

PULSE HIGH VOLUME HEMOFILTRATION (p-HVHF) NELLA SEPSI: TRATTAMENTO EXTRACORPOREO PER LA SOSTITUZIONE DELLA FUNZIONE RENALE E PER L'IMMUNODISREGOLAZIONE



Dr. Federico Nalesso

Dirigente Medico Dip. Nefrologia

Dialisi e Trapianto Renale

Ospedale "San Bortolo"

Vicenza

✉ e-mail: federico.nalesso@ulssvicenza.it

L'uso dell'emofiltrazione ad alto volume (HVHF) per il trattamento della sepsi e dello shock settico è ormai convalidato da molti studi (1). I suoi effetti benefici possono essere mantenuti, tra una sessione e l'altra, dall'uso di una emofiltrazione a medio volume (CVVH). Gli effetti terapeutici di tale metodica definita "pulsata", appunto per il carattere di alternanza di HVHF (85 mL/kg/hr per 6-8 ore) e CVVH (35 mL/kg/hr per 16-18 ore) (2), sono indirizzati non solo alla pura sostituzione della funzione renale, ma anche all'ottenimento di un effetto immunomodulatore sull'immunodisregolazione propria della sepsi (3).

Come noto infatti, non è possibile colpire i singoli eventi fisiopatologici che portano dall'infiammazione sistemica allo shock settico, ed infine al danno d'organo, con un singolo agente terapeutico, o con una singola e specifica depurazione extracorporea indirizzata alla rimozione di una molecola target. Piuttosto l'aspecifica e continua rimozione dei mediatori pro- ed anti-infiammatori, caratteristicamente prodotti a picchi durante la sepsi, determina un effetto più globale di immunomodulazione sino al ripristino dell'immuno-omeostasi grazie a più meccanismi correlati e dipendenti.

Durante la fase ad alto volume l'emofiltrazione determina un immediato e aspecifico taglio dei picchi delle citochine pro- ed anti-infiammatorie circolanti, determinando l'esposizione del sistema immunitario ad una stimolazione "totale e finale" di minor grado, settando, quindi, il sistema ad un livello inferiore di immunodisregolazione (*peak concentration hypothesis*). Questo taglio aspecifico dei picchi ematici si estrinseca con la rimozione sia delle citochine, prodotte in seguito all'insulto settico, sia dei pro-mediatori, che vengono attivati nei vari *pathways* fisiopatologici tissutali della sepsi, determinando, quindi, un equilibrio dinamico tra interstizio, tessuti e circolo ematico che porta alla rimozione delle citochine e dei mediatori tissutali per redistribuzione attiva verso il comparto ematico, dove la metodica extracorporea ne opera la rimozione in modo continuo. Tale rimozione aspecifica ottiene nel tempo il raggiungimento di un punto soglia al di sotto del quale i *pathways* fisiopatologici tissutali si spengono determinando un blocco della immunodisregolazione del sistema immunitario e dell'ulteriore produzione di mediatori infiammatori (*threshold immunomodulation hypothesis*). L'effetto degli alti volumi infusi durante l'HVHF determina inoltre un aumento del flusso linfatico di circa 20-40 volte rispetto ai valori basali con conseguente trascinamento dei mediatori infiammatori e delle citochine dal tessuto linfatico al circolo ematico dove il processo di depurazione continuo è in grado di rimuoverli (*mediator delivery hypothesis*). In sostanza quindi l'HVHF agisce tagliando i picchi di mediatori a livello del circolo ematico. Tale riduzione dei livelli circolanti di molecole infiammatorie, anche se temporanea e transitoria, determina la redistribuzione attiva di queste molecole dall'interstizio - tessuti al torrente circolatorio dove la metodica extracorporea ne continua la rimozione aspecifica. L'aumento del flusso linfatico, indotto dagli alti volumi infusi, induce un importante trascinamento dei mediatori dal tessuto linfatico al circolo ematico dove ne avviene la rimozione (4).

Paradossalmente, pur essendo migliore la *clearance* ematica dei mediatori in metodiche quali la *High Permeability Hemofiltration* (HPHF) o *Large Pore Hemofiltration* (LPHF) e metodiche derivate quali la *Super High Flux Hemofiltration* (SHHF), emoadsorbimento o *Coupled Plasma Filtration Adsorption* (CPFA) rimane il quesito se tali tecniche abbiano realmente la capacità di influenzare i livelli tissutali di citochine proprio allo specifico livello dove esplicano il loro effetto dannoso.

L'HVHF pulsata sembra quindi essere una metodica che offre una prestazione depurativa renale ottima associata ad un benefico effetto immunomodulatore determinato dall'azione sinergica sui mediatori e promediatori infiammatori circolanti e tissutali grazie al suo meccanismo d'azione a più livelli (5). In conclusione l'uso dell'HVHF con membrane in grado di assicurare un esaltato adsorbimento delle citochine determina una immediata, ma temporanea, riduzione delle citochine stesse dal torrente ematico secondo la *peak concentration hypothesis* che, successivamente, determina una loro redistribuzione dai tessuti, secondo la *threshold immunomodulation hypothesis* ed una riduzione, conseguente, della cascata di attivazione infiammatoria a livello tissutale. Il trascinamento delle citochine dai tessuti al torrente circolatorio, operato dall'attivazione del flusso linfatico, esalta i due meccanismi precedenti. L'HVHF e l'adsorbimento, quindi, agiscono sinergicamente ed aprono la strada all'ideazione di tecniche "combinata" sempre più efficaci nel trattamento extracorporeo della sepsi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 387-95.
2. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial* 2006; 19: 69-74.
3. Yu C, Liu ZH, Chen ZH, Gong DH, Ji DX, Li LS. Improvement of monocyte function and immune homeostasis by high volume continuous venovenous hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 882-90.
4. Ronco C. The immunomodulatory effect of extracorporeal therapies in sepsis: a reconciliation of three theories. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 855-7.
5. Joannes-Boyau O, Honore PM, Boer W, Collin V. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 354-7. Epub 2008 Dec 2.