Low weight patients

Citrate anticoagulation

Sepsis

Hemoperfusion

Sepsi e terapia sostitutiva renale continua

Terapia intensiva renale
Modulo di auto-apprendimento

HOSPAL
Renal Intensive Care

Table of contents

1 Introduzione 4

2 Obiettivi formativi 5

3 Definizioni 6

3.1 Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) 6
3.2 Sepsi 6
3.3 Sepsi grave 6
3.4 Shock settico 6
3.5 Altre definizioni 7
3.6 Quiz 9

4 Epidemiologia 10

4.1 Quiz 11

5 Fisiopatologia 12

5.1 Dall'infezione alla sepsi 12
5.2 Il sistema immunitario 12
5.2.1 *Leucociti* 12
5.2.2 *Immunoglobuline* 13
5.2.3 *Sistema del complemento* 13
5.2.4 *Citochine* 13
5.3 La reazione settica 14
5.3.1 *Fattori che attivano la reazione settica* 14
5.3.2 *Coagulazione* 15
5.3.3 *Sistema del complemento* 15
5.3.4 *Leucociti* 15
5.4 Effetti sui sistemi di organi 16
5.5 Quiz 18

6 Sintomi e diagnosi 19

6.1 Sintomi clinici precoci 19
6.2 Sintomi clinici 19
6.3 Diagnostica di laboratorio 19
6.4 Altra diagnostica 20
6.5 Quiz 20

7 Trattamento 21

7.1 Controllo dell'infezione 21
7.1.1 *Antibiotici* 21
7.1.2 *Chirurgico* 21
7.2 Emodinamica 22
7.2.1 *Terapia fluidi* 22
7.2.2 *Emoderivati* 22
7.2.3 *Vasopressori* 23
7.2.4 *Terapia inotropica* 23
7.2.5 *Terapia precoce orientata al risultato* 23
7.3 Terapia antinfiammatoria 24
7.3.1 *Corticosteroidi* 24
7.3.2 *Proteina C attivata ricombinante umana* 25
7.4 Quiz 26

8 Terapia di supporto 27

8.1 Ventilazione meccanica 27
8.2 Sedazione 27
8.3 Controllo della glicemia 27
8.4 Profilassi della trombosi venosa profonda 27
8.5 Profilassi dell'ulcera da stress 28
8.6 Quiz 28

9 CRRT e Sepsi 29

9.1 Danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury) 29
9.2 Rimozione dei mediatori da parte di CRRT 30
9.2.1 *Adsorbimento di proteine a basso peso molecolare (letteratura ed esperimenti)* 30
9.2.2 *Membrane per la rimozione di molecole grandi* 31
9.2.3 *Emofiltrazione a volumi elevati* 32
9.3 Nuovi sviluppi: biomarcatori AKI per inizio precoce 33
9.3.1 *Molecola di lesione renale 1 (KIM-1)* 33
9.3.2 *Lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL)* 33
9.3.3 *Cistatina C* 34
9.3.4 *Interleuchina 18* 34
9.4 Quiz 33

10 Conclusione 35

11 Risposte al quiz 37

12 Bibliografia 39

1 Introduzione

La prevalenza generale della sepsi nel mondo, in particolare della sepsi grave e dello shock settico, è associata a importanti problematiche sanitarie. L'aumento dei casi di sepsi può essere spiegato dall'innalzarsi della vita media, dal numero superiore di persone con sistema immunitario compromesso e dal maggior numero di microrganismi resistenti agli antibiotici. La sepsi è spesso causa di ricovero ospedaliero ma può anche essere contratta durante la permanenza in ospedale. Nonostante la migliore conoscenza e i progressi del trattamento, la mortalità per sepsi rimane elevata.

La sepsi è una patologia complessa che interessa tutto l'organismo. Dopo un inizio lento e spesso non evidente, la patologia può progredire più rapidamente. L'identificazione precoce è cruciale per la prescrizione della terapia più appropriata ed efficace. Infine i pazienti con sepsi devono essere attentamente monitorati e i trattamenti personalizzati e allineati con le singole situazioni cliniche e dei pazienti.

Il presente modulo si concentra sulla sepsi grave e sullo shock settico, che normalmente richiedono un trattamento in terapia intensiva (ICU). Inoltre questi disturbi clinici di frequente portano ad un danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury) e spesso richiedono una terapia sostitutiva renale continua (CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy).

2 Obiettivi formativi

Il presente modulo consente di acquisire conoscenza e comprensione di:

- Definizione e diverse fasi della sepsi
- Importanza epidemiologica della sepsi
- Fondamenti di fisiopatologia della sepsi
- Sintomi della sepsi
- Linee guida per il trattamento della sepsi
- CRRT nel trattamento della sepsi
- Motivi alla base dell'esigenza dei nuovi bioindicatori AKI

3 Definizioni

Nel 1991, l'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee ha presentato le seguenti definizioni per la terminologia della sepsi.

3.1 Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)

SIRS è la sindrome da risposta infiammatoria sistemica indipendente dalle cause, per la quale devono essere soddisfatti almeno due dei seguenti criteri:[1]

- Temperatura corporea <36°C o >38 °C
- Frequenza cardiaca >90 battiti al minuto (tachicardia)
- Tachipnea >20 respirazioni al minuto o iperventilazione con pressione arteriosa parziale di anidride carbonica: P_aCO_2< 32 mm Hg (4,3 kPa)
- Conta leucocitaria <4000 cellule/mm³ o >12000 cellule/mm³ o presenza di oltre il 10% di neutrofili immaturi (left-shift leucocitario)

La SIRS è spesso seguita da disfunzioni degli organi. Altre condizioni che possono indurre la SIRS includono traumi, ustioni, pancreatite e shock emorragico.[1]

3.2 Sepsi

La sepsi viene definita come una SIRS causata da un'infezione.[1] I criteri per la SIRS, oltre all'infezione, devono essere rispettati come descritto sopra e l'infezione deve essere dimostrata o altamente sospetta. L'infezione può essere causata da una vasta gamma di microrganismi.

3.3 Sepsi grave

La sepsi grave viene definita come una sepsi con disfunzione di organi, anomalie da ipoperfusione o ipotensione indotta da sepsi.[1]

Le anomalie da ipoperfusione con livelli di ossigeno ai tessuti insufficienti includono 1) acidosi lattica, 2) oliguria (bassa produzione di urina) e 3) alterazione acuta dello stato mentale.[1]

3.4 Shock settico

Lo shock settico viene definito come una sepsi con ipotensione persistente indotta da sepsi nonostante un adeguato reintegro di fluidi. Si tratta sempre di shock settico se l'ipotensione viene corretta con vasopressori o agenti inotropi.[1]

L'ipotensione indotta da sepsi viene definita come una pressione arteriosa sisto-lica inferiore a 90 mmHg o una riduzione di almeno 40 mmHg rispetto alla linea di base in assenza di altre cause di ipotensione (ad es. shock cardiogeno).[1]

3.5 Altre definizioni

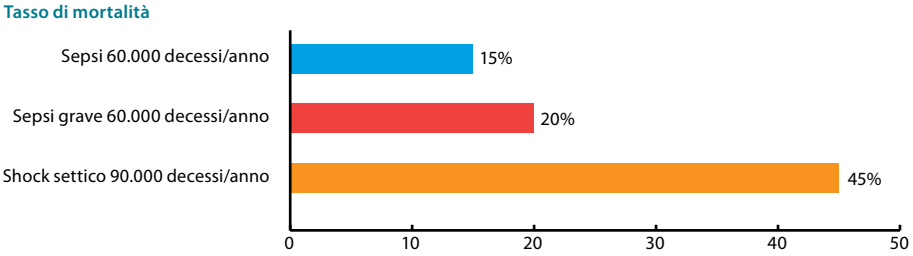
I termini più utilizzati in relazione alla sepsi includono:

Infezione – risposta infiammatoria alla presenza di microrganismi o all'invasione di tessuto normalmente sterile da parte di microrganismi.[1]

Batteriemia – presenza di batteri vivi nel sangue. Viremia, fungemia o parassitemia sono infezioni analoghe del torrente circolatorio che coinvolgono tipi diversi di microrganismi.[1]

Infezione nosocomiale – definita anche come infezione ospedaliera, deriva dal trattamento in ospedale (ad es. intervento chirurgico, cateteri endovenosi, ventilazione meccanica).

Gravità dei casi di sepsi[2]



SIRS* = due sintomi o più fra i seguenti:

- Temperatura >38°C o <36°C
- Frequenza cardiaca >90 battiti/min
- Respirazioni >20/min
- Leucociti >12.000 o <4.000 mm o >10% neutrofili immaturi

* Sindrome da risposta infiammatoria sistemica

Sepsi = SIRS + evidenza di infezione
400.000 casi/anno

Sepsi grave = Sepsi + insufficienza organica
300.000 casi/anno

Shock settico = Sepsi grave + ipotensione refrattaria
215.000 casi/anno

3.6 Quiz

1. Quali dei seguenti criteri sono importanti per la definizione di SIRS/sepsi?
    a. Temperatura corporea
    b. Frequenza cardiaca
    c. Conta eritrocitaria
    d. Conta leucocitaria
    e. Tachipnea

2. Per considerare l'ipotesi di una sepsi...
    a. Deve essere dimostrata un'infezione
    b. Deve essere dimostrata o altamente sospettata un'infezione

3. Quale delle seguenti condizioni è vera per lo shock settico?
    a. Pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg
    b. La pressione arteriosa sistolica può essere superiore a 90 mmHg se corretta adeguatamente con vasopressori
    c. La pressione arteriosa sistolica può essere corretta con il solo reintegro di fluidi

4. Quali dei seguenti criteri sono veri per la definizione di infezione?
    a. Risposta infiammatoria alla presenza di microrganismi
    b. Presenza di microrganismi in qualche area dell'organismo
    c. Invasione del tessuto normalmente sterile da parte di microrganismi

5. Quali criteri distinguono la sepsi grave?
    a. Disfunzione di organi
    b. Temperatura corporea aumentata
    c. Anomalie di perfusione
    d. Infezione dimostrata
    e. Intervento chirurgico necessario

6. SIRS significa...
    a. Sindrome da risposta infiammatoria sistolica
    b. Sindrome da risposta infiammatoria sistemica
    c. Sindrome da risposta infiammatoria settica

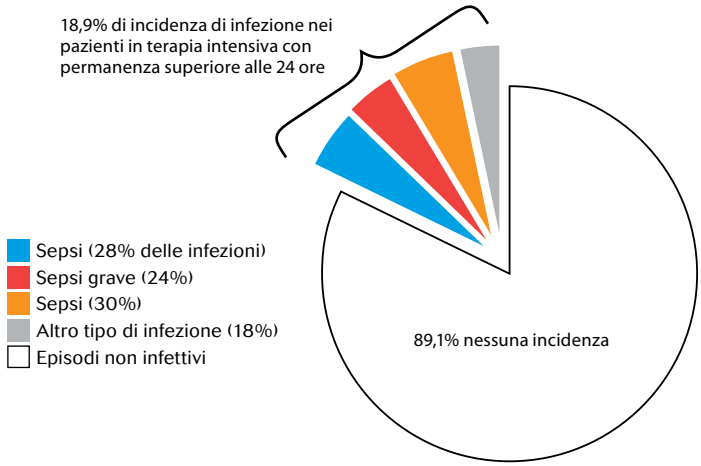
4 Epidemiologia

Come già riportato nell'introduzione, la sepsi è un importante problema sanitario. Nonostante la migliore conoscenza e i progressi del trattamento, la mortalità per sepsi grave e shock settico rimane elevata.

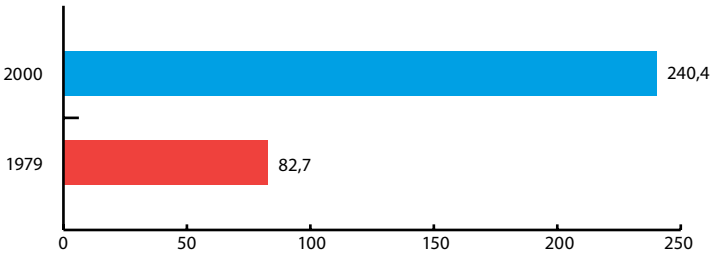
La sepsi rappresenta inoltre un grande impegno finanziario per l'assistenza sanitaria. Il ricovero ospedaliero in un'unità di terapia intensiva e il trattamento adeguato della sepsi sono costosi. Spesso la durata del ricovero ospedaliero è elevata, poiché viene prolungata dalla sepsi dovuta alle infezioni nosocomiali.

Un recente studio sull'epidemiologia delle infezioni e della sepsi nei pazienti in terapia intensiva ha evidenziato che:[3]

- il 21,1% dei pazienti presentava un'infezione al momento del ricovero nell'unità di terapia intensiva
- 18,9% dei pazienti in terapia intensiva con permanenza superiore alle 24 ore presentava un episodio di infezione



Casi di sepsi ogni 100.000 persone nella popolazione generale



L'incidenza della sepsi, la mortalità e il trattamento differiscono da Paese a Paese e fra unità di terapia intensiva. Nonostante le cifre esatte varino in modo significativo, è importante ricordare le seguenti informazioni:

- L'incidenza della sepsi è in aumento. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha analizzato i casi di sepsi nel 1979 e nel 2000 mostrando un aumento da 82,7 casi a 240,2 casi ogni 100.000 persone.[4]
- L'infezione influisce significativamente sulla mortalità in un ambiente di terapia intensiva. La mortalità dei pazienti infetti in terapia intensiva era del 53,6% rispetto al 16,9% dei pazienti non infetti.
- La migliore conoscenza e i progressi nel trattamento della sepsi hanno consentito un lento miglioramento dell'efficacia delle terapie ma la mortalità per sepsi grave e shock settico rimane elevata. Il tasso di mortalità è sceso dal 27,8% al 17,9%.[4] Tuttavia, nonostante il calo della mortalità, il numero totale di decessi in ospedale è quasi triplicato a causa dell'aumento dell'incidenza.

4.1 Quiz

1. L'incidenza della sepsi è...
    a. In aumento
    b. In calo
    c. Stabile
2. Il tasso di mortalità della sepsi è...
    a. In aumento
    b. In calo
    c. Stabile
3. Il numero totale di decessi per sepsi è...
    a. In aumento
    b. In calo
    c. Stabile

5 Fisiopatologia

5.1 Dall'infezione alla sepsi

Solitamente un'infezione è localizzata in un'area all'interno o sulla superficie del corpo. Se la cute è lesa, i microrganismi possono penetrare nei tessuti. L'infiammazione locale è la risposta del sistema immunitario per combattere i microrganismi estranei. Questo quadro viene definito infezione. Si tratta di un problema locale del sito di lesione o dell'organo infetto.

Se un'infezione locale non viene rapidamente controllata dal sistema immunitario, i microrganismi possono invadere i piccoli vasi sanguigni e il sistema linfatico. Se i microrganismi penetrano nel circolo sanguigno, possono infettare l'intero organismo e attivare una risposta infiammatoria generalizzata. La sepsi rappresenta la risposta infiammatoria dell'organismo a un batterio (o ad altri microrganismi) che non può essere controllato localmente.

I pazienti in terapia intensiva sono di solito in condizioni di salute critiche per vari motivi, pertanto il sistema immunitario spesso è soppresso. Inoltre la presenza di dispositivi intravascolari e l'esposizione a procedure invasive consente l'ingresso dei microrganismi nel circolo sanguigno. Per questo motivo la sepsi è uno dei principali problemi in terapia intensiva.[5, 6, 7]

5.2 Il sistema immunitario

L'organismo dispone di varie linee di difesa per rispondere a microrganismi quali batteri e virus. Queste linee di difesa includono leucociti, immunoglobuline, sistema del complemento e citochine.[8]

5.2.1 Leucociti

La funzione generale dei leucociti è distruggere ed eliminare i microrganismi invasori (principalmente i batteri ma anche virus e funghi) mediante fagocitosi, produzione di anticorpi e processi di immunità cellulomediata.

Il gruppo dei leucociti comprende vari tipi di cellule, tutti essenziali per un sistema immunitario sano.

- Neutrofili e monociti: si tratta di elementi fagocitici, ovvero ingeriscono i batteri e smaltiscono il materiale inerte.
- Eosinofili: sono fagocitici e rappresentano la principale risposta cellulare agli stimoli allergici con la produzione di antistamine naturali. Sono inoltre importanti nella difesa dell'uomo contro i parassiti.

- Basofili: sono coinvolti nelle reazioni allergiche mediante il rilascio di istamina e altri composti.
- Linfociti: sono coinvolti nella produzione di anticorpi, speciali proteine che inattivano gli antigeni. Un antigene è una sostanza che l'organismo vede come "estranea". Quando l'organismo rileva questa sostanza "estranea", viene stimolata la produzione di anticorpi specifici per l'antigene. Tali anticorpi sono in grado di reagire in modo specifico con l'antigene. Il complesso antigene-anticorpo risultante viene quindi smaltito dall'organismo.

5.2.2 Immunoglobuline

Le immunoglobuline (anticorpi) si trovano principalmente nel plasma. Esistono cinque classi principali di immunoglobuline, tutte prodotte dai linfociti. Tutte le forme presentano funzioni immunologiche protettive specifiche ed esclusive.

5.2.3 Sistema del complemento

Il sistema del complemento è un gruppo di oltre 30 proteine che risiede nel plasma. La cascata del complemento viene attivata come reazione a varie sostanze estranee, inclusi i batteri. L'attivazione del sistema del complemento porta al danno diretto e alla morte dei batteri e degli altri microrganismi.

Anche la terapia extracorporea determina l'attivazione del complemento. Quando il sangue è esposto a superfici artificiali, come un emofiltro, linee ematiche o altri componenti di un circuito extracorporeo, l'organismo reagisce a queste superfici come elementi "estranei". In un circuito CRRT, la membrana dell'emofiltro è la principale responsabile dell'attivazione del complemento poiché presenta la superficie più ampia di esposizione al sangue.

5.2.4 Citochine

Le citochine sono un gruppo di peptidi (piccole proteine) che inducono o regolano la proliferazione (crescita rapida) e la differenziazione di cellule specifiche nell'organismo. Alcune di essi sono mediatori del sistema immunitario con ruoli molto diversi. Sono inoltre importanti per la comunicazione fra i diversi leucociti.

Le citochine possono essere generalmente suddivise in due categorie distinte:

- Citochine pro-infiammatorie: associate a una risposta "iperimmune" del corpo ai microrganismi e responsabili di molti dei classici segni della sepsi, come febbre e manifestazioni della risposta di fase acuta. Queste citochine predominano normalmente nella fase iniziale della sepsi.

- Citochine antinfiammatorie: associate a una risposta “ipoimmune” che normalmente si verifica in una fase successiva della sepsi. In questo periodo le difese naturali dell’organismo sono relativamente compromesse. Pertanto i pazienti in questa fase sono a rischio di infezioni aggiuntive (“secondarie”).

Inoltre l’effetto clinico complessivo del processo settico è il risultato dell’equilibrio fra questi diversi tipi di citochine. Le più importanti citochine coinvolte nella sepsi sono elencate di seguito, unitamente ai loro effetti:

- IL-1β (PM 17 kD): una citochina proinfiammatoria che stimola il rilascio di altre citochine e mediatori dell’infiammazione.
- IL-6β (PM 28 kD): un’interleuchina che agisce sia come citochina proinfiammatoria che antinfiammatoria. IL-6 è uno dei mediatori più importanti della febbre e della risposta di fase acuta.
- IL-10β (PM 18 kD): una citochina antinfiammatoria che sopprime il rilascio del fattore di necrosi tumorale (TNF) e di altre citochine proinfiammatorie.
- TNF-α (PM 52 kD): agisce sui vasi sanguigni rendendoli più permeabili e consentendo quindi ai leucociti di accedere al sito dell’infezione nei tessuti. Nonostante questo tipo di risposta infiammatoria localizzata sia positiva a livello del tessuto locale, un rilascio più generalizzato di questa citochina nel circolo sanguigno può determinare ipotensione, shock settico e il decesso. Il TNF inoltre attiva il complemento e induce il rilascio di altre citochine.

5.3 La reazione settica

5.3.1 Fattori che attivano la reazione settica

Il sistema immunitario rileva i seguenti fattori e reagisce con il rilascio di mediatori, specialmente citochine, che attivano la reazione immunitaria. Se queste tossine riescono ad accedere al sangue, la reazione può non essere limitata al tessuto locale ma diventare più sistemica (generalizzata). Quindi può avere inizio una reazione settica.

- Endotossina: una proteina dei batteri Gram-negativi, la causa più comune della sepsi batterica. Esempi di batteri Gram-negativi sono E. coli e Pseudomonas. L’endotossina è un potente stimolatore del sistema immunitario. Una minima concentrazione di endotossina nel sangue può portare rapidamente a un quadro clinico di sepsi.

- Peptidoglicano: un componente della parete cellulare dei batteri Grampositivi che stimola le risposte infiammatorie. Alcuni batteri Gram-positivi sono gli stafilococchi (staf.), gli streptococchi (strep.) e gli enterococchi. Il peptidoglicano è un potente induttore della citochina proinfiammatoria TNF-α.
- Esotossina: una proteina secreta da diversi tipi di microrganismi, inclusi batteri e funghi. L'esotossina può distruggere le cellule o interferire con il normale metabolismo cellulare. Sia i batteri Gram-negativi che quelli Gram-positivi possono produrre esotossina. Si tratta di composti altamente potenti che possono avere numerosi effetti clinici negativi.

Questi mediatori contribuiscono agli effetti clinici avversi della sepsi, inclusi ipotensione, disfunzioni della coagulazione e degli organi.

5.3.2 Coagulazione

Recentemente molti studi hanno evidenziato l'importanza della coagulazione intravascolare come fattore che contribuisce allo sviluppo delle disfunzioni di organi nella sepsi. La reazione infiammatoria settica determina l'attivazione delle cellule endoteliali (che rivestono i vasi sanguigni) per il rilascio di sostanze che favoriscono la coagulazione all'interno dei vasi sanguigni. Questo può portare alla formazione di piccoli coaguli ("microtrombi"), che ostruiscono il flusso sanguigno e danneggiano tessuti o organi che dipendono dal flusso sanguigno di questi vasi.

5.3.3 Sistema del complemento

Il mediatore di infiammazione più potente generato dall'attivazione del sistema del complemento è il fattore C5a. Questo composto proteico attrae i leucociti al sito di infiammazione e ne favorisce l'attivazione. Tuttavia, in una reazione settica generalizzata che coinvolge il circolo sanguigno sistemico, questi leucociti attivati rilasciano sostanze dannose per i vasi sanguigni, che li rendono più permeabili consentendo quindi al plasma di fuoriuscire dallo spazio vascolare nei tessuti. Questa viene definita "sindrome da perdita capillare" e l'edema del tessuto che provoca è una caratteristica della sepsi.

5.3.4 Leucociti

Durante la reazione infiammatoria settica, i leucociti ed altre cellule infiammatorie vengono attivate e attratte dalle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni. Oltre a rilasciare sostanze che aumentano la permeabilità vascolare, queste cellule infiammatorie possono fuoriuscire dai vasi nel tessuto e provocare danni.

5.4 Effetti sui sistemi di organi

Sistema di organi	Effetti
Sistema vascolare (cellule endoteliali)	• Aumento della permeabilità dei piccoli vasi sanguigni che determina una perdita di proteine del plasma e la fuoriuscita di fluido nel tessuto intorno ai vasi sanguigni • Il danno alle cellule endoteliali favorisce la formazione di microtrombi nei piccoli vasi, riducendo quindi il flusso di sangue ai tessuti o agli organi • Coagulopatia da consumo: i fattori di coagulazione vengono consumati dai microtrombi con conseguente riduzione della concentrazione ematica di tali fattori • La diminuzione delle piastrine (trombocitopenia) e di altri fattori di coagulazione che causa sia una tendenza all'emorragia che alla coagulazione • Perdita di "tono" vascolare che rende i vasi "ipotonici" e provoca vasodilatazione
Heart	• Aumento della frequenza cardiaca (iniziale) • Aumento della gettata cardiaca (iniziale) • Riduzione della contrattilità delle cellule miocardiche
Kidneys	• Flusso sanguigno ridotto e microtrombi che portano ad AKI
Lungs	• Aumento della permeabilità vascolare e microtrombi possono portare a lesioni acute ai polmoni (ALI, Acute Lung Injury)
Brain	• Modifiche della perfusione possono determinare uno stato mentale alterato. L'interleuchina 6 può indurre la febbre
Liver	• Rilascio di proteine infiammatorie dal fegato, incluse proteina C-reattiva, fibrinogeno e altre proteine della fase acuta • Insufficienza epatica
Intestines	• Tono muscolare ridotto del tratto GI e perfusione limitata possono causare un danno ischemico • Migrazione dei batteri dall'intestino al sangue (traslocazione)

La reazione settica

Origine:
- Endotossine
- Peptidoglicani
- Esotossine

Attivazione delle cellule endoteliali

Attivazione del sistema del complemento (C5a)

Coagulazione

Attivazione dei leucociti

Pareti del vaso sanguigno danneggiate

Aumento della permeabilità "Sindrome da perdita capillare"

Formazione di microtrombi. Coagulopatia da consumo

Rilascio di cellule infiammatorie

Rilascio di proteine infiammatorie dal fegato

Emorragia

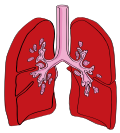
Ostruzione del flusso sanguigno

Edema del tessuto

Danno a tessuto/organo

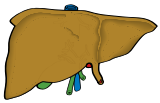
Vascolare
Perdita di tono, ipotensione

Cervello
Stato mentale alterato

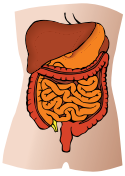


Polmoni
Lesione polmonare acuta

Cardiaco
Riduzione della contrattilità del miocardio



Fegato
Insufficienza epatica



GI
Tono GI ridotto, danno ischemico, "traslocazione"

Reni
Danno enale acuto

5.5 Quiz

1. Quale dei seguenti può attivare una reazione settica?
    a. TNF-α
    b. Peptidoglicani
    c. IL-6
    d. Endotossine
    e. Esotossine

2. Quali delle seguenti sono parti del sistema immunitario?
    a. Linfociti
    b. Eritrociti
    c. Immunoglobuline
    d. Esotossine
    e. Endotossine
    f. Citochine

3. Quali dei seguenti sono effetti correlati alla sepsi sui sistemi di organi?
    a. Miocardio: Riduzione della contrattilità del miocardio
    b. Reni: Elevata perfusione che porta a una migliore produzione di urina
    c. Polmoni: Ridotto consumo di ossigeno che porta alla bradipnea
    d. Cervello: Modifiche della perfusione che possono determinare uno stato mentale alterato
    e. Cellule muscolari vascolari: Regolazione migliorata che porta a una pressione arteriosa stabile
    f. Intestino: Ipotonia e circolazione ridotta che possono portare a un danno ischemico

4. Quali delle seguenti affermazioni sono vere?
    a. I mediatori vengono rilasciati dai leucociti e dalle cellule endoteliali
    b. Le citochine vengono rilasciate dai microrganismi
    c. La bradichinina porta a vasodilatazione e perdita di plasma
    d. Le immunoglobuline G sono associate alle reazioni allergiche
    e. TNF significa Tubular Necrosis Factor, fattore di necrosi tubulare
    f. IL significa interleuchina

6 Sintomi e diagnosi

6.1 Sintomi clinici precoci

Come riportato in precedenza, vasodilatazione e ipovolemia sono sintomi caratteristici della sepsi. Per compensare questi processi fisiopatologici, frequenza e gettata cardiaca aumentano.

I segni precoci, spesso dovuti a una perfusione inadeguata degli organi, possono essere minimi ma è importante riconoscerli. Questi segni clinici includono: ipertermia (febbre) o ipotermia, stato mentale alterato, tachipnea (aumento della frequenza respiratoria) e ridotta produzione di urina.

6.2 Sintomi clinici

Dopo questa fase iniziale, possono presentarsi i seguenti sintomi di sepsi conclamata: shock, insufficienza cardiaca, necrosi dei tessuti, infiammazione ai polmoni (sindrome da sofferenza respiratoria acuta, ARDS), insufficienza epatica (che si manifesta come itterizia), emorragia e danno renale acuto (AKI).

6.3 Diagnostica di laboratorio

Sfortunatamente non esistono indicatori assoluti per il rilevamento precoce della sepsi. Pertanto la diagnosi precoce deve essere effettuata in base ai sintomi clinici. Gli esami diagnostici di laboratorio e i possibili risultati includono:

- Colture per individuare microrganismi dannosi
- Conta leucocitaria – aumento o diminuzione
- Conta piastrinica – trombocitopenia
- Livello di fosfato – ipofosfatemia
- Glicemia – iperglicemia
- Concentrazione di bicarbonato nel siero – acidosi metabolica (lattica) dovuta ad anomalie del metabolismo cellulare
- $PaCO_2$ – alcalosi respiratoria (condizione in cui la concentrazione di anidride carbonica nel sangue è troppo bassa a causa dell'aumento della frequenza respiratoria)
- Prodotti di degradazione della fibrina – aumentati (a seguito della "coagulopatia da consumo")
- Fibrinogeno – può essere ridotto (sempre a causa della "coagulopatia da consumo")

6.4 Altra diagnostica

Altri tipi di diagnostica possono includere radiografia, ultrasonografia (ecografia) e tomografia computerizzata, principalmente per identificare la potenziale sorgente di infezione.

6.5 Quiz

1. Quali sono i sintomi precoci ma importanti della sepsi?
    a. Aumento della frequenza cardiaca
    b. Tachipnea
    c. Necrosi del tessuto
    d. Stato mentale alterato
    e. Ipotonia

2. Quale delle seguenti affermazioni è vera?
    a. È necessario procedere a colture microbiologiche
    b. Può essere necessario utilizzare la tomografia computerizzata per individuare la sorgente di infezione
    c. Può essere necessario utilizzare l'ultrasonografia per individuare l'alcalosi respiratoria
    d. Il fibrinogeno può essere ridotto nella sepsi
    e. L'ipoglicemia è un sintomo della sepsi

3. Elencare 4 sintomi della sepsi grave che possono presentarsi dopo la fase iniziale della sepsi:
    a.
    b.
    c.
    d.

7 Trattamento

Per molto tempo non sono stati ottenuti reali miglioramenti nella terapia della sepsi. Numerose sostanze antinfiammatorie dirette contro specifici mediatori dell'infiammazione e varie terapie sono state testate senza ottenere risultati positivi. L'insuccesso di questi studi clinici ha dimostrato la complessità della sepsi. Inoltre questi studi hanno evidenziato che non esiste un singolo mediatore dell'infiammazione responsabile della sindrome ma un gruppo di mediatori che agiscono insieme.

I recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia della sepsi hanno consentito miglioramenti significativi della terapia. Un inizio precoce del trattamento si è dimostrato vantaggioso considerando il fatto che spesso risulta difficile ottenere una diagnosi precoce. L'esito migliore si ottiene applicando il trattamento appropriato al momento giusto.[9,10]

7.1 Controllo dell'infezione

Il controllo precoce dell'infezione è critico poiché l'infezione è la causa principale della reazione settica. Di seguito sono riportati i comuni mezzi di controllo dell'infezione.

7.1.1 Antibiotici

Prima di iniziare un trattamento con antibiotici è necessario effettuare colture, incluse almeno due emocolture e una da altre possibili sorgenti di infezione, quali urina o espettorato. Inoltre occorre effettuare colture da dispositivi di accesso vascolare in posizione da più di 48 ore. La terapia antibiotica può essere regolata in base agli organismi specifici riscontrati nelle colture. In circa il 20% dei pazienti con sepsi le colture non evidenziano risultati positivi. Nonostante questo il processo di coltura non deve ritardare l'inizio del trattamento antibiotico.

La somministrazione di antibiotici per via endovenosa deve avvenire prima possibile e sempre entro la prima ora dalla diagnosi di sepsi grave o shock settico. Gli antibiotici (uno o più) devono essere ad ampio spettro. Gli antibiotici dovrebbero essere selezionati in base alla loro attività contro i microrganismi sospetti e dovrebbe presentare una buona penetrazione nel tessuto di origine presunto.

Gli antibiotici dovrebbero essere rivalutati continuamente per ottimizzare l'efficacia, evitare la tossicità e prevenire la resistenza.

7.1.2 Chirurgico

Una possibile infezione locale dovrebbe essere identificata come sorgente della sepsi. Questo richiede un esame fisico e possono essere necessarie indagini con

tecniche a ultrasuoni o altre tecniche di imaging. Se viene identificata una potenziale sorgente (ad es. colangiti, ascesso, empiema, fascite necrotizzante), dovrebbe essere controllata se possibile tramite drenaggio o sbrigliamento. È necessario rimuovere un dispositivo di accesso intravascolare o un catetere urinario se risulta infetto.

7.2 Emodinamica

7.2.1 Terapia fluidi

I pazienti con sepsi grave normalmente presentano un volume intravascolare ridotto causato da vasodilatazione e perdite capillari. Questi pazienti richiedono un reintegro di fluidi.

Esistono due tipi di soluzioni di base:

- I cristalloidi, soluzioni elettrolitiche quali soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) o soluzioni Ringer lattato. Queste soluzioni sono relativamente poco costose e ampiamente disponibili.
- Le soluzioni colloidali, che possono contenere composti presenti in natura (albumina) o artificiali (gelatina, amidi idrossietilati, destrani). Queste soluzioni restano più a lungo nel sangue circolante rispetto ai cristalloidi e, per uno specifico grado di miglioramento emodinamico, possono richiedere un volume inferiore rispetto a quello dei cristalloidi.

Due ampi studi clinici hanno comunque evidenziato che i due tipi di soluzioni per il reintegro di fluidi sono equivalenti dal punto di vista clinico. È stato ipotizzato che alcuni tipi di soluzioni colloidali aumentino il rischio di danno renale acuto (AKI). Il tipo ideale di soluzione per il reintegro di fluidi è ancora oggetto di discussione.

Una pressione venosa centrale di 8-12 mmHg in pazienti con ventilazione meccanica rappresenta normalmente il target per il reintegro di fluidi. Il reintegro di fluidi precoce ed aggressivo apporta spesso benefici[11]. Il reintegro di fluidi deve proseguire finché i parametri emodinamici non migliorano. Tuttavia i pazienti devono essere monitorati attentamente per prevenire l'edema polmonare.

7.2.2 Emoderivati

Eritrociti

Dopo il reintegro di fluidi iniziale, il livello target di emoglobina è 7,0-9,0 g/dl. Questo livello deve essere analizzato con attenzione in base alle situazioni cliniche. Ad esempio, può essere superiore in presenza di ischemia miocardica o acidosi lattica.

Plasma fresco congelato

Il plasma fresco congelato non deve essere utilizzato per correggere anomalie di coagulazione risultanti dalle analisi di laboratorio. Deve essere preso

in considerazione solo se esiste un problema di emorragie o se è pianificata una procedura invasiva.

Piastrine

Le piastrine dovrebbero essere somministrate se la conta è inferiore a 5000 per mm^3 o se la conta è 5000-30.000 per mm^3 di sangue ed esiste un problema di emorragie. Conte superiori sono necessarie per interventi chirurgici e procedure invasive.

7.2.3 Vasopressori

I vasopressori, medicinali a supporto della pressione arteriosa, dovrebbero essere somministrati se il solo reintegro di fluidi non è sufficiente a mantenere la pressione arteriosa richiesta e/o a ripristinare la perfusione di organi e tessuti. Si consiglia una pressione arteriosa media di almeno 65 mmHg o superiore, in base alle comorbidità preesistenti quali l'ipertensione grave. La pressione arteriosa media dovrebbe essere monitorata con un catetere arterioso, se disponibile.[10]

Non esiste un vasopressore chiaramente migliore degli altri. Si consiglia di iniziare con noradrenalina o dopamina, nonostante quest'ultima non sia più consigliata nelle recenti opinioni degli esperti. Se la risposta alla noradrenalina o alla dopamina è insufficiente, considerare l'uso dell'adrenalina.

7.2.4 Terapia inotropica

In presenza di pressioni elevate di riempimento del cuore e di una gettata cardiaca bassa si consiglia l'uso di una terapia inotropica come la dobutamina. Questa terapia è intesa per migliorare la gettata cardiaca, la perfusione e l'ossigenazione dei tessuti. Gli studi condotti non hanno dimostrato un vantaggio per l'aumento dell'indice cardiaco a valori superiori al normale con la dobutamina.[10]

7.2.5 Terapia precoce orientata al risultato

Un importante studio ha dimostrato che un protocollo di trattamento per un reintegro di fluidi orientato al risultato avviato in Pronto Soccorso non appena veniva riconosciuta l'ipoperfusione riduceva il tasso di mortalità in pazienti con sepsi grave o shock settico.[11] Il protocollo include i seguenti obiettivi per le prime sei ore di reintegro di fluidi:

1. Pressione venosa centrale 8-12 mmHg.
2. Pressione arteriosa media >= 65 mmHg e < 90 mmHg.
3. Produzione di urina >= 0,5 ml/kg/ora.
4. Saturazione d'ossigeno centrale venosa >= 70% o saturazione d'ossigeno venosa mista >= 65%.

Per ottenere questi obiettivi è stato utilizzato il protocollo illustrato di seguito:

1. Aumento del livello di ossigeno nel sangue con ossigeno supplementare o ventilazione meccanica, seguito da cateterismo arterioso e venoso centrale e sedazione se intubato.
2. Somministrazione di colloidi e cristalloidi per ottenere una pressione venosa centrale di 8-12 mmHg.
3. Utilizzo di soluzioni vasoattive per ottenere una pressione arteriosa fra 65 e 90 mmHg.
4. Se non è possibile raggiungere almeno un'ossigenazione venosa centrale ($ScvO_2$) del 70% con le procedure sopraindicate, effettuare una trasfusione di eritrociti per ottenere un ematocrito del 30%.
5. Se $ScvO_2$ è ancora inferiore al 70% con un ematocrito di almeno il 30% nella procedura sopradescritta, utilizzare agenti inotropici.

Questa strategia tenta di ottenere un equilibrio fra il consumo e la fornitura di ossigeno nelle fasi precoci della sepsi. In base ai risultati dello studio, ci si attende un miglioramento significativo dell'esito per il paziente. Lo studio conferma che il tempo è importante nel trattamento della sepsi.[10,11]

7.3 Terapia antinfiammatoria[10]

7.3.1 Corticosteroidi

I corticosteroidi, come sostanze antinfiammatorie, sono da tempo utilizzati nel trattamento della sepsi. Sfortunatamente i corticosteroidi ad alte dosi non migliorano la sopravvivenza dei pazienti. Più di recente sono state valutate basse dosi di questi farmaci per il trattamento della cosiddetta insufficienza surrenale relativa. Basse dosi di idrocortisone si sono dimostrate in grado di fare regredire lo shock e ridurre il tasso di mortalità in pazienti con shock settico non reattivo ai vasopressori.

Non è ancora chiaro quali tipi di pazienti debbano ricevere corticosteroidi a basse dosi. Alcuni esperti suggeriscono di somministrare basse dosi di corticosteroidi solo a pazienti con shock settico non reattivo ai vasopressori e al reintegro di fluidi. Altri indicano che dovrebbero essere somministrati solo ai pazienti non reattivi al test di stimolazione dell'ACTH (ormone adrenocorticotropo). Un test di stimolazione dell'ACTH dovrebbe aumentare il livello ematico del cortisolo. Se questo non avviene si sospetta un'insufficienza surrenale.

Non appena i parametri emodinamici migliorano significativamente, ai pazienti dovrebbe essere ridotto progressivamente l'idrocortisone per evitare effetti collaterali negativi.

7.3.2 Proteina C attivata ricombinante umana

La proteina C naturale svolge un ruolo importante nella coagulazione. Blocca la formazione della trombina, aumenta la fibrinolisi (eliminazione dei coaguli di fibrina nei vasi sanguigni) e presenta effetti antinfiammatori.[12] I livelli di proteina C nella sepsi sono spesso notevolmente ridotti, il che giustifica l'utilizzo della proteina C attivata ricombinante umana (rhAPC) in questo quadro clinico.

La proteina C attivata ricombinante umana (rhAPC) è un farmaco relativamente nuovo. Lo studio clinico iniziale (PROWESS), in cui pazienti con una patologia estremamente critica e punteggi APACHE II elevati sono stati trattati con rhAPC, ha mostrato una riduzione della mortalità rispetto a quella nei pazienti trattati con placebo.

Nonostante sia possibile oggi somministrare rhAPC, prevalgono alcuni aspetti:

- rhAPC è un anticoagulante e non deve essere utilizzata in pazienti con elevato rischio di emorragia o emorragie attive
- La terapia ha un costo elevato
- Studi successivi non hanno evidenziato benefici significativi per pazienti in condizioni meno critiche

Al momento rhAPC viene utilizzata solo in pazienti con sepsi ad alto rischio di decesso e in assenza di controindicazioni assolute. Ulteriori studi consentiranno di individuare altri pazienti che potrebbero trarre vantaggio dall'uso di questo farmaco.

7.4 Quiz

1. I corticosteroidi nel trattamento della sepsi...
    a. Non vengono mai utilizzati
    b. Sono un concetto estremamente nuovo
    c. Sono consigliati come idrocortisone a basse dosi
2. Gli antibiotici nel trattamento della sepsi...
    a. Svolgono un ruolo importante
    b. Devono essere somministrati solo se viene dimostrata un'infezione
3. Il reintegro di fluidi...
    a. È raramente necessario
    b. Deve seguire un protocollo di trattamento
    c. Deve essere evitato con il supporto dei vasopressori
4. Il trattamento chirurgico...
    a. Può essere necessario per controllare la sorgente di infezione
    b. Può essere necessario per trattare l'insufficienza cardiaca
5. I vasopressori possono essere necessari per...
    a. Controllare l'infezione
    b. Ridurre la pressione arteriosa sistolica superiore a 130 mmHg
    c. Aumentare la pressione arteriosa sistolica ad almeno 65 mmHg

8 Terapia di supporto

8.1 Ventilazione meccanica

Poiché i pazienti con sepsi spesso sviluppano lesioni polmonari acute (ALI) o sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS), la ventilazione meccanica è indispensabile ma deve essere sempre adattata con attenzione al singolo paziente.[10] È necessario applicare strategie di protezione polmonare.

In generale, se sono presenti ALI/ARDS, il volume corrente (volume del "respiro" somministrato dal ventilatore) deve essere di 6 ml/kg in base al peso corporeo presunto. La pressione di plateau non deve essere superiore a 30 cm H_2O.

Se necessario, è possibile consentire un aumento della pressione ematica dell'anidride carbonica (ipercapnea permissiva) per ridurre al minimo le pressioni. La pressione positiva al termine dell'espirazione deve essere sufficientemente alta da impedire il collasso del polmone al termine dell'espirazione.

Se non sono presenti controindicazioni, la testata del letto dovrebbe essere sollevata a 20-45° per evitare l'aspirazione del contenuto dello stomaco che può portare allo sviluppo di una polmonite associata al ventilatore. La posizione prona può essere considerata nei pazienti con ARDS che necessitano di livelli di ossigeno potenzialmente pericolosi.

8.2 Sedazione

Nei pazienti con ventilazione meccanica sono consigliati specifici protocolli di sedazione. La sedazione deve essere interrotta o ridotta quotidianamente per risvegliare il paziente e regolare nuovi requisiti di sedazione se necessario. Questa procedura può ridurre la durata della ventilazione meccanica.

8.3 Controllo della glicemia

Nei pazienti con sepsi e iperglicemia si consiglia la somministrazione endovenosa di insulina per mantenere la glicemia inferiore a 150 mg/dl (8 mmol/l). Se viene somministrata insulina per via endovenosa il paziente deve ricevere anche alimenti/fluidi che contengono glucosio. La glicemia deve essere monitorata attentamente finché non si stabilizza.

8.4 Profilassi della trombosi venosa profonda

La profilassi della trombosi venosa profonda (DVT) deve essere effettuata con basse dosi di eparina non frazionata o a basso peso molecolare, in assenza di controindicazioni. In alternativa la profilassi può essere effettuata con calze

a compressione graduata o dispositivi di compressione intermittente, in assenza di controindicazioni. I pazienti ad alto rischio (ad esempio anamnesi di DVT, traumi) possono beneficiare di una combinazione di entrambi gli approcci.

8.5 Profilassi dell'ulcera da stress

La profilassi dell'ulcera da stress con farmaci che bloccano la produzione di acido dello stomaco è consigliata per prevenire l'emorragia nel tratto gastrointestinale superiore. Tuttavia è importante notare che questi farmaci aumentano il pH dello stomaco e possono contribuire alla polmonite associata al ventilatore a seguito dell'aspirazione di fluido gastrico contaminato.

8.6 Quiz

1. Quale delle seguenti affermazioni sulla ventilazione meccanica è vera?
    a. L'ipercapnea deve essere evitata, indipendentemente dalla pressione di plateau
    b. La testata del letto deve essere sollevata per ridurre il rischio di microaspirazione
    c. La pressione di plateau non deve essere superiore a 30 cm H_2O
    d. Il volume corrente deve essere 12 ml/kg di peso corporeo presunto

2. Quale delle seguenti affermazioni sul controllo della glicemia è vera?
    a. La glicemia deve essere monitorata
    b. L'iperglicemia non deve essere trattata
    c. La glicemia deve essere inferiore a 105 mg/dl (8 mmol/l)

3. Quale delle seguenti affermazioni è vera?
    a. L'aumento del pH gastrico può ridurre il rischio di polmonite associata al ventilatore.
    b. È consigliata la profilassi dell'ulcera da stress con farmaci che bloccano i recettori H2 o inibitori della pompa protonica
    c. La profilassi della trombosi venosa profonda non è consigliata
    d. Nei pazienti con ventilazione meccanica sono consigliati protocolli di sedazione

9 CRRT e sepsi

9.1 Danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury)

Nonostante la terapia sostitutiva renale nel danno renale acuto (AKI) da sepsi sia una terapia consolidata, i dettagli di tale terapia sono ancora in discussione. Non esiste un'evidenza chiara che la terapia sostitutiva renale continua (CRRT) sia superiore ad altre modalità. Tuttavia, in un tipico quadro di terapia intensiva, la CRRT è disponibile e gestibile in modo più semplice rispetto ad altre modalità. Inoltre il recente studio ATN condotto in America ha escluso l'utilizzo dell'emodialisi intermittente per i pazienti in condizioni critiche (punteggio SOFA cardiovascolare 3 o 4) e quasi tutti i pazienti in questa categoria sono stati trattati con CRRT.[13]

Il gruppo Acute Dialysis Qualitiy Initiative (ADQI) ha introdotto uno schema di classificazione noto come criterio RIFLE. RIFLE definisce tre livelli di gravità per AKI: rischio (classe R), lesione (classe I) e insufficienza (classe F), nonché due classi di esito (perdita e patologia renale in stadio terminale) (vedere la tabella seguente).[14]

	Criterio GFR*	Criterio di produzione di urina	
Rischio	SCreat aumentato x 1,5 o riduzione GFR > 25%	Produzione urina < 0,5 ml/kg/h x 6 ore	**Alta sensibilità**
Lesione	SCreat aumentato x 2 o riduzione GFR > 50%	Produzione urina < 0,5 ml/kg/h x 12 ore	
Insufficienza	SCreat aumentato x 3 riduzione GFR 75% o SCreat ≥ 4 mg/dl Aumento acuto ≥ 0,5 mg/dl	Produzione urina < 0,3 ml/kg/h x 24 ore o anuria x 12 ore Oliguria	**Alta specificità**
Perdita	Insufficienza renale acuta (ARF) persistente** = perdita completa della funzione renale > 4 settimane		
Patologia renale terminale	Patologia renale in stadio terminale (> 3 mesi)		

Criterio RIFLE: definisce tre livelli di gravità per AKI[14]

Questi criteri non possono essere utilizzati per descrivere quando deve essere iniziata la terapia sostitutiva renale, poiché nessuno studio ha ancora valutato questi criteri per tale applicazione. Non c'è un accordo su quando debba essere iniziata la terapia sostitutiva renale nella sepsi.

La 3° International Consensus Conference di ADQI ha prodotto la seguente dichiarazione durante il gruppo di lavoro 1 "Emofiltrazione ed emoperfusione nella sepsi e nello shock settico": "Si concorda sul fatto che i pazienti con sepsi e ARF debbano essere trattati in modo diverso. Si concorda sul fatto che, negli adulti, CVVH (emofiltrazione continua veno-venosa) debba essere considerata preferibile rispetto alla dialisi peritoneale (PD) in pazienti con ARF e SIRS/sepsi (Grado C) e che CVVH già a 20 ml/kg/h sia probabilmente superiore a PD in ARF in presenza di sepsi. Si concorda sul fatto che CVVH possa essere fisiologicamente superiore a IHD nella sepsi con ARF in presenza di instabilità emodinamica".[15]

9.2 Rimozione dei mediatori da parte di CRRT

9.2.1 Adsorbimento di proteine a basso peso molecolare* (letteratura ed esperimenti):[16, 17, 18, 19]

Le proteine a basso peso molecolare possono essere adsorbite su materiali artificiali e presentano una particolare affinità per superfici con gruppi a carica negativa. La membrana AN 69® è nota per la sua elevata carica negativa mentre la maggior parte delle altre membrane utilizzate in clinica presentano superfici a carica praticamente neutra. Un'elevata elettronegatività di superficie è caratterizzata da un potenziale di streaming < -20 µV/mmHg, mentre una superficie a carica "neutra" presenta un potenziale di streaming > -5 µV/mmHg.

Grazie alla sua particolare composizione (presenza di gruppi sulfonici) e microstruttura (gel omogeneo), la membrana AN 69 è caratterizzata da capacità di adsorbimento uniche per un gran numero di proteine a basso peso molecolare, come le anafilatossine del complemento (C3a e C5a), le citochine pro e antinfiammatorie (TNFa, Il1ra, Il1b, Il8…) e il fattore D.

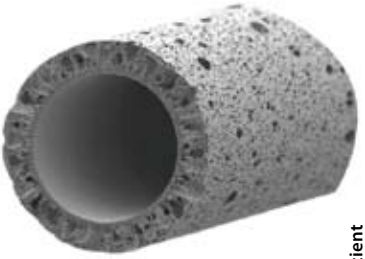
L'effetto della rimozione delle citochine per adsorbimento è stato studiato nello shock settico umano da Haase, Bellomo et al. nel 2007.[20] Hanno confrontato gli effetti emodinamici e biologici della CVVH ad alto adsorbimento con quelli della CVVH standard nello shock settico. L'emofiltrazione ad alto adsorbimento è stata associata a una superiore riduzione della dose di noradrenalina e alla riduzione della concentrazione plasmatica di IL-6, IL-10 e IL-18. Pertanto la CVVH ad alto adsorbimento sembra più efficace della CVVH standard nel ridurre le richieste di noradrenalina e la concentrazione plasmatica delle citochine nei pazienti con shock settico.

* Le "proteine a basso peso molecolare" rientrano nella gamma delle "molecole a peso molecolare intermedio": 10-50 kDa

9.2.2 Membrane per la rimozione di molecole grandi

Con un emofiltro standard, la rimozione delle citochine per filtrazione o diffusione è limitata dalle dimensioni dei pori della membrana. Le citochine hanno un peso molecolare di circa 5-50 kDalton. Le membrane per emofiltrazione tradizionali non consentono il passaggio efficiente di queste molecole. Pertanto è stato sviluppato e testato un emofiltro con un punto di cut-off più elevato di peso molecolare (emofiltro HCO™) per la rimozione di tali molecole (vedere lo schema di seguito). Il punto di cut-off di una membrana è il peso molecolare oltre il quale è possibile rimuovere solo il 10% o meno dei soluti.

Membrana permeabile ad alto cut-off



L'emofiltro HCO presenta pori da due a tre volte più grandi di quelli degli emofiltri tradizionali a flusso elevato. La membrana ha un punto di cut-off di circa 60 kDalton e studi hanno dimostrato una rimozione sicura ed efficace delle citochine.[21]

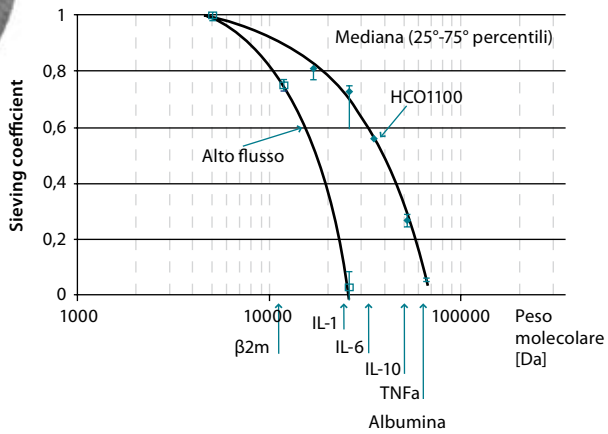


Figura 1: Coefficienti di Sieving ex vivo per citochine e albumina.

Questo emofiltro non rimuove solo le citochine ma anche altre molecole di grandi dimensioni, vicine a quelle dell'albumina. Pertanto è necessario un attento monitoraggio per evitare una perdita eccessiva di nutrienti e altre molecole essenziali. L'effetto di questo filtro sull'esito clinico dei pazienti con sepsi, in presenza o meno di AKI viene valutato in studi clinici.

9.2.3 Emofiltrazione a volumi elevati

Una velocità di emofiltrazione standard di 35 ml/kg/ora è stata utilizzata con esito positivo per il trattamento di AKI.[22] Tuttavia questo trattamento non altera i livelli plasmatici dei mediatori dell'infiammazione, suggerendo che la capacità di eliminare queste molecole non è ottimale.[23] Questo aspetto è stato evidenziato in uno studio che non è riuscito a dimostrare miglioramenti nella disfunzione dell'organo e nella sopravvivenza.[24] Velocità superiori di emofiltrazione (fino a 120 ml/kg all'ora) si sono dimostrate in grado di migliorare la funzione cardiaca e i parametri emodinamici in diversi modelli animali della sepsi.[25, 26] L'emofiltrazione a volumi elevati (HVHF) è stata quindi adattata e applicata ai pazienti con sepsi, mostrando un miglioramento dei parametri emodinamici e una riduzione dell'esigenza di vasopressori[27, 28]. Inoltre HVHF ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti ricoverati in seguito ad arresto cardiaco.[29]

Il principale beneficio descritto con l'emofiltrazione a volumi elevati è un miglioramento dell'emodinamica (con una riduzione della necessità di catecolamine). Questo miglioramento sembra dovuto alla rimozione di una rete di proteine a peso molecolare intermedio specifiche della patologia.

Al momento l'approccio HVHF si basa su tre teorie e concetti guida:

- Ipotesi della concentrazione picco (Ronco e Bellomo) – rimozione di mediatori e citochine dal sangue in modo rapido nella fase pro-infiammatoria della sepsi.[30]
- Ipotesi della soglia di modulazione (concetto Honoré) – blocco della cascata di mediatori e pro-mediatori mediante la rimozione rapida e precoce per raggiungere un punto soglia al quale non sono più possibili ulteriori danni ai tessuti. L'effetto si ottiene senza forti riduzioni del livello di citochine nel plasma. D'altra parte il livello di citochine o mediatori dovrebbe calare a livello del tessuto, dove provoca danni.[30]
- Ipotesi di fornitura di mediatori (concetto Alexander) – l'elevata captazione di fluidi in ingresso è in grado di aumentare il flusso linfatico di 20-40 volte, specie per il flusso linfatico di mediatori e citochine.[30]

Il volume di scambio è potenzialmente importante non solo per la rimozione dei mediatori ma anche per la dislocazione dei mediatori nell'organismo.[30]

I clinici dovrebbero conoscere le nuove indicazioni riguardo il razionale per la rimozione extracorporea nello shock settico grave allo scopo di selezionare la migliore opzione per il trattamento adiuvante. Nonostante gli approcci descritti sopra siano promettenti, sono necessari ulteriori studi per confermare il beneficio clinico di queste terapie.[30]

Uno degli studi correnti relativo alla sepsi è lo studio IVOIRE:

Lo studio IVOIRE (hIgh VOlume in Intensive Care) è uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico che confronta due trattamenti in pazienti con

shock settico e danno renale acuto ricoverati in terapia intensiva. Un gruppo viene trattato con emofiltrazione a volume elevato precoce (70 ml/kg/ora) l'altro gruppo con emofiltrazione a volume standard (35 ml/kg/ora). Il principale risultato dello studio sarà basato sulla mortalità a un mese. Il completamento dello studio è previsto a dicembre 2008.[31]

9.3 Nuovi sviluppi: biomarcatori AKI per inizio precoce

I biomarcatori normalmente utilizzati per la diagnosi di AKI sono la creatinina sierica, l'urea nel sangue e i test sull'urina. Tuttavia questi marcatori presentano limitazioni e riflettono solo una funzione alterata non una vera e propria lesione renale. Ad esempio, la creatinina sierica non mostra aumenti significativi finché non viene perso quasi il 50% della funzione renale. Anche produzione e rilascio della creatinina sono altamente variabili. Il ritardo significativo nel rilevamento dei biomarcatori correntemente utilizzati rispetto al momento dell'effettivo danno renale può fare perdere l'opportunità di una terapia precoce.

Un biomarcatore ideale dovrebbe:[32, 33]

- Essere facilmente riscontrabile nel sangue o nell'urina, misurabile in modo rapido e affidabile al letto del paziente o presso un laboratorio clinico standard
- Essere altamente sensibile per l'identificazione precoce di AKI
- Essere altamente specifico per AKI e consentire di identificare sottotipi ed eziologia di AKI

Al momento nessun singolo biomarcatore soddisfa questi requisiti. Pertanto solo un pannello di biomarcatori, come quello descritto nelle sezioni seguenti, potrebbe soddisfarli tutti.

9.3.1 Molecola di lesione renale 1 (KIM-1)

Si tratta di una proteina rilasciata dalle cellule renali dopo una lesione renale acuta ischemica o nefrotossica. Sembra essere specifico per la lesione renale ischemica o nefrotossica. Non viene modificato significativamente da infezioni o malattia renale cronica. KIM-1 viene misurata nell'urina e il suo livello aumenta prima di quello dei marcatori tradizionali.[32, 33]

9.3.2 Lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL)

NGAL è una proteina che viene secreta dalle cellule epatiche, dai leucociti e dalle cellule renali durante l'infiammazione e la lesione renale acuta. NGAL sembra essere il biomarcatore più sensibile e specifico nella popolazione di pazienti senza complicazioni. I livelli di NGAL nel sangue e nell'urina aumentano dopo poche ore dall'insorgenza di AKI. Tuttavia la misurazione di NGAL può essere influenzata da alcune variabili quali malattie e infezioni preesistenti. NGAL può inoltre essere coinvolta nel ripristino della funzione renale dopo un danno renale.[32, 33]

9.3.3 Cistatina C

La cistatina C è un inibitore della cisteina proteasi rilasciato nel sangue a tasso costante da tutte le cellule nucleate. Viene filtrata a livello glomerulare e riassorbita completamente in un'altra regione del rene. Livelli elevati nel sangue e nell'urina possono indicare la necessità di RRT 1-2 giorni prima della creatinina.[32, 33]

9.3.4 Interleuchina 18

L'interleuchina 18 (IL-18) è una citochina proinfiammatoria che può essere rilevata nell'urina dopo una lesione renale acuta (AKI) ischemica. Può inoltre essere un biomarcatore predittivo precoce per AKI.[32, 33]

9.4 Quiz

1. AKI nella sepsi viene...
    a. Trattata con CRRT o emodialisi intermittente
    b. Classificata utilizzando i criteri RIFLE
    c. Considerata un sintomo raro di sepsi che non richiede trattamento
2. La rimozione dei mediatori da parte di CRRT può essere ottenuta con...
    a. Emofiltrazione a volumi elevati
    b. Membrane per la rimozione di molecole grandi
    c. Membrane a basso adsorbimento
3. Indicare 4 possibili nuovi biomarcatori per AKI:
    a. _____ b. _____ c. _____ d. _____
4. Un biomarcatore ideale per AKI dovrebbe presentare le seguenti caratteristiche:
    a. Essere altamente sensibile per l'identificazione precoce di AKI
    b. Essere disponibile solo in laboratori specializzati
    c. Essere misurato in campioni di sangue o urina facilmente ottenibili
    d. Consentire di identificare sottotipi ed eziologia di AKI

5. Quale delle seguenti affermazioni sulla rimozione dei mediatori con CRRT è vera?
    a. È dimostrato che i meccanismi di rimozione dei mediatori funzionano
    b. L'effetto della rimozione dei mediatori sull'esito del paziente è oggetto di studi in corso
    c. La rimozione dei mediatori da parte di CRRT è già un trattamento consolidato

6. Le membrane per la rimozione di molecole grandi...
    a. Presentano pori di dimensioni da 2 a 3 volte più grandi di quelli dei filtri tradizionali a flusso elevato
    b. Filtrano in modo selettivo solo i mediatori nocivi
    c. Dovrebbero essere utilizzate per AKI anche in pazienti non in sepsi

7. I filtri a basso adsorbimento...
    a. Possono adsorbire anche citochine ed endotossine troppo grandi per le membrane destinate alla rimozione di molecole grandi
    b. Adsorbono molecole grazie alla carica positiva sulla superficie del filtro
    c. Sono efficaci poiché adsorbono i microrganismi

10 Conclusione

I recenti progressi nella comprensione della fisiopatologia della sepsi hanno consentito miglioramenti significativi della terapia. Un inizio precoce del trattamento si è dimostrato vantaggioso considerando il fatto che spesso risulta difficile ottenere una diagnosi precoce. L'esito migliore si ottiene applicando il trattamento appropriato al momento giusto.

Poiché le ricerche su questo argomento continuano, l'evoluzione della terapia della sepsi nei prossimi anni sembra molto promettente.

11 Risposte al quiz

3.6 Definizioni

1. a, b, d, e
2. b
3. a, b
4. a,c
5. a, c
6. b

4.1 Epidemiologia

1. a
2. b
3. a

5.5 Fisiopatologia

1. b, d, e
2. a, c
3. a, d, f
4. a, c, f

6.5 Sintomi e diagnosi

1. a, b, d
2. a, b, d
3. AKI, ARDS, necrosi dei tessuti, shock settico, insufficienza cardiaca, ittero, emorragie

7.4 Trattamento

1. c
2. a
3. b
4. a
5. c

8.6 Terapia di supporto

1. b, c
2. a, c
3. b, c

9.4 CRRT e sepsi

1. a, b
2. a, b
3. Molecola da danno renale-1 (KIM-1), Lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL), Cistatina C, Interleuchina 18
4. a, c, d
5. a,b
6. a
7. a

12 Bibliografia

1. R.C. Bone et al. The ACCP/SCCM Consensus Conference Comittee: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis, Chest 1992 Jun;101(6): 1644-55.

2. Curr Opin Pulm Med 9(3):199-209, 2003. © 2003 Lippincott Williams & Wilkins http://www.medscape.com/content/2003/00/45/24/452476/452476_fig.html

3. Alberti et al., Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study, Intensive Care Med (2002) 28:108-121.

4. Martin et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000, N Engl J Med 2003; 348:1546-54.

5. http://www.uptodate. com

6. http://www.sepsis.com

7. http://www.aboutsepsis.com

8. Gambro, Introduction to Therapeutic Plasma Exchange.

9. Wheeler, Recent Developments in the Diagnosis and Management of Severe Sepsis, Chest 2007;132;1967-1976.

10. Dellinger, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 1.

11. Rivers et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.

12. Amaral et al., Coagulation in sepsis, Intensive Care Med (2004) 30: 1032-1040.

13. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. NEJM 2008;359:7-20.

14. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, Second International Consensus Conference. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. http://ccforum.com/content/8/4/R204.

15. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, Second International Consensus Conference.

16. N. Moachon et al, Influence of the charge of low molecular weight proteins on their efficacy of filtration and/or adsorption on dialysis membranes with different intrinsic properties, Biomaterials 2002;23(2):651-8.

17. J. Chanard, Biocompatibility of hemodialysis membranes: the role of adsorption, Nephrologie 2003;24(7):359-65.

18. J. Chanard, Biocompatibility of hemodialysis membranes: the role of adsorption, Nephrologie 2003;24(7):359-65.

19. Internal data HF 04003, 2004.

20. M. Haase et al. A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic schock. Int J Artif Organs 2007; 30.

21. Morgera et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure, Intensive Care Medicine 2003, Vol 29, Number 11.

22. Ronco et al., Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial, Lancet 2000 Jul 1;356(9223):26-30.

23. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR, Ondulik B. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1429-1436.

24. Cole L, Bellomo R, et al., A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. Crit Care Med. 2002; 30:100-106.

25. Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, Nabuurs M, Bouman CS, Groeneveld AB. High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. Shock 1994; 2:72-78.

26. Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. Intensive Care Med 1992; 18:235-240.

27. Cole L, Bellomo R, et al.,High volume hemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med 2001; 27:978-986.

28. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 2000; 28:3581-3587.

29. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, Spaulding C, Carli P, Dhainaut JF, Monchi M. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. J Am Coll Cardiol. 2005;46:432-7.

30. Honore et al, Blood and Plasma Treatments: The rationale of High-Volume Hemofiltration, Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 387-395.

31. Honore et al, Blood and Plasma Treatments: High-Volume Hemofiltration – A Global View, Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 371-386.

32. Devarajan, Emerging Biomarkers of Acute Kidney Injury, Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 203-212.

33. Bonventre, Diagnosis of Acute Kidney Injury: From Classic Parameters to New Biomarkers, Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 213-219.

HOSPAL
Renal Intensive Care

Gambro® è un marchio registrato di Gambro Lundia AB.

AN 69® è un marchio registrato di Gambro Lundia AB registrato nell'Unione Europea e negli Stati Uniti.

Hospal S.p.A.
Via Ferrarese 219/9 , 40128 Bologna – Italia
Tel: 051-6328411, Fax: 051-377477, E-mail: RIC.Italy@hospal.com

HCIT_HOS5452_1 © 2009.08. Gambro Industries