

# INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E SHOCK SETTICO: ESPERIENZE TERAPEUTICHE

**Marco Pozzato<sup>1</sup>, Fiorenza Ferrari<sup>2</sup>, Sergio Livigni<sup>2</sup>, Francesco Quarello<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Nefro-Urologia, Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL TO2 Nord, Torino

<sup>2</sup>Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL TO2 Nord, Torino

## Acute kidney injury and septic shock: experiences in treatment

*Acute kidney injury (AKI) occurs in 5-45% of critically ill patients, and renal replacement therapy (RRT) is required in 4-10% of patients with AKI. AKI has long been considered to be hemodynamic damage from low blood flow resulting in shock, and efforts have been made to prevent and cure it by increasing the renal blood flow and improving the cardiac output and perfusion pressure. In recent years, new experimental studies on patients with septic AKI have shown that the renal blood flow remains unaltered or even increases in septic shock. An important mechanism in the pathophysiology of sepsis and septic shock appears to be apoptosis rather than ischemic necrosis.*

*The type of treatment as well as the dose and timing of initiation of RRT seem to have strategic importance in the recovery of AKI in patients admitted to the ICU. In critically ill (often postsurgical and septic) patients with acute renal failure the use of new anticoagulation strategies has permitted to perform treatments for a sufficient number of hours to achieve the correct level of purification by minimizing the downtime and the bleeding risk. In our center the use of protocols for different methods and different types of anticoagulants has simplified the treatment of all patients with AKI and septic shock admitted to the ICU.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

## KEY WORDS:

Citrate,  
CPFA,  
CRRT,  
AKI,  
Septic shock

## PAROLE CHIAVE:

Citrato,  
CPFA,  
CRRT,  
IRA,  
Shock settico

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Pozzato  
Dipartimento di Nefro-Urologia  
Struttura Complessa di Nefrologia  
e Dialisi  
ASL TO2 Nord  
Ospedale San Giovanni Bosco  
Piazza del Donatore di Sangue 3  
10154 Torino  
e-mail: marco.pozzato1@gmail.com

## INTRODUZIONE

Il danno renale acuto (AKI) si verifica nel 5-45% dei pazienti critici e la terapia sostitutiva renale (RRT) è necessaria nel 4-10% dei pazienti con AKI (1). Sono stati pubblicati in passato molti studi sulla RRT, evidenziando una notevole eterogeneità di gestione nei reparti di terapia intensiva (ICU).

Negli ultimi dieci anni, sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati, relativi alla scelta della tecnica e della dose depurativa in pazienti ricoverati in terapia intensiva. Questi studi hanno dimostrato che, nei pazienti critici, le tecniche continue e intermittenti hanno esiti simili e uguale tolleranza se effettuate da personale addestrato. Inoltre, gli studi hanno suggerito che, quando la dose effettiva somministrata di RRT è molto simile alla dose prescritta, una dose dialitica di 25-30 mL/Kg/h potrebbe essere sufficiente per la ge-

stione della maggior parte dei pazienti critici (2, 3). Due recenti studi hanno sottolineato la mancanza di prove a sostegno dell'uso di terapie sostitutive renali continue (CRRT) in alternativa alle emodialisi intermittenti (IHD), anche in pazienti critici in shock settico (4, 5).

Infine, in una recente survey europea pubblicata da Legrand (6), è emerso che le CRRT sono le più utilizzate perché offrono la migliore stabilità emodinamica, il migliore effetto sulla rimozione delle citochine e il miglior controllo dei fluidi. Dosi maggiori di RRT vengono significativamente utilizzate nei pazienti settici rispetto ai non settici con un avvio sempre più precoce dei trattamenti.

Analoghe osservazioni erano emerse anche in una survey piemontese (7) con evidenza di avvio precoce e utilizzo di dosi dialitiche simili a quelle pubblicate da Ronco (8).

## Il danno renale acuto in corso di sepsi

Il danno renale acuto è stato negli anni considerato un danno emodinamico da "bassa portata" conseguente allo shock. Tutti gli sforzi effettuati per prevenirlo e curarlo hanno avuto come obiettivo l'aumento del flusso ematico renale e il miglioramento della gittata cardiaca e della pressione di perfusione (9). Negli ultimi anni nuovi studi sperimentali sul paziente settico con AKI hanno dimostrato che il flusso ematico renale, sia midollare che corticale, si mantiene, anzi, addirittura, aumenta, in corso di shock settico (10). Un meccanismo importante sembra essere l'apoptosi piuttosto che la necrosi pura nella fisiopatologia della sepsi e dello shock settico (11). In un recente studio bioptico post mortem (12), l'apoptosi è stata proposta come uno dei principali protagonisti dell'AKI settico, evidenziando il ruolo della caspasi 3 attivata nello sviluppo del danno apoptotico come conseguenza dell'elevata produzione di mediatori della flogosi quali il TNF e le citochine in corso di sepsi.

La differenza tra apoptosi e necrosi ha importanti implicazioni terapeutiche. Una volta che una cellula è stata gravemente danneggiata, è difficile impedirne la necrosi, mentre l'apoptosi può essere modulata in modo da mantenere la vitalità cellulare (13). In modelli sperimentali di AKI settico la somministrazione di inibitori della caspasi ha migliorato i segni di ischemia-riperfusion in diversi organi, rene compreso, con riduzione dell'infiammazione e miglioramento della funzione renale (14). Un recente studio (15) ha dimostrato che il plasma di pazienti ustionati settici con AKI è in grado di indurre in vitro fenomeni pro-apoptotici e alterazioni funzionali delle cellule tubulari renali e dei podociti, correlando con la proteinuria e con la disfunzione renale osservate sui pazienti.

In questi anni è stato studiato il ruolo della rimozione extracorporea di mediatori circolanti (TNF, citochine, ecc.) utilizzando emofiltrazione ad alti flussi (HV-HF), emofiltrazione pulsata con membrane ad alta permeabilità (PHV-HF) ed emofiltrazione accoppiata con assorbimento di plasma (CPFA) (16).

Un recente studio ha dimostrato che la terapia extracorporea con polimixina B (PMX) ha ridotto l'attività pro-apoptotica del plasma di pazienti settici in colture di cellule renali, fornendo un'ulteriore prova del ruolo preponderante dell'apoptosi nello sviluppo della sepsi correlata all'AKI (17).

Quindi, il tipo di trattamento, la dose e i tempi di avvio della RRT sembrano avere un'importanza strategica nel recupero dell'AKI nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (18).

Lo studio VA/NIH (ATN study) (19) ha dimostrato che un ritardo nell'avvio del trattamento è probabilmente responsabile dell'elevato tasso di dipendenza

dalla dialisi; la dose dialitica proposta da Ronco per il paziente settico di 45 mL/Kg/h (8) è stata messa in discussione da un gruppo di esperti rianimatori francesi (20) che hanno però raccomandato la reale somministrazione di 35 mL/Kg/h soprattutto nei pazienti settici con AKI.

Il "RENAL Study" ha dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative riguardo alla sopravvivenza dei pazienti trattati in modo più intensivo rispetto a quelli trattati con dosi dialitiche più basse, ma lo studio non è stato progettato per valutare esclusivamente pazienti settici con AKI (21).

È stato, però, sottolineato il concetto di dose realmente somministrata con riduzione del down-time, al fine di garantire i migliori risultati terapeutici. Il trattamento deve essere personalizzato per poter ridurre il tasso di mortalità che è più elevato nei pazienti con AKI settico: la maggiore mortalità di questi pazienti non è solo legata a lesioni renali intrinseche, ma si correla bene con i danni provocati dall'infiammazione (22). È presente uno stato di immunoparalisi che aumenta il rischio di infezioni successive (23).

Altro argomento di interesse è quello relativo al tipo di anticoagulazione dei circuiti, perché da questa dipende la reale somministrazione della dose dialitica prescritta.

Le esperienze terapeutiche nel trattamento dei pazienti con AKI con o senza shock settico, attuate nel nostro Centro, hanno ovviamente rispecchiato quello che la letteratura internazionale ha prodotto.

## Esperienze terapeutiche

Nel nostro Centro l'utilizzo dell'anticoagulazione con citrato è iniziato non appena sono state commercializzate dalla ditta Gambro le sacche Prismocitrate 10/2 (citrato 10 mmol/L, acido citrico 2 mmol/L, sodio 136 mmol/L, cloruro 106 mmol/L), utilizzate in pre-diluizione, le sacche PrismOCal (sodio 140 mmol/L, calcio 0 mmol/L, cloruro 106 mmol/L, bicarbonato 32 mmol/L, magnesio 0.5 mmol/L), utilizzate come dialisato, e le sacche PrismaSol 2 e 4 (sodio 140 mmol/L, potassio 2 o 4 mmol/L, calcio 1.75 mmol/L, bicarbonato 32 mmol/L), utilizzate in post-diluizione.

Sono stati predisposti degli schemi per l'utilizzo delle sacche in CVVHDF (Tab. I) e in CPFA-CVVH (Tab. II) con un incremento dei trattamenti con citrato vs eparina che sono passati da 54 vs 423 CRRT e 5 vs 35 CPFA nel 2009 a 351 vs 683 CRRT e 40 vs 5 CPFA nel 2010.

Nel 2009 i trattamenti effettuati con citrato nel nostro Centro raggiungevano già una percentuale superiore (11.3% CRRT, 12.5% CPFA), per aumentare ulteriormente nel 2010 (33.9% CRRT e 88.8% CPFA).

Il citrato è stato utilizzato in modo crescente come

**TABELLA I - SCHEDA DI PRESCRIZIONE IN CVVHDF CON PROGRAMMA DI MONITORAGGIO E SCHEMA DI CORREZIONE DELL'INFUSIONE DEL CALCIO CLORURO 10%**Reinfusione in **PRE**:  HOSPAL **Prismocitrate 10/2** Na<sup>+</sup> 136 mEq/L, Citrato 10 mmol/L, Ac. Citrico 2 mmol/L mL 5000Reinfusione in **POST**:  HOSPAL **Prismasol 2** Na<sup>+</sup> 140 mEq/L, K<sup>+</sup> 2.0 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000 HOSPAL **Prismasol 4** Na<sup>+</sup> 140 mEq/L, K<sup>+</sup> 4.0 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000Dialisato:  HOSPAL **Prism0Cal 2** Na<sup>+</sup> 140 mEq/L, K<sup>+</sup> 0.0 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000Flusso sangue: \_\_\_\_\_ **150** \_\_\_\_\_ mL/min

Disidratazione netta: \_\_\_\_\_ mL/h

Impostazione flussi Citrato (3 mmol/L) – Calcio Cloruro 10% (680 mmol/L)

Kg	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
PRE mL/h	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250
<b>POST</b> mL/h	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
DIALISATO mL/h	900	990	1080	1170	1260	1350	1440	1530	1620	1710	1800
CaCl 10% mL/h	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7

Calcio ionizzato sistemico	<0.8 mmol/L	0.81-0.99 mmol/L	1.0-1.2 mmol/L	1.21-1.33 mmol/L	>1.34 mmol/L
Flusso infusione CaCl 10%	+4 mL/h	+2 mL/h	invariato	-2 mL/h	-4 mL/h

		Monitoraggio		
<b>Ca ionizzato sistemico</b> range: 1.0-1.2 mmol/L	30'	1 ora	2 ore	6 ore
<b>Ca ionizzato post filtro</b> range: 0.2-0.4 mmol/L	30'			6 ore
<b>Calcemia</b> range: 2.2-2.6 mmol/L		Una volta al giorno		

risorsa aggiuntiva per la gestione dei trattamenti sostitutivi in area critica, e l'efficacia e la sicurezza nel suo utilizzo anche in pazienti in shock settico trattati con CPFA, con raggiungimento di dosi di plasma filtrato maggiori rispetto ad altri tipi di anticoagulazione (eparina, eparina-protamina + Flolan, dermatan solfato), sono state recentemente dimostrate (24).

All'ultimo congresso ERA-EDTA di Parigi (25) sono stati presentati i dati relativi a 11 pazienti, ventilati

meccanicamente (6 M, 5 F) con shock settico e MOF (4/11 AKI) con CPFA, utilizzando l'anticoagulazione loco-regionale con citrato-calcio cloruro con i seguenti parametri prescrittivi: Qb 150 mL/min, flusso plasma (Qp) 30 mL/min, soluzione di pre-diluizione (Na<sup>+</sup> 136 mmol/L, citrato 10 mmol/L, acido citrico 2 mmol/L), per mantenere la citratemia nel circuito di 3 mmol/L, soluzione di post-diluizione (Na<sup>+</sup> 139 mmol/L, K<sup>+</sup> 1.5 mmol/L, Ca<sup>++</sup> 2 mmol/L, Mg<sup>++</sup> 0.75 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>



ruro (680 mmol/L) tramite pompa-siringa.

Sono stati studiati 23 pazienti con AKI (14 M/9 F), ammessi nel reparto di Terapia Intensiva (SAPS-II=57.81±15.77). L'anticoagulazione è stata effettuata con una dose fissa di 3 mmol/L di sangue (2073±188 mL/h). L'anticoagulazione del circuito non ha avuto alcun impatto sui pazienti (PTT pre-trattamento 50.6±14 sec; PTT post-trattamento 46.7±9 sec), nonostante le differenze significative della calcemia fra circuito (0.3±0.03 mmol/L) e paziente (1.05±0.1 mmol/L). Il protocollo con citrato è stato utilizzato per 438 giorni di CRRT (dose effluente=49.5±7 mL/kg/h; durata CRRT 15±7 gg/paz). La vita media del filtro è stata di 46±15 h con un down-time di 0.7±0.8 ore/giorno, dovuto alla necessità di sostituzione del filtro. L'efficienza del filtro è stata evidenziata da pressioni del circuito ottimali (TMP=77.2±19 mmHg). Dal punto di vista del controllo elettrolitico nessuna differenza di calcemia totale è stata riscontrata fra pre-trattamento (4.14±0.33 mmol/L) e post-trattamento (4.3±0.29 mmol/L) e non è stato riscontrato nessun evento di alcalosi (23±3 mmol/L) e ipernatriemia. Anche in questo caso, l'utilizzo di questo protocollo di anticoagulazione con citrato ha evidenziato ottime performance dei circuiti associate a un'eccellente continuità di cura e a un buon controllo degli elettroliti.

In conclusione, il tipo di trattamento, la dose e i tempi di avvio della RRT sembrano avere un'importanza strategica nel recupero dell'AKI nei pazienti ricoverati in area critica.

L'utilizzo, nei pazienti critici affetti da AKI, spesso post-chirurgici e settici, di nuove strategie di anticoagulazione ha permesso di effettuare trattamenti per un numero di ore sufficiente per raggiungere la dose corretta di depurazione, riducendo al minimo il down-time e il rischio emorragico.

L'impiego, nel nostro Centro, di protocolli d'uso delle varie metodiche e dei vari tipi di anticoagulante ha reso semplice il loro utilizzo, permettendoci di far fronte alle sempre maggiori richieste da parte dei vari reparti afferenti all'area critica del nostro Ospedale.

## RIASSUNTO

*Il danno renale acuto (AKI) si verifica nel 5-45% dei pazienti critici e la terapia sostitutiva renale (RRT) è necessaria nel 4-10% dei pazienti con AKI.*

*È stato considerato negli anni un danno emodinamico da "bassa portata" conseguente allo shock e sono stati fatti sforzi per prevenirlo e curarlo aumentando il flusso ematico renale e migliorando la gittata cardiaca e la pressione di perfusione. Negli ultimi anni, nuovi studi sperimentali sul paziente settico con*

*AKI hanno dimostrato che il flusso ematico renale si mantiene, anzi addirittura aumenta, in corso di shock settico. Un meccanismo importante nella fisiopatologia della sepsi e dello shock settico sembra essere l'apoptosi piuttosto che la necrosi ischemica.*

*Il tipo di trattamento, la dose e i tempi di avvio della RRT sembrano avere un'importanza strategica nel recupero dell'AKI nei pazienti ricoverati in area critica.*

*L'utilizzo, nei pazienti critici affetti da AKI, spesso post-chirurgici e settici, di nuove strategie di anticoagulazione ha permesso di effettuare trattamenti per un numero di ore sufficiente per raggiungere la dose corretta di depurazione, riducendo al minimo il down-time e il rischio emorragico.*

*L'impiego nel nostro Centro di protocolli d'uso delle varie metodiche e dei vari tipi di anticoagulante ha reso semplice il loro utilizzo permettendoci di trattare tutti i pazienti con AKI e shock settico ricoverati in area critica.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Joannidis M, Forni LG. Clinical review: timing of renal replacement therapy. *Crit Care* 2011; 15: 223.
2. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-38.
3. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
4. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Hemodiafil Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multipleorgan dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-85.
5. Payen D, Mateo J, Cavallion JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803-10.
6. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management

- of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 2012; Sep 22. [Epub ahead of print].
7. Mariano F, Pozzato M, Canepari G, et al. Renal replacement therapy in intensive care units: a survey of nephrological practice in northwest Italy. *J Nephrol* 2011; 24 (2): 165-76.
  8. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 26-30.
  9. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-69.
  10. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: 198-203.
  11. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.
  12. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al. Histopathology of septic shock induced renal injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010; 36: 471-8.
  13. Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 193-9.
  14. Boneglio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 301-8.
  15. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care* 2008; 12: R42.
  16. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif* 2009; 28: 1-11.
  17. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1638-45.
  18. Bell M, Granath F, Schon S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007; 33: 773-80.
  19. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
  20. Ridel C, Balde MC, Rondeau E, Vinsonneau C. Dose of dialysis in intensive care unit. *Reanimation* 2009; 18: 385-96.
  21. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-38.
  22. Parmar A, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 1169-78.
  23. Honore PM, Jacobs R, Boer W, Joannes-Boyau O. Sepsis and AKI: more complex than just a simple question of chicken and egg. *Intensive Care Med* 2011; 37: 186-9.
  24. Pozzato M, Ferrari F, Cecere P, et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation in septic shock patients treated with Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA). *Am Soc Nephrol* 2011, Abstract book.
  25. Pozzato M, Ferrari F, Cecere P, et al. A new citrate anticoagulation protocol in extracorporeal treatment for septic shock patients with coupled plasma filtration adsorption (CPFA). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(Suppl 2), SAP 138: 348-77.
  26. Pozzato M, Ferrari F, Mesiano P, et al. Anticoagulazione regionale a base di citrato: un modo sicuro ed efficace per migliorare la qualità di cura del paziente in CRRT. 53° Congresso della Società Italiana di Nefrologia, 3-6 Ottobre 2012, Abstract book.