



UNIVERSITA' DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E  
CHIRURGIA

Tesi di laurea

***“Variazioni dell'acqua extravascolare polmonare (EVLW)  
valutate con l'ecografia toracica in corso di terapia renale  
sostitutiva (CRRT) in UTI”***

*Relatori*

**Prof. Francesco Giunta**

**Dr. Francesco Forfori**

*Candidato*

**Emiliano Votino**

Anno Accademico 2012/2013

A mia mamma e a mia sorella

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>		<b>5</b>
<b>CAPITOLO I</b>	<b>I FLUIDI CORPOREI</b>	
<b>1.1</b>	Distribuzione dei liquidi corporei	<b>8</b>
<b>1.2</b>	Il volume ematico	<b>9</b>
<b>1.3</b>	Starling e le forze dell'"equilibrio dinamico"	<b>11</b>
<b>1.4</b>	Il bilancio idrico	<b>13</b>
<b>1.5</b>	<i>Meccanismi di compenso nel bilancio idrico</i>	<b>15</b>
<b>1.5.1</b>	Rene	<b>15</b>
<b>1.5.2</b>	Cuore e sistema circolatorio	<b>16</b>
<b>CAPITOLO II</b>	<b>TERAPIE RENALI SOSTITUTIVE (RRT)</b>	
<b>2.1</b>	Cenni storici, considerazioni e indicazioni terapeutiche	<b>18</b>
<b>2.2</b>	Principi chimico-fisici delle terapie renali sostitutive	<b>19</b>
<b>2.3</b>	Tecniche di Dialisi e Ultrafiltrazione	<b>20</b>
<b>2.4</b>	Vantaggi e Svantaggi dell'uso delle CRRT	<b>26</b>
<b>CAPITOLO III</b>	<b>L'ECOGRAFIA TORACICA</b>	
<b>3.1</b>	Cenni di Fisica degli Ultrasuoni	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<i>Ecografia Pleuropolmonare</i>	<b>31</b>
<b>3.2.1</b>	Cenni Storici sull'origine delle Comete Ultrasoniche	<b>31</b>
<b>3.2.2</b>	Imaging e Diagnostica Ecografica Polmonare	<b>32</b>
<b>3.2.3</b>	Fondamenti Anatomici e Fisiopatologici delle Comete Ultrasoniche	<b>38</b>

	<b>3.2.4</b>	<b>Valutazione dei Diametri Cavali</b>	<b>41</b>
<b>CAPITOLO IV</b>		<b>STUDIO CLINICO</b>	
	<b>4.1</b>	<b>Obiettivi</b>	<b>45</b>
	<b>4.2</b>	<i>Materiali e Metodi</i>	<b>45</b>
	<b>4.2.1</b>	<b>Criteri di Inclusione</b>	<b>45</b>
	<b>4.2.2</b>	<b>Criteri di Esclusione</b>	<b>46</b>
	<b>4.2.3</b>	<b>Parametri di Ecografia Toracica</b>	<b>46</b>
	<b>4.2.4</b>	<b>Parametri Ematochimici ed Emogasanalitici</b>	<b>47</b>
	<b>4.3</b>	<b>Analisi Statistica</b>	<b>47</b>
	<b>4.4</b>	<b>Risultati</b>	<b>48</b>
	<b>4.5</b>	<b>Limiti</b>	<b>58</b>
	<b>4.6</b>	<b>Discussione</b>	<b>58</b>
<b>CAPITOLO V</b>		<b>CONCLUSIONI</b>	<b>60</b>
<b>CAPITOLO VI</b>		<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>61</b>

# INTRODUZIONE

L'emodinamica è determinata prevalentemente dai fluidi corporei, i quali vengono finemente regolati dalle interazioni tra i vari sistemi di compenso al fine di mantenere e ripristinare, ove necessario, l'omeostasi pressoria per una buona perfusione tissutale.

Le diverse componenti che interagiscono al mantenimento dell'emodinamica sono l'azione contrattile del cuore in primis, nelle due componenti sistolica e diastolica, il tono vasale e il liquido intravasale (IntraVascular Fluid, IVF)<sup>1</sup> ognuna delle quali cerca di compensare le carenze delle altre in condizioni di squilibrio.

Se, per esempio, abbiamo un deficit della contrattilità cardiaca la naturale risposta al crollo della pressione sistolica sarà primariamente una vasocostrizione splancnica sotto stimolo del sistema nervoso autonomo (SNA) e l'increzione di catecolamine ad opera del surrene volti a ripristinare la volemia e privilegiare così il flusso sanguigno dei parenchimi nobili<sup>2</sup>, si attiverà il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone che farà diminuire la filtrazione glomerulare e aumentare il riassorbimento di acqua nel nefrone, il tutto per ripristinare il volume circolante effettivo (Effective Circulating Volume, ECV).

Le nuove condizioni di equilibrio precario in cui si trova ad essere l'individuo però possono creare non pochi effetti avversi sul microcircolo ed influenzare negativamente addirittura la sopravvivenza dello stesso.

Se da una parte è stata ripristinata la pressione arteriosa, dall'altra è diminuito il flusso in molti distretti corporei con la conseguenza di una maggior stasi ematica negli stessi, shift del metabolismo da aerobio ad anaerobio con relativo aumento della concentrazione dei lattati, elevazione della pressione venosa periferica e produzione di proteine infiammatorie che può esitare in un aumento globale della permeabilità capillare dando luogo alla sindrome GIPS (Global Increased Permeability Syndrome, GIPS)<sup>3</sup>.

Frequenza Cardiaca (FC) e Pressione Arteriosa (PA), sono due valori con i quali valutiamo l'emodinamica del paziente, ma non ci dicono con esattezza la quantità di liquidi presenti.

Per un paziente in condizioni critiche il monitoraggio dei parametri vitali è fondamentale, l'associazione di un corretto bilancio idrico migliora l'inquadramento clinico, ma nonostante ciò non si hanno quella sensibilità e quella specificità richieste per fare diagnosi o dire con la necessaria precisione se un paziente è disidratato oppure no a causa di molte variabili che possono essere fonte di errori.

In terapia intensiva un paziente ha bisogno di molteplici terapie infusionali, talvolta si possono presentare complicanze che richiedono anche esami strumentali costosi e invasivi per fare diagnosi, ecco che diventa di vitale importanza avere nuove risorse con cui monitorare lo stato emodinamico in modo sempre più rapido, economico e non invasivo.

Oltre all'ecocardiografia che ci dà importanti informazioni sullo stato di funzionalità cardiaca, molto rilevante è risultata l'ecografia toracica<sup>4</sup>, grazie alla quale si può mettere in evidenza lo stato di imbibizione del polmone tramite l'identificazione di B-lines e avere così una valutazione indiretta del liquido extravascolare polmonare (ExtraVascular Lung Water, EVLW)<sup>4-6</sup>.

Conoscendo lo stato emodinamico del paziente e valutando quanta acqua è presente nel suo corpo si può ricorrere a diuretici o addirittura alla terapia renale sostitutiva (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) per ridurre l'edema interstiziale, migliorando così a livello alveolo-capillare gli scambi gassosi e supportando gli altri organi nella loro ripresa funzionale, fegato e reni prima di tutto, anche con l'utilizzo di particolari filtri migliorando la GIPS e la perfusione.<sup>7-9</sup>

Benché allo stato attuale dell'arte non si trovino protocolli condivisi nella valutazione del liquido extravascolare polmonare, integrando le diverse informazioni ottenute dal monitoraggio dei parametri vitali, dal bilancio idrico e dal grado di congestione polmonare rilevato con l'ecografia toracica, il medico intensivista può orientarsi nel percorso diagnostico e addirittura arrivare a determinare la natura etiologica, per mettere poi in atto le terapie del caso.

Nello specifico la terapia renale sostitutiva può essere fondamentale per alcuni pazienti arrivando a diminuirne il tasso di mortalità<sup>10,11</sup> e alla luce di un percorso diagnostico supportato dall'ecografia toracica, potrebbe migliorare la gestione terapeutica dei fluidi in terapia intensiva (UTI).

# ***CAPITOLO***

## ***1. I FLUIDI CORPOREI***

## ***1.1 Distribuzione dei liquidi corporei***

L'uomo è costituito da acqua per circa il 60% del suo peso corporeo con alcune variazioni da individuo a individuo e nel soggetto stesso, in relazione alle diverse variabili ambientali, culturali e fisiologiche.<sup>2</sup> Se si prende in considerazione il genere, la donna ha in percentuale meno acqua rispetto all'uomo in quanto la sua massa grassa è superiore, considerando invece l'età un infante è costituito per circa il 75% di acqua mentre un anziano può arrivare ad averne circa il 50%. Un maschio adulto di 70 Kg quindi sarà composto da circa 42 l di acqua.

Le fonti principali tramite le quali l'organismo assume acqua sono la sua forma liquida e la quota contenuta nel cibo per un ammontare di circa 2100 ml, ai quali si aggiunge l'acqua di neosintesi proveniente dal metabolismo glucidico pari a 200 ml/die, per un introito totale di 2300 ml/die.

I fluidi corporei (*Total Body Water*, TBW) si trovano organizzati all'interno dell'organismo in due compartimenti principali: il liquido extracellulare (*Extracellular Fluid*, ECF) ed il liquido intracellulare (*Intracellular Fluid*, ICF), rispettivamente il 20% e il 40% del peso corporeo.

La componente extracellulare è ulteriormente suddivisa nella componente plasmatica, ossia la quota intravascolare fluida (*Intravascular Fluid*, IVF), e nella componente interstiziale (*Interstitial Fluid*, IF) entrambe in costante equilibrio con il liquido intracellulare.

Esiste inoltre un'altra quota di acqua racchiusa negli spazi sinoviali, pericardico, pleurico, peritoneale, intraoculare e liquorale, definito come liquido transcellulare (*Transcellular Fluid*)<sup>2</sup> considerato come tipo specializzato di ECF, in quanto la sua composizione può differire notevolmente dagli altri compartimenti ed è stimato in un intorno di 1-2 l.

I liquidi e i soluti disciolti in questi spazi in condizioni fisiologiche sono in continuo movimento e in costante equilibrio tra loro grazie ai gradienti pressori che vi si generano all'interno, ai gradienti di concentrazione dei singoli soluti, alla natura dei soluti stessi (dimensione e carica elettrica) e alla struttura delle membrane che separano questi compartimenti limitandone la loro permeabilità.



Nella tabella 1.1<sup>2</sup> sono riportate le diverse concentrazioni dei soluti presenti nel fluido extracellulare, nel plasma e nel fluido intracellulare.

<i>Soluto</i>	<i>Extracellular Fluid (ECF)</i>	<i>Intravascular Fluid (IVF)</i>	<i>Intracellular Fluid (ICF)</i>
Na <sup>+</sup>	142 mEq/L	142 mOsm/L	10 mEq/L
K <sup>+</sup>	4 mEq/L	4,2 mOsm/L	140 mEq/L
Ca <sup>++</sup>	2,4 mEq/L	1,3 mOsm/L	0,0001 mEq/L
Mg <sup>++</sup>	1,2 mEq/L	0,8 mOsm/L	58 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	103 mEq/L	108 mOsm/L	4 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mEq/L	24 mOsm/L	10 mEq/L
HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4 mEq/L	2 mOsm/L	75 mEq/L
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1 mEq/L	0,5 mOsm/L	2 mEq/L
Glucosio	90 mg/dl	100 mg/dl	0-20 mg/dl
Aminoacidi	30 mg/dl	2 mOsm/L	200 mg/dl ?
Colesterolo Fosfolipidi Grassi Neutri	0,5 g/dl	555 mg/dl	2-95 g/dl
Proteine	2 g/dl 5 mEq/L	1,2 mOsm/L	16 g/dl 40 mEq/L

[Tabella 1.1](#) Composizione chimica dei liquidi extracellulare e intracellulare<sup>2</sup> {Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 12th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2011. Pagg.43,273}

## ***1.2 Il volume ematico***

Il sangue ha per sua natura una duplice composizione in quanto determinato dal liquido intracellulare presente nella componente cellulata (40%) e dal plasma, la componente liquida vera e propria (60%).

Esso è un compartimento fluido particolare in quanto è sequestrato all'interno del sistema circolatorio, grazie al quale riesce a perfondere tutti i tessuti dell'organismo tanto da essere definito anche volume circolante effettivo (*Effective Circulating Volume, ECV*); ammonta a circa l'8% del peso corporeo, stima che può variare in base al sesso, all'età e a diversi altri fattori. Un uomo medio di 70 Kg si può stimare che abbia un volume ematico pari a 5,6 l. Poichè le membrane costituenti il letto capillare sono molto permeabili le concentrazioni ioniche del liquido interstiziale sono simili a quelle del plasma, ad eccezione della

titolazione delle proteine che risulta essere più elevata in quest'ultimo a causa della quantità molto bassa che riesce a filtrare nell'interstizio.

Molecole di peso molecolare medio come l'albumina (pm 69000 dalton) si trovano quindi ad essere sequestrate nel torrente circolatorio e questo causa due effetti importantissimi per la fisiologia del microcircolo: richiamo di cationi dal liquido interstiziale per controbilanciare la carica negativa delle stesse (*Effetto Gibbs-Donnan*) e la genesi della pressione colloid-osmotica ( $\pi$ ) che tende a richiamare liquidi all'interno del lume vascolare.

Ecco doveroso il richiamo alle definizioni di *Osmole*, *Osmolarità* e *pressione Osmotica* in quanto questi tre concetti sono alla base del fine equilibrio che si instaura tra i vari compartimenti corporei: un'osmole esprime il numero di particelle (molecole) contenute in un grammo-molecola di soluto non dissociato ne deriva che l'osmolarità altro non è che la concentrazione in *osmoli per litro* di soluzione, capace di generare un gradiente pressorio che muove l'acqua attraverso la membrana semipermeabile dal lato ove il soluto è meno concentrato a quello con concentrazione più elevata; questa pressione prende il nome di *pressione Osmotica* e corrisponde alla pressione che si dovrebbe esercitare per bloccare questo flusso di acqua attraverso la membrana semipermeabile<sup>2</sup>.

I soluti a loro volta si possono classificare in *Osmoli Inefficaci*, costituite da quelle sostanze che filtrano liberamente la membrana raggiungendo l'equilibrio chimico rapidamente, e in *Osmoli Efficaci*, costituite da quelle sostanze che non permeano la membrana e concorrono nella genesi dell'osmolarità plasmatica.

La pressione osmotica totale del plasma è calcolata in un intorno di 6000 mmHg, mentre la sola componente data dalle proteine plasmatiche (di cui l'albumina è la principale costituente) è stimata in circa 25 mmHg, relativamente esigua confrontando l'ordine di grandezza delle due misurazioni. Nonostante ciò il principale fattore che impedisce l'uscita del liquido dai capillari verso l'interstizio è proprio la componente proteica e prende il nome di *pressione colloid-osmotica* ( $\pi$ ) per distinguerla dalla componente ionica che in questo caso è inefficace a causa della libera filtrazione.

L'osmolarità plasmatica si può calcolare mediante la seguente formula:

$$\text{Osmolarità plasmatica}^2 = 2[\text{Na}^+]_{pl} = \sim 282 \text{ mOsm/l}$$

$[\text{Na}^+]_{pl}$  = Concentrazione Plasmatica di Sodio

Essendo il  $\text{Na}^+$  il catione maggiormente presente nel plasma assieme al suo anione di accompagnamento  $\text{Cl}^-$  ne deriva che sia la fonte principale di questa pressione anche se in alcune patologie possono risultare rilevanti anche altre due sostanze considerate Osmoli Inefficaci: il glucosio, nel diabete mellito, e l'urea nell'insufficienza renale.

$$\text{Osmolarità plasmatica corretta}^{12} = 2[\text{Na}^+]_{pl} + [\text{glucosio}]_{pl}/18 + [\text{urea}]_{pl}/2,8$$

Il glucosio viene diviso per 18 e l'azoto ureico per 2,8 per convertire i valori da mg/dl a mEq/l secondo la seguente formula:

$$\text{mEq/l} = (\text{mg/l}) \times \text{Valenza/Peso atomico}$$

il peso molecolare del glucosio è 180 e il peso atomico dell'azoto è 28, entrambi divisi per 10 in quanto il laboratorio analisi esprime le concentrazioni in mg/dl.

### ***1.3 Starling e le forze dell'"equilibrio dinamico"***

Il sangue all'interno dei capillari non scorre solitamente in maniera continua, ma ad intervalli che variano da pochi secondi a minuti. Tale intermittenza è dettata dal fenomeno della *vasomozione*, ossia la contrazione intermittente delle metarteriole e degli sfinteri precapillari.

Il tempo di latenza tra una contrazione e l'altra è dettato da molti fattori e principalmente dalle esigenze metaboliche del tessuto irrorato: quanto più  $\text{O}_2$  estrae tanto più si riduce la frequenza con cui si chiudono gli sfinteri prolungando così la durata del flusso all'interno del capillare, di modo che il sangue possa cedere maggiori quantità di nutrienti e di  $\text{O}_2$ .

Il movimento dei fluidi è stato oggetto di studio da parte del fisiologo inglese *Ernest Herny Starling*, il quale nel 1896 illustrò il ruolo della forza idrostatica e della forza oncotica nella genesi del passaggio dei fluidi attraverso le membrane capillari e il compartimento interstiziale.

L'equazione che Starling elaborò mette in relazione le pressioni che si generano ai due capi della membrana, la cui sommatoria determina il movimento dei fluidi per filtrazione attraverso i pori del capillare.

$$Q_f = K_f [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Dove

$Q_f$  = Movimento fluido netto tra i due compartimenti

$K_f$  = Coefficiente di filtrazione

$P_c$  = Pressione idrostatica capillare

$P_i$  = Pressione idrostatica interstiziale

$\sigma$  = Coefficiente di riflessione (è 0 nei sinusoidi epatici perchè sono permeabili alle proteine)

$\pi_c$  = Pressione oncotica del capillare

$\pi_i$  = Pressione oncotica interstiziale

$(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)$  = Pressione netta di filtrazione

Per convenzione si considerano positive le forze che favoriscono la fuoriuscita di liquidi, quindi  $P_c$  e  $\pi_i$  e negative quelle che favoriscono il riassorbimento,  $P_i$  e  $\pi_c$ .

Dalla formula si evince che il flusso è direttamente proporzionale alle caratteristiche della membrana, espresse dal coefficiente di filtrazione  $K_f$ , che ci da informazioni riguardo la permeabilità ad una certa sostanza in base alle dimensioni dei pori e alla discontinuità di parete.

La  $P_c$  è determinata prevalentemente dalla pressione arteriosa, da quella venosa, dalle resistenze arteriolari e venulari, è la componente principale che permette lo stravasamento di fluidi nel versante arterioso. In condizioni patologiche, come lo scompenso cardiaco o stenosi che possono compromettere il normale deflusso in determinati distretti circolatori, i meccanismi di riassorbimento non riescono a sopperire alla quantità di fluido stravasata e si instaura così l'edema interstiziale.

La  $\pi_c$  è la pressione oncotica generata dalle proteine nel capillare ed è la forza che si oppone alla fuoriuscita di liquidi. Essa è pari a circa 28 mmHg ed è costituita per la maggior parte dall'albumina, che da sola esercita una pressione oncotica di 21mmHg, sia grazie alla sua concentrazione (4,5 g/100 ml) sia per la carica elettrica negativa che possiede, la quale richiama cationi dall'interstizio per *effetto Gibbs-Donnan*, il resto è dato

da globuline e fibrinogeno.

In condizioni patologiche quali ipoalbuminemia, dovute o a diminuita produzione come accade nei pazienti epatopatici, cirrotici, o per aumentata escrezione per esempio nei pazienti con insufficienza renale proteinurica, si assiste allo sviluppo di edemi fino al quadro clinico di anasarca.

Quindi analizzando l'equazione di Starling si evince che la filtrazione attraverso la parete capillare è direttamente proporzionale alla risultante delle pressioni esistenti nei fluidi. Queste forze, denominate appunto *forze di Starling*, tendono generalmente a far fuoriuscire i liquidi nei vari tessuti, indipendentemente dalle loro caratteristiche, creando uno squilibrio che viene corretto dal continuo drenaggio dei capillari linfatici.

Questa è una dinamica variazione di pressioni che tende sempre all'equilibrio: all'estremità arteriosa del capillare, dove la pressione idrostatica supera la pressione colloidale-osmotica, si ha un passaggio netto di fluido dal letto vascolare all'interstizio, contemporaneamente allo stravasamento di fluido si assiste procedendo verso l'estremità venosa ad un aumento della concentrazione plasmatica delle proteine in quanto non filtrano e alla conseguente elevazione della pressione oncologica intravasale, fino a dare origine all'inversione del flusso stesso.

#### **1.4 Il bilancio idrico**

Omeostasi, dal greco ομείο-στάσις stessa fissità, è la capacità di un organismo di mantenere in un relativo equilibrio stabile le caratteristiche del proprio ambiente interno<sup>13</sup>.

Per mantenere questo equilibrio naturalmente bisogna valutare quante sono le perdite che un essere umano ha nell'arco di una giornata e reintegrarle con la dieta.

Nella tabella sono riportati i diversi volumi eliminati e assunti dall'organismo giornalmente:

<i>Fonte</i>	<i>Normale</i>	<i>Esercizio intenso e prolungato</i>
Assunzione		
Fluidi ingeriti	2100	?
Metabolismo	200	200
Assunzione totale	2300	?

Eliminazione		
Perspiratio Insensibilis - Pelle	350	350
Perspiratio Insensibilis - Polmoni	350	650
Sudore	100	5000
Feci	100	100
Urine	1400	500
Eliminazione Totale	2300	6600

[Tabella 1.2](#) Eliminazione e assunzione giornaliera di acqua in ml/die<sup>2</sup> {Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 12th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2011. Pag. 271}

Come si può vedere con la dieta si introducono circa 2100 ml di acqua, i quali con i 200 ml prodotti dal metabolismo glucidico, riescono ad equilibrare le perdite che si hanno in condizioni normali.

Queste perdite sono prevalentemente urinarie e ci permettono di depurare il sangue dai cataboliti e dalle tossine prodotte, altre sono costituite dalla costante diffusione attraverso la pelle e l'evaporazione dall'albero respiratorio, note come *perspiratio insensibilis*, che ammonta a circa 700 ml/die ma che può aumentare fino 3-5 l al giorno in caso di distruzione dello strato corneo cutaneo come avviene nei grandi ustionati, vi è poi un'emissione giornaliera di circa 100 ml con le feci e altri 100 ml con il sudore, quest'ultimo può aumentare fino ad alcuni litri in caso di temperature ambientali elevate o intensa attività fisica.

Gli squilibri idrici possono verificarsi in negativo o per un ridotto apporto o per una eccessiva eliminazione.

Il primo caso si può verificare per esempio nelle persone anziane, le quali tendono lievemente a disidratarsi in quanto hanno un ridotto stimolo della sete bevendo meno della reale necessità del proprio organismo, si può presentare un ridotto apporto anche in persone incapaci di assumere liquidi o per compromissione della deglutizione o per alterazione dello stato di coscienza come si può osservare nei pazienti sedati in una Unità di Terapia Intensiva, si possono verificare squilibri anche per una aumentata perdita come negli episodi diarroici, nei paziente con ustioni estese della superficie corporea, nel diabete mellito di tipo 1 quando si complica con una elevazione dell'osmolarità plasmatica tale da determinare una diuresi osmotica imponente, nel diabete insipido, nell'occlusioni

intestinali.

Si possono avere poi degli squilibri idrici anche per aumentato apporto o per diminuita escrezione, ma nel primo caso il sovraccarico idrico può essere ben compensato dal rene tramite l'emissione di urine molto diluite in grandi volumi proporzionalmente all'introito, caso questo del paziente affetto da *potomania*, oppure nel secondo caso se il paziente è anurico, tutta l'acqua che entra si distribuisce nel torrente circolatorio e poi nell'interstizio determinando così una compromissione generalizzata delle funzioni di molti organi.

### ***1.5 Meccanismi di compenso nel bilancio idrico***

Ogni qualvolta si presenti un disequilibrio nel bilancio idrico l'organismo mette in atto tutta una serie di meccanismi atti a risolvere e prevenire l'ipoperfusione dei parenchimi nobili.

#### ***1.5.1 Rene***

L'organo emuntore per eccellenza è il rene: riesce a filtrare il plasma fino a 60 volte al giorno con una Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) pari a 180 l/die. Questo permette di determinare un fine controllo sulle concentrazioni dei soluti e sul volume circolante, riducendo o aumentando la concentrazione delle urine escrete.

La VFG è determinata sia da sistemi di controllo interni al rene, tramite ad esempio il feedback tubuloglomerulare, o la fine calibrazione delle arteriole afferenti ed efferenti tramite riflessi miogenici, al fine di mantenere una costante pressione di filtrazione all'interno della capsula di Bowman anche in condizioni di restrizione idrica, sia da sistemi esterni quali la *vasopressina (ADH)* e il *Peptide Natriuretico Atriale (Atrial Natriuretic Peptide, ANP)* con effetto opposto.

In seguito ad un calo della filtrazione glomerulare si mettono in atto anche una serie di reazioni umorali mediate dal Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA), che si estrinsecano sia in circolo vasocostringendo perifericamente, sia direttamente sul rene, in quanto l'Angiotensina II ha un'azione vasocostrittrice specifica sull'arteriola efferente, stimola il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nei tubuli prossimali e stimola la produzione di Aldosterone il quale ha l'effetto di riassorbire  $\text{Na}^+$  e far espellere  $\text{K}^+$ , determinando a livello del tubulo collettore corticale idroritenzione.

### 1.5.2 Cuore e sistema circolatorio

Meccanismi di compenso propri del cuore e del sistema circolatorio invece risiedono nella abbondante innervazione da parte del Sistema Nervoso Autonomo (SNA), nella natura stessa delle fibrocellule muscolari e in fini strutture anatomiche quali barocettori, chemocettori e volocettori.

Un aumento dell'ECV, quindi un aumento del precarico, porta ad uno stiramento delle fibrocellule muscolari cardiache le quali aumentano inizialmente la loro forza contrattile secondo la *legge di Frank-Starling*, in modo che nel compartimento venoso diminuisca la stasi ematica. Successivamente si assiste a una diminuzione netta della frequenza cardiaca, della forza contrattile e del tono vasocostrittorio periferico ad opera del *riflesso barocettivo* che determina un aumento del tono vagale, in modo da prevenire invece danni ai diversi tessuti derivabili da una pressione idrostatica eccessiva che porterebbe ad un edema tissutale generalizzato se vengono superati i meccanismi di riassorbimento linfatici.

Al contrario una diminuzione dell'ECV porta ad una attivazione immediata di meccanismi neuroendocrini volti a mantenere una pressione di perfusione soddisfacente dei parenchimi nobili, Sistema Nervoso Centrale (SNC), cuore e rene, meccanismi che si estrinsecano nell'immediato con l'increzione di catecolamine le quali determinano effetto inotropo, cronotropo e dromotropo positivo sul cuore, e aumento del tono vasocostrittorio splanchnico, con peggioramento della perfusione dei visceri, shift del metabolismo da aerobio ad anaerobio con aumento dei lattati, contrazione della diuresi e richiamo di liquidi dal compartimento interstiziale per ripristinare il volume circolante.



# ***CAPITOLO***

## ***2. TERAPIE RENALI SOSTITUTIVE (RRT)***

## 2.1 Cenni storici, considerazioni e indicazioni terapeutiche

L'Insufficienza Renale Acuta (*IRA*) da sola ha una mortalità che si aggira intorno al 23%, ma è stato calcolato che inserita in un quadro clinico critico complicato da una SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) o una disfunzione multiorgano (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS*) sale a valori compresi tra il 50 e l'80%, quindi la comorbidità del paziente diventa una componente rilevante ai fini della sopravvivenza.

La funzionalità renale può essere vicariata non solo nei casi di IRA ma anche allo scopo di supportare tutti gli organi per una migliore ripresa, avendo così un beneficio globale, soprattutto quando si tratta di un paziente critico<sup>14</sup>.

La differenza sostanziale tra un paziente affetto da IRA ospedalizzato e un paziente critico è che il secondo non può essere messo in un regime di restrizione idrica, a causa delle numerose terapie infusionali necessarie alla somministrazione di antibiotici e farmaci, e non per ultima alla nutrizione sia essa enterale o parenterale, perchè fondamentale nell'arrestare il catabolismo proteico e preservare le riserve fisiologiche.

L'overload di fluidi che deriva da tutte queste terapie va ad incidere ulteriormente in modo negativo sulla perfusione dei tessuti in quanto determina edema interstiziale che peggiora gli scambi di O<sub>2</sub>, favorendo l'instaurarsi di una acidosi lattica derivata dal metabolismo anaerobio.

I primi impieghi di rene artificiale risalgono alla guerra di Corea, dove venne adottato il termine di "dialisi" proprio per rappresentare il by-passare la funzione del rene, mentre la dicitura Renal Replacement Therapies comprende anche l'emofiltrazione continua, l'emodiafiltrazione e la dialisi peritoneale<sup>15</sup>.

Le indicazioni cliniche delle terapie sostitutive sono:

- Sovraccarico idrico
- Severa ipertensione
- Iperkaliemia
- Acidosi metabolica severa pH < 7,1
- Uremia > 30 mg/dl
- Oliguria (diuresi < 200 mL/12 h)

- Anuria(diuresi<50 mL/12 h)
- Iperkaliemia (K>6,5 mEq/L)
- Edema d'organo significativo (specie se polmonare)
- Encefalopatia, pericardite, neuropatia, miopatia uremica
- Severa alterazione della Natriemia (Na <115 o >160 mEq/L)
- Ipertermia maligna
- Overdose da sostanze dializzabili
- Sepsi, nella quale si realizza una alterazione del sistema immunitario con simultanea presenza di mediatori pro e anti-infiammatori che potrebbero essere rimossi dall'emofiltrazione
- Rimozione di autoanticorpi, complessi immuni, lipoproteine circolanti in eccesso, paraproteine (Plasmaferesi)

I parametri ematochimici sono aleatori, oggi si tende ad instaurare le terapie renali sostitutive secondo una tempistica precoce grazie all'ampliamento del concetto di depurazione: oggi si parla di EMOPURIFICAZIONE<sup>16</sup>.

Si parte dal presupposto che tutti gli organi siano accomunati dal contatto con il sangue, quindi purificandolo si apporta un beneficio non più sul singolo organo bensì sull'intero organismo.

In base alle conoscenze attuali sui processi biomolecolari che instaurano la sepsi si articola il concetto di MOST (*Multi-Organ Support Therapies*):

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy → supporto al Rene

ECLS: Extracorporeal Lung Support → supporto al Polmone

SCUF: Slow Continuous UltraFiltration → Supporto al Cuore

CAST: Continuous Attenuating Sepsis Therapy → Supporto alle terapie Anti-Sepsi

HVHF: High Volume HemoFiltration → Supporto al Fegato

## **2.2 Principi chimico-fisici delle terapie renali sostitutive**

I fenomeni chimico-fisici che permettono il funzionamento delle terapie renali sostitutive (RRT) sono la diffusione e la convezione.

Nei trattamenti dialitici il fenomeno è la ***DIFFUSIONE***, cioè il trasferimento di soluti da un compartimento nel quale sono più concentrati ad uno nel quale sono meno concentrati lungo un gradiente elettrochimico generatosi attraverso una membrana semipermeabile.

E' condizionato dal gradiente di concentrazione del soluto, dal suo peso molecolare e dalle caratteristiche di resistenza della membrana stessa.

Una soluzione elettrolitica scorre controcorrente rispetto al flusso ematico lungo l'altro lato di una membrana semipermeabile con filtro a piccoli pori. Le piccole molecole come l'urea attraversano la membrana lungo il gradiente di concentrazione fino al liquido di dialisi. Le molecole più grosse sono scarsamente rimosse da questo processo. La rimozione di soluti è direttamente proporzionale alla velocità di flusso del dialisato.

L'ultrafiltrazione invece sfrutta il fenomeno fisico della ***CONVEZIONE***, come del resto fisiologicamente nel rene umano: il soluto è trasportato dal fluido lungo una membrana semipermeabile in risposta ad un gradiente di pressione transmembranaria (processo noto come *solvent drag*).

Lo spostamento del soluto consegue all'azione di trascinamento attuata dal passaggio di solvente attraverso la membrana semipermeabile.

La velocità di ultrafiltrazione dipende quindi dalla porosità della membrana (coefficiente di setacciamento) e dalla pressione idrostatica che a sua volta dipende dal flusso ematico.

Nelle tecniche convettive vengono allontanati dal sangue, acqua e soluti nelle stesse proporzioni, si determina una *disidratazione isotonica* che garantisce la stabilità emodinamica. Questo meccanismo è molto efficace nel rimuovere le mediemolecole quali le citochine che sono coinvolte nella sepsi.

## **2.3 Tecniche di Dialisi e Ultrafiltrazione**

**Emodialisi Intermittente** (*Intermittent HemoDialysis*): è la più diffusa ed efficiente in quanto con essa possono essere rimosse grandi quantità di liquidi e gli squilibri elettrolitici possono essere corretti rapidamente. Tuttavia questo sistema di emopurificazione non è adatto nei pazienti emodinamicamente instabili: è stato stimato che il 20-30% dei pazienti con IRA che ricevono dialisi hanno un importante calo della pressione arteriosa con shift osmotico e sindrome da squilibrio elettrolitico.

Con questa alta clearance, in relazione all'entità del catabolismo del paziente, sono

necessarie solo 3 o 4 ore di dialisi, 2 o 3 volte alla settimana. Se si considera che il rene funziona tutto il giorno per sette giorni alla settimana, ci deve essere qualche inconveniente e le maggiori complicanze della dialisi intermittente appunto sono legate al rapido spostamento di questi volumi plasmatici, alla composizione dei soluti, all'accesso vascolare, alla necessità di anticoagulazione, alla incompatibilità delle membrane di dialisi. Le complicanze possono essere sia cliniche che tecniche, ma sono prevalentemente cliniche:

- Ipotensione
- Aritmia
- Crampi Muscolari
- Sindrome da Squilibrio
- Fluid Lung
- Embolia d'aria

L'altro problema legato all'emodialisi è dovuto alla sua natura intermittente. I pazienti che a parte l'IR per il resto sono sani hanno una notevole capacità venosa e possono tollerare l'accumulo di liquidi tra le sedute dialitiche. Invece i pazienti critici con aumentata permeabilità capillare facilmente possono sviluppare invece edema polmonare.

E' stato visto che i cambiamenti emodinamici che si instaurano durante il ciclo dialitico possono peggiorare addirittura un preesistente danno renale aumentando il danno ischemico dell'organo.

La **Dialisi Peritoneale**: sfrutta come membrana per filtrare il sangue, il peritoneo, ha il vantaggio di essere semplice e poco costosa, gli svantaggi principali sono la scarsa clearance dei soluti e lo scarso controllo dell'uremia associato ad un rischio aumentato di infezioni peritoneali.

L' **Emofiltrazione Continua**: è costituita da una serie di tecniche nate per superare questi problemi. Nel paziente critico, l'aumento della permeabilità capillare incrementa il volume interstiziale e rende i pazienti edematosi. Ciò rende difficile calcolare la clearance dei soluti e quindi la loro rimozione. Le tecniche continue portano ad una migliore clearance

dell'urea e ad una migliore rimozione dei liquidi.

### **Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT)**

Il razionale che sottostà alle tecniche continue è di dializzare il paziente nel modo più simile a quello fisiologico, nell'arco delle 24 ore come fa il rene. I pazienti critici riescono a tollerare queste tecniche poiché sono, per definizione, costretti a letto (bed-bound), e, quando molto gravi, intolleranti al veloce spostamento di volumi tipico delle IHD.

Le tecniche utilizzate<sup>17</sup> sono:

- CAVH (Kramer 1977) *Continuous Arterio-Venous Hemofiltration*
- CVVH (Bischoff 1981) *Continuous Veno-Venous Hemofiltration*, che sfrutta il meccanismo convettivo. La velocità di ultrafiltrazione è alta, e si necessita di una soluzione elettrolitica di rimpiazzo per mantenere la stabilità emodinamica. La rimozione lenta e continua dei cataboliti evita rapide variazioni emodinamiche e di osmolarità. Questo metodo è molto efficace per l'eliminazione delle medio-molecole, come le citochine infiammatorie. Si ipotizza che la rimozione di questi mediatori possa giocare un ruolo nel migliorare la prognosi nella sepsi.
- Una versione molto simile è la SCUF, *Slow Continuous UltraFiltration*, che è utilizzata per il controllo del volume nei pazienti in sovraccarico idrico. Nella SCUF non è richiesto un rimpiazzo di liquidi e la rimozione di fluidi è di 300- 500 ml per ora.
- CVVHD, *Continuous Veno-Venous HemoDialysis*, che sfrutta, in continuo, la tecnica diffusiva, il dialisato scorre controcorrente rispetto al sangue. Questo determina una efficace rimozione di soluti, malgrado vengano rimosse principalmente molecole a basso peso molecolare.
- CVVHDF, *Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration*, combina la tecnica diffusiva con la tecnica convettiva. Vengono rimosse molecole a basso e medio peso molecolare, è necessario sia il dialisato che la soluzione di rimpiazzo.
- SLEDD , *Slow Extended Daily Dialysis*: bassi flussi per tempi variabili, dalle 6 alle 12 ore/die.
- HVHF: *High Volume HemoFiltration*, è caratterizzata dall'utilizzo di membrane
- CPFA: *Coupled Plasma Filtration Adsorption*

### Componenti delle CRRT

- Catetere a doppio lumen.
- Pompe rotanti che controllano i flussi: il flusso ematico è settato di solito a 120 ml/h circa.
- Filtro Rivelatore d'aria, sulla via venosa
- Rivelatore di perdite ematiche, sulla linea dell'ultrafiltrato, per segnalare l'eventuale rottura della membrana
- Riscaldatore, sulla linea di sostituzione
- Anticoagulante per prevenire la coagulazione del sangue nel filtro
- Fluido di dialisi che scorre in controcorrente rispetto al sangue. La velocità standard è di 1 l/h. Questo può essere incrementato per migliorare la clearance
- Un sacchetto per raccogliere l'ultrafiltrato
- Soluzione di rimpiazzo. Per sostituire l'eccesso di ultrafiltrato al di là della rimozione di fluidi richiesta.
- Timing
- Dosing

### *Accesso vascolare in terapia intensiva:*

Si utilizzano cateteri venosi centrali di tipo temporaneo, inseriti di solito nella vena giugulare interna, succlavia o femorale. L'utilizzo della succlavia aumenta il rischio di stenosi, trombosi e pneumotorace, mentre quello della femorale è a rischio di trombosi e infezione. E' preferibile inserire il catetere per emodialisi in giugulare interna destra, per la facilità di inserzione, il minor rischio di stenosi e trombosi.

### *Soluzioni di rimpiazzo*

Per garantire la reintegrazione della volemia vengono somministrati liquidi isotonici secondo 2 tecniche:

- 1) Modalità POST-DILUIZIONE: il liquido di reinfusione viene somministrato a valle del filtro, così si riduce l'emoconcentrazione e si previene la trombosi del versante venoso del circuito ottenendo un'ottima clearance anche con un volume di sostituzione basso.

2) Modalità PRE-DILUIZIONE: il liquido di reinfusione viene somministrato a monte del filtro con alcuni vantaggi:

- Emodiluizione
- Riduzione del rischio trombotico
- Riduzione nella pressione oncotica con conseguente miglioramento del flusso di ultrafiltrazione.

Lo svantaggio è che vengono rimossi meno soluti, quindi si ha una riduzione netta della clearance. Il dialisato e le soluzioni di rimpiazzo possono essere modificate in base alla chimica del sangue; la soluzione più utilizzata è il Ringer Lattato (soluzione di Hartmann), questo perché man mano che il tempo passa i livelli di elettroliti nel sangue e nel dialisato si equilibreranno. La natura continua delle CRRT fa sì che la deplezione di elettroliti durante il processo continuerà finché la composizione del dialisato non verrà cambiata.

Soluzioni di restituzione: Tampone Lattato

Na 140 mEq/L

K 1.5 mEq/L

Ca 1.6 mEq/l

Mg 0.75 mEq/L

Cl 101 mEq/L

Bicarbonato 35 mEq/L

Glucosio 1.5 g/L

Controindicato se presente acidosi lattica o epatopatia

### *Filtri*

La membrana è l'interfaccia attraverso la quale il sangue ed il dialisato interagiscono: è il componente fondamentale dell'emofiltro. Vari tipi di membrane sono usate nelle terapie sostitutive.

Possono derivare dalla cellulosa o essere sintetiche: le membrane in cellulosa sono a basso flusso, sono molto sottili, hanno un basso coefficiente di permeabilità, cut off è fino a 5.000 Dalton ma sono fortemente idrofile: è noto che attivano la cascata infiammatoria, in particolare il complemento, quindi sono bioincompatibili con il paziente critico. Le membrane sintetiche invece possono essere utilizzate sia per le tecniche continue che per le intermittenti. Queste membrane sono leggermente più sottili rispetto a quelle in cellulosa,



sono ad alta portata, il cut off è fino a 30.000 Dalton, hanno un alto coefficiente di Sieving per una alta gamma di pesi molecolari: questa proprietà rende le membrane sintetiche particolarmente efficaci nella clearance convettiva.

### *Modalità di Anticoagulazione*

Tutte le tecniche di depurazione extrarenale, esponendo il sangue a materiali esogeni, determinano l'attivazione dell'emostasi, fondamentale è prevenire la coagulazione all'interno del filtro che comporterebbe l'impossibilità di reinfondere il sangue all'interno del circuito al paziente e lo spreco di un circuito che ha un costo non indifferente.

Classicamente è usata l'eparina in bolo iniziale di 10-50 UI/Kg seguito da infusione continua di 5-20 UI/Kg/h. Questo può essere un problema in pazienti che sono a rischio di sanguinamento o hanno subito una chirurgia recente.

I problemi che comporta questo tipo di anticoagulazione sono:

Rischio di sanguinamento in primis, e inoltre l'eparina richiede la presenza di ATIII che spesso è carente nei pazienti in terapia intensiva.

Può causare trombocitopenia da consumo in quanto le piastrine si attivano all'interno del filtro.

Gli agenti che possono essere usati al posto dell'eparina sono:

- PGE1, PGI2 che hanno azione antiplastrine
- Citrato che lega il Calcio e inibisce la cascata della coagulazione ed è metabolizzato in bicarbonato nel fegato
- Eparine a basso peso molecolare
- Irudina
- Aprotinina
- Infusione del liquido di restituzione secondo il metodo della prediluizione
- Eparina/protamina solfato

Eparina/protamina solfato, ossia infusione di eparina all'inizio del circuito e sua neutralizzazione alla fine del circuito, prima del rientro del sangue nell'organismo, mediante solfato di protamina. E' però difficile stimare la dose di protamina per antagonizzare l'eparina, si possono verificare severe ipotensioni e rari casi di shock anafilattico.

E' necessario monitorare il tempo di coagulazione attivato (*Activated Coagulation Time*,

*ACT*) prima di iniziare la terapia sostitutiva, rivalutandolo a scadenze regolari durante l'arco di tutto il trattamento per poter intervenire tempestivamente in caso di aumento del valore che è associato a un rischio emorragico maggiore<sup>18-20</sup>.

### *Timing*

Il concetto di emodialisi profilattica fu stabilito più di 50 anni fa da Teschan ed al. basandosi su una serie di parecchi studi retrospettivi tra il 1950 e il 1970 e 2 studi prospettici del 1970 e del 1980, raccomandò come soglia di inizio dell'emodialisi di scendere da un valore di BUN tra 160 e 200 mg/dl a valori tra 60 e 100 mg/dl<sup>15</sup>.

In terapia intensiva l'inizio della RRT è più frequentemente guidato dall'oliguria che determina sovraccarico idrico piuttosto che dai valori di BUN e Creatinemia.

Riferendosi ai sistemi di classificazione RIFLE ed AKI, ciò significa iniziare la RRT nel paziente critico allo stadio RIFLE I o stage II.

La decisione dipende quindi da chi ha la responsabilità diretta del paziente e dall'esperienza maturata in proposito dal singolo operatore<sup>21</sup>.

### *Dosing (dosaggio)*

Alcuni studi prospettici randomizzati eseguiti in Australia hanno messo in evidenza che la sopravvivenza media aumenta con l'aumentare del volume filtrato, al punto che il paziente critico potrebbe richiedere alte dosi di terapia renale sostitutiva (>35/ml/kg/h)<sup>22,23</sup>

## **2.4 Vantaggi e Svantaggi dell'uso delle CRRT**

Per la gestione del paziente critico, emodinamicamente instabile, è sicuramente preferibile utilizzare una tecnica che ha sotto controllo costantemente i processi di eliminazione e ripristino dei volumi, il fatto che poi avvengano lentamente fa sì che il paziente si adatti a questo cambio di condizioni.

Il controllo dell'uremia, dell'ipofosforemia e dell'iperkaliemia è buono e inoltre si ha una rapida correzione dell'acidosi metabolica<sup>24</sup>.

Rende sicuramente più sicura la gestione delle terapie e quindi dei fluidi e la nutrizione, perchè con la CRRT posso drenare il paziente proporzionalmente a quanti volumi infondo. Tramite l'utilizzo di particolari filtri è risultato adiuvante nella sepsi<sup>8,23</sup> e probabilmente ha anche vantaggi nel recupero della funzionalità renale in quanto non sottopone il rene già

sofferente al danno ischemico che invece a volte si presenta nell'IHD.

Gli svantaggi sono sicuramente il costo dei filtri<sup>25</sup>, probabilmente come le IHD.

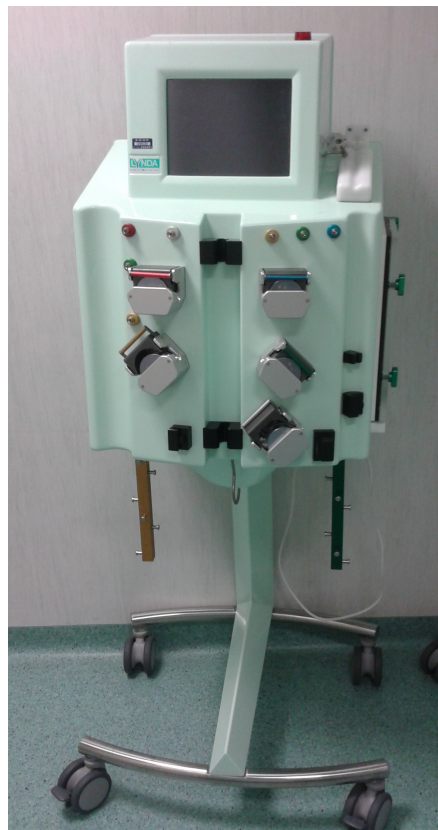
Ci sono dei rischi notevoli per il paziente legati alla necessaria anticoagulazione per prevenire che il sangue coaguli all'interno del circuito, e all'emorragia che ne può derivare sia per spreco del sangue se si coagula, sia per eventuali emorragie che possono manifestarsi per esempio se l'eparina del circuito non è ben bilanciata con la protamina<sup>19</sup>.

A carico degli accessi venosi si possono avere problemi di connessione con rischio embolico e settico.

Si ha ipotermia, che in condizioni particolari gravi, come l'ipertermia maligna, può essere sfruttata a vantaggio terapeutico.

Dato il continuo scambio di elettroliti si possono commettere errori nel bilanciamento del potassio e dei fosfati dando la possibilità ad aritmie fatali di instaurarsi.

A seconda della natura fisica del filtro, alcuni farmaci con stretto range terapeutico potrebbero venire eccessivamente rimossi e la terapia farmacologica risultare inadeguata.



[Figura 2.1](#) Apparecchiatura per CRRT

# **CAPITOLO**

## **3. L'ECOGRAFIA TORACICA**

### 3.1 Cenni di Fisica degli Ultrasuoni

La natura fisica degli ultrasuoni (US) è costituita da onde meccaniche sonore non percepibili dall'orecchio umano perchè aventi frequenza oltre i 20KHz.

Come ogni altra onda sonora e più estesamente come qualsiasi altro fenomeno ondulatorio gli US sono soggetti a fenomeni di *riflessione*, *rifrazione*, *diffrazione* e vengono definite da una propria *frequenza* e *lunghezza d'onda*, *velocità* di propagazione, *intensità* e *attenuazione*.

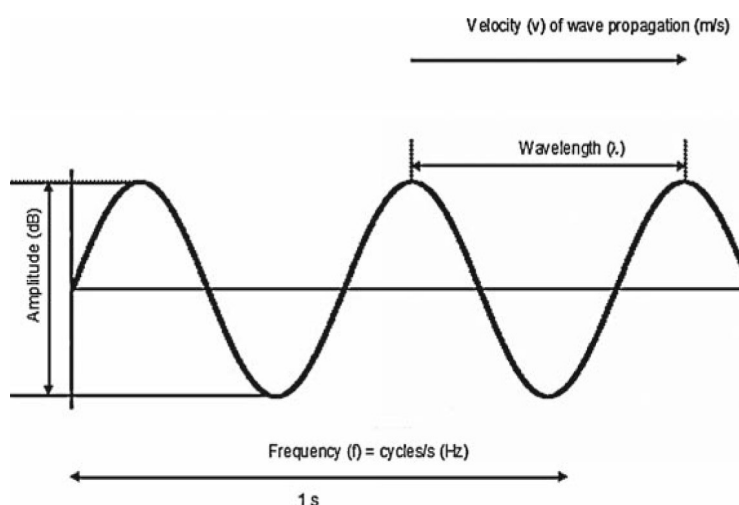


Figura 3.1 L'onda acustica, da Chenzbraun A: Emergency Echocardiography, cit

La propagazione avviene solamente all'interno di mezzi materiali al cui interno, sotto l'effetto del moto ondulatorio del fascio, si generano bande alternate di compressione e rarefazione delle particelle. Ogni mezzo avrà una propria caratteristica resistenza interna che si oppone al passaggio del fascio, essa viene definita *impedenza acustica* del mezzo.

Le frequenze che vengono utilizzate in medicina a scopo diagnostico oscillano tra gli 1 e i 20 MHz, mentre in ecobiomicroscopia, una tecnica di rilievo in Oculistica, si raggiungono anche frequenze di 50-100 Mhz.

Le principali sonde ecografiche utilizzate sono:

- La *Sonda a scansione lineare (Linear array)*: emette un fascio ultrasonoro di forma rettangolare ha un range di frequenze alto, tanto che è l'ideale per studiare i tessuti più superficiali;
- La *Sonda a scansione convex (Convex array)*: emette un fascio ultrasonoro divergente da un punto non visualizzabile che prende la forma di un trapezoide, permette lo studio di zone più profonde date le frequenze più basse utilizzate;

- La *Sonda a scansione settoriale (Phased array)*: emette un fascio ultrasonoro divergente a partire da un punto di origine, utilizzata prevalentemente per lo studio ecocardiografico.



Figura 3.2 Da sinistra: Sonda Convex, Lineare, Settoriale

La genesi di queste onde avviene sfruttando la proprietà fisica dei cristalli piezoelettrici artificiali disposti all'interno di queste sonde (in natura è il quarzo ad avere questa proprietà). Se questi cristalli vengono sottoposti ad una differenza di potenziale generano energia meccanica (*effetto piezoelettrico inverso*) mentre ad una sollecitazione meccanica generano una differenza di potenziale (*effetto piezoelettrico diretto*) proprio come fossero dei condensatori.

Sfruttando questa caratteristica, si utilizzano dei fasci pulsati in modo che la sonda possa fungere da emettitore e ricevitore a intervalli prestabiliti generando così l'immagine sul monitor tramite il software dedicato.

Il potere risolutivo del fascio ultrasonoro lungo l'asse di propagazione è direttamente proporzionale alla frequenza, mentre la profondità a cui esso arriva ne è correlato in modo inverso a causa dell'assorbimento da parte delle diverse strutture attraversate.

Si ha *rifrazione* del fascio ogni qualvolta l'angolo di incidenza è diverso da  $90^\circ$ , ciò produce perdita di risoluzione spaziale e genera artefatti da distorsione.

La *diffusione* è invece la parziale dispersione dell'energia in tutte le direzioni al passaggio di una superficie interfacciale irregolare.

Le *interfacce* sono definite come zone di passaggio all'interno dei tessuti con impedenza acustica diversa, ciò fa sì che il fascio di US venga riflesso in parte alla sonda e il resto si propaghi oltre il punto.

L'aria e il tessuto osseo sono i principali ostacoli alla propagazione del fascio ultrasonico all'interno del corpo umano, per esempio: al passaggio tra tessuti molli e aria si ha una riflessione del 99,9% il che è motivo della scomparsa dell'immagine al di là di una struttura aerea, determinando così un'immagine *iperecogena con riverberazione posteriore del*

*fascio sonoro*, mentre la frazione riflessa tra l'interfaccia osso e tessuti molli è del 41%, motivo della forte attenuazione del fascio oltre le strutture ossee che da origine al classico *cono d'ombra posteriore*<sup>26</sup>.

## **3.2 Ecografia Pleuropolmonare**

Il polmone è sempre stato considerato un grosso ostacolo per la diagnostica ecografica a causa della sua natura aerea, ma negli ultimi decenni questo è stato uno stimolo che ha dato origine a molti studi i quali hanno provato ad analizzare e correlare la clinica del paziente con le immagini ecotomografiche, non relegando più l'uso dell'ecografia toracica al solo essere guida per manovre diagnostiche interventistiche come invece fa Harrison nella XVII edizione dei suoi "Principi di Medicina Interna" dove asserisce:

*"Essendo l'energia degli US rapidamente dissipata nell'aria, le immagini a ultrasuoni non sono utili per lo studio del parenchima polmonare. Tuttavia, l'ecografia è utile nella dimostrazione e nella localizzazione dei versamenti pleurici ed è spesso impiegata come guida per l'inserimento dell'ago nella sede più idonea al prelievo di campioni di liquido"*<sup>27</sup>.

Ovviamente bisogna tenere presenti le limitazioni anatomiche costituite dai piani ossei (coste, sterno, colonna vertebrale, clavicola) e fisiologiche (contenuto aereo del polmone normoventilato), ma le immagini che si ottengono, a volte, nascondono molte più informazioni di quelle che noi riusciamo a comprendere.

### *3.2.1 Cenni Storici sull'origine delle Comete Ultrasoniche*

Come spesso accade le più grandi scoperte nascono da un errore, o come nel caso specifico da un artefatto dell'ecografo. Negli anni '80 durante un'ecografia eseguita su un fegato trafitto da pallottole metalliche, l'operatore notò il generarsi di echi molto ravvicinati che parevano assumere l'aspetto di una cometa.

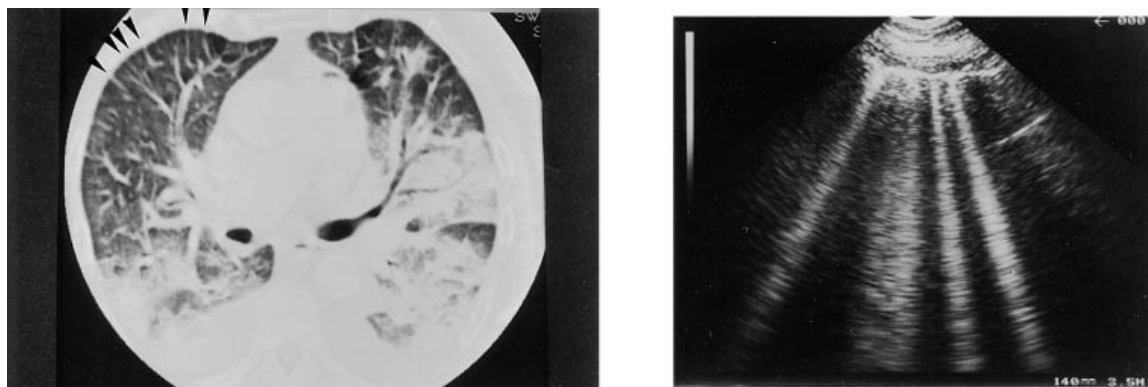
Successivamente tale fenomeno destò curiosità nella popolazione scientifica spingendo molti studiosi, tra cui Ziskin, a trovare una spiegazione fisica a immagini del genere, ipotizzando e dimostrando successivamente che il fenomeno fisico sottostante è la riverberazione<sup>28,29</sup> derivante dalle diverse impedenze acustiche all'interno delle interfacce aria-tessuto.

Nel 1986 il gruppo di Kremkau in una revisione analizza ulteriormente questi echi e li definisce, a causa della loro molteplicità e vicinanza tale da renderne impossibile la distinzione, "artefatto a coda di cometa" (*Comet-tail Artifact*)<sup>30</sup>.

Nel 1994 vengono riscontrate in alcune patologie quali la sarcoidosi, dove risultano aumentate in percentuale rispetto ai soggetti sani, nei quali per altro compaiono sporadicamente<sup>31</sup> senza che vi sia alcuna patologia polmonare sottostante.

Ma sarà nel 1997, con Lichtenstein, che questo artefatto viene correlato con alterazioni strutturali del parenchima polmonare.

La presenza delle Linee B, infatti, si dimostrò essere quantitativamente dipendente dalle alterazioni visibili alla TC, che interessavano i setti interlobulari interstiziali infarciti di liquido a causa dell'edema polmonare interstiziale instauratosi<sup>32</sup>.



**Figura 3.3** Edema polmonare acuto. (Sinistra) TC: setti interlobulari ispessiti sono chiaramente visibili a livello della superficie anteriore del polmone (freccie). Qui ogni setto è separato da una distanza media di 7 mm. (Destra). Equivalente ecografico: l'artefatto è stato riscontrato su tutta la superficie anteriore del polmone. Da: Lichtenstein D et al. "The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome". *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1640-6

### 3.2.2 Imaging e Diagnostica Ecografica Polmonare

L'indagine ecografica polmonare non richiede delle sonde specifiche, possono essere utilizzate sia la Convex che la Lineare multifrequente e un ecografo con visualizzazione M-mode e Doppler.

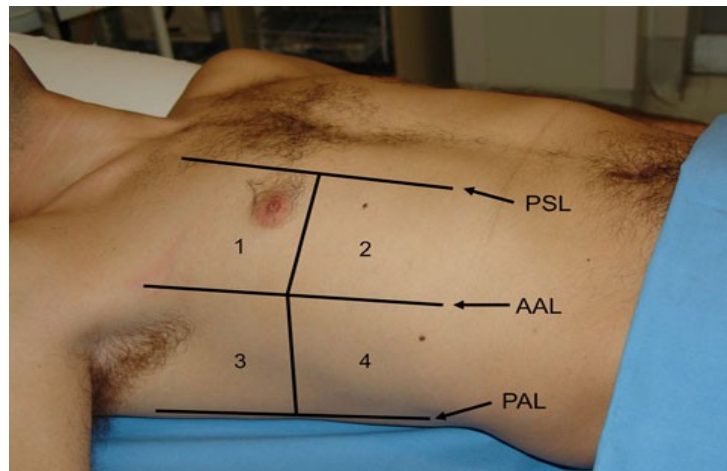
Si esegue a paziente supino per l'esplorazione degli emitoraci anteriore e laterale, o seduto, possibilmente con le braccia alzate per aumentare gli spazi intercostali e quindi le finestre acustiche, mentre il decubito laterale e la posizione seduta sono da preferire per le esplorazioni dei segmenti posteriori, cosa che in terapia intensiva non sempre è fattibile a causa dei decubiti obbligati dei pazienti critici.

I campi esplorabili possono essere variabili: esistono rilevazioni eseguite su 28 proiezioni,



che comprendono gli spazi intercostali dal II al IV a sinistra e dal II al V a destra sulle linee emiclaveare, parasternale, ascellare anteriore e ascellare posteriore, e proiezioni a 3-4 finestre acustiche per emitorace.

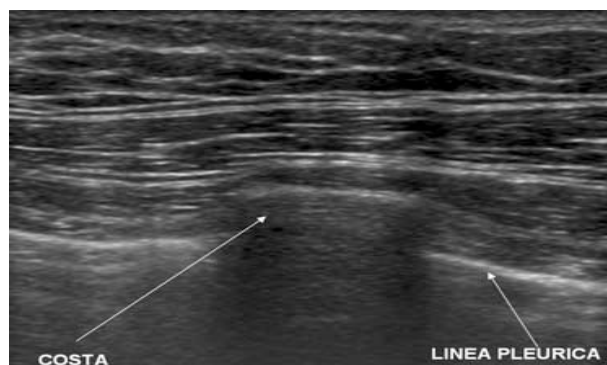
Volpicelli ha proposto un'esplorazione di 8 campi, 4 per emitorace, Superiore, Inferiore, Laterale e Posteriore, ed è quello più accessibile per un paziente di area critica, in quanto spesso sono presenti cateteri, decubiti obbligati che renderebbero alcuni campi non esplorabili.



**Figura 3.4** Le 4 aree toraciche per lato per un totale di 8 zone esplorate all'ecografia polmonare. L'area 1 e la 2 individuano l'area antero-superiore e antero-inferiore del torace, e sono delimitate medialmente dalla linea parasternale e lateralmente dalla linea ascellare anteriore, mentre le aree 3 e 4 sono rispettivamente la latero-superiore e la latero-basale, e sono delimitate dalla linea ascellare anteriore e dalla linea ascellare posteriore. Modificato da Volpicelli et al.<sup>33</sup>

I principali reperti ecografici che si possono riscontrare durante l'ecografia polmonare:

**Segno del Pipistrello** (*bat sign*): osservando l'immagine con la sonda orientata cranio-caudalmente si evidenzia la linea iperecogena data dall'interfaccia pleurica che rappresenterebbe per astrazione il corpo del chiroterro, con accanto due coni d'ombra generati dalla due coste adiacenti, le quali rassomigliano alle ali.



**Figura 3.5** Segno del Pipistrello, da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**Segno dello Scivolamento** (*Lung Sliding*): questo reperto è dato dallo scivolamento della pleura viscerale al di sotto di quella parietale ad ogni atto respiratorio. Il reperire questo segno esclude la presenza di Pneumotorace o versamento pleurico.

Analizzando l'immagine in M-mode il segno dello scivolamento prende il nome di **Segno della Battigia** (*seashore sign*) in quanto la parete toracica, che è immobile e a stretto contatto con la sonda, produce linee orizzontali simili al mare, mentre il movimento delle strutture sottostanti rendono un'immagine finemente granulosa che ricorda la sabbia.

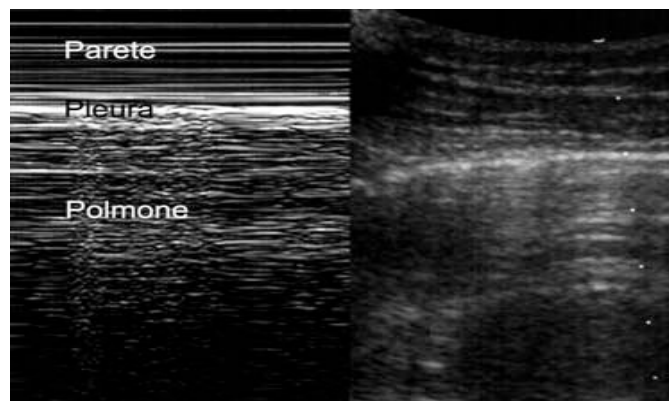


Figura 3.6 Segno della battigia, da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

In caso di Pneumotorace si evidenzia l'assenza dello sliding e l'immagine che si ottiene in M-mode è quella che prende il nome di **Segno della stratosfera** (*Stratophere Sign*), costituita da tante linee orizzontali stratificate e assenza di fini granulazioni, dato dell'immobilità delle strutture sottostanti.

Se si evidenzia il punto di passaggio tra il normale sliding pleurico e la zona di immobilità, si ha elevata probabilità (prossima al 100%) di fare diagnosi di pneumotorace: quello individuato prende il nome di **Lung Point**<sup>34</sup>.

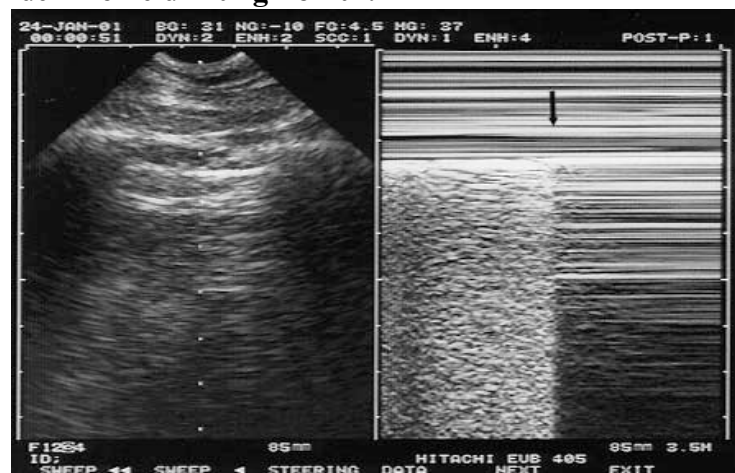


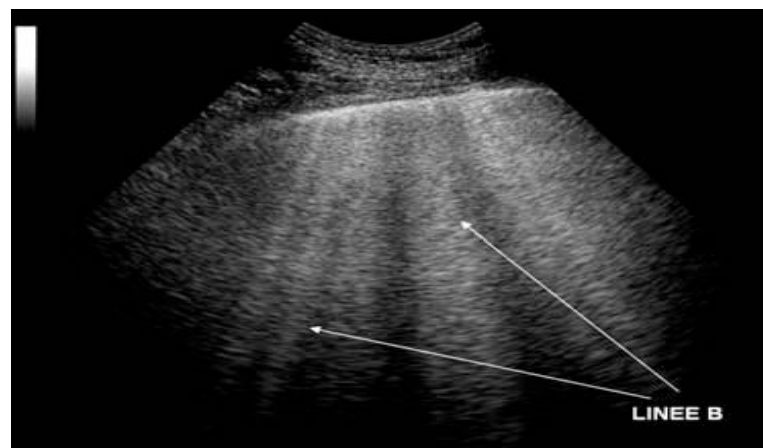
Figura 3.7 Lung Point da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**A-lines:** Sono costituite da linee iperecogene ad andamento orizzontale, visibili al di sotto della linea pleurica e ad essa parallele ed equidistanti, dovute al riverbero dell'immagine che va dal piano superficiale della sonda fino alla linea pleurica<sup>35</sup>.



[Figura 3.8](#) A lines, da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**B-lines:** sono invece linee verticali, iperecogene che originano dalla pleura e raggiungono il margine inferiore della finestra ecografica, non si attenuano e sono sincrone con lo sliding pleurico. Quando sono presenti nascondono le Linee A. Possono essere fisiologicamente presenti in numero di una o due per sede soprattutto nelle zone declivi, o aumentare significativamente di numero in caso di interstiziopatie<sup>36</sup>.



[Figura 3.9](#) B lines da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**Z-lines:** sono simili alle Linee B con la differenza che non cancellano quelle A e non raggiungono il limite inferiore della finestra esplorata.

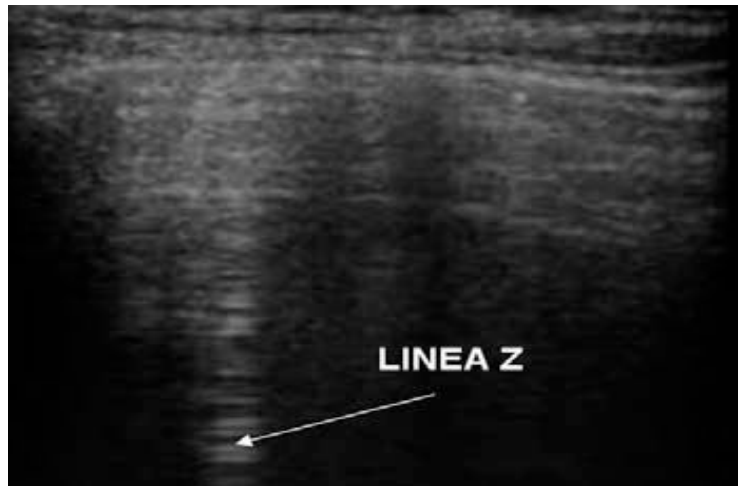


Figura 3.10 Linea Z, da da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**Quad Sign:** si tratta di un quadrangolo irregolare ipoecogeno dove all'interno si posso reperire setti e aree iperecogene; ha bordi ben definiti costituiti dalla pleura parietale, da coni d'ombra delle coste contigue ai lati e dalla pleura viscerale. E' il segno caratteristico del versamento pleurico<sup>37</sup>.



Figura 3.11 Quad Sign da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**Immagine del parenchima:** si riscontra una "epatizzazione" del polmone, per sostituzione del tessuto aereo con tessuto ecogeno, nel cui contesto si possono evidenziare **Broncogramma dinamico**, detto anche broncogramma fluido che è formato da una serie di echi lenticolari, la cui presenza permette di escludere l'atelectasia polmonare in una finestra escografica orientata secondo l'asse del bronco.



[Figura 3.12](#) Broncogramma fluido da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

Si può evidenziare a volta il cosiddetto **Broncogramma statico**, o broncogramma aereo, espressione grafica dell'aria intrappolata all'interno di alcune zone, rappresentate come aree ipo-aneogene, indice di una polmonite post-stenotica o di un'atelectasia.



[Figura 3.13](#) Broncogramma statico da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

**C- lines:** sono immagini ipoecogene a forma piramidale o di cupola, presente nei consolidamenti subpleurici.



[Figura 3.14](#) C Line da Lichtenstein D, Pinsky M, Jardin F: General Ultrasound in the Critically Ill, Third Edition Edition. Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 2005

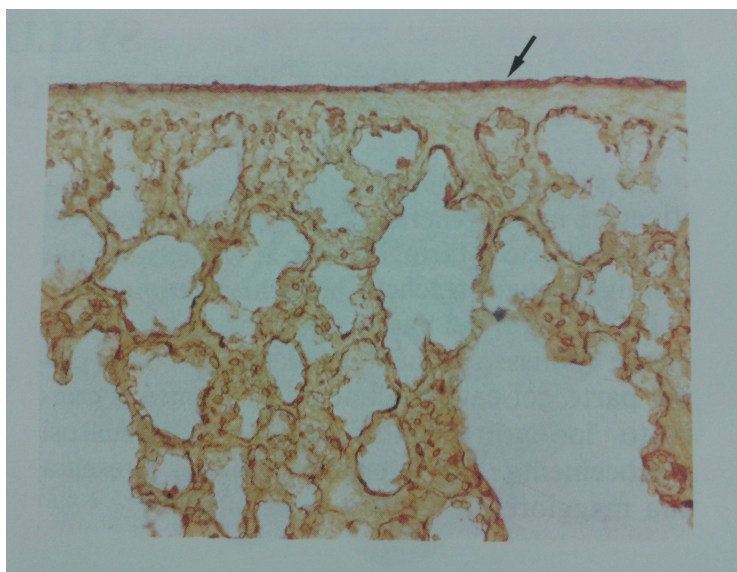
### 3.2.3 Fondamenti Anatomici e Fisiopatologici delle Comete Ultrasoniche

La conformazione interna dell'apparato respiratorio vede l'albero bronchiale e i vasi ad esso associati avvolti da una fitta trama connettivale che si continua fino a confondersi con il connettivo interstiziale. Progredendo verso la superficie il connettivo stromale si fonde con il tessuto connettivo della pleura viscerale facendo sì che questi due sistemi ramificati restino saldamente uniti mediante i setti interlobulari<sup>38</sup>.

La pleura viscerale è costituita da mesotelio e da uno strato sottomesoteliale con fascetti di collagene disposti parallelamente alla superficie, e uno strato profondo ricco di fibre elastiche.

Tra la pleura viscerale e il parenchima polmonare si ritrova uno strato sottosieroso di connettivo lasso, riccamente vascolarizzato, in cui si trovano fascetti di fibrocellule muscolari lisce.

Un compatto strato di connettivo fibroelastico si continua con il connettivo interstiziale del polmone.



[Figura 3.15](#) Struttura della pleura viscerale. Oltre alla trama elastica interalveolare si dimostra con questo metodo particolare di colorazione del tessuto elastico anche un consistente addensamento di fibre sulla superficie, in corrispondenza dello strato sottomesoteliale della pleura viscerale (freccia). Questo dispositivo conferisce il ritorno elastico al polmone nella fase espiratoria.<sup>38</sup>

L'interstizio può essere suddiviso in tre compartimenti: uno centrale che avvolge i vasi e le vie aeree maggiori, uno periferico proprio della pleura e va a costituire i setti interlobulare che separano i lobuli secondari, e il compartimento parenchimale fine che avvolge i dotti alveolare intrecciandosi in una fitta trama con il compartimento centrale e quello periferico<sup>39,40</sup>.

Le B-lines originano dalla periferia, nel compartimento interstiziale periferico dove tra l'altro i setti interlobulari sono maggiormente rappresentati.

In condizioni normali non è possibile visualizzare il lobulo secondario a una radiografia del torace, ma lo si può fare quando vi è presente un ispessimento interstiziale. Il corteo anatomopatologico che può sottendere un ispessimento dell'interstizio è ampio e comprende l'edema sia esso di natura trasudativa o essudativa, un ingorgo dei sistemi di riassorbimento linfatico, l'attivazione dei fibroblasti con produzione di tessuto connettivo e tessuto di granulazione con formazione di granulomi, neoplasie.

Radiograficamente si presenteranno come opacità lineari, denominate strie di Kerley di tipo B, periferiche, basali ad andamento perpendicolare alla superficie pleurica, spesse circa 1 mm con una lunghezza che può variare tra 1 e 2 cm.

Le comete ultrasoniche, secondo la loro presentazione e le loro caratteristiche ecografiche, possono essere considerate secondo l'autore Lichtenstein in "Linee B di Kerley ecografiche"<sup>36</sup>.

L'acqua extravascolare polmonare può aumentare in molte situazioni patologiche, che determinino lesioni o aumento delle pressioni a livello della membrana alveolo-capillare.

La sindrome alveolo-interstiziale polmonare (SAI) comprende molte condizioni patologiche eterogenee che hanno in comune un diffuso coinvolgimento dell'interstizio con riduzione della capacità di scambio alveolo-capillare. Ciò comporta quadri più o meno gravi di insufficienza respiratoria. Tali condizioni sono sia croniche (fibrosi polmonare) sia acute (l'ARDS, l'edema polmonare, la polmonite interstiziale).<sup>41,42</sup>

Secondo la legge di diffusione dei gas (*legge di Fick*) il passaggio attraverso una determinata superficie è correlato in modo diretto alle dimensioni della superficie stessa e alla solubilità del gas, al gradiente di pressione del gas attraverso la membrana, e in modo inverso allo spessore della membrana e al peso molecolare del gas<sup>2</sup>.

$$D \propto (\Delta P * A * S) / (d * PM^{1/2})$$

D= velocità di diffusione

$\Delta P$ = differenza di pressione tra i due estremi del percorso in cui avviene la diffusione

A= la sezione

S= costante di solubilità del Gas

$d$  = distanza lungo cui si verifica la diffusione

$PM^{1/2}$  = è la radice quadrata del peso molecolare del gas disciolto.

Per una data pressione parziale del gas nell'alveolo, il gradiente pressorio dipende a sua volta dalla pressione parziale del gas nel capillare, che è determinata dai processi dinamici tra la quota di gas legata all'emoglobina e quella disciolta nel plasma.

Il polmone è come un grande sito di filtrazione del fluido transvascolare, in quanto costituito da arteriole con diametro inferiore a 75  $\mu\text{m}$ , vasi alveolari con diametro di 10  $\mu\text{m}$  e venule di diametro fino a 200  $\mu\text{m}$ . Dal punto di vista anatomico questi microvasi non hanno componente muscolare liscia, ma solo endotelio o lamina basale<sup>38</sup>. Il normale passaggio di fluido transvascolare si verifica attraverso le piccole giunzioni tra le cellule endoteliali, dette giunzioni intercellulari. Il liquido e le proteine filtrate nello spazio interstiziale, non entrano negli spazi aerei grazie alle giunzioni serrate che isolano l'epitelio alveolare.

Una volta che il liquido filtrato entra nello spazio interstiziale, si sposta nell'interstizio extralveolare verso lo spazio peribronchiale e perivascolare.

Esiste un gradiente pressorio che facilita questo movimento di liquido ed è diretto dalla periferia polmonare verso l'ilo polmonare.

Il meccanismo con cui l'interstizio trattiene il liquido filtrato è sconosciuto; sembra che la capacità di assorbire fluidi da parte della matrice connettivale polmonare sia dovuta alla presenza di molecole di glucosaminoglicano, capaci di imbibirsi di fluido per una quantità nettamente superiore al loro stesso peso.

Analizzando l'equazione di Starling si può evincere che l'edema polmonare può verificarsi in presenza di un marcato incremento nella pressione idrostatica intravasale, come può avvenire nello scompenso cardiaco sinistro o in acuto alla rottura del muscolo papillare, che comporta una grave disfunzione mitralica, con aumento repentino della pressione nell'atrio sinistro ed in via retrograda nel circolo venoso polmonare.

Anche un forte calo del gradiente creato dalla pressione colloidale osmotica transvascolare (ipoproteinemie), può dar luogo ad un aumento dell'acqua extravascolare polmonare (EVLW). È stato evidenziato che pazienti con una bassa concentrazione di proteine



plasmatiche svilupperanno edema polmonare acuto, anche in presenza di valori di pressione atriale sinistra solo lievemente aumentati.

Infine, l'equazione di Starling può predire lo sviluppo di edema polmonare acuto anche per aumento della permeabilità dell'endotelio polmonare, modificando il coefficiente di permeabilità stesso che è in un rapporto di proporzionalità diretta con il flusso transmembrana.<sup>43</sup> Tale situazione è tipica della GIPS (Global Increased Permeability Syndrome) e dell'ARDS, con precipitazione di proteine che passano negli alveoli per l'alterata permeabilità della parete vascolare. I polmoni dei pazienti con ARDS presentano abbondanti infiltrati di neutrofili e segni di danno a carico dell'endotelio e dell'epitelio alveolare.

L'equazione di Starling però non considera uno dei meccanismi principali di riassorbimento dall'interstizio, che può influenzare molto la formazione di acqua extravascolare polmonare, ovvero l'effetto della circolazione linfatica. In condizioni normali l'acqua e le proteine che sono filtrate attraverso il letto microvascolare nel polmone vengono rimosse dalla circolazione linfatica; pertanto, se questa è compromessa come può accadere nell'infiltrazione neoplastica dei vasi linfatici polmonari, può insorgere edema per stasi interstiziale.

#### *3.2.4 Valutazione dei diametri cavali*

La portata della vena cava inferiore (VCI) costituisce circa l'80% del ritorno venoso. La sua distensione e la pressione interna sono determinate dal grado di riempimento volêmico del paziente e dal tono venoso e risentono sia della pressione addominale che di quella intratoracica.

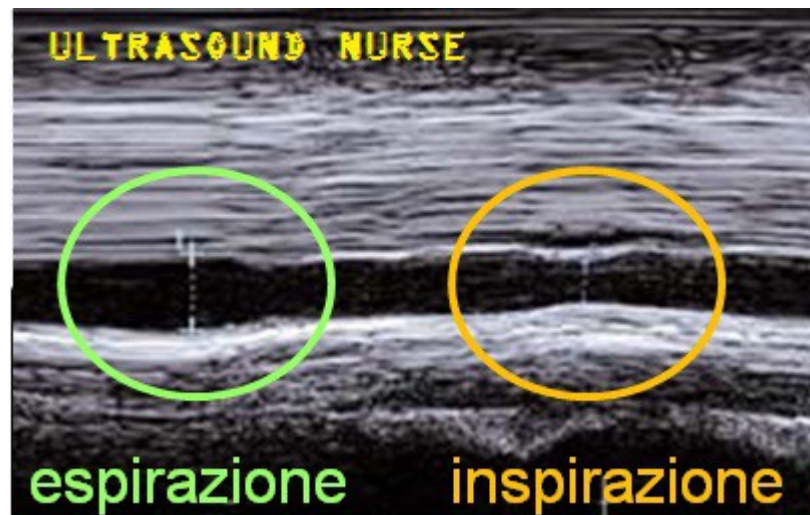
La vena cava inferiore è esplorabile in proiezione sottocostale asse lungo modificata, con sonda Convex e appare come un tubo orizzontale, nel quale si vedono aggettarsi le vene sovraepatiche, in diretta continuità con l'atrio destro.

Fattori che influenzano il diametro cavale:

- Postura
- Variazioni respiratorie
- Ventilazione Meccanica

La variazione della postura incide sul ritorno venoso e di conseguenza sulla distensione del vaso stesso.

La dinamica respiratoria crea oscillazioni nel diametro cavale, in quanto in fase inspiratoria la pressione all'interno del torace diventa più negativa del solito esercitando un'ulteriore forza di suzione che fa aumentare il ritorno venoso all'atrio destro e svuota più rapidamente la vena cava, mentre in espirazione il flusso rallenta contrariamente a quanto detto per aumento delle pressioni.



[Figura3.16](#) Influenze della respirazione sul diametro cavale

La misurazione si effettua in M-mode, dopo aver ingrandito l'immagine ad una distanza di 1-2 cm dallo sbocco della vena cava in atrio destro.



[Figura 3.17](#) Vena Cava Inferiore

Fisiologicamente il diametro della VCI è  $< 17$  mm con un collasso respiratorio dell'ordine del 50% o superiore e corrisponde ad una pressione atriale compresa tra 0 e 5 mmHg.

Una diminuzione al di sotto di 12 mm con collasso completo delle pareti della vena si osserva nell'ipovolemia e in situazioni cliniche di bassa pressione venosa centrale in respiro spontaneo.

Il valore di riferimento se il paziente è in ventilazione meccanica, è  $< 15$  mm, e valori inferiori a 12 mm hanno il 100% di specificità per una pressione in atrio destro  $< 10$  mmHg.

Valori al di sopra di 17 mm con collasso  $< 50\%$ , stimano la pressione venosa centrale (PVC) tra i 10 e i 15 mmHg, mentre se non si la l'escursione respiratoria oltre i 15mmHg<sup>44</sup>.



[Figura 3.18](#) Esaote Mylab 50

# **CAPITOLO**

## **4. STUDIO CLINICO**

## 4.1 Obiettivi

Questo studio clinico osservazionale, ha come obiettivo quello di stabilire se c'è una correlazione, e se è quantificabile, tra il volume di liquidi rimossi con le terapie renali sostitutive continue (CRRT) e lo stato di imbibizione dell'interstizio polmonare, nei pazienti critici, servendosi del monitoraggio ecografico pleuropolmonare che mette in risalto i movimenti dell'acqua extravascolare (EVLW) tramite la presenza o l'assenza di B-lines.

Lo scopo è quello di stabilire se la scomparsa delle linee B può essere utilizzato come segno precoce di miglioramento del quadro clinico oltre le attuali valutazioni cliniche e laboratoristiche, al fine di supportare e migliorare la gestione delle CRRT e le terapie infusionali.

## 4.2 Materiali e Metodi

Questo studio pilota ha preso in considerazione 10 pazienti intubati ricoverati presso l'U.O. IV Anestesia e Rianimazione di Pisa, indipendentemente dalle loro condizioni cliniche, nel periodo compreso tra Maggio 2013 e Novembre 2013, ai quali è stato:

- Eseguito il bilancio idrico nell'arco della CRRT a intervalli temporali prestabiliti
- Monitorata l'EVLW con l'Ecografo Esaote MyLab 50<sup>®</sup> ad intervalli temporali prestabiliti
- Misurata la variazione del diametro cavale in inspirio ed espirio
- Raccolti i parametri ematochimici ed emogasanalitici di: Procalcitonina (PCT), conta leucocitaria (LEU) ed il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

I pazienti sono stati arruolati secondo i seguenti criteri:

### 4.2.1 *Criteri di Inclusione*

- Paziente ricoverato presso l'U.O. IV Anestesia e Rianimazione di Pisa
- Paziente maggiorenne
- Paziente intubato

- CRRT come indicazione terapeutica del medico anestesista rianimatore

#### 4.2.2 *Criteri di Esclusione*

- Paziente minorenni
- Paziente con aspettativa di vita inferiore a 24 h
- Paziente con fibrosi polmonare
- Ogni condizione clinica non ritenuta idonea

#### 4.2.3 *Parametri di Ecografia Toracica*

I pazienti sono stati monitorati con apparecchiatura ecocardiografica bidimensionale con sonda Convex a multifrequenza.

Le finestre acustiche esplorate sono state in totale 8, 4 per emitorace, secondo lo schema di Volpicelli<sup>33</sup>:

- Antero-superiore (lungo la linea emiclaveare)
- Antero-inferiore (lungo la linea emiclaveare)
- Latero-superiore (lungo la linea ascellare media)
- Latero-basale (lungo la linea ascellare media)

Un volta individuata l'interfaccia pleurica e messa in evidenza la maggior porzione di pleura possibile tramite movimenti di craniocaudalizzazione e rotazione della sonda all'interno dello spazio intercostale, si è proceduto al calcolo del Comet-Score individuando il frame con il più alto contenuto di B-lines<sup>42</sup>, valutandone aspetto e numero, assumendo come metro la suddivisione percentuale della superficie pleurica evidenziata dalla finestra acustica in ogni campo esplorato, e calcolando la media aritmetica delle B-lines totali reperite esprimendola in percentuale (**Comet-Score %**).

Le indagini ecografiche si sono succedute secondo una scansione temporale così definita: in prossimità dell'inizio della CRRT (**T<sub>0</sub>**), dopo 6 ore (**T<sub>6</sub>**), a 12 ore (**T<sub>12</sub>**) e a fine trattamento (**T<sub>x</sub>**), registrando la variazione tra un intervallo e l'altro (**Δ Comet-Score %**).

Per la valutazione della cava invece è stata sfruttata la proiezione longitudinale sotto-xifoidea in modalità B-mode, sempre con sonda Convex, e per la misurazione dei diametri massimo e minimo si è utilizzata la modalità M-mode, dopo aver effettuato lo zoom approssimativamente a 2 cm dallo sbocco della VCI in atrio destro<sup>44</sup>. Sono stati registrati i valori massimo e minimo del diametro cavale ( $\emptyset VCI$ ) durante un singolo ciclo respiratorio e la variazione ( $\Delta \emptyset VCI \%$ ) è stata calcolata come la differenza tra i due espressa in percentuale.

#### 4.2.4 *Parametri Ematochimici ed Emogasanalitici*

I parametri ematochimici presi in considerazione sono stati la **Procalcitonina** (PCT), quale marcatore precoce di sepsi<sup>45-47</sup>, la **Conta Leucocitaria** (LEU) e come indicatore degli scambi alveolo-capillari il rapporto tra la concentrazione plasmatica dell'O<sub>2</sub> in arteria e la frazione di O<sub>2</sub> inspirata (**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>**), prima dell'inizio della CRRT e alla fine.

Inoltre sono state segnalate eventuali colture positive ed il relativo agente etiologico.

### 4.3 **Analisi Statistica**

L'analisi statistica del campione in esame si è avvalsa del programma IBM SPSS Statistics 20 ed è stata così articolata nei seguenti punti:

- E' stata eseguita un'analisi statistica descrittiva del campione che ha preso in considerazione i parametri quali *Età, sesso, durata della CRRT*.
- Sono state analizzate la media e la deviazione standard (DS) dei parametri ematochimici ed emogasanalitici a inizio e fine CRRT.
- La valutazione dell'andamento temporale del Comet-Score, del bilancio idrico e della variazione del diametro cavale è stata eseguita tramite l'analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati, con livello di significatività accettato per  $p < 0,05$ .
- In fine data la distribuzione parametrica delle variabili sono stati effettuati i

seguenti test, mettendo in correlazione:

- ✓ Il Comet-Score a  $T_0$  con il Comet-Score a  $T_x$  tramite il T test per campioni appaiati di Student
- ✓ Il Comet-Score a  $T_0$  con il Comet-Score a  $T_x$  tramite il Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati
- ✓ I fluidi somministrati nei vari intervalli temporali con il relativo bilancio tramite il T test per campioni appaiati di Student

#### 4.4 Risultati

Della popolazione in esame 7 erano maschi (70%) e 3 femmine (30%), con un'età media di 64,7 anni ( $v_{\min}=38$  -  $v_{\max}=89$  anni) con una deviazione standard di 15,826.

<i>Numero Pazienti</i>	10	
<i>Sesso</i>		
Maschi	7	70,00%
Femmine	3	30,00%
<i>Età media</i>	64,7 anni	Range 38 – 89 anni
<i>Durata CRRT</i>	20,15 ore	Range 15 – 23 ore

Tabella 4.1 – Caratteristiche della popolazione in studio

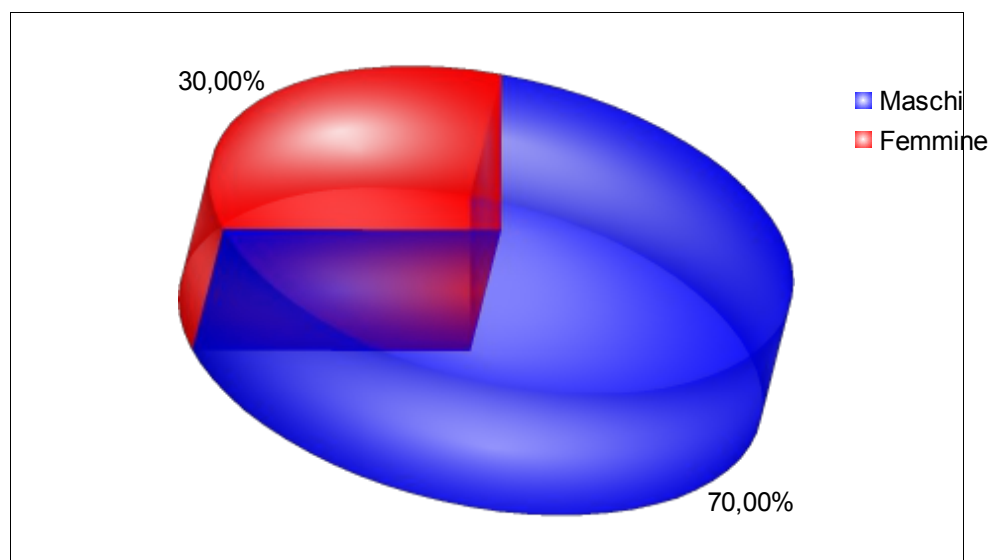


Figura 4.1 Grafico della distribuzione della popolazione per genere



Il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ha assunto valori medi di 141 con deviazione standard di 21,182 prima dell'inizio della terapia renale sostitutiva, denotando una seria compromissione degli scambi alveolo-capillari, e valori medi di 204 con  $\text{DS}= 27,713$  a fine trattamento. Come si può evincere dal grafico sottostante per tutti i pazienti c'è stato un innalzamento di questo rapporto, con miglioramento degli scambi gassosi.

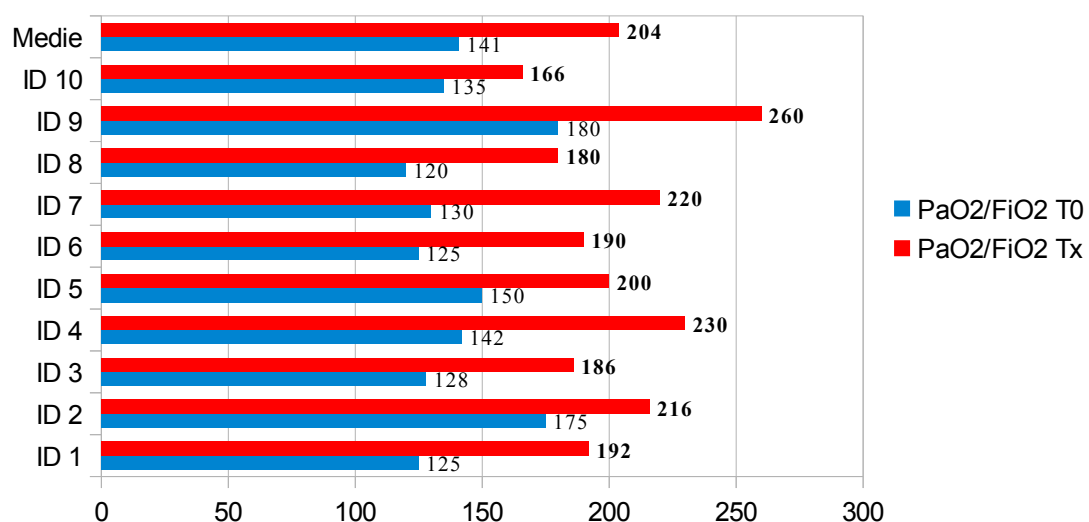


Figura 4.2 Grafico del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  a  $T_0$  e  $T_x$

Sia la Procalcitonina che la conta leucocitaria hanno evidenziato una flessione in negativo dei loro valori registrati a fine trattamento.

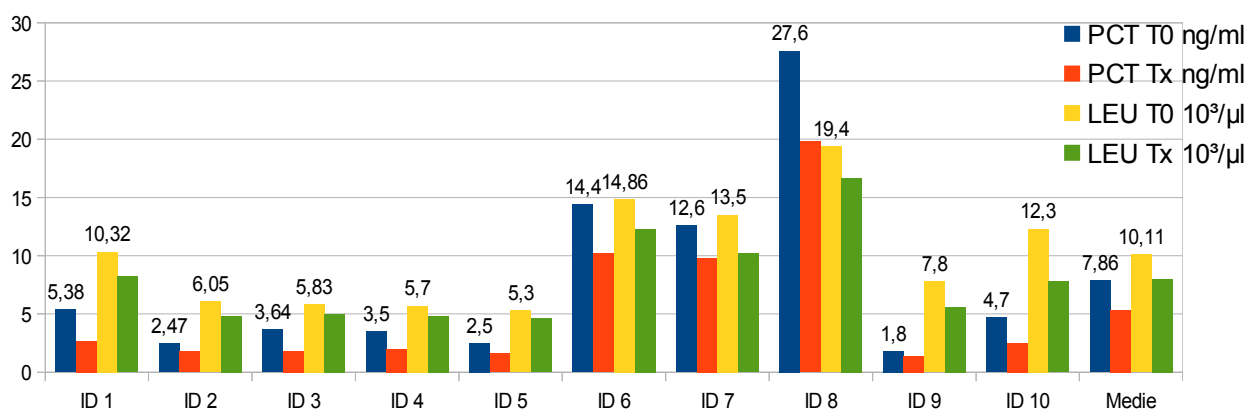


Figura 4.3 Grafico dei valori di PCT e LEU a  $T_0 - T_x$

### Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	Le distribuzioni di Comet-Score T <sub>0</sub> %, Comet-Score T <sub>6</sub> %, Comet-Score T <sub>12</sub> % and Comet-Score T <sub>x</sub> % sono le stesse.	Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati	,000	Rifiuta l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività

Tabella 4.2 Test di Friedman del Comet-Score ( $p < 0,05$ )

L'analisi della varianza del Comet-Score secondo il Test di Friedman a campioni correlati per ranghi a due vie ha messo in evidenza che le quattro rilevazioni ecografiche ai tempi T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>12</sub> e T<sub>x</sub> hanno subito una variazione statisticamente significativa come si evince dalla tabella 4.2.

Osservando il grafico di figura numero 4.4 si può assistere ad un generale decremento del Comet-Score con un andamento che rasenta la proporzionalità diretta fino a T<sub>12</sub> per molti pazienti, per poi tendere a T<sub>x</sub> con variazioni più lievi, ad eccezione di tre casi.

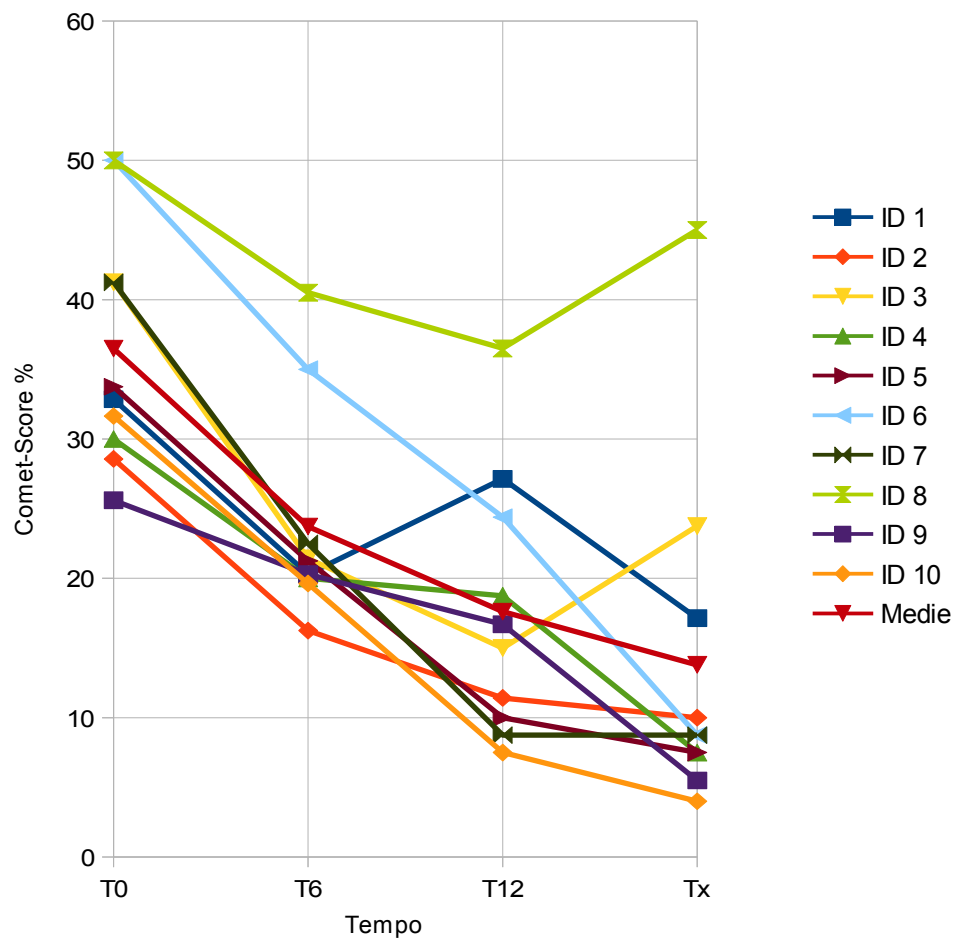


Figura 4.4 Andamento temporale del Comet-Score

Per quanto riguarda il paziente n° 3 a fine trattamento non si sono potuti esplorare i campi antero-superiore bilateralmente a causa del posizionamento di due drenaggi toracici con relativi patch sterili, di conseguenza è mancata la componente ben areata e quasi sempre priva di B-lines degli apici, mentre le basi ancora umide hanno avuto un peso maggiore nel calcolo, benchè notevolmente diminuite localmente rispetto a T<sub>0</sub>.

Stessa motivazione per il paziente n° 1 il quale, a T<sub>12</sub>, è stato valutabile solo su sei campi a causa di un decubito obbligato.

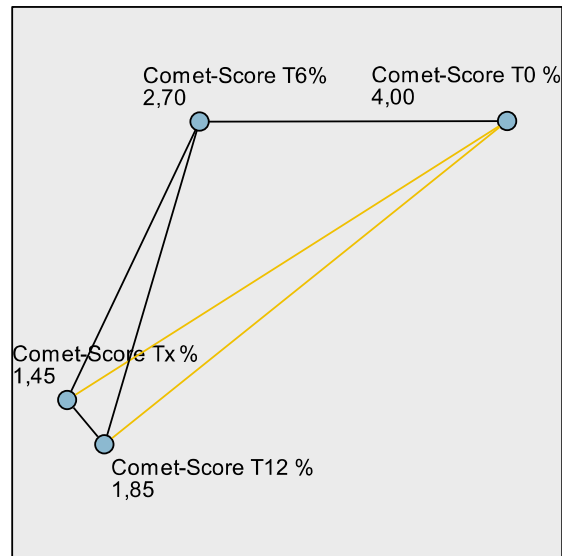
Invece per quanto riguarda il paziente n° 8 la causa è diversa ed è attribuibile alle sue condizioni cliniche.

Se si osserva la PCT a T<sub>0</sub> si nota che assume valori molto alti (27,6 ng/ml) e lo stesso la leucocitemia ( $19,4 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ); il paziente è settico e dalla radiografia del torace sappiamo che presenta focolai a livello polmonare, confermati come infettivi dalle indagini di laboratorio che hanno individuato l'agente etiologico responsabile: *Klebsiella pneumoniae*.

Citokine e mediatori dell'infiammazione, come è noto, alterano la permeabilità capillare, e quando sono prodotte in quantità elevate possono contribuire a sviluppare la sindrome da aumentata permeabilità generalizzata (Global Increased Permeability Syndrome, GIPS) e questo potrebbe spiegare il lento decremento iniziale del Comet-Score in controtendenza agli altri casi, e addirittura il suo paradossale aumento nell'ultimo periodo di osservazione. Inoltre il diametro cavale in espirazione registrato all'inizio era di 21,8 mm, valore elevato se si considera che valori normali sono al di sotto di 15 mm, quindi si può stimare che la sua pressione venosa centrale (PVC) fosse  $>15 \text{ mmHg}^{44}$ .

Con alterazioni della permeabilità del microcircolo polmonare così importanti anche lievi rialzi della pressione atriale dx potrebbero indurre massiva fuoriscita di liquido nell'interstizio superando i meccanismi di riassorbimento linfatici dando un quadro di edema polmonare.

### Confronti pairwise



Ogni nodo mostra il rango medio campione.

Campione1-Campione2	Statistica test	Errore std.	Dev Statistica test	Sign.	Sign. reg.
Comet-Score Tx %-Comet-Score T12 %	,400	,577	,693	,488	1,000
Comet-Score Tx %-Comet-Score T6%	1,250	,577	2,165	,030	,182
Comet-Score Tx %-Comet-Score T0 %	2,550	,577	4,417	,000	,000
Comet-Score T12 %-Comet-Score T6%	,850	,577	1,472	,141	,846
Comet-Score T12 %-Comet-Score T0 %	2,150	,577	3,724	,000	,001
Comet-Score T6%-Comet-Score T0 %	1,300	,577	2,252	,024	,146

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 via). Il livello di significatività è ,05.

Tabella 4.3 Test di Friedman, confronti pairwise del Comet-Score

Il Test di Friedman correla i diversi Comet-Score a gruppi di due mettendo in evidenza che la differenza tra le distribuzioni è statisticamente significativa tra  $T_0 - T_x$  e tra  $T_0 - T_{12}$  rifiutando l'ipotesi che queste distribuzioni siano uguali.

Viceversa non rifiuta l'ipotesi per gli intervalli temporali  $T_0 - T_6$  e  $T_6 - T_x$ .

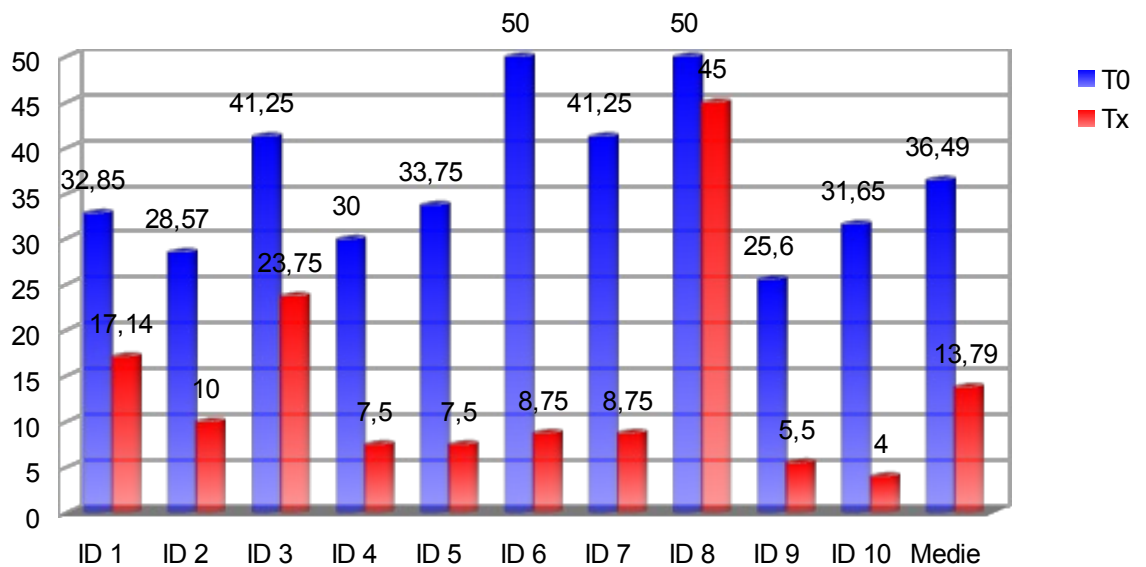


Figura 4.5 Valori iniziali e finali del Comet-Score a confronto

Se mettiamo a confronto i valori e le medie del Comet-Score a  $T_0$  e a  $T_x$  possiamo affermare che c'è stata una diminuzione in tutti i pazienti, e in alcuni casi anche molto marcata.

L'analisi della varianza dei bilanci idrici secondo il Test di Friedman a campioni correlati ha evidenziato che i quattro bilanci ai tempi  $T_6$ ,  $T_{12}$ ,  $T_x$  e  $T_{tot}$  hanno subito una variazione statisticamente significativa (Vedi tabella 4.4 e 4.5).

**Riepilogo test delle ipotesi**

	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	Le distribuzioni di Bilancio $T_6$ (ml), Bilancio $T_{12}$ (ml), Bilancio $T_x$ (ml) and Bilancio Totale (ml) sono le stesse.	Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati	,000	Rifiuta l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività

Tabella 4.4 test di friedman, dei bilanci idrici ( $p < 0,05$ )

Dal grafico sottostante si evince che i volumi scambiati all'inizio dalla macchina non sono elevati, tanto che in un caso (paziente n°6) il bilancio idrico risulta essere positivo (+121ml) a causa del fatto che inizialmente si deve impostare la macchina su volumi di estrazione bassi (150ml) onde evitare che il paziente non tolleri la terapia sostitutiva, e le

sue terapie infusionali sommate ai liquidi extra di terapie estemporanee hanno fatto sì che introducesse di più di quello che gli veniva drenato. In generale comunque l'andamento è negativo, ossia tutti i pazienti hanno avuto un bilancio sempre più negativo nel proseguire della CRRT.

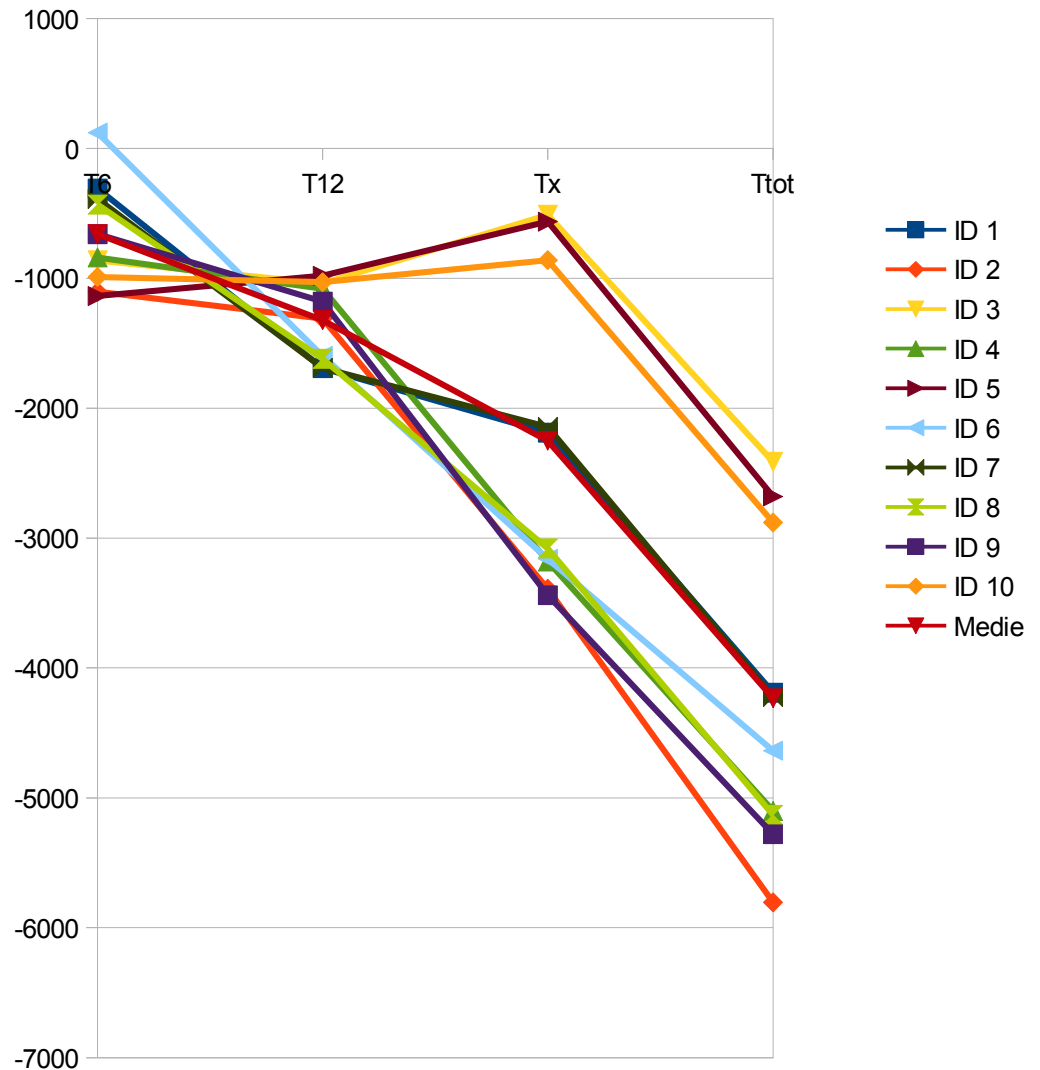


Figura 4.6 Andamento temporale dei bilanci idrici

Per quanto riguarda invece l'andamento temporale delle variazioni del diametro cavale nei diversi intervalli temporali ( $\Delta \emptyset \text{ VCI } \%$ ) il test di Friedman ha ritenuto vera l'ipotesi nulla, cioè che le variazioni del calibro non cambiano nel tempo, il che conferma il basso indice

di collassibilità della Vena Cava riscontrata all'ecografia, all'inizio e alla fine del ciclo di CRRT.

	<b>Minimo</b>	<b>Massimo</b>	<b>Media</b>	<b>Deviazione</b>
$\Delta \emptyset \text{VCIT}_0$	13,27%	27,43%	19,79%	0,44780
$\Delta \emptyset \text{VCIT}_6$	13,89%	27,98%	18,48%	0,04590
$\Delta \emptyset \text{VCIT}_{12}$	12,75%	24,19%	17,68%	0,03765
$\Delta \emptyset \text{VCIT}_x$	4,98%	28,34%	17,23%	0,06732

[Tabella 4.5](#) indice di collassibilità della vena cava inferiore

#### Riepilogo test delle ipotesi

	ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	Le distribuzioni di $\emptyset \text{VCIT}_0$ (%), $\emptyset \text{VCIT}_6$ (%), $\emptyset \text{VCIT}_{12}$ (%) and $\emptyset \text{VCIT}_x$ (%) sono le stesse.	Analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman a campioni correlati	,392	Mantieni l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è

[Tabella 4.6](#) test di friedman, confronti pairwise dei bilanci idrici

#### Statistiche descrittive

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
$\emptyset \text{VCle T0}$ (mm)	10	20	27	23,56	2,801
$\emptyset \text{VClI T0}$ (mm)	10	15	22	18,90	2,453
$\emptyset \text{VCle T6}$ (mm)	10	19	27	23,06	2,569
$\emptyset \text{VClI T6}$ (mm)	10	14	22	18,85	2,697
$\emptyset \text{VCle T12}$ (mm)	10	19	25	22,27	2,295
$\emptyset \text{VClI T12}$ (mm)	10	14	21	18,37	2,349
$\emptyset \text{VCle Tx}$ (mm)	10	19	25	21,72	2,387
$\emptyset \text{VClI Tx}$ (mm)	10	13	20	17,98	2,384
Validi (listwise)	10				

[Tabella 4.7](#) Medie e deviazioni standard dei diametri cavali

Dall'analisi del Comet-Score a  $T_0$  e il Comet-Score a  $T_x$  tramite il T test per campioni appaiati di Student invece non si è evidenziata una correlazione statisticamente significativa come si può vedere dai valori di  $p=0,062$

		Media	N	Deviazione std.	Errore std. Media
Coppia 1	Comet-Score $T_0$ %	36,49	10	8,679	2,745
	Comet-Score $T_x$ %	13,79	10	12,443	3,935

		N	Correlazione	Sig.
Coppia 1	Comet-Score $T_0$ % e Comet-Score $T_x$ %	10	,608	,062

Tabella 4.8 T test per campioni appaiati di student applicato al Comet-Score pre e o post CRRT

Questo è probabilmente imputabile al numero esiguo del campione, in quanto studio pilota, e alla presenza all'interno della coorte del paziente con la polmonite (ID n°8) il cui Comet-Score Totale varia solamente del 5%.

Infatti se si analizzano la variazioni delle mediane dei Comet-Score iniziale e finale tramite il Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati riportato in tabella 4.9, quello che ne risulta è un rifiuto dell'ipotesi nulla con l'accettazione che la differenza delle mediane tra i due score è diversa da zero, confermando che c'è stata una variazione dell'acqua extravascolare polmonare (EVLW) ecorilevata statisticamente significativa ( $p=0,005$ ).

Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
La mediana delle differenze tra Comet-Score $T_0$ % e Comet-Score $T_x$ % è uguale a 0.	Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati	,005	Rifiuta l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività 05.

Tabella 4.9 Test del segno per ranghi di Wilcoxon a campioni correlati dei Comet-Score iniziale e finale

La correlazione tra i fluidi somministrati e il bilancio idrico valutata tramite il T test per campioni appaiati di Student invece mette in risalto una significatività statistica ( $p=0,001$ ;



p=0,005; p=0,013) per tutti gli intervalli temporali.

Statistiche per campioni appaiati					
		Media	N	Deviazione std.	Errore std. Media
Coppia 1	Entrate T6 (ml)	993,90	10	410,410	129,783
	Bilancio T6 (ml)	-660,10	10	403,375	127,558
Coppia 2	Entrate T12 (ml)	611,00	10	163,795	51,796
	Bilancio T12 (ml)	-1322,00	10	297,756	94,159
Coppia 3	Entrate Tx (ml)	1072,20	10	552,751	174,795
	Bilancio Tx (ml)	-2251,80	10	1197,745	378,760

Correlazioni per campioni appaiati				
		N	Correlazione	Sig.
Coppia 1	Entrate T6 (ml) e Bilancio T6 (ml)	10	,893	,001
Coppia 2	Entrate T12 (ml) e Bilancio T12 (ml)	10	-,801	,005
Coppia 3	Entrate Tx (ml) e Bilancio Tx (ml)	10	-,746	,013

Tabella 4.10 T test per campioni appaiati di Student applicato ai fluidi somministrati e al bilancio negli intervalli temporali

Se si osserva il grafico di figura 4.7 si può constatare che in generale il Comet-Score decresce con l'aumentare dei fluidi sottratti con pendenze pressochè uguali ad eccezione di un solo caso (ID n°8) e ciò è confermato dai Test T di Student e Wilcoxon.

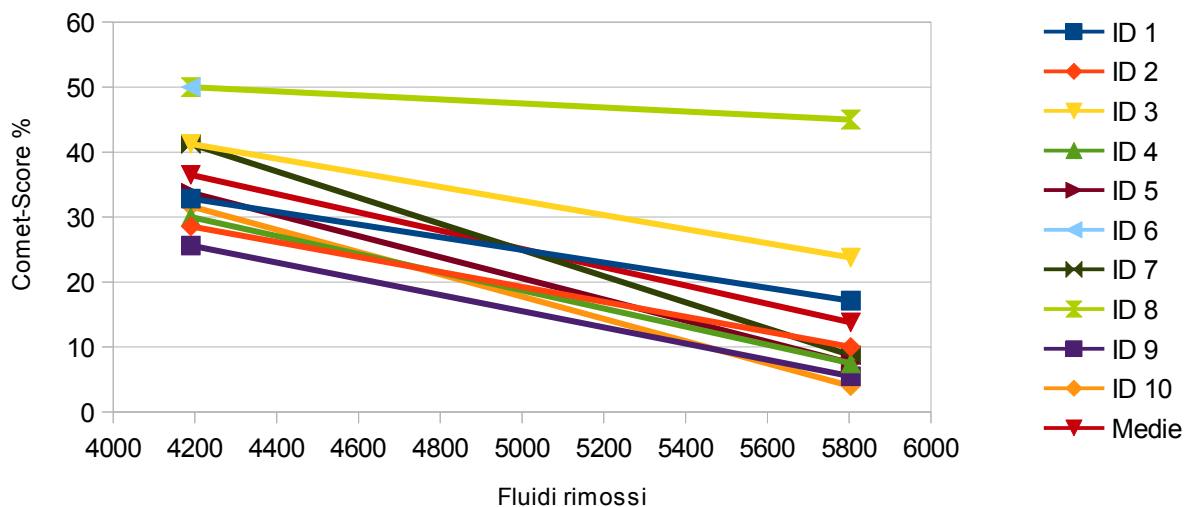


Figura 4.7 Andamento temporale dei bilanci idrici

## 4.5 Limiti riscontrati

I limiti riscontrati durante questo studio clinico sono stati in primis l'esiguo numero di pazienti, tanto da determinarne una bassa potenza statistica, e classificandolo come studio pilota.

Da un punto di vista puramente pratico le rilevazioni ecografiche non sono sempre state precise, a causa delle molte variabili che si sono presentate diverse da paziente a paziente, come ad esempio la non possibilità di esplorare un campo polmonare nello stesso preciso punto delle rivelazioni precedenti (per esempio lungo la linea ascellare media, per quanto riguarda i campi latero-superiore o basale) a causa del posizionamento di drenaggi, o addirittura la non esplorabilità del campo basale a causa di decubiti obbligati o ferite chirurgiche.

La tempistica con cui vengono effettuate le rilevazioni in due casi è stata ritardata di qualche ora a causa di manovre rianimatorie od esami diagnostici in atto.

La stessa valutazione qualitativa e quantitativa delle B lines è ricca di limiti, forieri di molti falsi negativi: essendo esse un artefatto, e strettamente collegate all'incidenza del fascio ultrasonico sull'interfaccia pleurica, la loro comparsa e interpretazione è fortemente operatore dipendente.

Inoltre le comet-tails possono originarsi da quadri di polmonite, atelectasia polmonare, sarcoidosi e in generale da interstiziopatie, se queste patologie sono misconosciute si possono registrare valori inappropriati.<sup>41,48-50</sup>

## 4.6 Discussione

La gestione di un malato in area critica si avvale da sempre dell'insieme di dati clinici, ematochimici e strumentali. L'impiego della ecografia come base di partenza per l'inquadramento diagnostico-terapeutico del paziente è da tempo entrato nella routine ma in un contesto internazionale privo di un protocollo comunemente accettato<sup>50</sup>.

I risultati di questo studio sono riferibili a variazioni significative del Comet-Score rilevati con l'ecografia pleuropolmonare in relazione al volume sottratto al paziente durante la seduta di CRRT.

I pazienti sottoposti ad emopurificazione e sottrazione di volumi hanno riscontrato una riduzione statisticamente significativa con  $p < 0,05$  dello score, godendo di un

miglioramento degli scambi alveolo-capillari in relazione alla loro condizione critica e un miglioramento dei parametri ematochimici.

Il decremento del Comet-Score parallelo alla riduzione del volume con la CRRT, è spiegato dalle variazioni delle pressioni idrostatiche capillari, che alterano l'equilibrio delle forze di Starling spostandolo verso un riassorbimento netto dall'interstizio.

Il calo delle B-lines a livello polmonare riflette proprio questo movimento dell'EVLW.

Molti studi in letteratura hanno evidenziato che le variazioni ecografiche del Comet-Score sono dinamiche<sup>51</sup> e precoci e questo studio pilota, nel suo piccolo, ha evidenziato le medesime caratteristiche nelle diverse finestre temporali, soprattutto tra T<sub>0</sub> e T<sub>6</sub>.

Nel caso specifico n° 8, la particolare condizione clinica e i risultati ottenuti dal monitoraggio ecografico, hanno confermato un quadro settico generalizzato molto grave.

L'alterata permeabilità capillare in un quadro di GIPS fa sì che il controllo della volemia e dell'emodinamica diventi di difficile gestione, in quanto bastano minime alterazioni della pressione venosa centrale (PVC) per determinare quadri di edema polmonare acuto, con conseguente compromissione di tutti gli scambi gassosi.

Anche in questo caso l'ecografia polmonare ha avuto un ruolo importante nel mettere in luce questo aspetto peculiare, anche se non ha confermato la tesi di questo studio ha evidenziato l'importanza delle forze di Starling nel microcircolo polmonare nella genesi delle B-lines, che all'ultima rilevazione sono addirittura aumentate.

L'esame del calibro cavale nello studio ha visto un progressivo decremento sia dei valori misurati in inspirazione che in espirazione, mentre la collassabilità della vena non si è modificata molto fatto imputabile alla presenza di ventilazione meccanica con PEEP.

Molte pubblicazioni sostengono l'efficacia dell'ecografia toracica nella valutazione del Comet-Score in associazione con le terapie renali sostitutive (CCRT)<sup>52-55</sup> ma ancora non si è giunti a un protocollo comune per determinare quando interrompere il trattamento in relazione al volume sottratto.

Lo stesso vale per questo studio, è necessaria una verifica dell'attendibilità dei dati acquisiti tramite ulteriori studi soprattutto ampliando il campione.

## CONCLUSIONI

Molte sono le cause che possono ridurre la sopravvivenza di un paziente in terapia intensiva in quanto molteplici sono le comorbidità che possono occorrere.

Compito del Medico Anestesista Rianimatore è quello di prevenire l'inesorabile discesa verso una condizione clinica dal quale è difficile poi tornare indietro, partendo da una tempestiva e corretta impostazione dell'algoritmo diagnostico, che subirà modifiche in corso, ma che ha una base solida per poter iniziare altrettanto rapidamente le terapie del caso.

Questo studio, insieme a molti altri in letteratura, ha lo scopo di fornire le prove sulla effettiva validità di uno strumento di rapida esecuzione, accessibile a molti in quanto di facile utilizzo e apprendimento, non invasivo, e soprattutto con costi molto contenuti, che si può integrare ulteriormente nell'algoritmo diagnostico, risultando un potente sussidio per la terapia intensiva.

Benché allo stato attuale dell'arte non si trovino protocolli condivisi, quello che si è verificato in questo studio, è che le condizioni cliniche sono migliorate nella totalità dei casi a seguito della riduzione dell'EVLW, ma soprattutto che l'ecografia è stata statisticamente significativa nel rivelarlo.

# BIBLIOGRAFIA

1. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy physiology*. 6th ed. ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2008.
2. Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 12th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2011.
3. van der Heijden M, Groeneveld AB. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of pulmonary capillary permeability in nonseptic critically ill patients. *Journal of critical care*. Mar 2010;25(1):16-22.
4. Baldi G, Gargani L, Abramo A, Caramella D, et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive care medicine*. Jan 2013;39(1):74-84.
5. Lichtenstein D. Fluid administration limited by lung sonography: the place of lung ultrasound in assessment of acute circulatory failure (the FALLS-protocol). *Expert review of respiratory medicine*. Apr 2012;6(2):155-162.
6. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Mar 2006;19(3):356-363.
7. Cheng XM, Zhou QL, Deng SL, Chen LP, Zhang J. [Application of continuous renal replacement therapy in the rescue of MODS patients]. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*. Aug 2006;31(4):580-583.
8. Lentini P, Cruz D, Nalesso F, et al. [A pilot study comparing pulse high volume hemofiltration (pHVHF) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in septic shock patients]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. Nov-Dec 2009;26(6):695-703.
9. Tojimbara T, Sato S, Nakajima I, Fuchinoue S, Akiba T, Teraoka S. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. Aug 2004;8(4):286-292.

10. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney international*. Oct 2006;70(7):1312-1317.
11. John S, Eckardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*. Oct 2007;132(4):1379-1388.
12. Damiano G. *Emergenze Endocrino-Metaboliche e Idroelettrolitiche* 1997.
13. Nicola Z. Il nuovo Zingarelli, Vocabolario della lingua italiana. In: Zanichelli, ed.
14. Bellomo R, Cole L, Reeves J, Silvester W. Renal replacement therapy in the ICU: the Australian experience. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Nov 1997;30(5 Suppl 4):S80-83.
15. Favre H. [Choice of renal replacement therapy]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. Jun 21 1997;127(25):1082-1087.
16. Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, Oda S, Matsuda K, Kitamura N. Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World journal of surgery*. May 1996;20(4):482-486.
17. P.A. C. "Guida alla terapia dialitica".
18. Davies H, Leslie G. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICUs. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. Feb 2007;20(1):15-26.
19. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive care medicine*. Feb 2004;30(2):260-265.
20. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine*. Feb 2009;37(2):545-552.
21. Yagi N, Paganini EP. Acute dialysis and continuous renal replacement: the emergence of new technology involving the nephrologist in the intensive care setting. *Seminars in nephrology*. Jul 1997;17(4):306-320.
22. Ronco C, Cruz D, Bellomo R. Continuous renal replacement in critical illness. *Contributions to nephrology*. 2007;156:309-319.
23. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role for CVVH. *EDTNA/ERCA journal*. 2002;Suppl 2:13-18.
24. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte &*

- blood pressure : E & BP.* Dec 2010;8(2):72-81.
25. Hoyt DB. CRRT in the area of cost containment: is it justified? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* Nov 1997;30(5 Suppl 4):S102-104.
  26. Cittadini G, Cittadini G, Sardinelli F. *Diagnostica per immagini e Radioterapia.* VI ed2009.
  27. Braunwald F, Kasper, Hauser, Harrison LS, Tinsley Randolph. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed., editors, Eugene Braunwald ... [et al.] ed. New York ; London: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2008.
  28. Thickman DI, Ziskin MC, Goldenberg NJ, Linder BE. Clinical manifestations of the comet tail artifact. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* May 1983;2(5):225-230.
  29. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* Jan-Feb 1982;1(1):1-7.
  30. Kremkau FW, Taylor KJ. Artifacts in ultrasound imaging. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* Apr 1986;5(4):227-237.
  31. Targhetta R, Chavagneux R, Balmes P, et al. Sonographic lung surface evaluation in pulmonary sarcoidosis: preliminary results. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* May 1994;13(5):381-388.
  32. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Nov 1997;156(5):1640-1646.
  33. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive care medicine.* Apr 2012;38(4):577-591.
  34. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive care medicine.* Oct 2000;26(10):1434-1440.
  35. Lichtenstein DA, Meziere GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* Oct 2009;136(4):1014-1020.

36. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. Jul 2008;134(1):117-125.
37. Lichtenstein D. Should lung ultrasonography be more widely used in the assessment of acute respiratory disease? *Expert review of respiratory medicine*. Oct 2010;4(5):533-538.
38. Balboni GC. *Anatomia umana*. Milano: E.E.; 2000.
39. Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. Morphometry of the human pulmonary acinus. *The Anatomical record*. Apr 1988;220(4):401-414.
40. Weibel ER. Morphometry of the human lung: the state of the art after two decades. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. Sep-Oct 1979;15(5):999-1013.
41. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. Mar 2008;14(3):CR122-128.
42. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *The American journal of emergency medicine*. Oct 2006;24(6):689-696.
43. Fein A, Grossman RF, Jones JG, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *The American journal of medicine*. Jul 1979;67(1):32-38.
44. Sarti A. Ecografia per l'intensivista. In: Springer, ed2009.
45. Huang WP, Huang C, Wen MY, Jiang WQ, Zeng HK. [Procalcitonin change patten in patients with septic shock and its relationship with prognosis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. Aug 2013;25(8):467-470.
46. Huang WP, Jiang WQ, Hu B, Ye H, Zeng HK. [Significance of serum procalcitonin levels in the evaluation of severity and prognosis of patients with systemic inflammatory response syndrome]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*. May 2012;24(5):294-297.
47. Moretti D, Ramirez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. Apr 2013;37(3):156-162.
48. Volpicelli G, Frascisco MF. Sonographic detection of radio-occult interstitial lung



- involvement in measles pneumonitis. *The American journal of emergency medicine*. Jan 2009;27(1):128 e121-123.
49. Anderson KL, Fields JM, Panebianco NL, Jenq KY, Marin J, Dean AJ. Inter-rater reliability of quantifying pleural B-lines using multiple counting methods. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Jan 2013;32(1):115-120.
  50. Soldati G, Sher S, Testa A. Lung and ultrasound: time to "reflect". *European review for medical and pharmacological sciences*. Feb 2011;15(2):223-227.
  51. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Critical care medicine*. Dec 2007;35(12):2769-2774.
  52. Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJ, Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. *Chest*. Jun 2009;135(6):1433-1439.
  53. Holt AW, Bierer P, Bersten AD, Bury LK, Vedig AE. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesthesia and intensive care*. Aug 1996;24(4):423-429.
  54. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC. Cardiovascular imaging*. Jun 2010;3(6):586-594.
  55. Trezzi M, Torzillo D, Ceriani E, et al. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients. *Internal and emergency medicine*. Aug 2013;8(5):409-415.