

Effetto della plasmafiltrazione e dell'adsorbimento nell'abuso di cocaina: un caso clinico

Nefrologo in corsia

N. Coviello¹, A. Carella¹, G. Loizzo¹, C. Prisciandaro¹, G. Tarantino¹, MV. Bonfantino², F. D'Elia¹

1 UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere, Bari
2 UOC Cardiologia, PO Di Venere, Bari



Nicola Coviello

Corrispondenza a:

Nicola Coviello
UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere
Via Ospedale di Venere, 1
70131 Bari
E-mail: nico.coviello2@gmail.com

ABSTRACT

La rabdomiolisi è una delle principali cause di insufficienza renale acuta. Numerose sono le cause endogene ed esogene che possono instaurare tale processo: tra le esogene ricordiamo l'abuso di cocaina, emergenza del nostro Paese interessante i giovani adulti. La cocaina, alcaloide stimolante naturale, ha un'azione tossica che può interessare tutti gli apparati, principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema cardiovascolare. L'interessamento renale è multifattoriale e può manifestarsi spesso con un'insufficienza renale acuta o con una riacutizzazione di una malattia renale cronica.

L'eziopatogenesi è correlata a modifiche dell'emodinamica, a danni diretti causati dall'accumulo di miofibrille a eventi immunologici determinanti vasculiti o microangiopatie trombotiche. In letteratura sono descritti approcci terapeutici differenti: terapia di supporto, terapia dialitica sostitutiva ed eventuale rimozione della causa scatenante, per la quale un ruolo ancora da confermare viene svolto dall'afesi terapeutica.

Descriviamo il caso di un uomo di 42 anni, ricoverato presso il Reparto di Terapia Intensiva Cardiologica del nostro Presidio Ospedaliero, per riscontro di grave alterazione degli indici di miocardiocitonecrosi e di funzionalità epatica, in seguito ad abuso di cocaina. Durante la degenza si manifestava peggioramento della funzionalità renale con contrazione della diuresi e insorgenza di acidosi metabolica, non responsive alla terapia medica. Anche in considerazione degli elevati livelli circolanti di mioglobina, correlati alla rabdomiolisi, si sottoponeva il paziente a un ciclo di afesi selettiva mediante immunoassorbimento con cartuccia TR350 associato a emodialisi: dopo due sedute di adsorbimento, il paziente riprendeva diuresi spontanea con una progressiva normalizzazione degli indici di funzionalità renale, epatica e di miocardiocitonecrosi.

PAROLE CHIAVE: cocaina, rabdomiolisi, afesi, adsorbimento

Introduzione

L'abuso di cocaina, emergenza epidemiologica e sanitaria sempre più ingravescente, se non controllato e trattato tempestivamente, può spesso determinare l'insorgenza di intossicazioni acute.

La cocaina e i suoi metaboliti in concentrazioni elevate, infatti, possono essere responsabili di manifestazioni clinico-laboratoristiche molteplici ed eterogenee: esistono forme silenti e asintomatiche e forme con coinvolgimento multiorgano. Anche il rene, mediante meccanismi eziopatogenetici variegati, può subire un insulto determinante un'insufficienza renale, spesso non responsiva alla terapia medica.

Gli approcci terapeutici prevedono principalmente una terapia sintomatica e determinata dalle manifestazioni multiorgano eventualmente presenti ma anche l'allontanamento della noxa patogena: non esistono infatti terapie farmacologiche specifiche per l'abuso di cocaina ma solo approcci comportamentali o terapie ancillari per le quali non esiste un univoco consenso tra gli specialisti (Tabella 1).

Terapia farmacologica
Benzodiazepine, barbiturici, neurolettici
Antiepilettici
Vasodilatatori
Antiarritmici
Anticoagulanti
Fibrinolitici
N-Acetil-Cisteina
Glutazione
Alcalinizzanti

Tabella 1. I principali approcci terapeutici ai pazienti con intossicazione da cocaina.

Esistono pochi dati in letteratura riguardanti l'impiego di metodiche aferetiche per la gestione delle complicanze della rhabdmiolisi, e ancor meno evidenze di casi di abuso di cocaina trattati efficacemente con l'adsorbimento.

Vogliamo porre la nostra attenzione su un episodio di insufficienza renale acuta, complicata da insufficienza epatica e da sospetta cardiopatia ischemica, insorte in un paziente dopo assunzione di cocaina, trattate con cicli di aferesi terapeutica (AT) con beneficio.

Caso clinico

Discutiamo il caso clinico di un paziente maschio, di 42 anni giunto alla nostra attenzione, poiché ricoverato presso la S.C. di Cardiologia del nostro Presidio Ospedaliero, per riscontro di elevati valori sierici di troponina e mioglobina, insufficienza epatica e un quadro di insufficienza renale acuta con diuresi conservata.

Il paziente presentava anamnesi patologica muta a eccezione del tabagismo e di frequente abuso di sostanze stupefacenti, quali cocaina. Veniva negata inoltre, l'assunzione abituale di farmaci e di sostanze alcoliche.

A febbraio 2023, accedeva al pronto soccorso locale dopo essere stato rinvenuto al suolo da tempo imprecisato: riferiva assunzione di cocaina, pur non sapendone definire il dosaggio e il timing.

Obiettivamente, si evidenziava: cianosi delle labbra e delle dita degli arti superiori e inferiori, agitazione psico-motoria e disorientamento con Glasgow Coma Scale pari a 14, intensa astenia e mialgie diffuse, ipotensione arteriosa (PA 100/50 mmHg) e oliguria.

Agli esami ematochimici: pH 7.34, pCO₂ 23.3 mmHg, HCO₃⁻ 16 mmol/L, lattati 10.83 mmol/L, globuli bianchi 16060 mmc, emoglobina 15.3 g/dL, creatinina sierica 2.2 mg/dL, azotemia 43 mg/dL, sodiemia 139 mmol/L, kaliemia 4.8 mmol/L, AST 492 U/L, ALT 684 U/L, LDH 783 U/L, CK totale 1071 U/L, CK MB 8.9 ng/mL, mioglobina >20000 ng/mL, troponina I cardiaca 745.80 pg/mL. All'esame tossicologico urinario si confermava la presenza di metaboliti della cocaina (Tabella 2).

	Accesso PS 19/02/2023	Ricovero UTIC 20/02/2023	Inizio 1° Seduta AT 22/02/2023	Inizio 2° Seduta AT 23/02/2023	Sospensione AT 25/02/2023	Dimissione 28/02/2023
Emoglobina (g/dl)	15,9	15,6	15,3	14,9	12,8	11,2
Globuli bianchi (x10³/μL)	16200	16370	13220	9320	8470	6800
Piastrine (x10³/ μL)	284	150	112	86	99	115
S-Creatinina (mg/dL)	2,2	3,9	6,0	5,5	2,9	1,3
S-Urea (mg/dL)	43	79	117	141	118	63
S-Sodio (mmol/L)	139	133	131	130	138	141
S-Potassio (mmol/L)	4,8	3,60	3,50	3,60	3,1	3,7
S-AST (U/L)	492	2084	5854	4677	650	40
S-ALT (U/L)	684	1300	6098	8966	3111	84
S-Ammonio (micromol/L)	60	66	110	66	60	32
S- Bil.Totale (mg/dL)	0.8	1.9	3.5	2.6	2,1	1,1
S- Bil.Diretta (mg/dL)	0.3	1.1	2.5	1.8	1,3	0,5
S-CK totale (U/L)	1071	N.D.	N.D.	1630	1061	526
S-LDH (U/L)	783	1189	3000	1000	626	400
S-CK MB (U/L)	8,9	88,8	150	50,8	3,9	2,7
S-Mioglobina	>20000	>20000	>20000	3704	397	175
S-Troponina I	745,8	1128,2	2000,5	23,7	23,8	22,8
U-Tossicologico	Metaboliti Cocaina					negativo
pH	7,34		7,36	7,35	7,38	7,44
pCO₂ mmHg	23,3		30,8	33,8	34,4	34
HCO₃⁻ (mmol/L)	12,5		17,2	18,3	20,1	22,8
Lattati (mmol/L)	10,83		5,38	2,16	1,5	0,5

Tabella 2. Andamento dei principali parametri ematochimici dal ricovero alla dimissione.

Il monitoraggio ECG-grafico segnalava una bradicardia sinusale alternata a una tachicardia ventricolare non sostenuta.

In considerazione del quadro strumentale e dei reperti di laboratorio veniva predisposto ricovero urgente presso la S.C. di Cardiologia.

Al paziente, monitorato costantemente in telemetria cardiaca, venivano esclusi deficit della cinetica parietale mediante esecuzione di eco-color-Dopplergrafia, pur presentando un ritmo cardiaco non regolare. Veniva impostata terapia infusione alcalinizzante e diuretica, senza beneficio: gli indici di funzionalità renale ed epatica, infatti, peggioravano progressivamente accompagnati da una costante oliguria (Tabella 2). Dopo consulto congiunto tra Cardiologi e Nefrologi, nell'ipotesi di una rabdomiolisi sostenuta da abuso di cocaina e responsabile di insufficienza renale acuta e insufficienza epatica, si poneva indicazione a trattamento aferetico.

Si procedeva a posizionamento eco-guidato di catetere venoso centrale in vena femorale destra e, dopo controllo dei valori di fibrinogenia, il paziente veniva avviato a ciclo di aferesi selettiva con tecnica di adsorbimento, mediante colonna adsorbente Immunosorba TR-350, a ritmo quotidiano. Al termine di due trattamenti adsorbenti, si assisteva a un progressivo miglioramento degli indici di funzionalità renale ed epatica, riduzione dei valori ematici di mioglobina, ripresa di diuresi valida, stabilizzazione dell'emodinamica con quadro ECG-grafico compatibile con bradicardia sinusale.

In considerazione dell'ottimale risposta clinico-laboratoristica e della remissione della sintomatologia neurologica, si soprassedeva all'esecuzione di ulteriori trattamenti.

Dopo una settimana, agli esami ematochimici precedenti la dimissione, si evidenziava: pH 7.44, pCO₂ 34mmHg, HCO₃⁻ 22mmol/L, lattati 0.5 mmol/L, globuli bianchi 6800 mmc, emoglobina 11.2 g/dL, creatinina sierica 1.3 mg/dL, azotemia 63 mg/dL, sodiemia 141 mmol/L, kaliemia 3.7 mmol/L, AST 40 U/L, ALT 84 U/L, LDH 400 U/L, CK totale 526 U/L, CK MB 2.7ng/mL, mioglobina 175 ng/mL, troponina I cardiaca 22.8 pg/mL (Tabella 2).

Il paziente veniva quindi dimesso, con indicazione a eseguire follow-up ambulatoriale cardionefrologico durante il quale ha eseguito esame coronarografico con esito negativo.

Si è assistito a completa risoluzione delle alterazioni laboratoristiche relative a enzimi di miocardiocitonecrosi, di funzionalità renale ed epatica (Tabella 2).

Discussione

La cocaina è un alcaloide simpatico-mimetico del tropano, tra i più potenti stimolanti del sistema nervoso centrale, che determina mancato re-uptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose. È naturalmente presente nelle foglie della pianta *Erythroxylon-Coca* e la sua azione neurostimolante, potenzialmente anestetizzante, è conosciuta da diversi secoli e ha trovato applicazioni anche nell'ambito medico.

Gli effetti stimolanti sul sistema nervoso centrale, la sensazione di euforia, l'insonnia, l'incremento della vigilanza e dell'energia, la rendono tra le sostanze d'abuso maggiormente richieste dalla popolazione giovane adulta in tutto il mondo.

Le foglie di *Erythroxylon-Coca* trattate con specifici solventi organici producono uno spesso sedimento organico, base per i successivi trattamenti chimici: con l'aggiunta, infatti, di acido cloridrico possiamo ottenere un sale cloridrato di cocaina, idrosolubile, che può essere iniettato per via endovenosa, inalato per via nasale o ingerito per via orale. Esiste anche un composto fumabile, altrimenti noto come "crack", frutto della conversione del sale cloridrato di cocaina, in alcaloide trattato successivamente con il bicarbonato di sodio.

L'abuso di cocaina può essere considerato un'emergenza sanitaria: in considerazione dei dati raccolti nell'European Drug Report, analizzando la fascia d'età che va dai 15 ai 64 anni, in Europa la prevalenza di consumatori abituali è di circa 1,2%. In Sud America nel 2019, la percentuale era sovrapponibile, mentre nel Nord America si arrivava ad una percentuale del 2.1 %, in aumento rispetto ai dati precedentemente raccolti nel 2006 [1-5].

La farmacocinetica della cocaina è ormai ben nota: con un peso molecolare pari a 303.36, dopo l'assunzione ed il successivo assorbimento, può legarsi per circa il 90% all'albumina plasmatica, venendo così distribuita nell'intero organismo. Il volume di distribuzione della cocaina è pari a 1.2-1.9 l/kg e possiede un'emivita compresa tra i 40 e 90 minuti: tale variabilità è correlata alla via di assunzione. Viene rapidamente degradata dalle colinesterasi plasmatiche ed epatiche in metaboliti inattivi come benzoilecgonina (BE), ecgonina metilestere (EME) ed ecgonina. La sua escrezione è

principalmente renale: piccole concentrazioni di cocaina possono essere rintracciate nelle urine, immutate, sino a un limite massimo di 12 ore. BE ed EME, al contrario, possono essere trovate nelle urine fino a 144 ore dall'assunzione e rappresentano pertanto i marker dei test diagnostici [1].

Gli eventi avversi sono molteplici e variegati, con potenziale interessamento di tutti i sistemi dell'organismo (Tabella 3).

Segni e sintomi Neurologici	Segni e sintomi Cardiologici e Muscolari	Segni e sintomi Respiratori	Segni e sintomi Gastroenterici	Segni e sintomi Nefrologici	Segni e sintomi Vascolari
Delirio	Iperensione Arteriosa	Tachipnea	Epatite	Insufficienza renale acuta	Dissecazione aortica
Agitazione Psicomotoria	Scompenso ventricolare sinistro	Pneumomediastino	Necrosi epatica	Oligo-anuria	Tromboflebite
Convulsioni	Endocardite	Pneumotorace	Ischemia intestinale	Infarto renale	Trombosi
Midriasi	Miocardite	Costrizione bronchiale	Perforazione intestinale	Ematuria	Vasculite
Attacco Ischemico Transitorio	Infarto miocardio	Emottisi			
Ictus	Aritmia	Infiltrato polmonare			
Emorragia	Arresto cardiaco				
Ipertermia	Dolore toracico				
Epilessia	Rabdomiolisi				

Tabella 3. Principali manifestazioni cliniche di un'intossicazione acuta da cocaina.

Anche se sono noti in letteratura coinvolgimenti renali, polmonari, muscolari, gastrointestinali ed epatici, il sistema nervoso centrale è il più colpito, seguito da quello cardiocircolatorio. I meccanismi eziopatogenetici sono sostenuti sia da un danno diretto mediato dalla cocaina stessa sia dall'azione dei suoi metaboliti [1, 6].

L'insorgenza di complicanze multiorgano e la possibilità di danni irreversibili, sono proporzionali alla dose e alla frequenza di assunzione della sostanza, come al protrarsi del suo utilizzo: a conferma di ciò, il nostro paziente, assiduo consumatore di cocaina a dosaggi elevati, in passato aveva presentato solo coinvolgimento del sistema nervoso centrale, risoltosi con semplice terapia reidratante, senza necessità di ricovero [7].

Nel caso da noi descritto, invece, lo stesso, presentava tutti i segni clinici e laboratoristici di una intossicazione sistemica con un interessamento multiorgano, specificatamente encefalico, epatico, cardiaco e renale, con conseguente necessità di ospedalizzazione.

Un reperto obiettivo confondente è stato il riscontro di ipotensione arteriosa, dato abbastanza atipico per questi pazienti, soliti all'abuso di cocaina: l'effetto adrenergico della molecola avrebbe giustificato, infatti, il quadro di ipertensione arteriosa ma la concomitante e rapida insorgenza di crush sindrome, giustificerebbe l'insorgenza dello stato di shock.

La letteratura scientifica conferma l'esistenza di una rara forma di leucoencefalopatia correlata all'abuso di cocaina, come anche i possibili multipli insulti al sistema nervoso centrale determinati secondariamente della sostanza stessa: compromissione del flusso ematico cerebrale con conseguente ipossia, possibili stroke emorragici o ischemici, vasospasmi e vasculiti cerebrali. Tali quadri possono determinare una vasta gamma di segni e sintomi clinici che spaziano da un alterato livello di coscienza fino alla spasticità, senza tralasciare allucinazioni e ipertermia [1, 8].

È altrettanto noto che l'abuso di cocaina può determinare, in rari casi, un'insufficienza epatica acuta, in seguito alla formazione di metaboliti del tropano che inducono aumento della perossidazione lipidica e dell'attività dei radicali liberi [1, 9–12].

Nel 2019 Kim nella sua review, divide i meccanismi eziopatogenetici del danno cardiovascolare indotto dall'abuso di cocaina, in acuti e cronici. Tachicardia, crisi ipertensiva, vasospasmo coronarico e la conseguente condizione pro-trombotica, sono da ricondurre al legame diretto della cocaina e dei suoi metaboliti al recettore della norepinefrina, che attiva il sistema adrenergico determinando così un danno ipossico indiretto ai miocardiociti.

Inoltre, il legame della cocaina ai canali transmembrana del sodio e del potassio, alterando la distribuzione del potenziale di membrana cellulare cardiaco, può frequentemente determinare insorgenza di aritmie. Elevati dosaggi di cocaina nel circolo ematico, anche in considerazione dell'effetto anestetizzante locale, possono ridurre la contrazione della parete ventricolare cardiaca sinistra, determinare allungamento dell'intervallo QRS o QT, che associati al vasospasmo e alla condizione trombotica, sono fattori predisponenti per l'infarto miocardico acuto [1, 13].

Appare quindi evidente come la cocaina possa essere responsabile dell'insorgenza di rabdomiolisi, non solo per il danno determinato a livello della muscolatura scheletrica striata ma anche per il danno a livello del miocardio.

Il nostro paziente presentava già all'ingresso in pronto soccorso alterati valori sierici di transaminasi, mioglobina e troponina, quadro ECG-grafico con evidenza di aritmia e un quadro ecografico compatibile con una riduzione della capacità contrattile del ventricolo sinistro: nelle ore successive all'ospedalizzazione, comparivano i primi segni di coinvolgimento e compromissione della funzionalità renale responsabili della progressiva contrazione della diuresi e dell'alterazione dell'equilibrio acido-base.

Tra le maggiori complicanze della rabdomiolisi indotta da abuso di cocaina, troviamo infatti l'insufficienza renale acuta: il deposito di mioglobina a livello tubulare, il rilascio di catecolamine, l'aumento dello stress ossidativo, l'incremento delle richieste energetiche a livello intracellulare, l'attivazione del Sistema renina-angiotensina e delle endoteline assieme alle già citate condizioni pro-trombotiche e di vasospasmo rappresentano i meccanismi eziopatogenetici più comuni e rappresentativi del danno renale acuto.

Già Goel nel 2014 descriveva come l'abuso di cocaina possa determinare un danno renale acuto, anche mediante altri meccanismi meno frequenti come lo sviluppo di vasculiti ANCA-associate, nefriti interstiziali, microangiopatie trombotiche o infarti renali [1, 6, 10, 14–18].

Fatta diagnosi di rabdomiolisi, escluse urgenze cardiologiche, nel tentativo di allontanare le noxae patologiche e di preservare la funzionalità renale, veniva impostata terapia alcalinizzante e diuretica a elevato dosaggio, purtroppo senza beneficio.

È negli anni '80 del secolo scorso che la letteratura scientifica inizia a concentrarsi sulle opzioni terapeutiche alternative e di completamento per la rabdomiolisi, riconoscendone l'elevata mortalità e la possibile resistenza alla sola terapia infusioneale: dopo i primi e pionieristici lavori di Kuroda del 1981, infatti, la Comunità Scientifica ha confermato negli anni l'utilità e la validità delle tecniche di aferesi nella gestione di tale condizione patologica e delle sue complicanze spesso multiorgano, a prescindere dalla causa scatenante. Tali tecniche si sono rivelate un'alternativa valida e spesso complementare alle più comuni emoperfusioni [19–30].

Sono tanti, infatti, i lavori scientifici che hanno evidenziato un effetto positivo e risolutore dell'aferesi terapeutica rispetto alle complicanze sistemiche dell'abuso di cocaina: i maggiori risultati riguardano un'aumentata sopravvivenza dei pazienti trattati, come anche una ripresa della

funzionalità renale ed epatica, con scomparsa completa delle manifestazioni neurologiche.

L'aferesi terapeutica, comprendente diverse tecniche, ha come finalità la possibilità di selezionare e allontanare dal torrente ematico alcune molecole, in maniera più o meno specifica e selettiva.

Adsorbimento e plasmaferesi (PE) si differenziano tra loro per alcune caratteristiche: se la PE comporta una rimozione meno selettiva delle molecole circolanti rispetto all'AT, la stessa PE prevede che il plasma sottratto al paziente venga sostituito da un liquido di reinfusione esogeno, esponendo il paziente allo sviluppo di infezioni o di reazioni allergiche [31–33].

I trattamenti di adsorbimento consistono nel passaggio del plasma attraverso colonne caratterizzate dalla proprietà di adsorbire selettivamente particolari sostanze patogene, evitando il depauperamento di elementi essenziali e la conseguente necessità di reinfondere plasma o soluzioni sostitutive: nello specifico, il sangue prelevato dal paziente, passa attraverso una prima cartuccia nominata plasmafiltro, in grado di separare il plasma dalla componente corpuscolata, grazie a un sistema di micropori che permette la filtrazione di alcuni soluti a discapito di altri. Tali cartucce sono costituite da materiali sintetici o semisintetici biocompatibili, al loro interno troviamo fibre capillari con diametro variabile tra i 270 e 370 micron, hanno una superficie filtrante totale che varia dai 0.2 ai 0.8 m², con pori di un diametro compreso tra i 0.2 e 0.65 micron. Nel nostro caso abbiamo usato il PLASMAFLO™ OP con membrana in polietilene, diametro delle fibre capillari di 330 micron e una superficie filtrante pari a 0.5 m². Attraversata la prima cartuccia, il plasma può così giungere alla seconda colonna, dove avviene l'adsorbimento (Figura 1).

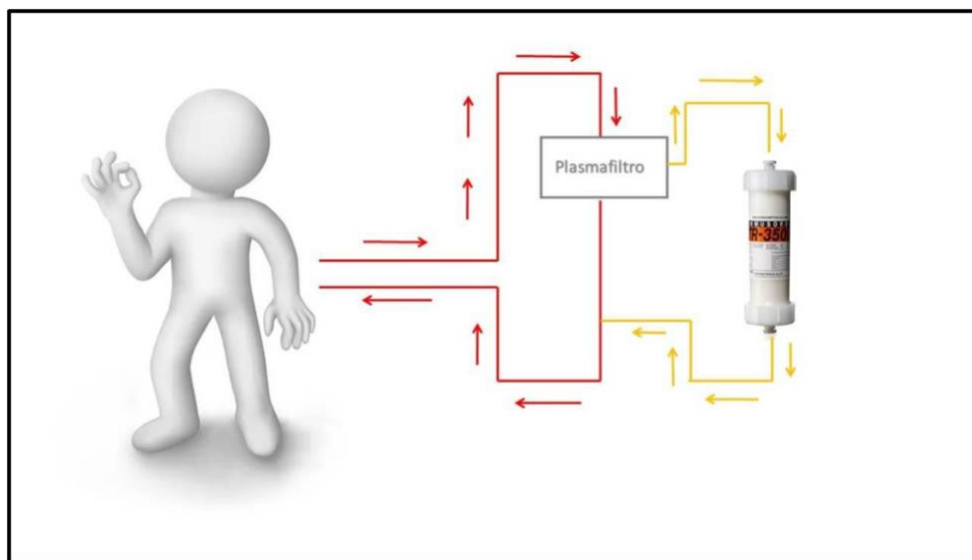


Figura 1. Schematizzazione di un circuito usato per l'aferesi terapeutica.

Pur non essendoci in letteratura casi di intossicazione da cocaina trattati con adsorbimento, in considerazione dei potenziali vantaggi offerti da questa metodica rispetto alla PE, valutando le caratteristiche della colonna adsorbente e la struttura biochimica della cocaina e della mioglobina, la nostra scelta terapeutica è ricaduta sull'adsorbimento.

Abbiamo utilizzato infatti, la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350, la cui membrana è costituita da Triptofano in gel di polivinilalcol, in grado di assorbire molecole con peso molecolare fino a 150 kDa mediante interazione chimico-fisica con il triptofano stesso: il basso peso molecolare, l'elevato volume di distribuzione e l'elevato binding protein della cocaina, sono sembrate caratteristiche idonee e coerenti per le specifiche tecniche della colonna in questione, rendendo così ragionevole l'utilizzo della metodica, pur non essendo tutt'ora supportata da altre evidenze scientifiche [34].

Il paziente veniva sottoposto a sole due sedute di AT consecutive, della durata di 2 ore, trattando ad ogni seduta un volume di plasma compreso tra i 2 e i 2.5 litri: dopo la seconda seduta di AT, si evidenziava completa normalizzazione dei valori della mioglobina circolante, non rendendo necessario proseguire il ciclo aferetico.

Nei giorni seguenti, si assisteva a progressiva rapida risoluzione dell'insufficienza renale ed epatica, ripresa di diuresi valida, recupero di tutto il sensorio e ripristino dei parametri ECG-grafici.

Conclusioni

L'abuso di cocaina rappresenta tutt'oggi un'urgenza sanitaria da non sottovalutare, soprattutto in considerazione dell'incremento del numero dei consumatori abituali nella fascia dei giovani adulti ed essendo responsabile di un ricco corteo sintomatologico e di un possibile coinvolgimento multiorgano, mediante meccanismi eziopatogenetici differenti.

La rhabdomiolisi, possibile conseguenza dell'abuso di cocaina, si presenta come condizione clinica di grande interesse nefrologico per la quale, tuttora, gli approcci terapeutici sono in continuo sviluppo: già dai primi anni '80 del secolo scorso, ha iniziato a farsi strada la possibilità di usare le tecniche di aferesi terapeutica come alternativa alla dialisi extracorporea, nei casi refrattari alla terapia medica.

Tra le metodiche dell'aferesi terapeutica, l'adsorbimento con la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350, grazie agli esigui effetti collaterali sviluppati e grazie alle sue proprietà chimico-fisiche, è risultata efficace nell'allontanare dal circolo ematico la mioglobina e alcuni metaboliti della cocaina in eccesso, consentendo una rapida ed efficace risoluzione della rhabdomiolisi.

BIBLIOGRAFIA

1. RR Bravo, AC Faria, AM Brito-da-Costa, H Carmo, P Mladěnka, DD da Silva, F Remião, On Behalf Of The OeonomResearchers. "Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern" *Toxins (Basel)* 2022 Apr 13;14(4):278. <https://doi.org/10.3390/toxins14040278>.
2. SA Ryan. "Cocaine Use in Adolescents and Young Adults". *Pediatr Clin North Am.* 2019 Dec;66(6):1135-1147. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.08.014>.
3. J Antoine, N Berndt, M Astudillo, D Cairns, S Jahr, A Jones, W Kuijpers, et al. "Cocaine treatment demands in 10 western European countries: observed trends between 2011 and 2018". *Addiction.* 2021 May;116(5):1131-1143. <https://doi.org/10.1111/add.15237>.
4. European Drug Report 2021: Trends and Devolpments.
5. UNODC. World Drug Report 2021. United Nations: Vienna, Austria, 2021.
6. A Mudoni, F Caccetta, M Caroppo, F Musio, A Accogli, MD Zacheo, MD Burzo, V Nuzzo. "Acute kidney injury and rhabdomyolysis after cocaine overdose: case report and literature review". *G Ital Nefrol.* 2018 Mar;35(2):2018-vol2.
7. M Chandra, JC Anthony. "Cocaine dependence: Side effects and syndrome formation within 1-12 months after first cocaine use". *Drug Alcohol Depend.* 2020 Jan 1:206:107717. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107717>.
8. Y Abdilla, M Cauchi, N Vella. "Cocaine-induced toxic leucoencephalopathy with complete clinical recovery". *BMJ Case Rep.* 2019 Jul 27;12(7):e229134. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229134>.
9. M Ansari, S Arshed, M Islam, S Sen, A Yousif. "A case of reversible drug-induced liver failure". *Clin Case Rep.* 2017 Jun 2;5(7):1181-1183. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1030>.
10. A Hosseinnezhad, R Vijayakrishnan, MJS Farmer. "Acute renal failure, thrombocytopenia, and elevated liver enzymes after concurrent abuse of alcohol and cocaine" *Clin Pract.* 2011 May 16;1(2):e35. <https://doi.org/10.4081/cp.2011.e35>.
11. MJ Valente, F Carvalho, MdL Bastos, PG de Pinho, M Carvalho. "Contribution of oxidative metabolism to cocaine-induced liver and kidney damage". *Curr Med Chem.* 2012;19(33):5601-6. <https://doi.org/10.2174/092986712803988938>.
12. T Dolkar, AM Hamad, MM Han, MB Thu, VR Gayam. "Cocaine and Opioid-Induced Acute Liver Injury: A Rare Case Report" *Cureus.* 2022 Mar 29;14(3):e23630. <https://doi.org/10.7759/cureus.23630>.
13. ST Kim, T Park. "Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health". *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 29;20(3):584. <https://doi.org/10.3390/ijms20030584>.
14. R Goel, JM Pullman, M Coco. "Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology". *Clin Kidney J* 2014 Dec;7(6):513-7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu092>.
15. JCCL Filho, MY Ogawa, TH de Souza Andrade, S de Andrade Cordeiro Gadelha, PFCBC Fernandes, AL Queiroz, E De Francesco Daher. "Spectrum of acute kidney injury associated with cocaine use: report of three cases". *BMC Nephrol.* 2019 Mar 20;20(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1279-0>.
16. G Boscutti, V Di Maso, A Marega, U Gerini, A Zacchi, F Bianco. "Droghe d'abuso e rene". *G ItalNefrol.* 2021 Sep 7;38(Suppl 77):2021-S77.
17. J Guglielminotti, B Guidet. "Acute renal failure in rhabdomyolysis". *Minerva Anestesiol.* 1999 May;65(5):250-5.
18. M Kuroda, K Katsuki, H Uehara, T Kita, S Asaka, R Miyazaki, T Akiyama, Y Tofuku, R Takeda. "Successful treatment of fulminating complications associated with extensive rhabdomyolysis by plasma exchange". *Artif Organs.* 1981 Nov;5(4):372-8. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1981.tb04019.x>.
19. WP Paaske, P Bagl, JE Lorentzen, K Olgaard. "Plasma exchange after revascularization compartment syndrome with acute toxic nephropathy caused by rhabdomyolysis". *J Vasc Surg.* 1988 Jun;7(6):757-8. <https://doi.org/10.1067/mva.1988.avs0070757>.
20. JJ Cornelissen, W Haanstra, HJ Haarman, RH Derksen. "Plasma exchange in rhabdomyolysis" *Intensive Care Med.* 1989;15(8):528-9. <https://doi.org/10.1007/BF00273565>.
21. KC Yang, CC Fang, T Su, YT Lee. "Treatment of fibrate-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD" *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):e57-60. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.003>.
22. D Rund, T Schaap, N Da'as, DB Yehuda, J Kalish. "Plasma exchange as treatment for Lawsons (henna) intoxication". *J Clin Apher.* 2007;22(4):243-5. <https://doi.org/10.1002/jca.20128>.
23. RSP Huang, A Tholpady, A Wahed, B Chang, Y Bai. "Therapeutic plasmapheresis and red blood cell exchange in a sickle cell trait patient with rhabdomyolysis". *J Clin Apher.* 2012;27(6):342-5. <https://doi.org/10.1002/jca.21247>.
24. VMS Raj, A Alladin, B Pfeiffer, C Katsoufis, M Defreitas, A Edwards-Richards, J Chandar, W Seeherunvong, G McLaughlin, G Zilleruelo, C L Abitbol. "Therapeutic plasma exchange in the treatment of exertional heat stroke and multiorgan failure" *Pediatr Nephrol.* 2013 Jun;28(6):971-4. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2409-8>.

25. K Pavenski, H Vandenberghe, H Jakubovic, DN Adam, B Garvey, CJ Streutker, J Cutan. "Plasmapheresis and steroid treatment of levamisole-induced vasculopathy and associated skin necrosis in crack/cocaine users". *Med Surg*. 2013 Mar-Apr;17(2):123-8. <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12028>.
26. M Ghannoum, RS Hoffman, S Gosselin, TD Nolin, V Lavergne, DM Roberts. "Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings". *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):682-688. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.026>.
27. M Ghannoum, DM Roberts. "Management of Poisonings and Intoxications". *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Sep 1;18(9):1210-1221. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000057>
28. A Skolnik, J Monas. "The Crashing Toxicology Patient". *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Nov;38(4):841-856. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2020.06.014>.
29. M Ghannoum, J Bouchard, TD Nolin, G Ouellet, DM Roberts. "Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice". *Semin Dial*. 2014 Jul-Aug;27(4):350-61. <https://doi.org/10.1111/sdi.12246>.
30. J Ke, Y Wei, B Chen. "Application of Hemoperfusion in the Treatment of Acute Poisoning". *Blood Purif*. 2024;53(1):49-60. <https://doi.org/10.1159/000532050>.
31. DZ de Back, MM Neyrinck, H Vrielink. "Therapeutic plasma apheresis: Expertise and indications". *Transfus Apher Sci*. 2019 Jun;58(3):254-257. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.008>.
32. KM Schneider. "Plasmapheresis and immunoabsorption: different techniques and their current role in medical therapy". *Kidney Int Suppl*. 1998 Feb;64:S61-5.
33. N Coviello, A Carella, C Dell'Aquila, G L Masi, C Prisciandaro, G Tarantino, M Taurisano, M T Nisi, G Rinaldi, F D'Elia. "Chronic Inflammatory Polyradiculopathy Post-Covid-19 and the Role of Therapeutic Apheresis: A Clinical Case". *G Ital Nefrol*. 2023 Jun 29;40(3):2023-vol3.
34. A Ohkubo, T Okado, S Miyamoto, K Goto, M Yamamoto, et al. "Removal Characteristics of Immunoabsorption with the Immusorba TR-350 Column Using Conventional and Selective Plasma Separators". *Ther Apher Dial* 2016 Aug; 20(4):360-7. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12467>.