

## III SESSIONE COMUNICAZIONI - INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

## SALA FIASCHI

Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 10.00-11.00

## EFFETTI DELL'ASSOCIAZIONE MICOFENOLATO MOFETILE ED INIBITORI DELLA FARNESILAZIONE SUL DANNO ACUTO DA ISCHEMIA RIPERFUSIONE (I/R)

Pisani A<sup>1</sup>, Serio V<sup>1</sup>, Uccello F<sup>1</sup>, Romano A<sup>1</sup>, Cianciaruso B<sup>1</sup>, Andreucci M<sup>2</sup>, Sabbatini M<sup>1</sup><sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi Federico II, Napoli; <sup>2</sup>Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

**Introduzione.** È ben noto che il micofenolato mofetile (MMF), immunosoppressore correntemente utilizzato nella prevenzione del rigetto del trapianto, è dotato di una potente azione antinfiammatoria legata alla ridotta proliferazione di macrofagi ed alla ridotta produzione di molecole di adesione. Purtroppo, tale azione non si manifesta nel danno da I/R renale, caratterizzato da un elevato stress ossidativo ed infiammatorio, dove anzi l'uso di MMF peggiora l'evento ischemico ritardando la rigenerazione delle cellule tubulari.

**Scopo.** Poiché gli inibitori della farnesilazione (FTI) proteggono le cellule tubulari dall'ischemia attraverso una ridotta attivazione del sistema Ha-Ras (small G-protein), lo scopo del presente lavoro era di valutare se la somministrazione contemporanea di un FTI con MMF era in grado di prevenire o limitare la caduta del filtrato glomerulare (GFR, cl.inulina) in un modello di I/R grave (45 min. di ischemia e 24 ore di riperfusione) nel ratto mono-nefrectomizzato.

**Metodi.** I ratti SD erano divisi in 4 gruppi sperimentali (n=5 per gruppo): Gruppo MMF, ratti trattati per 4 giorni con MMF (20 mg/kg/die per gavage) prima di indurre l'I/R; Gruppo FTI, ratti pre-trattati con FTI 4 ore prima dell'induzione dell'I/R; Gruppo IRA, ratti pre-trattati con placebo e quindi sottoposti a I/R; Gruppo FTI+MMF ratti pre-trattati con entrambi i farmaci prima dell'I/R.

**Risultati.** Nel Gruppo IRA si manifestava una drastica riduzione del GFR (0.18 ± 0.13 ml/min); i dati emodinamici confermavano sia che il pretrattamento con MMF non modificava GFR (0.19 ± 0.06 ml/min), sia l'efficacia di FTI nel prevenire la caduta del GFR (+152% vs Gruppo IRA, p<0.01). Quando MMF era associato a FTI (Gruppo FTI+MMF), si osservava una protezione sul GFR analoga a quella del Gruppo FTI (0.46 ± 0.19 ml/min, p<0.001 vs Gruppi IRA e MMF).

**Conclusioni.** I nostri dati preliminari suggeriscono che l'associazione di FTI con MMF è in grado di limitare il danno renale acuto da ischemia-riperfusione nel ratto, suggerendo implicazioni terapeutiche anche nella patologia clinica del trapianto di organo.

1

effetto collaterale significativo era osservato nei pazienti trattati con CPB-pulsatile, indipendentemente dal GFR basale.

**Conclusioni.** L'uso della IABP pulsatile è associato ad un GFR più elevato ed a valori sierici di lattato più bassi sia nei pazienti in stadio 1-2 che in stadio 3. Questi risultati suggeriscono che la IABP pulsatile aiuta a preservare la funzione renale durante CPB attraverso una migliore perfusione tissutale. Per tale motivo, essa rappresenta una valida alternativa alla CPB tradizionale per ridurre l'incidenza di insufficienza renale acuta, e, probabilmente, anche la morbilità e mortalità ad essa associate.

2

## LA PERFUSIONE PULSATILE DURANTE L'ARRESTO CARDIOPLEGICO PRESERVA LA FUNZIONE RENALE IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DURANTE RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardica

Presta P<sup>1</sup>, Onorati F<sup>2</sup>, Comi N<sup>1</sup>, Renzulli A<sup>2</sup>, Tozzo C<sup>1</sup>, Fuiano G<sup>1</sup><sup>1</sup>Dipartimento di Nefrologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro;<sup>2</sup>Dipartimento di Cardiocirurgia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

**Introduzione.** Durante gli interventi di chirurgia cardiaca, l'uso del bypass cardiopolmonare (CPB) mediante pompa cuore-polmone ha lo scopo di garantire un flusso di sangue adeguato per la perfusione tissutale. Tale procedura è, tuttavia, associata ad effetti negativi in parte dovuti alla risposta infiammatoria scatenata dal contatto sangue-superficie della pompa ed in parte al fatto che la perfusione tissutale in taluni casi risulta inadeguata. Ne consegue che in particolari circostanze, come ad esempio nei pazienti con ridotta funzionalità renale, il rischio di insufficienza renale acuta (IRA) ischemica è particolarmente elevato. Si ritiene che l'impiego di tecniche aggiuntive come la IABP (IntraAorticBallonPump), in grado di garantire durante CPB un flusso pulsatile in luogo della perfusione lineare abitualmente impiegata, potrebbe migliorare la perfusione renale grazie alla riduzione della vasocostrizione, all'ottimizzazione del consumo di ossigeno ed alla riduzione dell'acidosi.

**Scopi.** Per verificare tale ipotesi, abbiamo effettuato uno studio prospettico randomizzato confrontando nel periodo intra- e perioperatorio gli effetti delle due tecniche perfunzionali (lineare vs pulsatile) in pazienti cardiocirurgici con stadio KDOQI di malattia renale 1-2 o 3.

**Pazienti e metodi.** 100 pazienti con cardiopatia ischemica ed indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica venivano stratificati in base alla funzione renale (stadio 1-2 o stadio 3 KDOQI) e randomizzati alla CPB tradizionale (non pulsatile) (50 pazienti; gruppo A) o alla CPB pulsatile IABP-indotta (50 pazienti; gruppo B). Tutti i parametri fondamentali erano controllati ogni 12 ore fino a 72 ore dal termine dell'intervento chirurgico. In particolare, il filtrato glomerulare (GFR) [calcolato mediante la formula MDRD], la dose giornaliera di diuretici somministrata, la percentuale di complicanze, i lattati sierici, la tropoina I ed altri parametri biochimici venivano comparati nei vari gruppi di pazienti (stadio 1-2 o stadio 3 KD-KDOQI), assegnati alla CPB lineare o alla CPB pulsatile).

**Risultati.** **Pazienti con stadio 1-2.** Non veniva registrato alcun caso di insufficienza renale che necessitasse di trattamento dialitico sostitutivo, ma nel Gruppo B i valori sierici di lattato risultavano inferiori ed i valori di GFR più elevati. Le dosi di diuretico utilizzate erano minori nel Gruppo B. Anche nei pazienti con stadio 3, i valori di GFR perioperatorio erano significativamente più elevati e si associavano a valori sierici di lattato inferiori nel Gruppo B rispetto al Gruppo A. La correlazione inversa tra GFR e lattati era altamente significativa, suggerendo indirettamente che la peggiore funzionalità renale osservata nei pazienti sottoposti a perfusione lineare fosse da ascrivere a un danno renale ischemico. Nessun

(segue)

## SINDROME EMOLITICO-UREMICA ED INFEZIONE DA ESCHERICHIA COLI PRODUTTORE DI VEROTOSSINA IN ITALIA

Pecoraro C, Caprioli A, Brigotti M, Ciolfi M, De Palo T, Edefonti A, Emma F, Ferretti A, Gaido M, Pavone G, Ratsch I, Salata M, Scavia G, Tozzi AE, Verrina E

Registro Nazionale della Sindrome Emolitico-Uremica della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica

**Introduzione.** L'infezione da *Escherichia Coli* (VTEC) produttore di Verotossina (VT) rappresenta la causa principale di Sindrome Emolitico-Uremica (SEU) nei bambini. Nel Maggio 1988 è stato introdotto in Italia un sistema di sorveglianza nazionale per seguire il trend delle infezioni da VTEC. Nel 2005 tale attività è confluita nel Registro Italiano della SEU pediatrica, riconosciuto ufficialmente dalla Società Italiana di Nefrologia Pediatrica e redatto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

**Pazienti e metodi.** Sono state raccolte, per ciascun paziente, informazioni cliniche ed epidemiologiche attraverso un questionario standard. La diagnosi di laboratorio dell'infezione da VTEC è basata sulla ricerca del VTEC e della VT libera nelle feci e degli Anticorpi anti-lipopolisaccaride (LPS) dei sierotipi O26, O103, O111, O145, e O157 nel siero. In diversi pazienti è stata anche praticata, con un metodo rapido, la ricerca immunologica della VT presente nel sangue sulla membrana dei neutrofili circolanti. Il saggio prevede la rilevazione delle tossine mediante immunofluorescenza indiretta (incubazione dei leucociti con anticorpi monoclonali anti-tossine [IgG] di topo e trattamento con un anticorpo ovino anti-IgG murine fluorescente) e analisi della fluorescenza emessa dai neutrofili mediante citofluorimetria. Il metodo è stato già applicato alla diagnosi di SEU in Italia in uno studio pilota che ha coinvolto i centri ospedalieri di Roma, Napoli e Milano dimostrandosi più rapido e sensibile dei metodi di diagnosi convenzionali (J.Clin.Microbiol. feb 2006, 313-317).

**Risultati.** Fino a Dicembre 2005 sono stati notificati 481 casi, stimando una media annuale di incidenza del 0.31 x 100,000 nel gruppo di età tra 0-14 aa con una significativa differenza tra le varie regioni (da 0.15 a 1.1); età media dei pazienti: 23 mesi, 53% maschi. La maggior parte dei casi si sono verificati in estate tra giugno e settembre. Il 79% dei casi ha presentato dei sintomi prodromici come la diarrea sanguinolenta (26%) e non sanguinolenta (51%). Cinque pazienti (1.0%) sono deceduti a causa della malattia. I campioni di siero e feci sono stati raccolti in 380 casi. In 255 casi (67%) è stata osservata una infezione da VTEC. I sierotipi VTEC più comunemente riscontrati sono stati il O157 (37% dei pazienti VTEC-positivi), seguito dal O26, O145, O111, O103. Il numero dei casi non associati al sierotipo O157 è andato aumentando nel tempo: dal 1997 i casi più frequenti sono risultati associati al Sierotipo O26. Durante il periodo di sorveglianza sono stati osservati 4 cluster epidemici: 1992- Lombardia, 1995- Veneto, 1997 e 2005- Campania.

3

#### PROGNOSI DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA POST-OPERATORIA ASSOCIATA A MODS IN PAZIENTI CON DISSECAZIONE AORTICA TIPO A SOTTOPOSTI A CRRT

Cibelli L, Morabito S, Pistolesi V, Muzi L, Gangemi C, Baglio V, Guzzo I, Pierucci A  
UOC Nefrologia e Dialisi, Azienda Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

L'insufficienza renale acuta (IRA) che necessita di trattamento sostitutivo ha un'incidenza di circa il 15% dopo interventi di sostituzione dell'aorta ascendente di tipo A. La prognosi è condizionata dal numero delle complicanze sovrapposte con una mortalità che può superare il 70%. Scopo dello studio è stato di valutare prospetticamente, in pazienti (pz) sottoposti a terapie sostitutive renali continue (CRRT) per lo sviluppo di IRA dopo sostituzione dell'aorta ascendente, la rilevanza di alcuni fattori prognostici e la percentuale di recupero della funzione renale. Cinquanta pz (40 M, 10 F; età 63.8±10.2 aa, m±DS) che hanno sviluppato IRA associata a "multiple organ dysfunction syndrome" (MODS) dopo intervento di sostituzione aortica per dissecazione di tipo A, sono stati trattati con CRRT (CVVH, CVVHD, CVVHDF). Caratteristiche dei pz: 96% in ventilazione meccanica, 80% in trattamento con inotropi (dopamina o dobutamina 3 mcg/kg/min e/o adrenalina o noradrenalina), 74% con IRA oligurica (diuresi <400ml/24h). Parametri inizio CRRT: BUN 90.1±41.4 mg/dL (mediana 88.2), creatinemia 5.1±1.8 mg/dL (mediana 4.8), PAM 73.8±17.4 mmHg, APACHE II score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) 32.1±5.6, SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) 14.1±2.9, classe RIFLE: Risk (2.2%), Injury (19.6%), Failure (78.2%). Durata CRRT: 14.9±11.2 gg (mediana: 12 gg). La sopravvivenza a 30 gg e alla dimissione è stata rispettivamente del 48% e del 26% (53.8% e 38.5% nei non oligurici; 46% e 21.6% negli oligurici). Sopravvivenza a 30 gg e alla dimissione in rapporto alla suddivisione in gruppi APACHE II score: 18-28 = 58.3% e 33.3%, 29-34 = 50% e 25%, >34 = 44.4% e 22.2%. All'inizio della CRRT non sono state rilevate differenze significative tra "survivors" e "non survivors" riguardo ai valori di creatinemia (4.8±1.8 vs 5.2±1.9) e BUN (88.7±40.4 vs 90.6±42). Durante il ricovero il 40% dei pz (100% dei "survivors", 18.9% dei "non survivors") ha recuperato un grado di funzione renale tale da consentire la sospensione della terapia sostitutiva con una durata media della CRRT di 20.5±11.9 gg (mediana: 21 gg). Il recupero della funzione renale è stato osservato nel 53% dei pz non oligurici e nel 27% dei pz oligurici.

In conclusione, in pz sottoposti a sostituzione aortica per dissecazione tipo A, lo sviluppo di IRA che richiede CRRT si associa nella maggior parte dei casi a prognosi sfavorevole con una sopravvivenza che può risultare considerevolmente diversa se riportata a 30 giorni o alla dimissione. La variabilità della sopravvivenza in rapporto ai sottogruppi APACHE II sottolinea l'importanza del calcolo dei punteggi di gravità di malattia. Rispetto all'IRA oligurica, l'IRA non oligurica sembra associarsi ad una prognosi migliore e ad una percentuale più elevata di recupero della funzione renale che, in questa tipologia di pz, può essere frequentemente osservato (50% dei casi) dopo oltre 3 settimane di terapia sostitutiva.

4

#### IL TRATTAMENTO RENALE SOSTITUTIVO NELLE UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA: ESPERIENZA DI UN CENTRO DIALISI

Fenocchio CM<sup>1</sup>, Bermond F<sup>2</sup>, Cantalupi V<sup>1</sup>, Marcuccio C<sup>1</sup>, Guarena C<sup>1</sup>, Pacitti A<sup>2</sup>, Segoloni GP<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>SCU Nefrologia Dialisi e Trapianto, ASO S. Giovanni Battista, Torino; <sup>2</sup>SC Dialisi, Ospedale di Chivasso ASL 7, Chivasso, Torino

**Introduzione.** L'incidenza dell'Insufficienza Renale Acuta (IRA) nei pazienti critici è rimasta elevata, nonostante i progressi in ambito dialitico e rianimatorio.

**Scopo del lavoro.** Lo scopo del lavoro è stato quello di descrivere la nostra esperienza circa i trattamenti dialitici effettuati nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) nei pazienti critici con insufficienza renale.

**Pazienti e metodi.** Sono stati effettuati trattamenti di emofiltrazione lenta quotidiana (Slow HemoFiltration - SHF) della durata di 12 ore, utilizzando cateteri coassiali bilumbe, con flusso sanguigno di 150-200 ml/min, ultrafiltrazione 5-7 ml/min, volumi infusi 25-30 litri per sessione, concentrazione del sodio e del bicarbonato nel liquido di reinfusione rispettivamente di 140 mEq/l e 35 mEq/l. Sono state usate membrane di poliamide, polisulfone e AN69 (con una superficie di 0.6 m<sup>2</sup> nella maggior parte dei casi). L'eparina e il dermatan solfato sono stati impiegati a basse dosi con una prediluzione di 30-40 ml/min.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati anagrafici e clinici all'avvio del trattamento dialitico in UTI. L'indice predittivo di mortalità Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index (ATN-ISI) è stato calcolato per ogni paziente con IRA all'avvio del trattamento renale sostitutivo.

L'attendibilità dell'indice ATN-ISI è stata valutata con il test di calibrazione di Hosmer-Lemeshow

**Risultati.** Durante un periodo di 4 anni e 6 mesi (dal 1 gennaio 2001 al 30 giugno 2005) sono state effettuate 7251 sedute di SHF in 892 pazienti (8.13 SHF/paziente; 4.42 SHF/die) in 13 differenti UTI. L'86.6% dei pazienti presentavano un quadro di IRA, il 13.4% dei casi erano pazienti con insufficienza renale cronica già in trattamento dialitico regolare. All'inizio del trattamento renale sostitutivo il valore medio di creatinemia era di 3.8 mg/dl nei pazienti con IRA.

La mortalità globale è stata del 53.8%. Nei pazienti con IRA la mortalità osservata è stata del 58.8% e nei pazienti con IRC in trattamento dialitico del 28.6%. Il recupero della funzione renale è stato osservato nel 33.5% dei pazienti con IRA.

All'avvio del trattamento renale sostitutivo, in accordo con i criteri di Goris, tra i pazienti con IRA, il 75.4% dei casi necessitava di ventilazione meccanica e l'84% di supporto amminico; il 71.7% dei casi aveva un'insufficienza epatica, il 35.7% presentava uno stato di sepsi, l'82.2% era oligurico e il 39% aveva avuto un danno nefrotossico. Tra i pazienti con IRA il 16.2% dei casi presentava uno stato di coscienza conservato, 19.5% alterazioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e il 64.3% uno stato di sedazione del SNC.

Lo score medio dell'indice ATN-ISI era di 0.7.

Raggruppando i pazienti in cinque differenti classi di rischio (in base all'indice ATN-ISI), il test di Pearson e il test di calibrazione di Hosmer-Lemeshow hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa tra la mortalità osservata e quella attesa rispettivamente del 56.2% versus 73.7% (test di

(segue)

#### PREVALENZA E MORTALITÀ OSPEDALIERA NEI PAZIENTI CON DISFUNZIONE RENALE ACUTA DEFINITA SECONDO I CRITERI RIFLE

Canepari G<sup>1</sup>, Inguaggiato P<sup>1</sup>, Gigliola G<sup>1</sup>, Dutto A<sup>1</sup>, Meinerio S<sup>1</sup>, Sicuso C<sup>1</sup>, Ferrando C<sup>1</sup>, Garro C<sup>2</sup>, Bracco G<sup>2</sup>, Morra L<sup>3</sup>, Farinelli C<sup>3</sup>, Bainotti S<sup>1</sup>, Formica M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Nefrologia e Dialisi, ASO S.Croce e Carle, Cuneo; <sup>2</sup>SC Laboratorio Analisi, ASO S.Croce e Carle, Cuneo; <sup>3</sup>SC Sistema Informativo Direzionale, ASO S.Croce e Carle, Cuneo

**Introduzione.** La disfunzione renale acuta (IRA) è relativamente frequente nella popolazione ospedalizzata, ma è difficile stimarne la prevalenza e l'outcome per la mancanza di una definizione precisa e riconosciuta. Recentemente è stata proposta la classificazione RIFLE che suddivide la patologia per livelli di gravità. Alcuni studi hanno evidenziato un aumento severo della mortalità anche per modesti peggioramenti della creatinemia (sCr)

**Scopi dello studio.** Valutare: 1) la prevalenza dell'IRA intraospedaliera 2) i gradi di severità dell'IRA secondo i criteri RIFLE, 3) i tempi di insorgenza dell'IRA (all'ingresso o in corso di ricovero) e 4) la mortalità intraospedaliera (MO).

**Materiali e metodi.** Utilizzando il Database del Laboratorio Analisi e le Schede di Dimissione Ospedaliera, sono stati analizzati tutti i ricoveri del 2005 presso l'ASO di Cuneo. Abbiamo selezionato quelli con almeno due dosaggi di sCr. Dati considerati: dati demografici, sCr [valore minimo (sCr-min), valore massimo (sCr-max), prima e ultima determinazione (sCr first, sCr last)], sCr min è stata considerata come basale; reparto di ricovero e MO. I ricoveri sono stati classificati secondo i criteri RIFLE: assenza di IRA (gruppo 0), Risk (sCr-max/sCr basale ≥ 1.5, gruppo 1) Injury (sCr-max/sCr basale ≥ 2, gruppo 2), Failure (sCr-max/sCr basale ≥ 3, gruppo 3) e secondo i tempi di insorgenza dell'IRA; IRA presente al ricovero (sCr first/sCr basale ≥ 1.5, gruppo A); IRA insorta durante il ricovero (sCr first/sCr basale < 1.5, gruppo B).

**Risultati.** Ricoveri ordinari totali n° 20954. Ricoveri con più di una sCr: n°9024. Gruppo 0 (no IRA) n°7039, 77.7%; Gruppo 1) n° 1212, 13.4%, Gruppo 2) n°425, 5%; Gruppo 3) n° 388, 4.3%; IRA totali (gruppo 1 + 2 + 3) n° 2025, 9.7% dei ricoveri totali e 22.3% di quelli con più di una sCr. Gruppo A) n°988, 48.8% delle IRA totali; gruppo B) n°1036, 51.2% delle IRA totali. Reparti di ricovero dei pazienti con IRA: gruppo 1) medici 53.8%, chirurgici 27%, nefro-urologia 7.1%, terapie intensive 10.4%, altri 1.75%. Gruppo 2) medici 55.8%, chirurgici 23.2%, nefro-urologia 8%, terapie intensive 10.9%, altri 2.1%. Gruppo 3) medici 45.8%, chirurgici 20.4%, nefro-urologia 15.1%, terapie intensive 16.9%, altri 1.8%. **Mortalità intraospedaliera:** gruppo 1) 9.4% OR 4,5 (CI 3,5-5,8) vs non nefropatici; gruppo 2) 20.9% OR 11,6 (CI 8,6-15,5); gruppo 3) 27,1% OR 16,1 (CI 12,1-21,4). Gruppo A) 9,3% OR 4,5 (CI 3,4-5,9) vs non nefropatici; gruppo B) 21,3% OR 11,8 (CI 9,4-14,8)

**Conclusioni.** Nella nostra popolazione la prevalenza della disfunzione renale acuta classificata con criteri RIFLE è più elevata di quella riportata in letteratura (9,7% dei ricoveri totali, 22,3% di quelli con più di una sCr), in particolare quella di modesta entità. La mortalità intraospedaliera è aumentata e proporzionale alla gravità dell'IRA. Nel 50% dei casi l'IRA si sviluppa nel corso del ricovero e qui la mortalità è doppia rispetto al gruppo in cui è già presente all'ingresso in ospedale.

5

Pearson: p < 0.01; test di calibrazione di Hosmer-Lemeshow: p < 0.01).

**Conclusioni.** In questa popolazione molto complessa, la mortalità è risultata inferiore rispetto a quella predetta dall'indice ATN-ISI. I trattamenti di SHF applicati sono stati adeguati e probabilmente hanno giocato un ruolo importante insieme con i progressi in ambito rianimatorio: in tale contesto una stretta collaborazione tra Anestesiisti e Nefrologi è indispensabile.

6