

PUNTI DI VISTA

# Il bilancio dei liquidi nel paziente in terapia intensiva. Il parere del nefrologo e del rianimatore



Salvatore Badalamenti<sup>1</sup> e Pasquale Piccinni<sup>2</sup>

(1) Nefrologia e Dialisi, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Milano

(2) Anestesia e Rianimazione, Ospedale S Bortolo, Vicenza

## Introduzione

Le alterazioni del bilancio dei liquidi e degli elettroliti sono tra le più frequenti problematiche cliniche in area intensiva e una appropriata conoscenza dei principi fisiologici e patofisiologici alla base di tali alterazioni è fondamentale per controllare mortalità e morbidità. Infatti, da un lato un adeguato controllo del bilancio volêmico è in grado di prevenire o trattare alterazioni di perfusione d'organo, prima tra tutte la insufficienza renale, dall'altro la costante correzione del bilancio ionico previene una più ampia gamma di effetti indesiderati. La volemia o massa ematica totale è un fattore essenziale dell'equilibrio emodinamico. La ipovolemia (riduzione della massa ematica) può essere definita come assoluta (emorragica, da deficit idro-sodico) o relativa, da squilibrio tra vasodilatazione e massa circolante, come nello shock settico, nella anafilassi o nella sindrome epatorenale. Il "pendolo" dell'approccio al ripristino volêmico è andato da criteri di reinfusione conservativi a criteri eccessivamente liberali, per ritornare all'attuale atteggiamento mirato essenzialmente a garantire, quando necessario, una iniziale sostenuta reinfusione resuscitativa, seguita da un atteggiamento più cauto nell'impiego dei liquidi.

## Modalità del riempimento volêmico

Le modalità del riempimento volêmico di questi pazienti non sono tuttavia standardizzate.

Salvatore Badalamenti:

Alcuni studi osservazionali [1]- [2] (full text)- [3] hanno storicamente confortato la posizione dei nefrologi di contenere il carico volêmico dei pazienti ricoverati in area intensiva, con il fine di evitare il sovraccarico cardiocircolatorio e l'impegno polmonare. Già uno studio di 20 anni fa infatti dimostrava che nei pazienti in terapia intensiva con monitoraggio di wedge pressure, una politica di restrizione di fluidi si accompagnava a una minore necessità di ventilazione assistita e ad una più breve degenza in terapia intensiva nonché ad un più pronto ripristino della diuresi rispetto a pazienti che ricevevano un maggior carico volêmico [4]. In anni più recenti e di pari passo con il cambiare della patologia presente in terapia intensiva (maggiore in-

cidenza di casi di shock settico e di insufficienza multi organo in pazienti sottoposti a grandi interventi chirurgici), anche la posizione del nefrologo si è spostata verso un più sostenuto e immediato ripristino e sostegno volêmico finalizzato a evitare disturbi del ritmo cardiaco e ipotensione e a prevenire insufficienza renale acuta e insufficienza multi organo. Ovviamente solo un attento monitoraggio del ripristino volêmico può prevenire gli effetti indesiderati della ipervolemia: insufficienza respiratoria, aumentato fabbisogno cardiaco di ossigeno, edema periferico e disturbi elettrolitici. È importante tenere presente che non solo l'entità del sovraccarico, ma anche i tempi di raggiungimento e mantenimento del sovraccarico sembrano giocare un ruolo sulla sopravvivenza. Un trial controllato pubblicato da Rivers nel 2001 dimostrava che una "early goal directed therapy" in pazienti settici (entro 6 ore) garantiva migliore sopravvivenza e minori tempi di permanenza in terapia intensiva rispetto ai pazienti che ricevevano un paragonabile carico volêmico più diluito nel tempo (7-72 ore). In dettaglio lo studio randomizzato e controllato, durato 3 anni, aveva arruolato 263 pazienti con sepsi severa o shock settico randomizzati a ricevere terapia standard con boli di 500 ml di cristalloidi o colloidi più vasopressori finalizzati a mantenere la PVC tra 8 e 12 mmHG, la MAP > 65 mmHG e la diuresi > 0.5 ml/kg/min. I pazienti assegnati al gruppo "early goal" venivano sottoposti a posizionamento di CVC in grado di misurare la saturazione venosa do O<sub>2</sub> (ScvO<sub>2</sub>) che doveva mantenersi > 70%. Durante le prime 6 ore di trattamento il gruppo early-goal risultava avere ricevuto più liquidi endovenosi (5.0 vs 3.5 L, p<0.001), più trasfusioni di emazie (p<0.001) e più farmaci inotropi (p< 0.001). Viceversa, durante le successive 66 ore il gruppo di controllo aveva ricevuto più liquidi e.v., trasfusioni e inotropi, nonché aveva avuto maggiore necessità di ventilazione meccanica. La mortalità ospedaliera risultò più elevata nel gruppo di controllo vs il gruppo early goal (46.5% vs 30.5%, p<0.009), così come quella a 28 e 60 giorni [5] (full text). Questo studio, pertanto, sottolinea la necessità e i benefici di un pronto ripristino volêmico. Tuttavia, bisogna anche tenere presente che lo studio multicentrico osservazionale SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) ha dimostrato che un eccessivo sbilancio dei fluidi durante le prime 72 ore dal ricovero in terapia intensiva sia un fattore predittivo indipendente di mortalità: ogni litro di sovraccarico si correlava ad un aumento di mortalità superiore al 10% [6]. Nell'analisi post-hoc di Payen condotta sui soli pazienti settici che avevano sviluppato anche IRA, ogni litro di sovraccarico/24 ore era associato con un aumento del rischio di mortalità del 20% [2] (full text). In ogni caso, tuttavia, è importante sottolineare che, nonostante i grandi numeri dei sopracitati studi, il bias principale che contraddistingue la maggior parte delle pubblicazioni attualmente disponibili sull'argomento è di effettuare un pooling spesso retrospettivo di patologie diverse (IRA postoperatoria, sepsi, shock settici, con compromissione polmonare o no). Spesso i pazienti osservati sono eterogenei e accumulati solo dal ricovero in terapia intensiva.

In conclusione, allo stato dell'arte Badalamenti crede che vada tenuto come punto fermo la necessità di un veloce ripristino volêmico resuscitativo nei pazienti settici o in shock settico cercando di evitare un sovraccarico volêmico prolungato nel tempo soprattutto se coesiste insufficienza renale o respiratoria.

#### **Pasquale Piccinni:**

La posizione di equilibrio sopraesposta dal nefrologo non può che essere condivisibile soprattutto stressando il concetto del ripristino volêmico veloce nel paziente settico per prevenire lo sviluppo di insufficienza multi organo. Quando tale temibile eve-

nienza compare, il sovraccarico di fluidi diviene deleterio, soprattutto se coesiste insufficienza renale, come indicato anche dal recente studio osservazionale del gruppo PICARD su 618 pazienti ricoverati in terapia intensiva con insufficienza renale [7].

## Soglia di riempimento

Se vi è consenso sulla precocità del reintegro volémico, vi è ancora discussione sulla soglia di riempimento raggiunto il quale è obbligatorio fermarsi per non incorrere in un pericoloso accumulo volémico.

**Pasquale Piccinni:**

L'eccessivo accumulo volémico è pericoloso perché determina la perdita della fisiologica interazione tra cuore e resistenze vascolari sistemiche e polmonari capaci, in condizioni normali, di mantenere in equilibrio il sistema atteggiando i vasi arteriosi e venosi in vasocostrizione o vasodilatazione con prevalenza ora dell'una ora dell'altra a seconda dei bisogni. Invece, nelle condizioni ipovolemia, particolarmente nello shock settico, il sistema cardiocircolatorio subisce cambiamenti come l'aumento della frequenza cardiaca, la diminuzione della contrattilità miocardica, la diminuzione o l'aumento delle resistenze sistemiche e l'aumento di quelle polmonari. A livello di letto capillare si assiste ad un aumento della permeabilità già nella fase di preriempimento che si aggrava nel post con stravasamento di liquido nell'interstizio ulteriormente favorito dall'aggravarsi della infiammazione sistemica e dalla diminuzione della pressione colloidale osmotica con comparsa di sintomi clinici prevalentemente di insufficienza respiratoria e renale in quanto gli interstizi perialveolare e peritubulare sono particolarmente vulnerabili [8]. Il dilemma diventa serio di fronte al paziente in terapia intensiva in stato di shock con insufficienza renale oligoanurica. Il riempimento volémico può raggiungere l'obiettivo della stabilizzazione cardiocircolatoria e del ripristino della diuresi senza però che questo risultato costituisca un lasciapassare per una fluidoterapia liberale. In un lavoro apparso sul NEJM del 2006 gli autori comparavano due strategie di riempimento volémico, una restrittiva e una liberale, in gruppi omogenei di pazienti con insufficienza respiratoria e renale ricoverati in terapia intensiva e concludevano che la strategia restrittiva migliora la funzione polmonare senza aggravare quella renale [9] ([full text](#)). Payen, in una seconda analisi dello studio multicentrico europeo sulla frequenza della sepsi nel paziente critico, mette in evidenza come un bilancio di fluidi positivo si associ ad aumentata mortalità in pazienti con insufficienza renale [2] ([full text](#)). La strada maestra è pertanto quella di un riempimento non estremamente restrittivo bensì guidato da un monitoraggio dello stato volémico con obiettivi il mantenimento della pressione venosa centrale tra 8 e 12 mmHg; della MAP >65 mmHg; della diuresi > 0.5 ml/Kg/h; della saturazione venosa centrale di ossigeno misurata in cava superiore >70%.

In conclusione Piccinni ritiene che il carico volémico sia da effettuarsi conducendolo però sotto attento monitoraggio degli indici di PCV, MAP e SvcO<sub>2</sub>.

**Salvatore Badalamenti:**

Pur concordando sulla necessità di mantenere un adeguato stato volémico attraverso l'impiego di obiettivi misurabili come la PVC e la pressione arteriosa, la preoccupazione del nefrologo continua ad essere quella di evitare una politica di riempi-

mento continuo e afinalistico. In altri termini, mantenendo gli obbiettivi indicati dal collega rianimatore, credo sia mandatorio fissare un termine oltre il quale l'idratazione debba in ogni caso fermarsi o perlomeno rallentare molto e l'intensivista debba ricorrere anche ad altri presidi, quali la terapia diuretica forzata o la CRRT. Oltre al già citato studio post-hoc di Payen e colleghi [2] (full text) sulla elevata mortalità associata all'impiego di bilanci di fluidi positivi, lo studio PICARD pubblicato nel 2009 da Bouchard [7] dimostrava che in pazienti con insufficienza renale acuta il sovraccarico di fluidi (definito come un aumento del peso corporeo > 10% rispetto ai valori basali) era associato alla mortalità, anche indipendentemente dalla necessità di dialisi. Il sovraccarico volemico (>10% peso base) si associava ad una più elevato score APACHE III e SOFA, ad un più elevato numero di organi con insufficienza e ad una maggiore incidenza di sepsi, shock settico, insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione assistita. Anche la durata del sovraccarico svolge un ruolo importante come fattore predittivo di mortalità. Infatti la mortalità è risultata inferiore quanto più tempestiva è la stata correzione del sovraccarico di fluidi. Nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva la correzione dei fluidi è risultata più agevole con l'impiego di CRRT anziché di dialisi intermittente ed anche nei pazienti dializzati una pronta correzione del sovraccarico si associava ad un migliore out come. Viceversa il mantenimento di una situazione di sovraccarico anche nel periodo in dialisi, si associava ad outcome negativo. In altre parole il sovraccarico di fluidi aumenta la mortalità, ma di fondamentale importanza è anche l'entità, la progressione, la durata e la reversibilità di tale sovraccarico. Infine, un interessante spunto di discussione è stato offerto dallo stesso studio PICARD: l'ipervolemia può di per sé essere considerato un biomarker negativo, un agente tossico e flogogeno che influenza indipendentemente l'outcome del paziente? [7].

In conclusione, Badalamenti non continuerebbe il carico volemico oltre il 10% del peso iniziale e interverrebbe precocemente con terapia diuretica o CRRT.

## Fluidi da preferire

### Quali fluidi sono da preferire nel ripristino volemico e quali vasocostrittori?

Salvatore Badalamenti:

Un recente studio australiano ha paragonato l'impiego di cristalloidi (Soluzione di Ringer lattato o acetato, Soluzione salina) versus colloidali in oltre 7000 pazienti ricoverati in terapia intensiva. Anche se non si è osservata nessuna differenza di sopravvivenza a 90 giorni, nel gruppo trattato con colloidali si è avuta una maggiore incidenza di danno renale e maggiore necessità di ricorrere a terapia dialitica sostitutiva [10]. Come confermato dalla Surviving Sepsis Campaign sia noradrenalina che dopamina (preferibilmente impiegati attraverso un CVC) sono utilizzabili come agenti vasocostrittori. La noradrenalina, agendo come potente agonista alpha adrenergico e meno come beta adrenergico, determina un aumento della MAP per aumento delle resistenze periferiche, senza effetti significativi a livello cardiaco. Contrariamente a quanto ritenuto in passato, l'impiego della norepinefrina nei pazienti in shock settico non sembra determinare ischemia splancnica o renale [11]. La dopamina determina un aumento della pressione soprattutto aumentando la gettata cardiaca, attraverso un aumento dello stroke volume e parzialmente della frequenza.

La vasopressina, infine, è impiegabile come vasocostrittore di seconda linea nei pazienti con shock che si sia rivelato refrattario ad un adeguato ripristino volemico e ai sopracitati vasocostrittori [11].

#### Pasquale Piccinni:

La rianimazione con fluidi consiste nell'infusione di cristalloidi o di colloidi naturali e artificiali. Non esiste evidenza che supporti la superiorità degli uni rispetto agli altri. Il reintegro volemico acuto in pazienti con sospetta ipovolemia (sospetta inadeguata circolazione arteriosa) deve essere eseguito con 500-1000 di cristalloidi e 300-500 di colloidi infusi in 30'. I colloidi sono associati a minore edema periferico e i cristalloidi a un costo nettamente inferiore.

Come agenti farmacologici, sia la noradrenalina che la dopamina sono i vasopressori di prima scelta. Basse dosi di dopamina non sono efficaci nella protezione renale della sepsi severa. La vasopressina dovrebbe essere utilizzata nei pazienti in shock refrattario all'opportune rianimazione con i fluidi e alle alte dosi dei comuni vasopressori.

In conclusione entrambi gli esperti concordano sull'impiego di norepinefrina e dopamina come agenti farmacologici di prima linea; per l'espansione volemica Badalamenti mostra una maggiore predilezione per i cristalloidi, mentre Piccinni non vede differenze particolari tra cristalloidi e colloidi.

## Esperienze con metodiche di monitoraggio più moderne

### Quali le esperienze con metodiche di monitoraggio più moderne?

#### Pasquale Piccinni:

Pinsky [12] (full text) sottolinea l'importanza del monitoraggio funzionale, ossia l'osservanza diretta che lo stato di riempimento vascolare ha sulla curva della pressione arteriosa e della pressione delle vie aeree sia in respiro spontaneo che in ventilazione automatica: tali indici dinamici comprendono anche la PPV (pulse pressure variation) derivata dallo stroke volume che aumenta negli stati iperdinamici e diminuisce nella ipovolemia assieme agli altri parametri indicati in tabella 1. Inoltre possiamo disporre anche della Bioimpedence Vectorial Analysis (BIVA) che in maniera del tutto incruenta fornisce una determinazione del volume extracellulare e dell'acqua corporea totale dalla misura della resistività tissutale utilizzando 2 elettrodi al polso ed alle gambe in grado di emettere segnali di frequenza variabile. Numerosi lavori scientifici e anche del nostro gruppo ne hanno evidenziato la capacità diagnostica dello stato volemico e predittiva [13].

#### Salvatore Badalamenti:

Oltre a concordare sulla utilità di PPV e BIVA, sono da segnalare due interessanti applicazioni ecografiche in costante crescita di impiego nelle aree di emergenza. Il primo è lo studio ecografico di particolari artefatti presenti nel sovraccarico polmonare (polmone umido o polmone in pre-edema) costituiti da strie bilaterali verticali a coda di cometa a partenza pleurica (linee B) [14]; il secondo è quello della valutazione volemica mediante lo studio ecografico con approccio sub costale della

distensione della vena cava inferiore, ritenuta marcatore attendibile della pressione atriale [15].

## Disturbi elettrolitici

Quali disturbi elettrolitici da temere maggiormente e come affrontarli?

Salvatore Baladamenti:

I disturbi del sodio sono certamente i più frequenti (fino al 20-30% dei pazienti in terapia intensiva soffre di ipo o ipernatremia); in genere sono prevedibili e indizio di sub standard care [16]; inoltre le disnatremie sono predittive di mortalità indipendentemente dallo score APACHE II, dalla funzione renale e dalle necessità di ventilazione meccanica. Contrariamente a quanto ritenuto come assodato, in alcune serie la ipernatremia sembra essere più frequente della iponatremia [17] (full text). La causa della ipernatremia è quasi sempre iatrogena e può consistere in un inadeguato replacement di fluidi di fronte a perdite ingenti di acqua (ipernatremia da bilancio idrico negativo e bilancio sodico positivo), ma anche da bilancio sodico eccessivamente positivo in pazienti con bilancio idrico positivo. In altre parole, non sempre una ipernatremia è sinonimo di ipovolemia; esistono anche casi (>30% delle ipernatremie in terapia intensiva, secondo un recente studio) di ipernatremie ipervolemiche. Le iponatremie possono avere cause iatrogene (inappropriata somministrazione di ipotonica) o cause legate alla alterata produzione di ADH. E' sempre opportuno ricordare la necessità di una correzione graduale secondo ben standardizzate formule. Un'altra interessante opzione terapeutica può consistere nell'impiego degli antagonisti del recettore dell'ADH.

Pasquale Piccinni:

Il contenuto di Sodio dell'organismo è il principale determinante del contenuto fluido extracellulare e la concentrazione plasmatica di esso riflette in modo inverso il volume intracellulare: la cellula cerebrale regola il proprio volume in circa 48 ore. Da qui l'importanza di trattare urgentemente l'iponatremia per far ritornare nei limiti normali il volume della cellula cerebrale evitando che anche piccoli aumenti del volume intracranico diventino pericolosi. Un rapido incremento della natriemia

Tabella 1. Variazioni dinamiche dei valori emodinamici in rapporto alla ventilazione in grado di evidenziare lo stato di riempimento vascolare

Parametro	Valore Soglia	Bibliografia
Delta RAP	1 mmHg	Magder
Delta Down	5 mmHg	Tavernier
PPV	13%	Michard
Delta Vpeak	12%	Feissel

Legenda:

Delta RAP = diminuzione inspiratoria della pressione atriale destra

Delta Down = diminuzione espiratoria della pressione arteriosa sistolica

PPV = variazioni respiratorie della Pulse Pressure

Delta Vpeak = variazioni respiratorie della velocità di flusso aortico



è controindicato nella cronica iponatriemia per il rischio di demielinizzazione osmotica. A determinare più frequentemente iponatriemia possono essere l'aumento dell'acqua libera o una perdita di Na superiore alla perdita di acqua (insufficienza renale cronica), l'alterata distribuzione dei liquidi organici (3° spazio), ritenzione di acqua superiore a quella di Na (insufficienza epatica o cardiaca). La normale risposta fisiologica ad una iposodemia con volemia normale è una ridotta secrezione di ADH con aumentata eliminazione di acqua: quindi poliuria con urine diluite. Una bassa concentrazione di Na può associarsi ad una effettiva riduzione dell'osmolarità plasmatica oppure essere il risultato di una riduzione del Na dovuta alla presenza nel sangue di quantità elevate di sostanze osmoticamente attive che richiamano acqua nei vasi da cui la necessità di misurare l'osmolarità plasmatica. La sua correzione varia in relazione al grado ed alla rapidità con cui si è instaurata e si avvale essenzialmente di soluzione ipertonica salina in ragione di 0.5 mEq/L, oppure semplice restrizione idrica e talvolta furosemide. L'ipernatriemia è rara se l'incremento di ADH è integra e se è mantenuto il normale meccanismo della sete. È considerata sinonimo di iperosmolarità: essa è una osmole effettiva e crea un gradiente osmotico che determina il passaggio di acqua al di fuori delle cellule (disidratazione dei neuroni). Le cause possono essere di due tipi o perdite di liquidi in eccesso rispetto al Na o ritenzione di Na in eccesso.

## Bibliografia

- [1] Foland JA, Fortenberry JD, Warsaw BL et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Critical care medicine* 2004 Aug;32(8):1771-6
- [2] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)* 2008;12(3):R74 (full text)
- [3] Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A et al. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 2000 Jun;117(6):1749-54
- [4] Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *The American review of respiratory disease* 1992 May;145(5):990-8
- [5] Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001 Nov 8;345(19):1368-77 (full text)
- [6] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006 Feb;34(2):344-53
- [7] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international* 2009 Aug;76(4):422-7
- [8] Schrier RW, Wang W Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine* 2004 Jul 8;351(2):159-69
- [9] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 15;354(24):2564-75 (full text)
- [10] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine* 2012 Nov 15;367(20):1901-11
- [11] Surviving Sepsis Campaign
- [12] Pinsky MR, Payen D Functional hemodynamic monitoring. *Critical care (London, England)* 2005;9(6):566-72 (full text)
- [13] Aspromonte N, Cruz DN, Ronco C et al. Role of bioimpedance vectorial analysis in cardio-renal syndromes. *Seminars in nephrology* 2012 Jan;32(1):93-9
- [14] Agricola E, Bove T, Oppizzi M et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005 May;127(5):1690-5
- [15] Feissel M, Michard F, Faller JP et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive care medicine* 2004 Sep;30(9):1834-7
- [16] Adrogué HJ, Madias NE Hyponatremia. *The New England journal of medicine* 2000 May 25;342(21):1581-9
- [17] Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F et al. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Critical care (London, England)* 2008;12(6):R162 (full text)