

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto



*PRODOTTE DA: Italian Critical Care Nephrology Board (Commissione indipendente costituita dalla Società Italiana di Nefrologia, Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, Società Italiana di Terapia Intensiva) Presidente: **Claudio Ronco** MEMBRI DELLA COMMISSIONE: Massimo Antonelli, Giovambattista Capasso, Raffaele De Gaudio, Enrico Fiaccadori, Luca Lorini, Elena Mancini, Gianpaola Monti, Santo Morabito, Federico Nalesso, Pasquale Piccinni, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Antonio Santoro. TEAM DI TRADUZIONE E RICERCA DELLA LETTERATURA: Stefania Aresu, Silvia De Rosa, Sara Samoni, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO PER LA STESURA DELLE LINEE GUIDA: Massimo Antonelli, Stefania Aresu, Paolo Armignacco, Carlo Basile, Gianni Biancofiore, Vincenzo Cantaluppi, Giovambattista Capasso, Stefania Cerutti, Raffaele De Gaudio, Antonio De Pascalis, Silvia De Rosa, Enrico Fiaccadori, Roberto Fumagalli, Francesco Garzotto, Achille Gaspardone, Simonetta Genovesi, Silvia Guggia, Paola Inguaggiato, Anna Lorenzin, Luca Lorini, Elena Mancini, Giancarlo Marenzi, Filippo Mariano, Gianpaola Monti, Santo Morabito, Federico Nalesso, Mauro Neri, Antonello Pani, Giovanni Pertosa, Pasquale Piccinni, Valentina Pistolesi, Zaccaria Ricci, Stefano Romagnoli, Sara Samoni, Antonio Santoro, Marco Sartori, Alessandra Spinelli, Gianluca Villa*

Corrispondenza a: Prof. Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)

SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)

SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)

SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)

SEZIONE 5: [Terapie sostitutive renali nell'AKI](#)

[Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto](#)

Introduzione

La gestione dei pazienti critici con danno renale acuto (AKI) che hanno bisogno di una terapia di supporto renale continua (CRRT) richiede un approccio multidisciplinare. Diverse figure professionali, quali nefrologi, rianimatori e infermieri concordano insieme quella che è la gestione più appropriata per il paziente. L'apparente semplicità di questo processo nasconde un enorme grado di complessità, che richiede competenze approfondite delle diverse opzioni di trattamento [1]. Sebbene risulti essenziale che tutti i professionisti coinvolti utilizzino un linguaggio comune, la specifica terminologia utilizzata per descrivere le diverse modalità di CRRT è spesso confondente ed in continua evoluzione. Nella seguente sezione, verrà fornito un consensus aggiornato sulla nomenclatura da adottare riferendosi ai diversi dispositivi delle macchine da CRRT, ai principi fondamentali alla base della tecnologia e dei processi di depurazione in corso di RRT, alle fasi ed ai diversi trattamenti effettuabili.

È stata quindi effettuata una completa revisione della letteratura ad oggi disponibile tramite una ricerca bibliografica, ed integrati i precedenti sforzi tassonomici con le ultime evidenze disponibili [2] [3]. In particolare, la ricerca bibliografica è stata limitata agli articoli pubblicati in lingua inglese dal gennaio 1990 ad oggi ed utilizzando come parole chiave: “Continuous renal replacement therapy”, “dialysis”, “hemofiltration”, “convection”, “diffusion”, “ultrafiltration”, “dose”, “blood purification”, “renal support”, “multiorgan dysfunction”. I relativi MeSH terms sono stati ulteriormente inclusi nella ricerca. Problematiche relative ai trattamenti artero-venosi o all’accesso vascolare sono stati esclusi dalla ricerca. Sono stati quindi analizzati gli abstract di 707 articoli e più di 300 lavori sono stati analizzati per intero.

Hardware e dispositivi

L’“hardware” di supporto alla CRRT include la macchina ed i dispositivi monouso. La conoscenza della nomenclatura e delle funzioni della macchina per CRRT e dei suoi principali componenti risulta estremamente importante non solo per il personale infermieristico e tecnico, i principali utilizzatori, ma anche per il medico prescrittore.

La Figura 6.1 mostra un’ipotetica macchina da CRRT con evidenziate le principali componenti [4] [5] (full text). In particolare, sono mostrati:

1. **Schermo:** il monitor attraverso il quale l’utente interagisce con la macchina. L’interfaccia software-operatore dovrebbe permettere un completo e semplice accesso a tutte le informazioni richieste.
2. **Indicatori e allarmi visivi ed acustici:** allarmi visivi ed acustici dovrebbero essere chiari ed immediatamente comprensibili. Le differenti priorità di allarme dovrebbero essere categorizzate in maniera univoca secondo standard specifici.
3. **Sensore di pressione di accesso arterioso (a monte della pompa sangue):** indica la pressione di accesso arterioso del paziente, monitorizza la pressione negativa nella linea arteriosa del circuito tra l’accesso arterioso del paziente e la pompa sangue.
4. **Pompa sangue:** permette il movimento del sangue determinando un flusso all’interno del circuito extracorporeo.
5. **Pompa pre-sangue:** guida la soluzione pre-sangue, in genere anticoagulante (come ad esempio il citrato), nella linea arteriosa del circuito prima della pompa sangue.
6. **Sensore di pressione della pompa pre-sangue:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa pre-sangue. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
7. **Sensore di pressione prefiltro (a valle della pompa sangue):** localizzata tra la pompa sangue ed il filtro, monitorizza la pressione ematica positiva e permette il calcolo della pressione transmembrana e della caduta di pressione all’interno del filtro.
8. **Supporto per il filtro:** sorregge il filtro o l’intero sistema filtro-tubi.
9. **Sensore di pressione di ritorno venoso:** monitorizza la pressione positiva tra il filtro ed il punto di ritorno venoso del sangue al paziente. È utile per calcolare la pressione transmembrana e la caduta di pressione nel filtro.
10. **Sensore di bolle d’aria:** un trasduttore piezoelettrico ad ultrasuoni identifica la presenza di bolle d’aria nella linea venosa del circuito.
11. **Clamp venosa di sicurezza:** produce un’occlusione nella linea venosa del circuito quando delle bolle di aria sono identificate dal sensore.
12. **Pompa di effluente/ultrafiltrato:** è la pompa che rimuove il liquido di scarto dal filtro (effluente/ultrafiltrato).

13. **Sensore di pressione effluente/ultrafiltrato:** monitorizza la pressione nella via effluente in uscita dal filtro stimando la pressione nel comparto effluente. È posto prima della pompa effluente e permette il calcolo della pressione transmembrana.
14. **Sensore di perdite ematiche (BLD):** posto lungo la linea dell'effluente, monitorizza una perdita ematica dal comparto ematico del filtro, in genere dovuto alla rottura della membrana.
15. **Pompa per l'infusione dei liquidi di sostituzione:** è la pompa che guida il fluido di sostituzione lungo la linea arteriosa del circuito (prediluizione, di solito tra la pompa sangue e l'emofiltro) e/o nella linea venosa del circuito (post-filtro, in genere nella camera di deareazione nella linea venosa).
16. **Sensore di pressione della pompa per i liquidi di sostituzione:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa per i liquidi di sostituzione. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
17. **Pompa del dialisato:** è la pompa che guida il flusso di dialisato nell'emodiafiltro.
18. **Sensore di pressione prima della pompa del dialisato:** monitorizza la pressione negativa prima della pompa del dialisato. Offre informazioni sulla quantità di liquido presente nella rispettiva sacca.
19. **Sensore di pressione dopo la pompa del dializzato:** monitorizza la pressione nella linea del dialisato prima della connessione all'emodiafiltro. Permette un calcolo più preciso della pressione transmembrana.
20. **Sistema di controllo dei fluidi:** permette un monitoraggio diretto del bilancio dei fluidi scambiati durante il trattamento dalla macchina. Può essere gravimetrico, volumetrico, flussimetrico o la combinazione di questi.
21. **Riscaldatore:** riscalda il dialisato ed il liquido di sostituzione o il sangue di ritorno al paziente lungo la linea venosa del circuito.
22. **Pompe specifiche per l'anticoagulante ed il suo antagonista:** peristaltiche (come per il citrato isosmolare) o pompe siringa (come per l'eparina o per il citrato concentrato) infondono anticoagulante nella linea arteriosa del circuito. Il citrato è in genere infuso prima della pompa sangue, a differenza dell'eparina che viene in genere infusa dopo. Se necessario, antagonisti specifici dell'anticoagulante possono essere infusi nella linea venosa del circuito (ad esempio protamina) o direttamente al paziente tramite una via di infusione separata (come ad esempio il reintegro di calcio).

Fasi di un trattamento CRRT

Le differenti fasi di un trattamento CRRT includono [6]:

Fase di preparazione: include la raccolta, l'identificazione ed il controllo qualitativo del materiale monouso necessario, il caricamento del kit, il posizionamento delle linee e la loro connessione con le relative sacche.

Fase di priming: una soluzione salina è infusa nel comparto sangue ed effluente del circuito extracorporeo (filtro e linee) per rimuoverne l'aria. L'eparina è in genere aggiunta alla soluzione di priming per prevenire l'attivazione della cascata coagulativa dovuta al contatto del sangue con la superficie del circuito. Qualora venga scelta l'anticoagulazione regionale con citrato, l'aggiunta di eparina alla soluzione di priming potrebbe non essere necessaria. Durante questa fase, la macchina esegue un controllo generale di tutte le sue componenti (come i trasduttori di pressione, la calibrazione del sistema di monitoraggio dei fluidi ed il sensore di perdite ematiche).

Fase di prescrizione: include l'impostazione della modalità di trattamento e dei relativi parametri operativi (ultrafiltrazione netta, flusso di dialisato e di sostituzione, dose, tipologia e quantità di anticoagulante necessario, riscaldatore, ecc).

Connessione del paziente: questa fase consiste nella connessione delle linee del circuito extracorporeo all'accesso vascolare del paziente. Tale procedura dovrebbe essere effettuata in condizioni di asepsi.

Fase di circolazione del sangue: prima di iniziare il trattamento vero e proprio, il sangue è fatto circolare all'interno del circuito extracorporeo; in questa fase, l'unica pompa attiva è la pompa sangue. Un controllo da parte dell'operatore è in genere richiesto durante questa fase per valutare i parametri di trattamento impostati, l'appropriatezza del livello ematico nella camera di raccolta venosa e l'eventuale presenza di bolle d'aria all'interno del circuito.

Fase di trattamento: in questa fase tutte le pompe sono attive rendendo possibile il trasporto convettivo e diffusivo di soluti e la rimozione di acqua plasmatica. In questa fase, i parametri del paziente e le pressioni vigenti all'interno del circuito devono essere continuamente monitorate.

Procedure speciali: durante il trattamento, procedure speciali comprendono il reintegro del dialisato, dei fluidi di sostituzione e dell'anticoagulante utilizzato, interruzioni temporanee del trattamento ed il ricircolo del circuito.

Restituzione, disconnessione e scarico del circuito: la procedura di restituzione sangue è effettuata per restituire al paziente il sangue presente all'interno del circuito extracorporeo alla

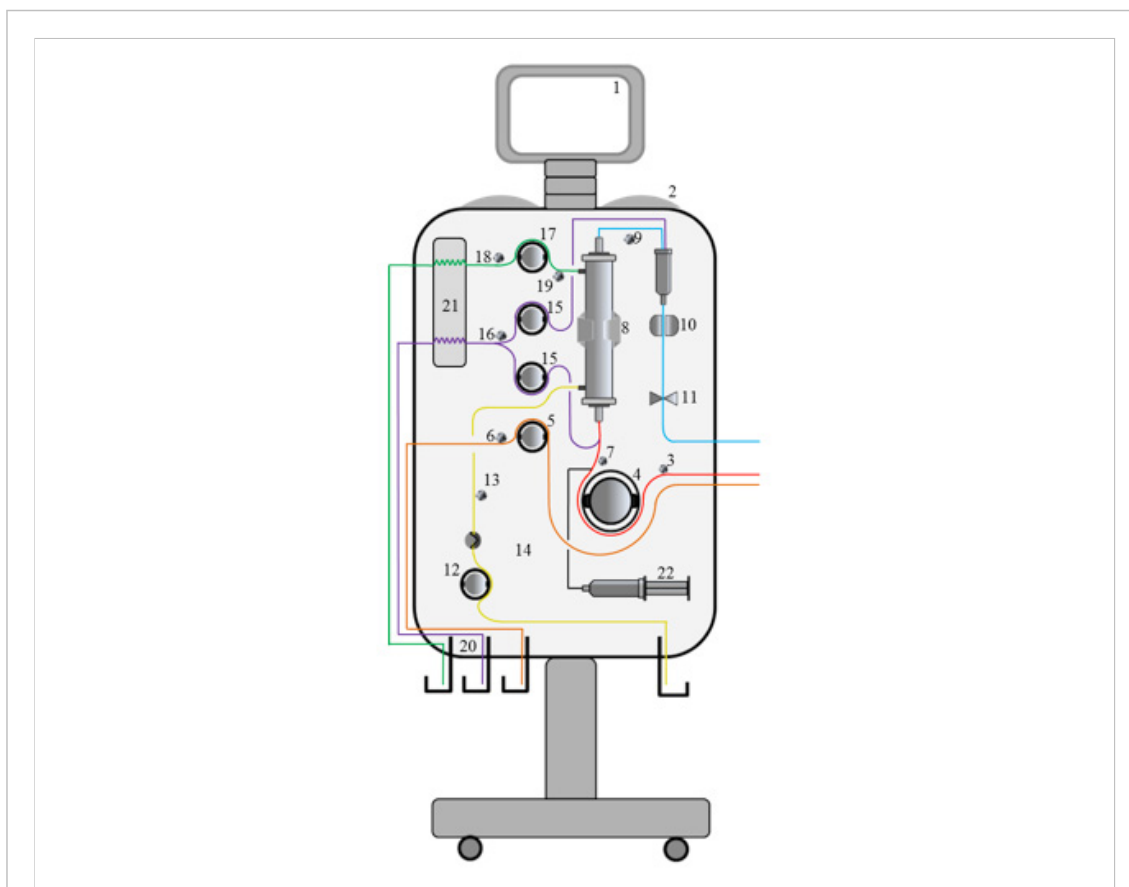


Figura 1.
Figura 6.1 - Hardware e dispositivi della macchina per CRRT.
(with the permission of Kidney International)

fine del trattamento. La procedura è in genere effettuata connettendo una soluzione salina alla linea arteriosa del circuito ed attivando la pompa sangue. Una volta ultimata la procedura, la pompa sangue viene arrestata, la linea venosa clampata e deconnessa ed il circuito extracorporeo scaricato dalla macchina.

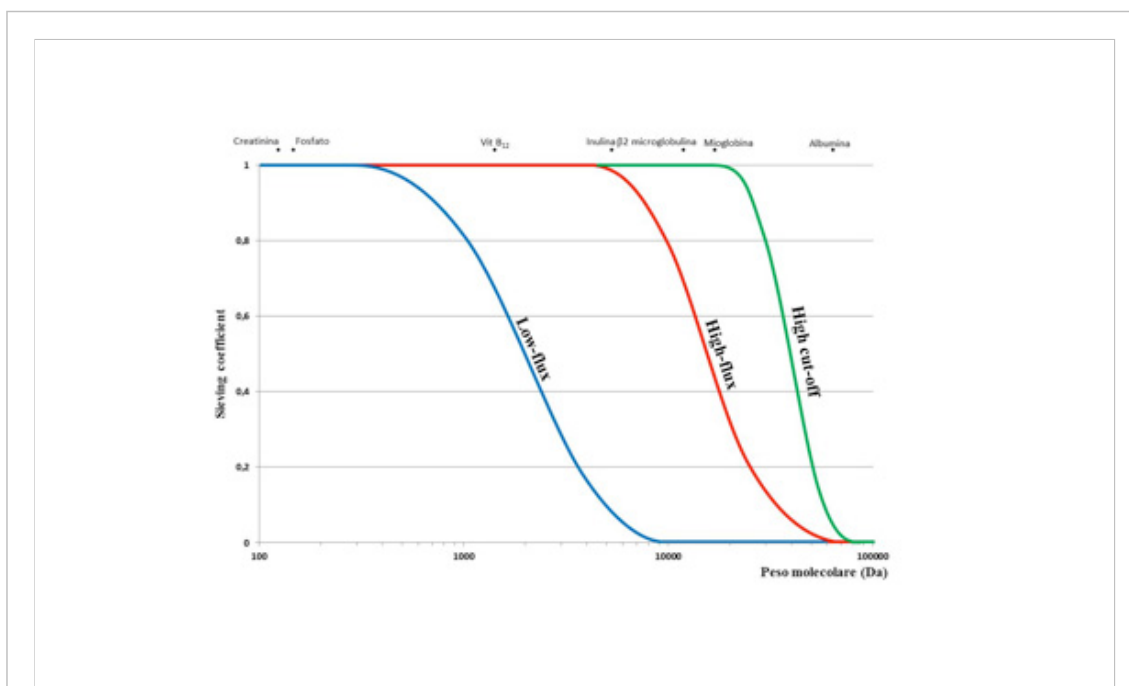


Figura 2.
Figura 6.2 - Profilo schematico dei valori di SC di diversi soluti per membrane low-flux, high-flux e high cut-off.
(with the permission of Kidney International)

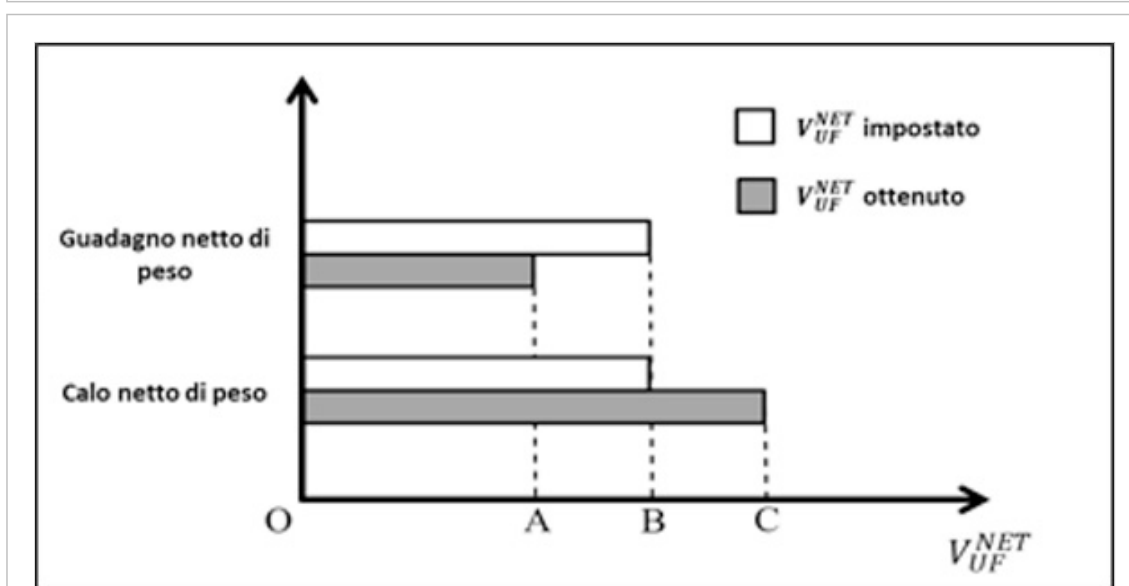


Figura 3.
Figura 6.3 - Rappresentazione schematica dell'errore nel bilancio di fluidi della macchina.
(with the permission of Kidney International)

Dispositivi monouso:

I dispositivi (componenti monouso del circuito extracorporeo) sono in genere disegnati per una specifica modalità di trattamento. I dispositivi monouso principali [7], ed il rispettivo codice colore, sono illustrati in Tabella 6.1.

Storicamente, il termine *dializzatore* (o *emodializzatore*) descrive il device del circuito extracorporeo atto alla depurazione vera e propria (membrana, involucro cilindrico, etc.) a prescindere dalla modalità di trattamento. Tuttavia un uso più appropriato del termine dovrebbe essere ristretto ai soli dispositivi che producono la rimozione dei soluti tramite diffusione. I termini *filtro* (o *emofiltro*) e *diafiltro* (o *emodiafiltro*) dovrebbero invece essere applicati

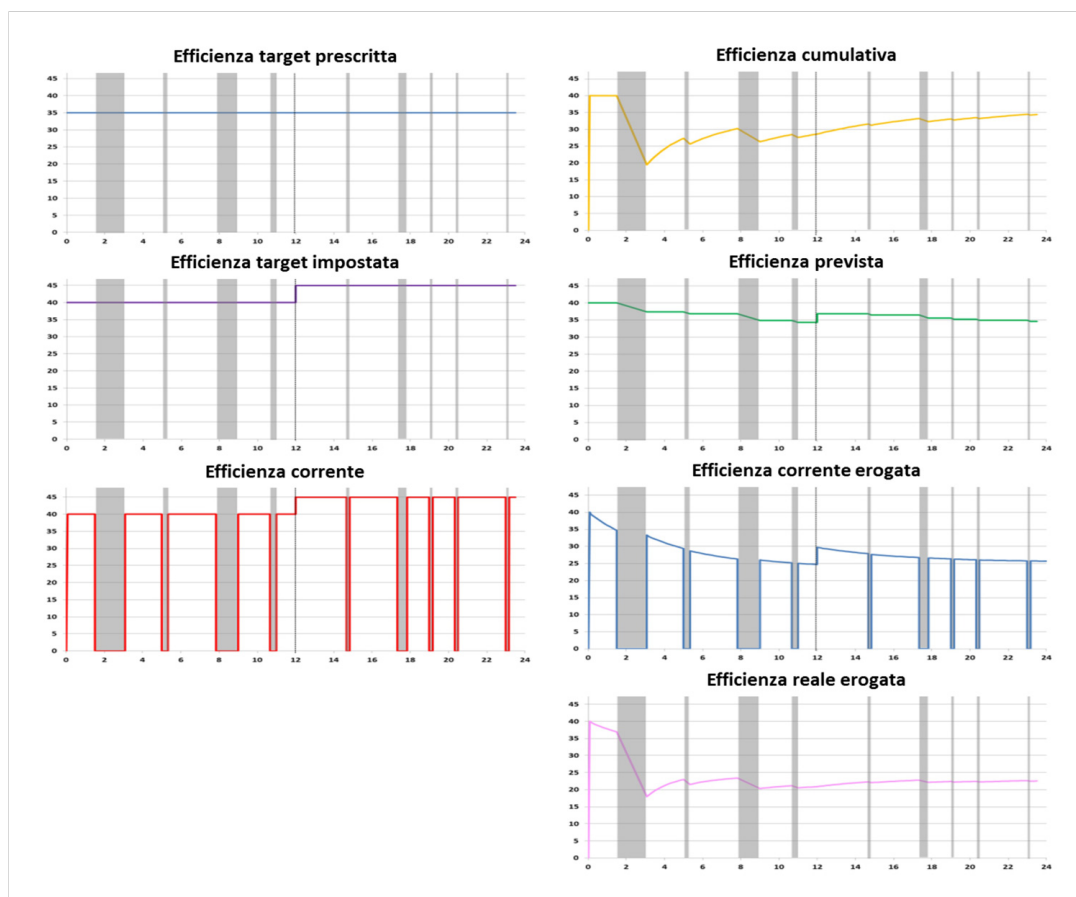


Figura 4.

Figura 6.4 - Andamento delle diverse Efficienze durante un trattamento di CRRT.

Un esempio pratico mostra l'andamento delle diverse efficienze (in ml/kg/h, asse Y) durante un trattamento di CRRT (in h, asse X). In questa simulazione la quantità di depurazione richiesta (Efficienza target prescritta) è di 35 ml/kg/h e, in assenza di variazioni cliniche del paziente, mantenuta costante durante le 24 ore di trattamento. Considerando come un determinato downtime influenzerà la capacità di clearance del trattamento, la quantità iniziale di depurazione settata (Efficienza target impostata) sarà di 40 ml/kg/h. In ogni istante del trattamento, la depurazione istantanea (Efficienza corrente) sarà uguale all'Efficienza target impostata, se non durante il tempo di downtime (box grigio - cambio sacche, procedure chirurgiche, etc.) in cui l'Efficienza corrente sarà zero. Nell'esempio, è riportato un primo downtime di 90 minuti (all'inizio della seconda ora di trattamento). Con i flussi originariamente impostati, la depurazione teoricamente ottenuta durante il periodo trascorso di trattamento (Efficienza cumulativa) è fortemente ridotta e la previsione della dose teoricamente raggiunta al termine del trattamento (Efficienza prevista) risulterà inferiore all'Efficienza target prescritta per il paziente. Di conseguenza, potrebbe essere opportuno un incremento dell'Efficienza target impostata (nell'esempio, alla dodicesima ora). Tale variazione si ripercuoterà sull'Efficienza corrente, sull'Efficienza cumulativa, sull'Efficienza prevista, sull'Efficienza corrente somministrata e sull'Efficienza reale somministrata. L'andamento della clearance istantanea ottenuta durante ogni momento di trattamento (Efficienza corrente somministrata) e la depurazione effettivamente raggiunta al termine del trattamento (Efficienza reale somministrata) somministrata dipendono fortemente da fenomeni clinici e tecnici non completamente predicibili durante il trattamento e sono riportate in questo esempio unicamente in maniera esemplificativa.

(with the permission of Kidney International)

Tabella 1. Tabella 6.1 I principali dispositivi monouso di un circuito extracorporeo ed i relativi codici colore

Linee		
<i>Linea arteriosa (rossa)</i>	Connette il lume arterioso dell'accesso vascolare del paziente all'emodiafiltro	
	Segmento per la misurazione della pressione (a monte della pompa sangue)	Segmento della linea arteriosa connesso al sensore di pressione di accesso arterioso
	Segmento per la pompa	Segmento della linea arteriosa inserito all'interno della pompa sangue
	Camera di deaerazione arteriosa	Permette la rimozione di bolle d'aria prima del loro ingresso nell'emodiafiltro.
	Segmento per la misurazione della pressione (a valle della pompa sangue)	Segmento della linea arteriosa connesso al sensore di pressione prefiltro
<i>Linea Venosa (blu)</i>	Connette l'emodiafiltro al lume venoso dell'accesso vascolare del paziente	
	Segmento per la misurazione della pressione	Segmento della linea venosa connesso al sensore di pressione di ritorno venoso
	Camera di deaerazione venosa	Permette la rimozione di bolle d'aria nella linea venosa ed il loro ingresso nel sistema vascolare del paziente
<i>Linea effluente/ ultrafiltrato (gialla)</i>	Permette la rimozione dei liquidi di scarto in uscita dall'emodiafiltro	
	Segmento per la pompa	Segmento della linea effluente/ultrafiltrato inserito all'interno della pompa effluente/ultrafiltrato
	Segmento per la misurazione della pressione	Segmento della linea effluente/ultrafiltrato connesso al sensore di pressione dell'effluente/ultrafiltrato
<i>Linea dialisato (verde)</i>	Permette l'infusione del liquido di dialisi all'ingresso alla porta di accesso del comparto effluente/ultrafiltrato	
	Segmento per la pompa	Segmento della linea dialisato inserito all'interno della pompa del dialisato
	Segmenti per la misurazione delle pressioni (se presenti)	Segmenti della linea dialisato connessi al sensore di pressione prima e/o dopo la pompa del dialisato
	Linea riscaldatore	Segmento della linea dialisato posto a contatto con il riscaldatore
<i>Linea di sostituzione (viola o azzurra)</i>	Permette l'infusione di liquidi di sostituzione nella linea arteriosa e/o venosa del circuito extracorporeo	
	Segmento per la pompa	Segmento della linea di sostituzione inserito all'interno della pompa per l'infusione dei liquidi di sostituzione
	Segmento per la misurazione della pressione (se presente)	Segmento della linea di sostituzione connesso al sensore di pressione della pompa per i liquidi di sostituzione
	Linea riscaldatore	Segmento della linea di sostituzione posto a contatto con il riscaldatore
<i>Linea pre-sangue (arancione)</i>	Permette l'infusione di liquidi pre-sangue nella linea arteriosa del circuito, a monte della pompa sangue	
	Segmento per la pompa	Segmento della linea pre-sangue inserito all'interno della pompa pre-sangue
	Segmento per la misurazione della pressione (se presente)	Segmento della linea pre-sangue connesso al sensore di pressione della pompa pre-sangue
<i>Linea per anticoagulante o per gli specifici antagonisti</i>	Permette l'infusione di anticoagulante o del suo specifico antagonista nella linea arteriosa o venosa del circuito extracorporeo	
	Linea per il citrato	Segmento per l'infusione di citrato (come, ad esempio, la linea pre-sangue)
	Linea per l'eparina	Segmento che connette la pompa siringa di eparina alla linea arteriosa del circuito
	Linea per antagonisti specifici	Segmento che connette la pompa siringa dello specifico antagonista alla linea venosa del circuito
Emodializzatore		

a dispositivi che utilizzano la convezione o l'insieme della convezione e diffusione per la rimozione dei soluti.

I *sorbenti* sono particolari dializzatori in cui la rimozione dei soluti è unicamente affidata all'adsorbimento.

I filtri attualmente disponibili per le CRRT sono per la maggior parte a fibre cave e principalmente identificate da caratteristiche geometriche e di performance [8] [9] [10].

Caratteristiche delle membrane

Caratteristiche geometriche

Le principali caratteristiche geometriche monodimensionali delle membrane da RRT sono la lunghezza (L), il raggio interno (r) e lo spessore (t). Le caratteristiche multidimensionali saranno illustrate di seguito [11] (full text).

Superficie

La superficie (A) rappresenta l'area complessiva di una membrana potenzialmente a diretto contatto con il sangue. Essa può essere approssimata come:

$$A = 2 \cdot N_f \cdot L \cdot \pi \bar{r}_i$$

Dove N_f è il numero di fibre, L la loro lunghezza e \bar{r}_i il loro raggio interno medio.

Volume di priming

Il volume di priming (V_b) è il volume di sangue contenuto nel comparto ematico del filtro. Questo può essere approssimato come:

$$V_b = N_f \cdot L \cdot \pi \bar{r}_i^2$$

Dove N_f è il numero di fibre, L la loro lunghezza \bar{r}_i il loro diametro interno medio.

Porosità di membrana

La porosità (ρ), funzione del numero e delle dimensioni dei pori della membrana, può essere approssimata come:

<i>Fibra interna (membrana)</i>	Ogni fibra, cava e di forma cilindrica, che permette i fenomeni di trasporto di fluidi e soluti attraverso la sua superficie porosa semipermeabile
<i>Fascio di fibre</i>	L'intero numero di fibre dentro il cilindro contenitore
<i>Cilindro contenitore</i>	Contenitore in plastica contenente il fascio di fibre
Porta di accesso del comparto ematico	Punto di accesso all'emodiafiltro della linea arteriosa del circuito
Porta di uscita del comparto ematico	Punto di emergenza dall'emodiafiltro della linea venosa del circuito
Porta di accesso del comparto effluente/ultra filtrato	Punto di accesso all'emodiafiltro della linea dialisato
Porta di uscita del comparto effluente/ultra filtrato	Punto di emergenza dall'emodiafiltro della linea effluente/ultrafiltrato del circuito
<i>Materiale legante</i>	Composto in poliuretano che fissa il fascio di fibre all'alloggiamento, alle estremità dell'emodiafiltro

(with the permission of Kidney International)

$$\rho = Np \cdot \pi \cdot \bar{r}_p^2$$

Dove Np è il numero di pori e \bar{r}_p il loro raggio medio.

Caratteristiche di performance

Le caratteristiche di performance definiscono le potenziali applicazioni di ogni specifica membrana.

Coefficiente di ultrafiltrazione (K_{UF})

Il coefficiente di ultrafiltrazione rappresenta la permeabilità all'acqua della membrana di un emofiltro. È definita dal prodotto tra la permeabilità idraulica (L_h) per la superficie della membrana (A):

$$K_{UF} = L_h \cdot A$$

Il coefficiente di ultrafiltrazione dell'intera membrana è misurato in ml/h/mmHg. La permeabilità di membrana dipende dalla sua porosità e tutti i parametri di trattamento in grado di aumentare o ridurre il blocco dei pori potrebbero portare a variazioni del valore di K_{UF} .

Il K_{UF} è empiricamente misurato dai produttori delle membrane come il rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione (Q_{UF}) ottenuto e la pressione transmembrana applicata (TMP, vedi oltre). Il K_{UF} è l'elemento principale per definire le membrane ad "alto" o "basso flusso" (rispettivamente high-flux e low-flux). Sebbene attualmente non esista un consenso univoco in letteratura circa il valore limite che potrebbe discriminare tra queste categorie [9], è generalmente accettato che un $K_{UF} < 10$ ml/h/mmHg identifichi le membrane "low-flux", un K_{UF} di 10-25 ml/h/mmHg identifichi le membrane "middle-flux", e che un $K_{UF} > 25$ ml/h/mmHg identifichi le membrane "high-flux".

Coefficiente di trasporto di massa (K_0)

Il coefficiente di trasporto di massa rappresenta la resistenza complessiva che limita il trasporto diffusivo di un soluto attraverso l'intera superficie di membrana di un emodializzatore. Questo valore è in genere espresso considerando l'intera superficie della membrana (K_0A). Il coefficiente di trasporto di massa dell'intera membrana è misurato in ml/min. Il valore di K_0A può ridursi durante la dialisi per variazioni di permeabilità o di superficie di scambio della membrana.

Coefficiente di sieving/coefficiente di ritenzione

Il coefficiente di sieving (SC) è il rapporto tra la concentrazione di uno specifico soluto misurato nell'ultrafiltrato (quindi rimosso unicamente tramite meccanismo convettivo, vedi oltre), e la media delle sue concentrazioni misurate nel plasma all'ingresso ed all'uscita dell'emofiltro.

$$SC = \frac{C_{UF}}{C_{Pi} + C_{Po}}$$

Dove C_{UF} è la concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato, C_{Pi} la concentrazione plasmatica di soluto misurata all'ingresso dell'emofiltro e C_{Po} la concentrazione plasmatica di soluto misurato all'uscita dell'emofiltro. Il SC è specifico per ogni soluto e per ogni membrana (Figura 6.2). Comunemente, il calcolo del SC è approssimato come rapporto della concentrazione di soluto nell'ultrafiltrato e concentrazione plasmatica di soluto all'ingresso dell'emofiltro.

Il coefficiente di ritenzione (RC) è definito come:

RC=1-SC

Cut-Off

Per una specifica membrana, il valore di cut-off rappresenta il peso molecolare del più piccolo soluto non interessato dalla rimozione transmembrana. Esso dipende principalmente dalle dimensioni dei pori della membrana. Per definirne le caratteristiche, viene in genere espresso quale valore di cut-off 10% della membrana (cut-off 0.1) il peso molecolare di un soluto caratterizzato da un coefficiente di sieving di 0.1.

In maniera analoga, un valore di cut-off 90% ("valore di ritenzione", cut-off 0.9) rappresenta il peso molecolare di molecole caratterizzate da un coefficiente di sieving dello 0.9. Una valutazione più completa delle caratteristiche di performance di una membrana dovrebbe tener conto di entrambi questi coefficienti di cut-off; in tal modo risulta possibile valutare l'intero profilo della curva di coefficienti di sieving di una membrana per differenti soluti con diverso peso molecolare (Figura 6.2) [12].

Clinicamente, l'espressione "membrane ad alto cut-off" descrive le membrane caratterizzate da un SC per l'albumina > 0.

Intasamento della membrana

La riduzione della permeabilità della membrana e la perdita delle sue prestazioni di depurazione, complessivamente dovute al blocco dei pori e alla deposizione di proteine sulla superficie della membrana, portano al fenomeno dell'intasamento della membrana.

Tale fenomeno può essere causato da:

- Attivazione dei fenomeni coagulativi: riflette la progressiva trombosi sulla superficie del filtro; questa potrebbe avere un effetto sia sulla caduta di pressione sia sulla pressione transmembrana. Una terapia anticoagulante sistemica o regionale, come anche il grafting di eparina sulla membrana, potrebbe ridurre questo fenomeno.
- Deposizione di proteine: riflette la progressiva deposizione di uno strato proteico sulla superficie interna della membrana che ne riduce la permeabilità, inducendo un ulteriore aumento della pressione transmembrana [13] (full text).

La deposizione proteica è il principale determinante delle modificazioni di permeabilità della membrana, mentre l'attivazione della coagulazione sulla superficie della membrana ne riduce la superficie di scambio [14]. Parametri funzionali, come la pressione transmembrana, la pressione di ultrafiltrazione e la caduta di pressione ematica, permettono il monitoraggio della progressione dell'intasamento della membrana.

Meccanismo di trasporto di fluidi e soluti

Il trasporto dei soluti avviene principalmente grazie ai fenomeni di convezione e diffusione; l'adsorbimento influenza ulteriormente la rimozione dei soluti ed i due precedenti meccanismi [15]. L'unico meccanismo che permette invece il trasporto di liquidi attraverso una membrana semipermeabile è l'ultrafiltrazione.

Ultrafiltrazione e Convezione

L'ultrafiltrazione è il fenomeno in cui il trasporto di acqua plasmatica (solvente) attraverso una membrana semipermeabile è guidato da un gradiente di pressione tra il comparto ematico ed il comparto effluente dell'emofiltro. L'ultrafiltrazione è influenzata dalle proprietà intrinseche della membrana, come il K_{UF} , e da parametri quali la pressione tran-

smembrana ottenuta [16] (full text). Quantitativamente, l'ultrafiltrazione è definita dal flusso di ultrafiltrazione:

$$Q_{UF}=K_{UF}\cdot TMP$$

La convezione è il processo in cui i soluti passano attraverso i pori della membrana trascinati dal movimento di fluido (ultrafiltrazione), generato dal gradiente di pressione transmembrana idrostatico ed osmotico.

Il flusso convettivo (J_c) di un soluto dipende dal Q_{UF} , dalla concentrazione di soluto nell'acqua plasmatica (C_b) e dal SC del soluto:

$$J_c=Q_{UF}\cdot C_b\cdot SC$$

Il trasporto convettivo permette la rimozione di soluti con peso molecolare maggiore rispetto al trasporto diffusivo [17] (full text).

Pressione transmembrana (TMP)

In un emofiltro a fibre cave, la TMP è il gradiente di pressione generato attraverso la membrana. I termini che definiscono la TMP sono la pressione idrostatica (PB) nel comparto ematico, la pressione idrostatica (PD) nel comparto dialisato-ultrafiltrato e la pressione oncologica nel comparto ematico (π_B). Poiché tali valori si modificano in relazione al punto dell'emofiltro in cui sono osservati, il valore di TMP varia lungo tutta la lunghezza (L) del filtro:

$$TMP_l=PB_l-PD_l-\pi_B l$$

Generalmente, la TMP è espressa utilizzando una formula semplificata:

$$TMP^*=PB_i+PB_o-2-PD_i+PD_o-2-\pi_B i+\pi_B o$$

Dove PB_i è la pressione idrostatica nel punto di ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, PB_o la pressione idrostatica nel punto di uscita del comparto sangue, PD_i è la pressione idrostatica nel punto di ingresso del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro, PD_o la pressione idrostatica nel punto di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato, $\pi_B i$ la pressione oncologica nel punto di ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, $\pi_B o$ la pressione oncologica nel punto di uscita del comparto sangue.

Va sottolineato che la TMP^* è un valore semplificato, positivo e costante rispetto alla lunghezza del filtro e non riflette il vero profilo di pressione locale nell'emofiltro. Una TMP^* positiva non implica, infatti, una TMP (l) positiva in ciascun punto dell'emodiafiltro.

Inoltre, le macchine da CRRT non misurano in genere in maniera diretta la pressione oncologica nel comparto ematico e la TMP è quindi calcolata attraverso una formula più semplice:

$$TMP^{**}=PB_i+PB_o-2-P_{D_o}$$

Nella configurazione più comune, durante il percorso del sangue nell'emodiafiltro, si ha il trasferimento di acqua plasmatica nel comparto effluente e la sua eliminazione con il liquido di dialisi (se presente). Tale ultrafiltrazione, chiamata ultrafiltrazione diretta, è determinata da una TMP (l) positiva:

$$PB_l > PD_l + \pi_B l$$

Di conseguenza, la concentrazione di proteine plasmatiche e l'ematocrito mostrano valori crescenti dall'estremità prossimale a quella distale del comparto ematico. Ad un punto critico, dove

$$PB_l = PD_l + \pi_B l$$

viene raggiunto un equilibrio oltre il quale il profilo di TMP (l) può diventare negativo (nonostante la TMP* risulti sempre positiva) consentendo al liquido dialitico di fluire nel comparto sangue, causando una retrofiltrazione (*backfiltration*).

Filtrazione diretta (o interna)

La filtrazione diretta identifica il movimento unidirezionale dell'acqua plasmatica dal comparto ematico a quello effluente a causa di una TMP (l) locale positiva. In tal modo, l'acqua plasmatica viene rimossa dal sangue e trasferita nel comparto dialisato-ultrafiltrato. La filtrazione diretta avviene nella parte prossimale del filtro, fino al raggiungimento di un punto critico lungo l'emodiafiltro in cui la TMP (l) =0.

Retrofiltrazione o backfiltration

La retro filtrazione descrive il movimento del fluido dal comparto dializzatore a quello ematico causato da una TMP (l) locale negativa [18]. La retro filtrazione avviene lungo la parte distale dell'emodiafiltro quando il profilo della TMP (l) diviene negativo (anche se la TMP* rimane sempre positiva). Tale fenomeno risulta più intenso per valori maggiori di K_{UF} della membrana.

Diffusione

La diffusione è un processo attraverso il quale le molecole di soluto si muovono in tutte le direzioni attraverso una membrana semipermeabile. Statisticamente, questo movimento determina il passaggio di soluti da una zona a maggior concentrazione (C1) verso una a concentrazione minore (C2), fino al raggiungimento di una concentrazione di equilibrio. Il gradiente di concentrazione ($C1-C2 =dc$) è la forza motrice; il flusso diffusivo del soluto attraverso la membrana semipermeabile (J_d) segue la legge di Fick sulla diffusività e dipende dalla temperatura (T), dalla superficie (A), dal coefficiente di diffusività (D) ed è inversamente proporzionale alla distanza tra i comparti (dx) [17] (full text):

$$J_d = D \cdot A \cdot T \cdot dc/dx$$

Il coefficiente di diffusività D è definito dall'equazione di Einstein-Stokes:

$$D = k_B T / 6 \pi \mu R$$

dove k_B è la costante di Boltzmann, T la temperatura assoluta, μ la viscosità del mezzo e R il raggio effettivo delle molecole. Nel presupposto che la maggior parte delle molecole sono globulari ed il loro raggio effettivo sia proporzionale alla radice cubica del loro peso molecolare, D è maggiore per soluti con peso molecolare minore [9].

Adsorbimento

L'adsorbimento è un processo extracorporeo in cui i composti nel plasma o nel sangue (in particolare peptidi e proteine) si legano alla struttura della membrana o ad altre sostanze adsorbenti come carbone, resine, gel, proteine o anticorpi monoclonali. Poiché questo meccanismo avviene maggiormente a livello dei pori rispetto alla superficie della membrana, una struttura più aperta del poro (tipico delle membrane high-flux) ha un potenziale di adsorbimento più elevato. Le caratteristiche che influenzano l'interazione proteina-membrana sono specifiche per ogni proteina (dimensione, carica e struttura) e per ogni particolare membrana (porosità, composizione, idrofobicità, potenziale di superficie). L'affinità di adsorbimento di determinate membrane sintetiche high-flux per alcune proteine e/o peptidi può essere talmente elevata da rendere questo processo il principale meccanismo di rimozione del soluto [19].

Modalità delle RRT

Emodialisi (HD)

Il principale meccanismo di rimozione dei soluti in emodialisi è la diffusione, particolarmente efficace nella rimozione dei piccoli soluti. L'emodialisi implica l'utilizzo di un emodializzatore dove il sangue ed una soluzione di dialisi appropriata circolano contro-corrente o, meno frequentemente, co-corrente. La configurazione controcorrente è in genere preferita perché il gradiente di concentrazione medio è mantenuto elevato per tutta la lunghezza del dializzatore. Viceversa, la configurazione co-corrente garantisce una migliore stabilità ed un miglior controllo delle condizioni idrodinamiche nonché un priming più efficace [20].

I dializzatori ad alto flusso possono produrre significativi trasporti convettivi: questa modalità è chiamata Emodialisi ad alto flusso (HFD) [21].

Emofiltrazione (HF)

L'emofiltrazione è un trattamento di esclusiva ultrafiltrazione/convezione, dove non viene utilizzato alcun fluido di dialisi. L'infusione di una soluzione sterile nel circuito ematico sostituisce il volume plasmatico eliminato e riduce la concentrazione dei soluti plasmatici. L'infusione di soluzione sterile (fluido di sostituzione o soluzione di reinfusione) può sostituire totalmente o parzialmente il volume filtrato. Il fluido di sostituzione può essere infuso pre-filtro (pre-diluizione) o post-filtro (post-diluizione). Vengono utilizzate membrane altamente permeabili. La rimozione di volume ottenibile nel tempo tramite l'ultrafiltrazione dipende dal K_{UF} della membrana. In termini di rimozione dei soluti, la modalità in post-diluizione è più efficiente di quella in pre-diluizione; tuttavia può associarsi più facilmente all'intasamento di membrana a causa di una maggiore emoconcentrazione [16] (full text).

Emodiafiltrazione (HDF)

L'emodiafiltrazione combina l'HD e l'HF, per cui i meccanismi coinvolti nella rimozione dei soluti sono sia diffusivi che convettivi. Questa modalità utilizza membrane altamente permeabili; un'adeguata quantità di soluzione di sostituzione sterile deve essere infusa per sostituire il volume rimosso, sia in pre- che in post-filtro [22].

Ultrafiltrazione (UF)

L'obiettivo principale dell'UF è la rimozione di liquidi, utilizzando un gradiente di pressione attraverso una membrana altamente permeabile, senza sostituirla il volume. L'ultrafiltrazione rimuove i soluti in termini di massa, ma non di concentrazione [23].

Emoperfusione (HP)

In emoperfusione, il sangue circola attraverso una colonna contenente sorbenti specifici e l'adsorbimento è l'unico meccanismo di rimozione dei soluti. Di solito in combinazione con altre modalità, l'HP viene utilizzata per rimuovere specifiche sostanze, tossine o veleni per i quali il dispositivo è stato prodotto; tra queste, alcune citochine durante la sepsi, tossine uremiche, mediatori di encefalopatia epatica, o sostanze proteiche in corso di amiloidosi dialisi-correlata [10].

Fluidi, Volumi e Flussi

Il trasporto dei soluti durante i trattamenti extracorporei dipende strettamente dal flusso sanguigno, da quello del liquido di dialisi e di sostituzione e dall'ultrafiltrazione impostata.

Flusso sanguigno

Il flusso di sangue (QB) è il volume di sangue circolante nel circuito extracorporeo per unità di tempo, espresso in millilitri al minuto (ml/min). Durante il trattamento, il flusso ematico impostabile dipende dalla modalità utilizzata, dal tipo e dalla qualità dell'accesso vascolare.

Flusso plasmatico

Il flusso plasmatico (QP) è il volume di plasma circolante nel circuito extracorporeo per unità di tempo, espresso in millilitri al minuto (ml/min). Esso può essere approssimato come:

$$QP = (1 - HCT) QB$$

dove HCT è l'ematokrito e QB il flusso ematico.

Volume di sostituzione

Il volume di sostituzione (VR) è la quantità di fluido (litri o millilitri) sostituita a monte (pre-infusione), a valle (post-infusione) o in maniera combinata a monte e a valle (pre-post infusione) dell'emofiltro. I fluidi di sostituzione sono utilizzati durante l'emofiltrazione e durante l'emodiafiltrazione.

Flusso di sostituzione

Il flusso di sostituzione (QR) è la quantità di liquido sostituito nel circuito di RRT per intervallo di tempo (minuti, ore). Il QR è di solito misurato in l/h o ml/h.

Volume netto di ultrafiltrazione

Il volume netto di ultrafiltrazione (VUFNET) è la quantità netta di fluidi rimossa dal paziente, misurata in litri (l) o millilitri (ml). VUFNET può essere espressa come ml o grammi (g) poiché la densità dell'acqua plasmatica può essere approssimata a 1 Kg/dm³ (1 g = 1 ml).

Flusso netto di ultrafiltrazione

Il flusso netto di ultrafiltrazione (QUFNET) è la quantità netta di fluidi rimossi dal paziente per unità di tempo. QUFNET è espresso in millilitri per ora (ml/h) o grammi per ora (g/h).

Volume di Ultrafiltrato

Il volume di ultrafiltrato (VUF), misurato in litri (l) o millilitri (ml), è la quantità totale di liquido rimossa durante un trattamento da una TMP positiva all'interno dell'emofiltro. VUF dipende da vari parametri, tra cui il flusso ematico, il filtro, la TMP, la permeabilità idraulica e la superficie della membrana.

VR e VUFNET determinano il volume di ultrafiltrato, VUF.

$$VUF = VR + VUFNET$$

Flusso di ultrafiltrazione

Il flusso di ultrafiltrazione (QUF) è la quantità di ultrafiltrato prodotta per ogni intervallo di tempo (minuti, ore). L'unità di misura è litri per ora (l/h) o millilitri al minuto (ml/min).

Post Infusione

Nelle modalità di post-infusione (o post-diluizione), la sostituzione dei fluidi rimossi viene effettuata a valle dell'emofiltro. Il flusso della post-infusione è indicato come QRPOST. La post-diluizione è il metodo più efficiente per ottenere la depurazione dai soluti [24]. Un potenziale svantaggio della metodica è dato dall'emoconcentrazione e dalla conseguente deposizione di proteine plasmatiche sulla superficie della membrana, dall'intasamento dei pori e dall'occlusione delle fibre dell'emodiafiltro. Il grado di emoconcentrazione dipende dalla frazione di filtrazione (vedi sotto).

Pre Infusione

Nelle modalità di pre-infusione (o pre-diluizione), il fluido di sostituzione è infuso a monte dell'emofiltro. Il flusso di pre-infusione viene indicato come QRPRE. Con questa modalità, viene prevenuta l'emoconcentrazione associata alla rimozione di acqua plasmatica durante i fenomeni convettivi nell'emofiltro. Lo svantaggio principale è la riduzione della clearance di soluti rispetto la modalità in post-infusione [25], dovuta alla diluizione dell'acqua plasmatica in ingresso all'emofiltro.

Pre-Post Infusione

Nelle modalità di pre-post-infusione (o pre-post-diluizione), i fluidi di sostituzione vengono infusi sia a monte che a valle dell'emofiltro. Il rapporto tra la quantità di fluidi sostituiti in pre e in post-infusione può essere modulato al fine di raggiungere il miglior compromesso tra clearance dei soluti ed emoconcentrazione nell'emofiltro.

Frazione di filtrazione

La Frazione di filtrazione (FF) è definita come:

$$FF = 1 - \frac{ProtIN}{ProtOUT}$$

Dove ProtIN è la concentrazione delle proteine plasmatiche all'ingresso dell'emofiltro, mentre ProtOUT è la concentrazione di proteine plasmatiche all'uscita dell'emofiltro.

Tuttavia, un valore direttamente misurabile di FF può essere stimato come rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione e quello di plasma:

$$FF = \frac{QUF}{Q_{UF} + Q_{HCT} + Q_{RPRE}}$$

dove QRPRE è il flusso di pre-infusione.

Nella pratica clinica, tuttavia, la FF è in genere definita come rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione ed il flusso ematico:

$$FF = \frac{QUF}{Q_{UF} + Q_{HCT}}$$

Clinicamente, la FF massima applicabile dovrebbe essere mantenuta al di sotto del 30% [26], per ridurre l'emoconcentrazione e l'interazione proteine-membrana. Per le modalità di trattamento in prediluizione, maggiori Q_{UF} sono comunque possibili.

Volume di dialisato

Il volume del dialisato (VD) è la quantità di liquido di dialisi fatto scorrere nell'emodiafiltro durante l'intero trattamento. VD è espresso in litri (l) o millilitri (ml).

Flusso di dialisato

Il flusso di dialisato (Q_D) è la quantità di liquido di dialisi fatta scorrere nel circuito per unità di tempo (minuti, ore). Q_D è misurato in l/h o ml/h.

Volume di effluente

Il volume di effluente (VEFF), in litri o in millilitri, rappresenta il volume dei fluidi di scarto provenienti dalla porta di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro.

Quantitativamente può essere espresso come:

$$VEFF = VUF + VD = VUFNET + VR + VD$$

Flusso di effluente

Il flusso di effluente (QEFF) è il volume dei fluidi di scarto provenienti dalla porta di uscita del comparto dialisato-ultrafiltrato dell'emodiafiltro per unità di tempo (minuti, ore). È espresso in l/h o ml/h.

Quantitativamente può essere espresso come:

$$QEFF = QUF + QD = QUFNET + QR + QD$$

Gestione del bilancio dei fluidi

Nei pazienti critici trattati con CRRT, la gestione del bilancio dei fluidi è uno degli obiettivi terapeutici più importanti. La prescrizione della rimozione di liquidi dal paziente dovrebbe tenere in considerazione lo stato volemico e la stabilità emodinamica del paziente, come anche la sua patologia di base. Potenziali errori potrebbero derivare da prescrizioni errate, impostazioni non aderenti alla prescrizione o malfunzionamenti della macchina. Sebbene frequentemente sottostimate, le complicanze derivanti da un'errata rimozione di liquidi sono clinicamente importanti.

Differenze tra la rimozione di liquidi prescritta e quella effettivamente ottenuta devono essere attentamente considerate. L'errore nel bilancio di fluidi della macchina (F.B.E) può significativamente influenzare lo scambio complessivo di liquidi durante il trattamento. Altri fattori dovrebbero, inoltre, essere presi in considerazione, inclusi il supporto nutrizionale del paziente, l'assunzione di liquidi o cibo, l'infusione di farmaci o anticoagulante, la diuresi residua, drenaggi chirurgici o altre condizioni cliniche specifiche [17] (full text). Il peso del paziente, e di conseguenza il bilancio di fluidi, dovrebbe essere continuamente monitorato durante il trattamento.

L'errore nel bilancio di fluidi della macchina può essere sia positivo che negativo (Figura 6.3).

- *Negativo*: si osserva quando la differenza tra la rimozione di fluidi effettivamente ottenuta nel paziente in un determinato istante di trattamento (A) e la rimozione di fluidi prescritta fino a quel momento (B) è positiva ($AO-BO > 0$). Questo implica che nel trattamento si è rimossa una quantità maggiore di fluidi rispetto alle richieste.
- *Positivo*: si osserva quando la differenza tra la rimozione di fluidi effettivamente ottenuta nel paziente in un determinato istante di trattamento (C) e la rimozione di liquidi prescritta fino a quel momento (B) è negativa ($CO-BO < 0$). Questo implica che nel trattamento si è rimossa una quantità minore di fluidi rispetto alle richieste.

Tale errore potrebbe essere causato da malfunzionamenti dell'hardware (bilance, pompe o linee) o del software (sistemi di controllo e sottosistemi di protezione). Diversi sistemi sono stati proposti per il bilancio di liquidi durante CRRT. Considerando la sua maggiore affidabilità durante trattamenti di lunga durata, il sistema gravimetrico di bilancio dei fluidi (basato sulla presenza di una o più bilance) è il più utilizzato. Potenziali svantaggi del sistema comprendono la limitata capacità delle bilance, errori di utilizzo e potenziali influenze derivanti dall'ambiente circostante. Nel sistema di controllo volumetrico è utilizzato un meccanismo di bilanciamento di camera e valvole. Dopo diverse ore di tratta-

mento, il sistema volumetrico potrebbe essere meno accurato di quello gravimetrico. Il vantaggio di questo sistema è che elimina la necessità di raccogliere i fluidi di scarto e quindi riduce gli interventi correlati. Il sistema flussimetrico, infine, richiede l'applicazione di accurati e costosi flussimetri (elettromagnetici, ad ultrasuoni, Coriolis etc). Tutti questi metodi possono essere applicati singolarmente o in combinazione.

Trattamenti e terapie extracorporee

I trattamenti extracorporei possono essere suddivisi in base alla durata ed alla frequenza delle sessioni.

Terapie continue

Le terapie di supporto renale continuo (CRRT) sono state riconosciute come le più appropriate nel management dei pazienti critici con instabilità emodinamica e danno renale acuto. Tuttavia, lo sforzo richiesto per effettuare tale forma di trattamento (come la necessità di personale specializzato esperto, dispositivi specifici, la necessità di un'anticoagulazione continua, l'aumentato carico di lavoro infermieristico, la vigilanza continua per allarmi ed i suoi costi maggiori) ha determinato in passato un suo ridotto utilizzo.

Una CRRT è un trattamento extracorporeo di purificazione ematica che ha lo scopo di sostituire o supportare la funzione renale per un determinato periodo di tempo. Questa assicura una maggiore stabilità emodinamica, un riequilibrio transcompartimentale di soluti più appropriato ed una rimozione di fluidi maggiormente tollerata rispetto le terapie intermittenti. La prescrizione è in genere effettuata per coprire un arco di tempo di 24 ore e modulabile in base alle necessità cliniche del paziente.

Attualmente, i trattamenti di CRRT sono effettuati utilizzando un catetere venoso bilume quale accesso vascolare. Nei trattamenti "veno-venosi" (ormai gli unici utilizzati), il sangue viene prelevato da un lume dell'accesso vascolare, fatto circolare nel circuito extracorporeo, ed infine reinfuso nel secondo lume del catetere venoso centrale.

Ultrafiltrazione lenta continua (SCUF)

L'ultrafiltrazione lenta continua (SCUF) è una terapia basata unicamente sulla lenta rimozione di acqua plasmatica. È in genere utilizzata nella gestione del paziente con un sovraccarico idrico patologico e/o refrattario al trattamento farmacologico, in presenza o meno di concomitante danno renale. L'obiettivo primario del trattamento è il raggiungimento di un'efficace e sicura correzione del sovraccarico idrico. La riduzione di concentrazione di soluti non è ottenibile dall'utilizzo di questo trattamento.

Emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH)

L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) è una forma continua di emofiltrazione. Il meccanismo del trasporto transmembrana dei soluti è la convezione. L'ultrafiltrato è sostituito in parte o completamente da un appropriato fluido di sostituzione per ottenere un'efficace riduzione della concentrazione di soluti ed un effettivo bilancio di fluidi.

Emodialisi veno-venosa continua (CVVHD)

L'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) è una forma di emodialisi continua caratterizzata da un flusso lento di dialisato co- o contro-corrente, rispetto al flusso sangue, nel comparto dialisato dell'emodializzatore. Il meccanismo principale di rimozione transmembrana dei soluti è la diffusione.

Emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF)

L'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF) combina l'emodialisi e l'emofiltrazione. L'ultrafiltrato è sostituito in parte o completamente da un fluido di sostituzione (pre- e/o post- infusione) ed un dialisato viene fatto scorrere co- o contro- corrente, rispetto al sangue, nel comparto dialisato dell'emodiafiltro. La clearance dei soluti è ottenuta tramite trasporto diffusivo e convettivo; sia le piccole che le più grandi molecole sono soggette a passaggio transmembrana.

Emodialisi veno-venosa continua ad alto flusso (CVVHFD)

L'emodialisi veno-venosa continua ad alto flusso (CVVHFD) consiste nello stesso trattamento di CVVHD, sebbene effettuata utilizzando una membrana ad alto flusso. Principalmente a causa delle caratteristiche di queste membrane, una componente convettiva della rimozione dei soluti è comunque presente durante il trattamento nonostante non sia utilizzato alcun fluido di sostituzione.

Terapie intermittenti

Le terapie intermittenti comprendono trattamenti effettuati in sessioni di durata di 3-5 ore. Le terapie intermittenti richiedono un accesso vascolare adeguato, infermieri specializzati e specifiche procedure di trattamento e sterilizzazione dell'acqua volte alla produzione di acqua da dialisi ultrapura. Considerando come il tempo di trattamento sia relativamente limitato, l'efficienza di depurazione ematica deve necessariamente essere maggiore rispetto a quella della CRRT. Le terapie intermittenti più frequentemente prescritte sono l'emodialisi intermittente (IHD), l'emofiltrazione intermittente (IHF), l'emodiafiltrazione intermittente (IHDF) e l'emodialisi intermittente ad alto flusso (IHFD). Sebbene raramente effettuate in ICU e non descritte, molte altre terapie sono attualmente disponibili e combinano modalità differenti.

Terapie ibride

Le terapie ibride sono così chiamate perché condividono caratteristiche sia delle terapie continue sia di quelle intermittenti in termini di frequenza e durata. Queste terapie cercano di ottimizzare i vantaggi e gli svantaggi di entrambe le precedenti: una maggiore *efficacia* di trattamento rispetto alle terapie intermittenti; analogamente alle CRRT permettono un flusso di ultrafiltrazione relativamente modesto per i pazienti emodinamicamente instabili, sebbene con una minore esposizione all'anticoagulante e costi e tempi di trattamenti minori. Le terapie ibride comprendono diverse modalità specifiche di RRT "non continue": dialisi prolungata a bassa efficienza (SLED), dialisi giornaliera lenta a bassa efficienza (SLEDD), RRT giornaliera prolungata intermittente (PIRRT), dialisi giornaliera estesa (EDD), dialisi con ultrafiltrazione giornaliera estesa (EDDf), dialisi estesa (ED), emofiltrazione veno-venosa accelerata (AVVH) [15].

Le terapie ibride sono di solito effettuate con materiale per trattamenti intermittenti, sia in termini di macchine sia di dializzatori, dispositivi, o liquidi di dialisi o sostituzione. La rimozione dei soluti è prevalentemente effettuata tramite modalità diffusive, sebbene possano essere aggiunte varianti di trasporto convettivo, come la SLEDD-f e l'AVVH.

La terapia ibrida più comunemente prescritta è la SLED, una terapia che prevede ridotti flussi ematici e di dialisato per un periodo solitamente limitato a 10-12 ore [27] ([full text](#)).

“Dose” della RRT

Un'attenzione sempre maggiore viene rivolta alla misurazione della "dose" erogata durante una RRT. Sebbene la dose più appropriata non sia stata ancora identificata per la maggior parte delle condizioni cliniche, diversi studi hanno dimostrato una relazione diretta tra la dose e la sopravvivenza, sia per le terapie di sostituzione renale intermittenti che continue [28] (full text) [29] [30] [31] (full text) [32] (full text) [33] (full text) [34] (full text).

La Dose è in genere identificata con la quantità di sangue depurata da prodotti di scarto o tossine durante un trattamento di RRT. Operativamente, la dose è misurata come il flusso di rimozione di un soluto rappresentativo. L'urea, solitamente considerata come un marker di tossine uremiche, è il soluto più comunemente utilizzato per quantificare la dose [35]. Nonostante l'urea sia un indicatore di catabolismo proteico e vada incontro ad accumulo durante insufficienza renale [15], il suo metabolismo e la sua concentrazione non equivalgono a quella di tutti i metaboliti presenti durante danno renale acuto a causa della loro diverse caratteristiche di cinetica e volume di distribuzione.

Questo approccio basato sui soluti è stato sviluppato per misurare la dose prescritta durante trattamenti effettuati in pazienti con danno renale end-stage. In questi pazienti, l'applicazione di tale approccio è relativamente semplice e correla con l'outcome [28] (full text). Tuttavia, durante una RRT, altre misure di adeguatezza e dose dovrebbero essere prese in considerazione, inclusa la misura dei flussi nella macchina da dialisi. Questo potrebbe, infatti, essere un metodo più semplice e riproducibile per quantificare la dose [36] (full text).

Durante una RRT, la definizione della dose dovrebbe includere: la *dose target prescritta*, la *dose target impostata*, la *dose corrente*, la *dose cumulativa*, la *dose prevista*, la *dose corrente somministrata* e la *dose reale somministrata*. Partendo da queste definizioni, dovrebbero essere inoltre identificate l'*efficienza*, l'*intensità* e l'*efficacia* del trattamento.

Dose target prescritta

La dimostrazione di una correlazione diretta tra la dose e l'outcome del paziente ha indotto i medici a considerare con attenzione la dose da prescrivere in corso di RRT. La *dose target prescritta* è la quantità di depurazione richiesta al trattamento per quello specifico paziente in quella determinata condizione clinica.

Ad esempio: in accordo con la letteratura, il medico decide che una dose di 25 ml/Kg/h è la più adeguata per il paziente.

Dose target impostata

La *dose target impostata* è la quantità di depurazione che il medico decide di settare nella macchina. Questa è di solito impostata come *efficienza target impostata (ml/kg/h)* o direttamente tramite i flussi all'interno della macchina (ml/h).

La *dose target impostata* può essere modificata durante il trattamento per ridurre la differenza tra la *dose target prescritta* e la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: considerando il down-time medio, proprio della specifica terapia intensiva, il medico imposterà una *dose target impostata* adeguata al raggiungimento della *dose target prescritta*. Per ottenere una dose target prescritta di 25 ml/Kg/h alla fine del trattamento, verranno "settati" nella macchina i flussi per raggiungere una *dose target impostata* di 35 ml/Kg/h.

Dose corrente

La *dose corrente* è la clearance istantanea, calcolata in ogni momento del trattamento, considerando i flussi istantanei nel circuito extracorporeo. Durante il downtime, la *dose corrente* è zero.

Il *downtime* è il tempo in cui vi è un'interruzione del trattamento; questo può verificarsi in corso di allarmi della macchina, coagulazione del circuito, disfunzione dell'accesso vascolare o durante interventi effettuati al paziente al di fuori della terapia intensiva (diagnostica radiologica, procedure chirurgiche, etc.).

Il *downtime cumulativo* è definito dal downtime totale ottenuto durante l'intero trattamento.

Ad esempio, in base ai flussi istantanei settati, la macchina calcola una *dose corrente* in ogni momento durante il trattamento. Una *dose corrente* uguale a zero permette all'utilizzatore di identificare un downtime.

Dose cumulativa

La *dose cumulativa* è la clearance ottenuta considerando la *dose corrente* applicata durante il tempo totale di trattamento.

Il *tempo totale di trattamento* è definito dalla somma del *tempo effettivo di trattamento* e del *downtime*.

Il *tempo effettivo di trattamento* è il tempo cumulativo in cui la macchina ha effettivamente prodotto una depurazione ematica.

La *dose cumulativa* sovrastima in genere la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: in base al tempo totale di trattamento e dalla *dose corrente* calcolata, la macchina mostra una *dose cumulativa*. In un particolare momento del trattamento, se la dose cumulativa eguaglia i 25 ml/Kg/h (la *dose target prescritta*), il medico può ipotizzare che il paziente sarà verosimilmente sottotrattato al termine del trattamento.

Dose prevista

La *dose prevista* è la clearance che sarà teoricamente ottenuta al termine del trattamento. Se la *dose target impostata* è mantenuta costante durante il trattamento, la *dose prevista* e la *dose cumulativa* saranno identiche al termine del trattamento. Se la *dose target impostata* viene modificata, la *dose prevista* dipenderà dalla *dose cumulativa* ottenuta fino a quel momento e dalla nuova *dose target impostata*. La *dose prevista* di solito sovrastima la *dose reale somministrata*.

Ad esempio: in base alla *dose cumulativa* ottenuta in uno specifico momento ed alla *dose target impostata*, la macchina predice la dose che sarà teoricamente ottenuta alla fine del trattamento. In un particolare momento durante il trattamento, se la *dose prevista* è inferiore ai 25 ml/Kg/h (la *dose target prescritta*), il medico può ipotizzare che il paziente potrà essere sottotrattato al termine del trattamento e decidere di aumentare la *dose target impostata*.

Dose corrente somministrata

La *dose corrente somministrata* è la clearance istantanea osservata in ogni particolare momento del trattamento. A differenza della *dose corrente*, questa è basata sulle concentrazioni ematiche di soluto misurate nella linea venosa ed arteriosa del circuito extracorporeo. La *dose corrente somministrata* dipende principalmente dalla modalità di RRT utilizzata, dalle impostazioni del trattamento e da altre variabili cliniche o tecniche che modulano la clearance sia quantitativamente che qualitativamente (l'inadeguatezza dell'accesso vascolare, priming scorretto, perdita della superficie di membrana per "clotting", riduzione di permeabilità di membrana, alta viscosità ematica o eccessiva frazione di filtrazione).

Ad esempio: misurando le concentrazioni ematiche di un soluto marker è possibile calcolare la clearance ematica effettiva.

Dose reale somministrata

La *dose reale somministrata* o dose reale è la clearance effettiva applicata al paziente. In un determinato momento durante il trattamento, la *dose reale somministrata* è calcolata sulla base della media ponderata della *dose corrente somministrata* sul *tempo totale di trattamento* fino a quello specifico momento. Una maggiore differenza tra la *dose reale somministrata* e la *dose target prescritta* può essere ottenuta in corso di trattamenti principalmente basati sulla clearance diffusiva (CVVHD o CVVHDF) [37] (full text).

In un trattamento ideale, dove il downtime o le problematiche cliniche o tecniche non influenzino la clearance, la *dose target prescritta*, la *target impostata*, la *corrente*, la *cumulativa*, la *prevista*, la *corrente somministrata* e la *reale somministrata* sono uguali. [38]

Efficienza

Identificata con il concetto di clearance (K), l'efficienza rappresenta il volume di sangue depurato da un soluto durante un dato periodo di tempo. Può essere espressa come rapporto tra il volume ematico ed il tempo (ml/min, ml/h, l/h, l/24 h, etc.) ed è generalmente normalizzata per il peso ideale del paziente (ml/Kg/h). L'efficienza dipende dal soluto di riferimento scelto (ed in particolare dalle sue dimensioni), dai meccanismi di rimozione (diffusione, convezione o entrambi) e dalle caratteristiche operative del circuito (flusso, tipologia di filtro, etc.). L'efficienza può essere utilizzata per comparare differenti trattamenti di RRT applicati con la stessa modalità (CVVH, CVVHD, CVVHDF, etc) utilizzando setting differenti.

L'efficienza può essere definita da un'efficienza *target prescritta*, *target impostata*, *corrente*, *cumulativa*, *prevista*, *corrente somministrata* e *reale somministrata*.

Efficienza target prescritta: le evidenze presenti in letteratura spesso identificano l'efficienza richiesta per una RRT con la dose target prescritta. Numerosi sforzi sono stati fatti per identificare l'efficienza ideale per un trattamento di CRRT nelle diverse condizioni cliniche [39] (full text) [40].

Efficienza target impostata (K_{Td}): considerando il downtime e la riduzione delle proprietà di clearance delle membrane durante il tempo di trattamento, un'efficienza *target impostata* è in genere settata ad un valore maggiore rispetto all'efficienza *target prescritta*.

Efficienza corrente (K_{Cr}): è in genere calcolata considerando il flusso di effluente istantaneo ed il peso ideale del paziente ($K_{Cr} = Q_{EFF} / Q_{EFF} \cdot B.W.$). Tuttavia, diversi limiti derivano dall'utilizzo di questa formula, che non tiene in considerazione i differenti trattamenti e le differenti modalità di clearance.

Nel caso in cui siano considerate le seguenti assunzioni

- L'urea è considerata un marker di rimozione dei soluti;
- Un modello single-pool è previsto per la cinetica dell'urea;
- La velocità di generazione dell'azoto ureico è trascurabile;
- La funzione renale è assente ed immutata durante il trattamento;
- Il rapporto $Q_d/Q_b < 0,3$ è ottenuto ed un dialisato completamente saturo dai soluti diffusi dal sangue è quindi ipotizzabile [41] (full text);
- Un coefficiente di sieving costante di 1 per l'urea è mantenuto durante il trattamento;
- L'adsorbimento è trascurabile;
- Il volume dei liquidi del paziente è influenzato solo dal trattamento, e la sua variazione nel tempo è dovuta unicamente al flusso di ultrafiltrazione netta;

- La densità dell'acqua plasmatica è pari a 1 Kg/dm³ (1 g = 1ml);

il calcolo della dose corrente potrebbe essere:

$$KCr = Q_{RPRE} + Q_D + Q_{UFNET} \cdot W \cdot Q_B \times (1 - HCT) \cdot Q_B \times (1 - HCT) + Q_{RPRE} + Q_{RPOST} \cdot B.W.$$

dove Q_{RPRE} è il flusso di pre-infusione, Q_D il flusso di dialisato, Q_{UFNET} il flusso netto di ultrafiltrazione, Q_B il flusso sangue, HCT l'ematocrito del paziente, Q_{RPOST} il flusso di post-infusione e B.W. il peso ideale del paziente.

Efficienza cumulativa (K_{Cm}): è l'efficienza calcolata considerando la media ponderata dell'efficienza corrente nel tempo di trattamento effettuato.

$$K_{Cm} = t_1 \cdot 0 \cdot t_1 K_{Crdt}$$

dove t₁ è il tempo di trattamento trascorso e K_{Cr} l'efficienza corrente.

Principalmente a causa del downtime, l'efficienza cumulativa può differire in maniera significativa dalla *efficienza target prescritta*, spingendo il medico ad incrementare l'*efficienza target impostata*.

Efficienza prevista (K_E): è la media ponderata nel tempo dell'efficienza prevista al termine del trattamento. Il suo calcolo prevede:

$$K_E = 0 \cdot t_1 K_{Crdt} + (t_{tot} - t_1) \cdot K_{Td}' \cdot t_{tot}$$

Dove t₁ è il tempo di trattamento trascorso, K_{Cr} l'efficienza corrente, t_{tot} il tempo totale di trattamento e K_{Td}' è la nuova efficienza target impostata $K_{Cp1} - t_{tot} K_{Cp1} - t_{tot}$.

Efficienza corrente somministrata (K_{Cd}): è l'efficienza istantanea ottenuta in ogni momento del trattamento.

$$K_{Cd} = Q_B \cdot C_{Bi} - C_{Bo} \cdot C_{Bi} + Q_{UF} \cdot C_{Bo} \cdot C_{Bi} \cdot B.W.$$

Dove Q_B è il flusso ematico, C_{Bi} la concentrazione del soluto all'ingresso del comparto sangue dell'emodiafiltro, C_{Bo} la concentrazione del soluto all'uscita del comparto sangue dell'emodiafiltro, Q_{UF} il flusso di effluente e B.W il peso ideale del paziente.

La prima parte della formula è relativa al contributo diffusivo della rimozione dei soluti, mentre la seconda alla clearance convettiva.

Efficienza reale somministrata (K_D): è l'efficienza effettivamente somministrata al termine del trattamento.

$$K_D = t_1 \cdot 0 \cdot t_1 K_{Cddt}$$

Dove t_{tot} è il tempo di trattamento effettuato e K_{Cd} l'efficienza corrente somministrata.

Diversi tentativi sono stati fatti per quantificare in maniera realistica l'*efficienza reale somministrata* durante un trattamento di CRRT [35] [36] (full text) [42] (full text) [43] (full text). Tuttavia, quando le concentrazioni plasmatiche di urea vengono misurate per quantificarne l'entità, le assunzioni effettuate sulla sua cinetica o sul suo metabolismo, necessarie al calcolo, risultano inadeguate a causa dell'estrema instabilità del paziente critico e delle sue ampie variazioni in termini di metabolismo ed equilibrio dei fluidi corporei. Una misurazione accurata della dose somministrata è clinicamente non ottenibile nel paziente critico in terapia intensiva sottoposto a CRRT [44].

La Figura 6.4 illustra questi concetti con un esempio in cui le diverse dosi sono evidenziate durante un trattamento di CRRT.

Intensità

L'intensità può essere definita dal prodotto dell'efficienza per il tempo di trattamento. Operativamente, intensità rappresenta il volume di sangue depurato da un soluto in un determinato periodo di tempo; può essere espresso come millilitri o litri per unità di tempo (minuti, ore). L'intensità è in genere maggiormente informativa rispetto l'efficienza nel confronto di trattamenti con diversa durata. Ad esempio: nonostante la bassa efficienza, l'utilizzo di una CRRT per un lungo periodo di tempo è associata ad una maggiore intensità di trattamento.

Come nel caso dell'efficienza, anche l'intensità può essere descritta come *intensità target prescritta, target impostata, corrente, cumulativa, prevista, corrente somministrata e reale somministrata*.

Intensità target prescritta: è il volume di sangue che deve essere depurato applicando l'efficienza *target prescritta* durante il tempo totale di trattamento.

Intensità target impostata (ITD): è il volume di sangue che deve essere depurato applicando l'efficienza *target impostata* durante il tempo totale di trattamento.

Intensità corrente (ICR): è il volume di sangue depurato applicando l'efficienza *corrente prescritta* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ICr = KCr \cdot ttot$$

Dove KCr è l'efficienza corrente e $ttot$ è il tempo totale di trattamento.

Intensità cumulativa (ICm): è il volume di sangue depurato applicando il l'efficienza *cumulativa* nel tempo totale di trattamento, o in un determinato periodo di tempo.

$$ICm = KCr \cdot t_1 = \int_0^{t_1} KCr dt$$

Dove KCr è l'efficienza cumulativa, t_1 il tempo di trattamento effettuato e KCr l'efficienza corrente.

Intensità prevista (IE): è il volume di sangue che verrà depurato al termine del trattamento applicando l'efficienza *prevista* per il tempo totale di trattamento.

$$IE = KE \cdot ttot = \int_0^{t_1} KCr dt + (ttot - t_1) \cdot KTD'$$

Dove KE è l'efficienza prevista, $ttot$ il tempo totale di trattamento, t_1 il tempo di trattamento trascorso, KCr l'efficienza corrente, e $KCp1 - ttotKp1 - ttotKTD'$ è la nuova efficienza target impostata dall'operatore.

Intensità corrente somministrata (ICd): è il volume di sangue depurato applicando l'efficienza *corrente somministrata* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ICd = KCd \cdot t_1$$

Dove KCd è l'efficacia corrente somministrata e t_1 il tempo di trattamento effettuato.

Intensità reale somministrata (ID): è il volume di sangue depurato quando si applica l'efficienza *reale somministrata* nel tempo totale di trattamento o in un determinato periodo di tempo.

$$ID = KD \cdot t_1 = \int_0^{t_1} KCd dt$$

Dove KD è l'efficienza somministrata, t_1 il tempo di trattamento effettuato e KCd l'efficienza corrente somministrata.

I pazienti con insufficienza renale spesso richiedono più di un singolo trattamento; pertanto, la frequenza del trattamento deve essere presa in considerazione nel valutare la dose

di trattamento. In particolare, il prodotto di intensità e frequenza [misurata come giorni di trattamento/settimana (d/w)] è utile per ottenere informazioni aggiuntive rispetto al singolo trattamento.

Anche se l'intensità consente il confronto tra diversi trattamenti, non tiene tuttavia conto delle dimensioni del pool di soluto da rimuovere.

Efficacia

L'efficacia misura l'effettiva rimozione di un soluto specifico ottenuta dal trattamento nello specifico paziente. Potrebbe essere identificata come il rapporto tra l'intero volume di sangue depurato durante il trattamento ed il volume di distribuzione del soluto. Operativamente, l'efficacia è un numero adimensionale e può essere numericamente definito come il rapporto tra l'intensità e volume di distribuzione di un soluto specifico.

L'urea è di solito considerata un marker delle piccole molecole trattenute in corso di insufficienza renale. Il volume di distribuzione dell'urea è pari all'intera acqua corporea.

L'efficacia può essere misurata come *efficacia target prescritta*, *target impostata*, *corrente*, *cumulativa*, *prevista*, *corrente somministrata* e *reale somministrata*.

Efficacia target prescritta: l'efficacia è stata descritta quale misura dell'adeguatezza delle RRT nella rimozione dei piccoli soluti. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale, l'efficacia correla con la sopravvivenza. In tali circostanze, è attualmente raccomandato un Kt/V superiore a 1.2 [28] (full text). Tuttavia, non è ancora stato dimostrato che un'efficacia target prescritta maggiore possa migliorare l'outcome dei pazienti con danno renale acuto trattati con una CRRT, ed un valore appropriato di efficacia per la CRRT non è stato ad oggi definito [45] (full text).

Efficacia target impostata (ETd): è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'intensità target prescritta al volume di distribuzione dell'urea.

Efficacia corrente (ECr): è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'intensità corrente al volume di distribuzione dell'urea.

$$ECr = ICrV = KCr \cdot ttotV$$

Dove ICr è l'intensità corrente, V il volume di distribuzione dell'urea, KCr l'efficacia corrente e $ttot$ il tempo totale di trattamento.

Efficacia cumulativa (ECm): è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'intensità cumulativa al volume di distribuzione dell'urea.

$$ECm = ICmV = 1V0t1KCr dt$$

Dove ICm è l'intensità cumulativa, V il volume di distribuzione dell'urea, KCr l'efficacia corrente e $t1$ il tempo trascorso di trattamento.

Efficacia prevista (EE): è la rimozione effettiva di soluti che teoricamente si otterrà applicando l'intensità prevista al volume di distribuzione dell'urea.

$$EE = IEV = 1V0t1KCr dt + (ttot - t1) \cdot KTD'$$

Dove IE è l'intensità prevista, V il volume di distribuzione dell'urea, $t1$ il tempo trascorso di trattamento, KCr l'efficienza corrente, $ttot$ il tempo totale di trattamento e $KCp1 - ttotKc1 - ttotKTD'$ è la nuova efficienza target impostata.

Efficacia corrente somministrata (ECd): è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'intensità corrente somministrata al volume di distribuzione dell'urea.

$$ECd=ICdV=KCd \cdot t1V=1V \cdot QB \cdot CBi - CBoCBi + QUF \cdot CBoCBi \cdot 1B.W. \cdot t1$$

dove ICd è l'intensità corrente somministrata, V il volume di distribuzione dell'urea, KCd l'efficienza corrente somministrata, t_1 il tempo trascorso di trattamento, QB il flusso sanguigno, CBi la concentrazione plasmatica di soluto all'ingresso del filtro, CBo la concentrazione plasmatica di soluto all'uscita del filtro, QUF il flusso effluente e $B.W.$ il peso ideale del paziente.

Efficacia somministrata (ED): è la rimozione effettiva dei soluti ottenuta applicando l'intensità somministrata nel volume di distribuzione dell'urea.

$$ED=IDV=KD \cdot t1V=1V \cdot 0t1KCd$$

Dove ID è l'intensità somministrata, V il volume di distribuzione dell'urea, KD l'efficienza somministrata, $t1$ il tempo di trattamento trascorso e KCd l'efficienza corrente somministrata.

Come per l'efficienza, l'efficacia somministrata non può essere misurata con precisione nei pazienti trattati con CRRT quando si utilizza l'urea come marcatore. La mancanza di uno *steady state* del metabolismo, l'alto flusso di catabolismo proteico, il volume di acqua corporea e la funzione renale residua non uniformi e fluttuanti rendono impossibile l'accurata misurazione dell'efficacia del trattamento.

Bibliografia

- [1] Cerdá J, Ronco C Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Seminars in dialysis* 2009 Mar-Apr;22(2):114-22
- [2] Ronco C, Bellomo R Continuous renal replacement therapies: the need for a standard nomenclature. *Contributions to nephrology* 1995;116:28-33
- [3] Ronco C, Bellomo R Continuous renal replacement therapy: evolution in technology and current nomenclature. *Kidney international. Supplement* 1998 May;66:S160-4
- [4] Cruz D, Bobek I, Lentini P et al. Machines for continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis* 2009 Mar-Apr;22(2):123-32
- [5] Ward RA, Ronco C Dialyzer and machine technologies: application of recent advances to clinical practice. *Blood purification* 2006;24(1):6-10 (full text)
- [6] Baldwin I, Fealy N Clinical nursing for the application of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Seminars in dialysis* 2009 Mar-Apr;22(2):189-93
- [7] Misra M The basics of hemodialysis equipment. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2005 Jan;9(1):30-6
- [8] Clark WR, Gao D, Ronco C et al. Membranes for dialysis. Composition, structure and function. *Contributions to nephrology* 2002;(137):70-7
- [9] Uhlenbusch-Körwer I: *Understanding Membranes and Dialysers*: Pabst; 2004.
- [10] Winchester JF Sorbent hemoperfusion in end-stage renal disease: an in-depth review. *Advances in renal replacement therapy* 2002 Jan;9(1):19-25
- [11] Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ et al. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney international* 1999 Dec;56(6):2005-15 (full text)
- [12] Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M et al. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *The International journal of artificial organs* 2013 Jul;36(7):455-63
- [13] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Critical care (London, England)* 2007;11(4):218 (full text)
- [14] Macedo E, Claure-Del Granado R, Mehta RL et al. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Nov 1;8(1):57-60
- [15] Ronco B, Kellum: *Critical Care Nephrology*: Saunders Elsevier; 2009.
- [16] Fichoux A, Ronco C, Brunet P et al. The ultrafiltration coefficient: this old 'grand inconnu' in dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Feb;30(2):204-208 (full text)
- [17] Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A et al. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998;13 Suppl 6:3-9 (full text)
- [18] Rangel AV, Kim JC, Kaushik M et al. Backfiltration: past, present and future. *Contributions to nephrology* 2011;175:35-45

- [19] Perego AF Adsorption techniques: dialysis sorbents and membranes. *Blood purification* 2013;35 Suppl 2:48-51
- [20] Kim JC, Cruz D, Garzotto F et al. Effects of dialysate flow configurations in continuous renal replacement therapy on solute removal: computational modeling. *Blood purification* 2013;35(1-3):106-11
- [21] Lee K, Jeong JH, Mun CH et al. Convection-enhanced high-flux hemodialysis. *Artificial organs* 2007 Aug;31(8):653-8
- [22] Ronco C Evolution of hemodiafiltration. *Contributions to nephrology* 2007;158:9-19
- [23] Costanzo MR, Ronco C Isolated ultrafiltration in heart failure patients. *Current cardiology reports* 2012 Jun;14(3):254-64
- [24] Sau G [Pre- and postdilution hemofiltration]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 May-Jun;29 Suppl 55:S31-6
- [25] Tattersall JE, Ward RA, EUDIAL group et al. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Mar;28(3):542-50
- [26] Ledebor I Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artificial organs* 1998 Jan;22(1):20-5
- [27] Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Critical care (London, England)* 2012 Jul 27;16(4):R140 (full text)
- [28] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2002 Dec 19;347(25):2010-9 (full text)
- [29] Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000 Jul 1;356(9223):26-30
- [30] Ricci Z, Ronco C Renal replacement II: dialysis dose. *Critical care clinics* 2005 Apr;21(2):357-66
- [31] Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H et al. Dialysis dose in acute kidney injury: no time for therapeutic nihilism--a critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Critical care (London, England)* 2008;12(5):308 (full text)
- [32] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1627-38 (full text)
- [33] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of medicine* 2008 Jul 3;359(1):7-20 (full text)
- [34] Schiff H, Lang SM, Fischer R et al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *The New England journal of medicine* 2002 Jan 31;346(5):305-10 (full text)
- [35] Garred L, Leblanc M, Canaud B et al. Urea kinetic modeling for CRRT. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997 Nov;30(5 Suppl 4):S2-9
- [36] Ricci Z, Bellomo R, Ronco C et al. Dose of dialysis in acute renal failure. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006 May;1(3):380-8 (full text)
- [37] Lyndon WD, Wille KM, Tolwani AJ et al. Solute clearance in CRRT: prescribed dose versus actual delivered dose. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Mar;27(3):952-6 (full text)
- [38] Clark WR, Turk JE, Kraus MA et al. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artificial organs* 2003 Sep;27(9):815-20
- [39] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2009;13(2):R57 (full text)
- [40] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2013 Sep;39(9):1535-46
- [41] Fleming GM Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis* 2011 Jan-Mar;7(1):2-12 (full text)
- [42] Casino FG, Lopez T The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996 Aug;11(8):1574-81 (full text)
- [43] Himmelfarb J, Evanson J, Hakim RM et al. Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney international* 2002 Jan;61(1):317-23 (full text)
- [44] Zhang Z, Ni H, Fan H et al. Actually delivered dose of continuous renal replacement therapy is underestimated in hemofiltration. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2013 Nov-Dec;59(6):622-6
- [45] Clark WR, Mueller BA, Kraus MA et al. Renal replacement therapy quantification in acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998;13 Suppl 6:86-90 (full text)