CDLA e anti BDLA.

2. Terapia farmacologica anti-infiammatoria e supporto inotropo/vasopressorio

Il supporto farmacologico è fondamentale nello shock settico, soprattutto nelle fasi iniziali: questo comprende fondamentalmente i **corticosteroidi e farmaci vasopressori**. Negli ultimi tempi sono apparsi 2 RCT che hanno rivisto l'utilizzo di corticosteroidi, mentre alcuni studi clinici non randomizzati hanno dimostrato un beneficio clinico nell'aggiunta di Vitamina C ed altri anti ossidanti a corticosteroidi.

Il *RCT di Annane e coll.* riporta un effetto positivo sulla mortalità a 90 gg. quando all'idrocortisone viene aggiunto il florcortisone per OS. Parte dei pazienti avevano già ricevuto la Proteina C attivata, ritirata dal commercio in un secondo momento. Il *secondo Trial (Adrenal)* non riporta alcuna differenza sull'endpoint maggiore né sugli end point minori. Probabilmente differenze nella popolazione studiata e in alcuni score di gravità al tempo basale possono spiegare queste differenze.

Un approccio parzialmente diverso riguarda l'utilizzo di Vitamina C e Vitamina B12 da aggiungere alla somministrazione di corticosteroidi. Nello studio retrospettivo pubblicato nel 2017 gli AA dimostrano un effetto sulla mortalità molto significativo, che sarebbe legato all'effetto sinergico della Vitamina C e del corticosteroide (aumento attività anti-ossidante, prevenzione danno di barriera, aumento sintesi catecolamine). Ovviamente i dati vanno valutati con cautela, essendo questo uno studio retrospettivo, non randomizzato. Uno studio RCT in corso (VICTAS) potrà chiarire molti aspetti di questa nuova terapia.

Il sostegno inotropo nella fase iniziale della sepsi comprende soprattutto i farmaci vasocostrittori: noradrenalina e in alcuni casi l'angiotensina II. La noradrenalina permane ancora come farmaco costrittore di prima scelta: tramite lo stimolo dei recettori alfa 1 aumenta le resistenze sistemiche e con l'attivazione dei recettori b1 aumenta la contrattilità. L'azione dei recettori alfa 1 a livello

venoso diminuisce i vasi di capacitanza e contemporaneamente aumenta lo stressed volume. Da un punto di vista farmaco dinamico la noradrenalina agisce in modo positivo su tutti i determinanti della funzione cardiaca preload, contrattilità e afterload. Tuttavia recentemente alcuni studi hanno indicato che la noradrenalina esplica altre azioni non emodinamiche che vanno attentamente analizzate:

1. Stimolazione di crescita batterica
2. Immunoparalisi
3. Storm simpatico con danno miocardico.

In questo contesto l'utilizzo dei beta bloccanti può modulare gli effetti di alte concentrazioni di noradrenalina. Anche l'utilizzo di angiotensina II a fianco della noradrenalina permette in teoria di ridurre la concentrazione del vasocostrittore. In pazienti con sepsi l'utilizzo combinato di noradrenalina e angiotensina II ha permesso di ridurre in modo significativo il dosaggio di noradrenalina, confermando l'effetto "catecholamine sparing effect" già descritto in studi sperimentali.

3. Trattamenti extra corporei nella sepsi

Sebbene anche le recenti linee guida del 2016 non ne suggeriscano l'uso clinico, numerosi lavori sperimentali e clinici hanno confermato che questo approccio può essere utile per definire l'impatto degli eventi pro infiammatori e anti infiammatori nella sepsi e la relazione con l'insufficienza renale. Numerosi filtri con capacità adsorbenti, inseriti su un dispositivo extracorporeo, sono in grado di aumentare la clearance di mediatori infiammatori e quindi di interrompere la cascata di eventi che conduce alla MOF. Questi device possono essere utilizzati sia in circuiti di emoperfusione che di emodiafiltrazione. Il sistema di emoperfusione Toraymyxin PMX- 20 R comprende un filtro adsorbente di polimixina B, in grado di neutralizzare l'endotossina, riducendone gli effetti pro infiammatori e i danni d'organo. Numerosi studi sperimentali e clinici ne hanno confermato la validità clinica, ma solo un RCT su tre ha dimostrato un effetto sulla mortalità. L'ultimo trial, sebbene negativo per l'endpoint primario, ha evidenziato che in alcuni gruppi di pazienti settici (endotossina $<0,6-0,9 >$ e MODS >9) questo trattamento può essere valido clinicamente nel ridurre la morbilità e mortalità, come confermato da un'ampia meta- analisi.

La membrana dialitica oXiris montata sul sistema di emodiafiltrazione Prismaflex è in grado di ridurre sia la concentrazione di endotossina che quella di IL6 (Kellum). A differenza del sistema Toraymyxin PMX- 20 R questo device permette anche un trattamento dialitico/convettivo e quindi una maggiore efficienza nel trattamento dell'insufficienza renale nella sepsi. Sebbene manchino RCT su questo device, alcuni studi sperimentali clinici confermerebbero questa attività anti-infiammatoria del device collegato ad un'ottima capacità dialitica.

Il device adsorbente Cytosorb comprende un filtro con granuli di resina (polimero di estere di divinil benzene) con grandi capacità di assorbimento di mediatori infiammatori. Questo device può venire assemblato su sistemi di emodiafiltrazione, ECMO o CEC e quindi espletare un'attività infiammatoria in numerose sindromi. A fronte di numerosi case reports indubbiamente interessanti, mancano RCT che potrebbero chiarire in modo definitivo l'utilità e il campo di applicazione del sistema.

Franco Turani

Insufficienza epatica acuta e supporto epatico extracorporeo

Sessione condotta da C. Karvellas, S. Mitzner, R. Jalan

La maggior parte delle tossine che vengono prodotte durante l'insufficienza epatica acuta sono idrosolubili, mentre altre vengono legate dall'albumina. Il ruolo della MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) in questo setting è fondamentalmente quello di rimuovere sia le tossine idrosolubili che quelle legate all'albumina. In passato sono stati condotti vari studi sulla MARS, che non hanno però portato a risultati coerenti e definitivi. Ci sono dati sulla sua capacità di migliorare l'encefalopatia, ma per quanto riguarda la mortalità, lo studio RELIEF non ha dimostrato una riduzione della mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati con MARS, mentre nello studio FULMAR si rileva una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati per overdose da paracetamolo. Una possibile spiegazione del generale scarso successo della MARS può essere legata alla disfunzionalità dell'albumina in questi pazienti.

Altre tecniche di purificazione che si possono utilizzare in caso di insufficienza epatica acuta sono la plasmaferesi ad alto volume e la CRRT. In effetti il danno renale acuto (AKI) è presente in circa il 50% dei pazienti con insufficienza epatica acuta, a causa di una componente pre-renale, o per una tossicità combinata epatica e renale, in caso di intossicazione da *Amanita*. Inoltre la CRRT può servire nella gestione del sovraccarico di volume, acidosi lattica o iperammoniemia, tutte condizioni che possono riscontrarsi in questa tipologia di pazienti.

Al momento sono inoltre oggetto di studio altri device per il supporto del paziente con insufficienza epatica acuta.

Insufficienza epatica acuta su cronica

Sessione condotta da R. Jalan, P.F. Laterre, R. Subramanian, T. Whitehouse

Definizione di insufficienza epatica acuta su cronica (acute on chronic liver failure-ACLF): deterioramento acuto di una patologia cronica pre-esistente, generalmente legato ad una causa precipitante e associato ad aumento di mortalità a 3 mesi, in seguito a coinvolgimento ed insufficienza multiorgano. Diversa dalla cirrosi scompensata, che viene invece definita come sviluppo di ittero, ascite, sanguinamento da varici o encefalopatia epatica.

Nella diagnosi differenziale tra insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF) e cirrosi scompensata bisogna considerare il timing, la presenza di un fattore precipitante (variabile anche in base alla provenienza geografica) e una causa trattabile, considerare la prognosi ed eventualmente applicare un approccio "treat and see".

Fattori chiave nella patogenesi dell'ACLF sono l'infiammazione sistemica, la morte cellulare degli epatociti e la traslocazione batterica. Esiste uno scoring system basato sul livello di insufficienza d'organo, che correla con la mortalità. No ACLF: nessuna insufficienza d'organo, singola insufficienza (epatica, coagulativa o respiratoria, creatinina inferiore a 1,5 mg/dl e assenza di encefalopatia); ACLF-1: insufficienza renale (creat >2 mg/dl) o danno d'organo singolo non renale (creat 1,5-1,99 mg/dl o encefalopatia di grado I-II), mortalità a 28 gg 22%;

ACLF-2: danno di 2 organi, mortalità a 28 gg 32%; ACLF-3: danno di 3-6 organi, mortalità a 28 gg 73%.

Nel paziente con danno acuto su cronico, la diagnosi di sepsi è molto complicata. Infatti nel paziente cirrotico ci sono molti aspetti clinici presenti anche nella sepsi. In caso di sospetto deve essere fatto ogni sforzo per tentare di arrivare alla diagnosi di sepsi, analizzando segni clinici e sintomi ed utilizzando ogni strumento e indagine di laboratorio a disposizione.

In corso di cirrosi scompensata può inoltre verificarsi una disfunzione multiorgano; è possibile un coinvolgimento dell' emodinamica, un interessamento polmonare, come nel caso di una ARDS da causa extra-toracica e in particolare da citochine sistemiche; si può assistere ad un rapido incremento della produzione di lattati con ridotta capacità di smaltimento da parte del fegato, con conseguente acidosi lattica; può insorgere un AKI, che costituisce il più comune danno extraepatico in corso di ACLF, e che è il fattore che contribuisce maggiormente alla mortalità. Infine esistono diverse possibili infezioni che, in un paziente immunocompromesso per definizione, come è il paziente cirrotico, possono rappresentare un trigger per lo sviluppo di sepsi, come la peritonite batterica spontanea, infezioni delle vie urinarie, polmonite.

AKI biomarkers – Assessing renal function

Sessione condotta da P. Pikkers e M. Ostermann

La diagnosi di AKI sta progressivamente cambiando; da una diagnosi basata sulla clinica e sul riscontro di alterazioni biochimiche, ad una diagnosi più attenta a ciò che accade a livello cellulare e molecolare. Prendendo in considerazione biomarkers di funzionalità e di danno cellulare è possibile espandere la diagnosi anche a quelle forme di AKI subclinico che vengono attualmente misconosciute. La tecnologia dei biomarker sta consentendo una vera e propria rivoluzione dinamica che consente di essere molto tempestivi nel riconoscimento di situazioni a rischio, permettendo già in fase molto precoce (entro 12-24 ore) la diagnosi e la valutazione prognostica. Tutto ciò consente in ultima analisi un miglioramento della gestione terapeutica del paziente.

La pro-encefalina (Pro-ENK) è un marker surrogato ma affidabile per l'encefalina (ormone polipeptidico endogeno). Si mantiene stabile nel plasma per 48 ore, ed è associato ad outcome sfavorevoli in caso di infarto acuto del miocardio e disfunzione renale.

Il vantaggio di questo biomarker è che, in caso di valori superiori alla norma, è in grado di predire l'insorgenza di AKI 1-2 giorni prima dell'evidenza clinica, in modo più precoce rispetto alla creatinina sierica. Inoltre, a differenza di NGAL ad esempio, si eleva in pazienti con AKI indipendentemente dal livello di infiammazione o da comorbidità; può quindi essere impiegato nei pazienti settici. Non essendo rimosso dalle terapie di sostituzione renale, consente il monitoraggio del successo della terapia e della normalizzazione della funzione renale. Anche nel setting cardiocirurgico, il rialzo della pro-encefalina precede quello della creatinina sierica permettendo una diagnosi precoce di danno renale acuto.

Guglielmo Consales

