

Efficacia del sistema di rimozione extracorporea di citochine Cytosorb sul controllo della coagulopatia acquisita nei pazienti sottoposti ad ECMO.

Proposta di uno studio clinico randomizzato.

F.Volpi¹; C.Todisco¹; R.Ciampichini¹; V.Beato¹; L.Quondam Girolamo¹; E.V.Manini¹; F.Mencarelli¹; F.Bocci¹; P.Sini¹; L.Pompili¹; C.Serra¹; I.Di Bella²; A.Affronti²; N.Dentini³

¹ Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva Post Cardiochirurgica; ² Dipartimento di Cardiochirurgia; ³ Responsabile dei Dipartimenti di Terapia Intensiva e Terapia Intensiva Post Cardiochirurgica, Ospedale Santa Maria Della Misericordia Perugia Italia

INTRODUZIONE

Gli eventi emorragici e tromboembolici nei pazienti trattati con extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) sono comuni e sono la principale causa di mortalità e morbilità. Il contatto tra sangue e le superfici del circuito stimola la produzione di mediatori dell'infiammazione e neuro-ormonali con conseguente shock infiammatorio.

Le proteine del plasma sono rapidamente assorbite dalle bio-membrane del circuito, questo porta ad un cambiamento conformazionale con sovraespressione di recettori ed attivazione da contatto della via intrinseca, estrinseca, complemento e del sistema fibrinolitico. Tale attivazione porta alla produzione di Bradichinine e Kallikreina, alla sintesi di trombina e depositi di fibrina.

L'attivazione del Complemento porta alla sintesi di C5a che insieme alla Kallikreina stimolano la sintesi di neutrofilii, le piastrine attivate dalla Trombina subiscono un cambiamento conformazionale con espressione di nuovi recettori con conseguente aggregazione piastrinica, adesione alla superficie delle bio-membrane ed ai neutrofilii stessi.

IL 6, IL 8, e il TNF sono i principali mediatori dello shock infiammatorio e la loro rimozione porterebbe non solo alla risoluzione dello shock ma ad una minore incidenza di coagulopatia e delle conseguenze a breve e lungo termine della stessa migliorando la prognosi del paziente (Fig 1).

OBIETTIVI

Le alterazioni della coagulazione che si verificano immediatamente dopo il posizionamento di ECLS, si sommano a quelle che si verificano durante la sindrome da post arresto cardiaco. Il danno endoteliale indotto dall'ipossiemia ed il danno tissutale meccanico portano al rilascio di mediatori infiammatori che deprimono i prodotti antinfiammatori come Prostaciline e Ossido Nitrico.

I valori di IL6, TNF e IL1 risultano elevati, e IL 6 gioca un ruolo fondamentale nell'attivazione piastrinica e generazione di trombina; a questi effetti pro-coagulativi si sommano quelli anti-coagulativi come la riduzione di PS, PC, AT3 (Fig 2-3).

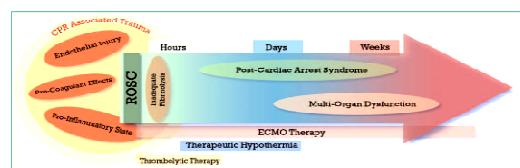


Fig 1: Multifattorialità della coagulopatia dopo ACR

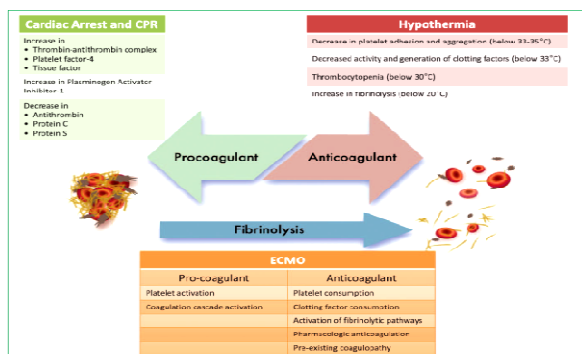


Fig 2: Coagulopatia nei pazienti trattati con ECMO, eziopatogenesi

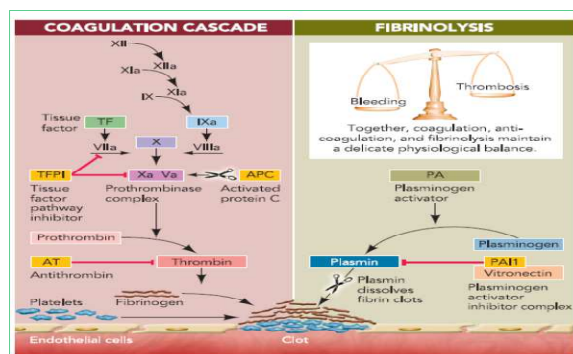


Fig 3: Cascata coagulativa

Anche l'attivazione simpatica e le catecolamine alterano l'emostasi attraverso il rilascio di VWF e FVIII tramite attivazione dei recettori alfa e beta contribuendo alla sindrome da VW acquisita ed amplificando la fase di formazione del trombo.

Da ciò si può ipotizzare che l'utilizzo combinato del sistema sorbente per la depurazione del sangue, Cytosorb, attraverso la rimozione immediata ed istantanea dei mediatori infiammatori in particolare IL6 possa prevenire la coagulopatia indotta.

MATERIALI E METODI

Date le evidenze scientifiche riguardo l'efficacia del trattamento di rimozione delle citochine CYTOSORB in chirurgia cardiaca, proponiamo uno **studio prospettico randomizzato** su due gruppi di pazienti *Gruppo 1*: pazienti sottoposti a posizionamento di V-A ECMO, *Gruppo 2*: pazienti sottoposti a posizionamento contemporaneo di V-A ECMO e CYTOSORB.

Verranno esclusi dallo studio pazienti di età superiore ai 75 anni, trauma, shock settico, coagulopatie preesistenti ed ECMO postpericardiotomico.

Verranno inclusi tutti i pazienti sottoposti ad ECMO che non rientrano nei criteri di esclusione, per 48 ore con flussi massimi secondo la superficie corporea del paziente, con aPTT non superiore a 45 sec e senza somministrazione di farmaci antiaggreganti.

L'**endpoint primario** sarà quello di valutare l'impatto della rimozione di citochine sul sanguinamento e quindi l'incidenza di coagulopatia acquisita nei pazienti con ECMO. L'**endpoint secondario** sarà l'analisi dell'utilizzo di emoderivati e le complicanze a medio e lungo termine.

Al tempo 0 (T0) inizio assistenza meccanica al circolo, saranno prelevati i seguenti esami di laboratorio: **IL6, TNF, IL8, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, Bradichinina, VWFag, aPTT, aPT, INR, RATIO, Fibrinogeno, ATIII, Piastrine, Mioglobina, LDH, Bilirubina diretta ed indiretta, Troponina, CPK, PCT, PCR, D-Dimero ed analisi della coagulazione tramite esame ROTEM.**

Tali esami saranno ripetuti a tempo 1 (T1) 6 ore dall'inizio del trattamento, tempo 2 (T2) 12 ore dall'inizio del trattamento, tempo 3 (T3) 24 ore dal trattamento e tempo 4 (T4) alla rimozione del device Cytosorb.

Sarà valutato il **consumo di emoderivati**, tipo e quantità, verranno inoltre riportati i valori di **MAP, dosaggio di Inotropi e Vasopressori.**

RISULTATI

I risultati saranno analizzati statisticamente, per ogni elemento analizzato. Dall'eziopatogenesi della coagulopatia ci aspettiamo un effetto positivo sulla coagulopatia acquisita e sull'utilizzo degli emoderivati, ed una riduzione della mortalità a breve e medio termine.

CONCLUSIONI

Il Cytosorb come device di rimozione di citochine prodotte durante la risposta infiammatoria nei pazienti in ECMO porterebbe al controllo della sindrome stessa ed ad una minore incidenza di coagulopatia, pertanto potrebbe rappresentare la chiave per prevenire le complicanze emorragiche ed emboliche nei pazienti trattati con ECMO.

BIBLIOGRAFIA

- Cardiac Resuscitation and Coagulation. JL. Weidman et al. *the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology* 2014; 120:1009-14.
- Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. Davide Tommaso et al. 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM *Intensive Care Med* (2016)