

Terapie sostitutive renali continue (CRRT)

G. Canepari, P. Inguaggiato, G. Gigliola, S. Bainotti, M. Formica

S.C. Nefrologia e Dialisi, A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Continuous renal replacement therapies (CRRT)

Several techniques are currently available in the continuous renal replacement therapy (CRRT) spectrum, adhering to different clinical conditions and illness severity. Commercially available machines have become more user-friendly, even for non-dialysis staff; however, nephrologists need specific knowledge to give an adequate prescription that must be different from chronic hemodialysis. Competence and experience in the technical possibilities of CRRT lead to an individual ultrafiltration and treatment dose prescription. Clearances of solutes with different molecular weight can be modulated by coupling (combining) diffusion and convection, and by changing the fluid infusion rate. In addition, CRRT has an important impact on metabolism with its cooling effect, removal of nourishing substances and modification of electrolytic and acid-base balance. In septic patients standard CRRT has no specific indications in the absence of acute renal failure. Other extracorporeal therapies, such as high volume hemofiltration coupled with plasma filtration-adsorption (CPFA), have been developed aiming for a major influence on sepsis evolution. The versatility of CRRT has great value not only in adapting the treatment schedule to clinical conditions, but also in performing extracorporeal therapies in a wide array of logistical circumstances. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S30-7)

KEY WORDS: CRRT, Acute renal failure, Dialysis dose, Intensive care unit

PAROLE CHIAVE: CRRT, Insufficienza renale acuta, Efficienza dialitica, Unità Terapia Intensiva

Introduzione

La tipologia dei pazienti con insufficienza renale acuta (IRA) grave e necessità di trattamento dialitico si è modificata radicalmente negli ultimi anni: si sono ridotti in percentuale i casi con esclusivo coinvolgimento renale e sono aumentati quelli trattati in Unità di Terapia Intensiva (UTI) che si presentano con un quadro di shock non controllabile e con insufficienza multiorganica.

La necessità di trattare al di fuori della sala dialisi pazienti in condizioni cliniche estremamente compromesse ha prodotto metodiche molto differenti da quelle utilizzate per i pazienti con uremia terminale acuta e cronica e condizioni cliniche ed emodinamiche stabili.

Nel 1977 Kramer descrisse la possibilità di attuare una emofiltrazione continua artero-venosa a bassi flussi, senza l'ausilio di pompe e utilizzando solo la forza contrattile del cuore. Questa prima tecnica molto semplice, la CAVH (*Continuous arterio-venous hemofiltration*), permette di sottrarre liquidi con gradualità in condizioni di instabilità emodinamica, ma presenta alcuni problemi: facile coagu-

lazione del circuito, difficoltà di regolazione dell'ultrafiltrato, necessità di 2 accessi vascolari, uno arterioso e uno venoso e soprattutto non permette di ottenere un volume di ultrafiltrato sufficiente a garantire una depurazione efficace in un paziente con IRA. Da allora la metodica e i materiali sono stati gradualmente modificati, con l'aggiunta di una pompa sul circuito ematico per poter utilizzare accessi veno-venosi e poi di altre pompe e bilance per poter effettuare trattamenti con una precisa impostazione dei volumi e della disidratazione, è nata così la CRRT (*Continuous Renal Replacement Therapy*) con le tecniche attualmente in uso. Contemporaneamente anche le metodiche intermittenti, applicate ai pazienti critici, si sono evolute. Si sono diffusi i trattamenti a bassa efficienza, quotidiani e di maggiore durata (SLED e metodiche derivate) per migliorare la tolleranza e l'efficienza.

La discussione tra i sostenitori della CRRT e quelli che hanno continuato ad utilizzare trattamenti intermittenti è stata proficua ed ha permesso di approfondire le caratteristiche delle diverse tecniche e di produrre significativi avanzamenti sia tecnici che clinici. In questa rassegna non

tratteremo del confronto tra CRRT e trattamenti intermittenti, ma delle caratteristiche tecniche e delle peculiarità delle principali metodiche continue.

CRRT: Caratteristiche tecniche delle principali metodiche

Nella Figura 1 è riportato uno schema semplificato del circuito CRRT che potrà variare in rapporto alla scelta delle singole metodiche sotto descritte. Per le abbreviazioni utilizzate nel testo consultare il glossario.

Ultrafiltrazione lenta continua (SCUF)

- Necessita solo di una pompa sul circuito ematico.
- Non si utilizza liquido di reinfusione né dialisato.
- L'ultrafiltrato si modula a seconda delle necessità emodinamiche del paziente.
- La capacità depurativa è molto scarsa e proporzionale all'Uf ottenuta.
- L'indicazione clinica principale è la riduzione dei volumi nello scompenso cardiaco e nelle sindromi edemigene.

Emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH)

La metodica è esclusivamente convettiva e prevede l'utilizzo di un emofiltro con liquido di reinfusione infuso in modalità PRE o POST diluizione.

CVVH con POST diluizione

La reinfusione è post filtro.

- L'emoconcentrazione lungo la fibra limita i volumi di Uf ottenibili (FF preferibilmente da mantenere < 20%).
- Necessita di flussi ematici elevati.
- Maggiori rischi di coagulazione del filtro e quindi maggiore necessità di anticoagulante.
- L'ultrafiltrato (Uf) è costituito solo dall'acqua plasmatica estratta dall'emofiltro (perdita peso + volume soluzione di reinfusione).
- L'ultrafiltrato ottenuto non è diluito per cui si avrà una maggiore efficienza depurativa:

$$Cuf/Cp = 1$$

$$Kd : Cuf \times Quf / Cp = Quf$$

La Frazione di Filtrazione (FF) è data dal rapporto tra flusso di ultrafiltrato e flusso di acqua plasmatica al filtro.

$$FF = \frac{Quf}{[1-(Htc+0,06)] \times Qb}$$

CVVH con PRE diluizione

La reinfusione è prima del filtro.

Rispetto alla POST diluizione, è caratterizzata da:

- Ridotta polarizzazione per concentrazione, ridotta emocoagulazione, viscosità e "shear rate" da riduzione

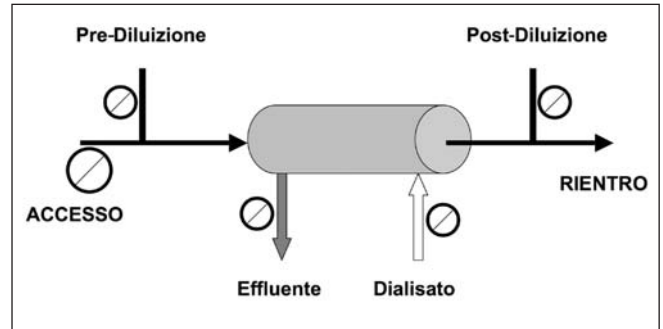


Fig. 1 - Schema circuito CRRT.

del flusso lungo la fibra.

- Minore tendenza alla coagulazione del filtro con risparmio di eparina e maggior durata dei circuiti.
- Minore efficienza depurativa a parità di volumi di reinfusione per via della diluizione dei soluti prima del filtro.

$Cuf/Cp < 1$

La clearance reale K somministrata in prediluizione si può ricavare come segue:

$$K : Quf / 1 + (Qinf/Qpw)$$

Qpw (flusso acqua plasmatica al filtro): $Qb \times [1 - (Htc + 0.06)]$

La riduzione osservata è inferiore a quella prevista del 10% circa: ad esempio, con Qb di 150 mL/min, una infusione in prediluizione di 4500 mL/h causa una riduzione della K dell'urea di circa il 30% contro una teorica del 40% probabilmente per la diffusione dell'urea attraverso la membrana degli eritrociti (1, 2).

- Anche con flussi ematici standard per le metodiche CRRT (150 mL/min), le clearance di urea, creatinina e fosfati aumentano linearmente con l'aumentare dei flussi di reinfusione senza raggiungere un plateau almeno fino a 4500 mL/h (2).
- La clearance delle molecole di maggiori dimensioni è variabile a seconda della membrana utilizzata (SC della β_2 -microglobulina di 0.6 con il poliacrilonitrile e 0.4 con il polisulfone) ma cresce anch'essa aumentando i volumi di infusione (2).

CVVH con Pre + Post Diluizione

Il liquido di reinfusione viene infuso in parte pre e in parte post-filtro.

- È possibile utilizzare flussi di sostituzione globalmente più elevati.
- Elevate clearances convettive.
- Minore tendenza alla coagulazione del filtro rispetto alla post-diluizione pura (ma dipende dalla FF e dai volumi totali di reinfusione).
- Per ottenere una elevata depurazione e ridurre il rischio di coagulazione del filtro necessita di flussi ematici maggiori della pre-diluizione pura.

Emodialisi veno-venosa continua (CVVHD)

Metodica esclusivamente diffusiva.

- Si utilizza solo il dialisato infuso nel compartimento “bagno” del dializzatore.
- Il liquido di dialisi è utilizzato a flusso relativamente basso.
- Clearance elevata di molecole piccole e medie.
- La saturazione dell’effluente è pari al 100% se il flusso del dialisato è nettamente inferiore al flusso ematico.
 $C_{eff}/C_p = 1$

Emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF)

Metodica Convettivo-Diffusiva che utilizza il liquido di reinfusione pre o post-filtro a cui si aggiunge il dialisato.

- Il dialisato viene infuso a bassa velocità nel compartimento “bagno” del filtro.
- A parità di effluente, per l’aggiunta di una componente diffusiva a quella convettiva, è più efficiente rispetto all’emofiltrazione per le molecole piccole e medie, ma non vi è incremento della *clearance* di sostanze a maggiore PM (2).
- Se il liquido di reinfusione è infuso post-filtro l’equilibrio dei soluti è vicino al 100%.
Volume Effluente (Q_{eff}): Volume Ultrafiltrato + Volume Dialisato
 $C_{eff}/C_p \sim 1$ (post-diluizione)

High Volume Hemofiltration (HV-HF) ed High Volume CVVH (HV-CVVH)

Rappresenta l’evoluzione più recente della CRRT.

- Utilizza volumi di infusione globalmente elevati e superiori in generale a 35 mL/kg/h e cioè a circa 50 L/die (HV-CVVH) fino ad arrivare, nel caso della HV-HF, a circa 70-80 mL/kg/h.
- Sono necessari, soprattutto per i trattamenti HV-HF, flussi ematici superiori a 200 mL/min con emofiltro di superficie e permeabilità elevata.
- Con i monitor attuali l’infusione può essere effettuata contemporaneamente in pre e post-diluizione per sfruttare al massimo le possibilità di *clearance* convettiva di molecole ad elevato PM senza penalizzare la durata dei circuiti.
- Può essere utile, per facilitare la gestione del trattamento, applicare uno schema “asimmetrico” con flussi molto alti durante il giorno e flussi bassi durante la notte. Questo approccio è applicabile ovviamente ad ogni altra metodica.

Le membrane

Le membrane più utilizzate sono quelle da emofiltrazione ad alto flusso, in Polisulfone o Polieteresulfone, Poliammide, Poliacrilonitrile, Triacetato, ecc.

Le *performances* dei dializzatori sono state adattate alle

condizioni di basso flusso ematico della CRRT e alle esigenze cliniche dei pazienti critici. Il *cut-off* delle membrane è elevato, tra i 30 e i 50.000 *Daltons* per ottimizzare la *clearance* convettiva delle molecole a medio e alto PM con minime perdite di albumina.

La capacità di una molecola di passare attraverso una membrana è espressa dal rapporto tra concentrazione di una sostanza nel plasma e quella nell’ultrafiltrato e si esprime col Sieving Coefficient (SC):

$$\text{Sieving coefficient: } \frac{C_{eff}}{(C_p \text{ pre} + C_p \text{ post-filtro})/2}$$

Per molte molecole medie e grandi e farmaci legati alle proteine la *clearance* effettiva in CRRT è maggiore di quella calcolata sulla base del SC per la presenza di un significativo adsorbimento, che è massimo nelle prime 4-6 ore di utilizzo del filtro e poi si esaurisce (3).

Il SC durante un trattamento varia a seconda delle condizioni operative del circuito e in particolare varia in modo inversamente proporzionale alla Frazione di Filtrazione ottenuta. Aumentando la FF si riduce lo “*shear rate*” a livello di membrana: si forma un maggiore strato proteico, maggiore polarizzazione per concentrazione e quindi si modificano le caratteristiche di permeabilità della membrana stessa (4).

Per migliorare le caratteristiche reologiche, i dializzatori per la CRRT devono avere fibre con un diametro elevato e non troppo lunghe per ridurre le resistenze, la formazione dello strato proteico e quindi la tendenza alla coagulazione. Infatti, come dimostra la legge di *Poiseuille*:

$$R = \frac{8 L}{\pi r^4}$$

la resistenza al flusso del sangue in un dializzatore a fibre cave è direttamente proporzionale a L: lunghezza delle fibre e inversamente a r: raggio interno delle fibre. Le membrane utilizzate devono avere uno spessore modesto per ottimizzare la *clearance* diffusiva delle piccole molecole. La superficie dei filtri è variabile da 0.3 a 2.2 m² e dipende dalle esigenze depurative e dalle metodiche utilizzate. Le principali caratteristiche operative delle metodiche CRRT sono riassunte nella Tabella I.

La CRRT nella sepsi

Lo *shock* settico è presente nel 47.5% dei casi di IRA trattati con terapia extracorporea in UTI (5). I pazienti con sepsi o *shock* settico hanno una mortalità più elevata rispetto ad altri tipi di IRA, dal 53 al 73% dei casi (6, 7). In questa condizione clinica, la CRRT si associa spesso ad un miglioramento delle condizioni emodinamiche con un aumento delle resistenze periferiche ed una migliore risposta alle amine pressorie (8) ma, secondo alcuni Autori,

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE OPERATIVE DELLE METODICHE CRRT

	SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF	HV-CVVH
Flusso ematico mL/min	50-150	100-200	100-200	100-250	200-300
Sol. di reinfusione L/die	0	12-50	0	12-50	50-100
Dialisato L/die	0	0	12-50	12-50	0
Meccanismo	Convezione	Convezione	Diffusione	Convezione + Diffusione	Convezione
K urea mL/min	1-2	8-35	8-35	8-45	35-70

senza un miglioramento del microcircolo e del consumo periferico di ossigeno (9).

L'ipercatabolismo legato alla sepsi di per sé richiede elevati volumi di Uf per mantenere un buon equilibrio metabolico in questi pazienti. Alcune evidenze cliniche mostrano che flussi tra 35 e 45 mL/kg/h si associano ad un migliore "outcome" (10). Questa osservazione è stata anche spiegata ipotizzando che linfocine e mediatori umorali siano i principali responsabili delle manifestazioni cliniche della sepsi e che la modulazione non selettiva di questi fattori solubili pro e anti-infiammatori, prodotti in eccesso nei tessuti e in parte presenti nel plasma, possa influenzare l'andamento della malattia (*peak concentration hypothesis*) (11). Con le membrane attualmente in uso la maggior parte delle linfocine (TNF α , IL-6, IL-10, IL-8, TNFR-I, TNFR-II, ecc) ha un SC tra 0 e 0.3 e quindi con i flussi normalmente utilizzati in CRRT si possono ritrovare nell'effluente solo in piccole quantità (3, 12). L'adsorbimento può essere significativo, in particolare con le membrane in poliaccrilonitrile, ma non sono state rilevate variazioni significative della loro concentrazione plasmatica (13). In assenza di IRA, la CRRT alle dosi e con le metodiche *standard* non è attualmente raccomandata come terapia della sepsi (14, 15). Tuttavia, alcune osservazioni su modelli sperimentali animali (16, 17) e alcune esperienze cliniche, peraltro non conclusive (18, 19), inducono a pensare che aumentando i flussi di ultrafiltrato (oltre a 50-60 L/die) sia possibile aumentare l'estrazione delle sostanze implicate nello *shock*. Il meccanismo suggerito non sarebbe tanto l'estrazione di mediatori immunologici, quanto un "effetto pleiotropico" del trattamento attraverso la rimozione di altri fattori cardiodepressivi e vasoattivi (15, 20).

Il flusso di Uf oltre il quale una CVVH può essere considerata ad "alti volumi", non è ancora definito con chiarezza, i valori di riferimento sono: > 35 mL/kg/h (21), oppure > 50 mL/kg/h (20).

Equilibrio emodinamico e CRRT

Una delle caratteristiche del paziente critico è l'instabilità delle condizioni emodinamiche e la precarietà della perfusione tissutale di cui l'IRA è spesso il risultato. Il con-

trollo dell'espansione dei volumi e il bilancio dei fluidi sono una delle principali indicazioni al trattamento extracorporeo nel paziente critico.

Fin dalle prime esperienze con la CAVH la necessità fu quella di disidratare il paziente senza causare significative variazioni della volemia e della pressione arteriosa, utilizzando una Uf oraria minima per non superare la capacità di "refilling" plasmatico. Questo ha comportato la necessità di aumentare i tempi di trattamento e modificare le condizioni operative per adattare di volta in volta alle mutevoli condizioni emodinamiche di questi pazienti. Con la CRRT attualmente possiamo agire sui fattori implicati nella tolleranza alla disidratazione: il volume e la rapidità dell'ultrafiltrazione, le variazioni dell'osmolarità e il bilancio degli elettroliti (sodio, potassio), il bilancio termico e probabilmente la modulazione di sostanze emodinamicamente attive. L'assenza dei problemi legati alla purezza del liquido di dialisi costituisce un ulteriore vantaggio in termini di biocompatibilità e di stabilità cardiovascolare.

Questi vantaggi teorici possono essere vanificati da una disidratazione troppo rapida o globalmente eccessiva oppure da una infusione esterna al circuito inferiore al previsto.

In CRRT il bilancio dei fluidi del trattamento si ottiene calcolando la differenza tra il volume del liquido di sostituzione utilizzato e l'effluente ottenuto. Con le attuali apparecchiature il calo peso si può impostare direttamente ed il calcolo dei volumi è effettuato automaticamente dal monitor. Ovviamente il bilancio idrico totale del paziente dovrà tenere conto di tutte le altre perdite e dell'*intake* di fluidi esterni al circuito. Nei pazienti in terapia intensiva è possibile scegliere tra diversi approcci:

- 1) Impostare uno schema di disidratazione fisso e, se è necessario il liquido di sostituzione, utilizzare una formula standard. L'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti dipenderà così dalle variazioni della velocità e composizione elettrolitica dei fluidi infusi direttamente al paziente.
- 2) Variare i parametri operativi della CRRT (Uf oraria, composizione elettrolitica del liquido di sostituzione, tipo e dose di trattamento) in base alla clinica, mantenendo fisso l'apporto di fluidi, elettroliti e nutrienti.

CRRT ed efficienza depurativa

I trattamenti continui (CRRT, dialisi peritoneale continua) sono trattamenti a bassa efficienza, ma permettono di raggiungere elevate dosi dialitiche giornaliere e settimanali con basse *clearances* istantanee (22) (Tab. II).

Inoltre, poiché i pazienti critici hanno importanti alterazioni della distribuzione dei liquidi corporei, della diffusione intercompartimentale dei soluti e della perfusione tissutale, i trattamenti continui o prolungati hanno un vantaggio teorico favorendo la graduale estrazione di soluti a differente diffusibilità da aree ipoperfuse e, poiché non si verifica il fenomeno del *rebound* post dialitico dei soluti, a parità di *clearance* risultano più efficienti in termini di estrazione di massa di quelli intermittenti brevi (24, 25).

$$Kd: \frac{\text{Massa rimossa}}{Cp}$$

Dopo alcuni di giorni di trattamento, il cui numero dipende dal peso del paziente, dalla sua generazione di urea (G) e dalla *clearance* totale (Kt), si può raggiungere un livello di azotemia in equilibrio tra G e rimozione (Kt) (Fig. 2).

$$BUN = G/Kt \quad Kt: K \text{ renale} + K \text{ extracorporea}$$

Grazie alla notevole efficienza depurativa della CRRT, anche in pazienti con generazione di urea molto elevata si può ottenere un equilibrio metabolico con basse concentrazioni di azotemia che presenta, inoltre, valori stabili senza l'andamento a dente di sega dei trattamenti intermittenti brevi che provocano una più o meno rapida discesa durante la dialisi e una successiva risalita al livello predialitico.

Effetti metabolici della CRRT

Oltre agli effetti depurativi i trattamenti continui hanno effetti metabolici collaterali la cui rilevanza clinica è proporzionale al tempo di trattamento e ai flussi di effluente ottenuti.

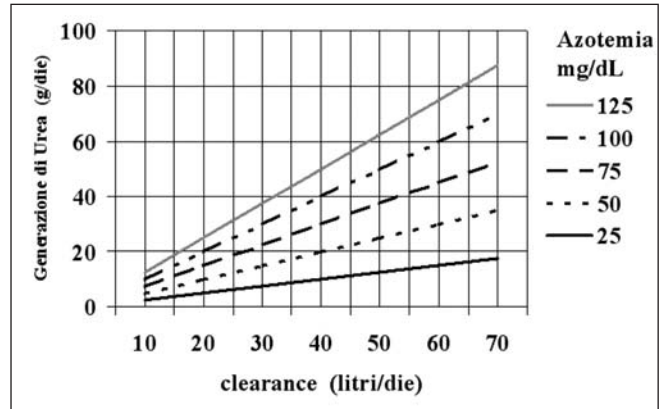


Fig. 2 - Rapporto tra generazione di Urea (G), clearance (Kt) e Azotemia.

Il circuito extracorporeo come scambiatore di energia termica

Il bilancio termico di un paziente in extracorporea è modificato costantemente dal trattamento.

In CRRT in pazienti normo o ipertermici vi è per lo più una perdita di calore che è stata calcolata tra 500 e 1500 Kcal/die, variabile con la durata del trattamento, il flusso di sostituzione, l'utilizzo del riscaldatore, la temperatura del paziente (26). Dopo alcuni giorni di CRRT con il liquido di dialisi a temperatura ambiente, si verifica una modesta ipotermia (temperatura interna < 35.5 °C) nel 50% dei pazienti, in particolare in quelli di piccola taglia e nei trattamenti con elevati flussi di sostituzione (27). L'ipotermia può contribuire a ridurre il consumo di O₂ negli stati ipermetabolici, ma potrebbe ridurre l'immunocompetenza (28).

Gli studi sulla tolleranza al trattamento dialitico hanno dimostrato già molti anni orsono che la riduzione della temperatura corporea indotta dal circuito extracorporeo produce importanti effetti emodinamici. Questi effetti sono stati studiati nello *shock* settico sia nell'animale che nell'uomo dimostrando un miglioramento della contrattilità miocardica (29), un aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa, una riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, una riduzione della "delivery" e del consumo periferico di ossigeno (9, 30).

TABELLA II - CONFRONTO TRA EQUILIBRIO METABOLICO E CLEARANCES OTTENUTE CON DIVERSE METODICHE PER SOLUTI DI PICCOLE E GRANDI DIMENSIONI (DA (23) MODIFICATA)

Molecole	Parametri	CVVH	SLED	HD giornaliera
Urea	TAC	40.3	43.4	64.6
	EKR	33.8	31.3	21.1
β2-microglobulina	TAC	9.4	40.3	24.2
	EKR	18.2	4.2	7

TAC: *Time averaged concentration* = concentrazione settimanale media
 EKR: *Equivalent renal clearance* = clearance renale equivalente

La migliore stabilità emodinamica in CRRT di questi pazienti potrebbe quindi essere in parte dovuta agli effetti dell'ipotermia.

Perdita di nutrienti

Un effetto collaterale importante dei trattamenti continui è l'aumentata sottrazione di molecole metabolicamente utili. Questo effetto è particolarmente evidente nei trattamenti a flussi elevati e in quelli che si prolungano per molti giorni.

Glucosio: Utilizzando soluzioni di sostituzione con concentrazioni di Glucosio di 100 mg/dL, se la glicemia del paziente è superiore a 100 mg/dL si avrà un bilancio negativo di glucosio variabile con la glicemia stessa.

Aminoacidi (AA): Sono liberamente filtrati (PM intorno a 140 Daltons). Con la CVVH si perdono 0.25 g di AA ogni litro di ultrafiltrato ottenuto, mentre con la CVVHDF la perdita è maggiore per la quota di *clearance* diffusiva aggiunta. In CRRT, in generale, si può considerare una perdita di 6-15 g di AA al dì (31). La *clearance* metabolica degli AA è elevatissima e la loro rimozione è correlata linearmente con la concentrazione ematica del singolo aminoacido (32), quindi le infusioni nutrizionali non ne influenzano la rimozione. La glutamina è l'AA a più alta concentrazione nel plasma e per questo è rimossa in quantità maggiore rispetto agli altri. Ciò potrebbe avere una rilevanza clinica perché la glutamina non è presente nelle formulazioni comunemente utilizzate in nutrizione artificiale (31). Per rimpiazzare le perdite di Aminoacidi è consigliabile aumentarne l'apporto di 0.2 g/kg/die. Oltre agli AA vengono eliminati anche peptidi e piccole proteine in proporzione al loro SC, alla quantità di Uf ottenuto e al tempo di trattamento. Con le membrane di utilizzo comune questa perdita è stata stimata tra 1.2 e 7.5 g/die, a cui occorre aggiungere la perdita per adsorbimento.

Micronutrienti: Le vitamine idrosolubili, in particolare la Vitamina C e la Vitamina B1 e gli antiossidanti vengono rimossi in quantità significative (33).

Alterazioni elettrolitiche

L'apporto nutrizionale, la compartimentalizzazione e le perdite di elettroliti per via renale ed extrarenale sono quanto mai variabili nei pazienti critici e quindi anche la necessità di sottrarre elettroliti con la dialisi può essere differente nello stesso paziente in diverse fasi della malattia. La maggior parte delle soluzioni utilizzate in CRRT sono prive di fosforo e con basse concentrazioni di magnesio e potassio. Nelle CRRT prolungate e ad alti flussi occorre una particolare attenzione ad aumentare l'apporto di elettroliti o a correggere le soluzioni stesse, per evitare bilanci troppo negativi di sodio, potassio, magnesio e fosforo (34). Poiché il citrato, oltre al calcio, complessa anche il magnesio è necessario un attento monitoraggio di ambedue gli elettroliti se lo si utilizza come anticoagulante.

Alterazioni Acido-base

Molte soluzioni di reinfusione utilizzano il lattato come anione organico. Il carico metabolico di acido lattico in CRRT standard può giungere a 2000 mmol/die, di poco inferiore alla generazione quotidiana in un adulto sano. In pazienti che possono avere problemi di metabolismo epatico o con iperlattatemia da ipossia tissutale o *shock*, l'aumento delle concentrazioni ematiche diventa significativo, con possibili risvolti clinici sull'equilibrio acido-base e sull'emodinamica. Il lattato viene convertito in bicarbonato con produzione di energia, che è stata calcolata pari a circa 500 Kcal per un trattamento standard (31).

Dose dialitica e sopravvivenza nei pazienti critici con IRA

Il problema cardine nel trattamento dell'IRA in UTI è la definizione di quale sia la dose dialitica adeguata alle condizioni di criticità di questi pazienti. Questo dipende innanzitutto dall'intensità depurativa necessaria per ottenere un equilibrio metabolico ottimale con un adeguato apporto nutrizionale e dall'effetto extra-metabolico della CRRT o della dialisi intermittente. Quesiti a cui attualmente non è possibile dare una risposta adeguata, anche perché non è chiaro se l'urea sia un buon *marker* di tossicità come nel paziente cronico; qualora lo fosse, rimarrebbe il problema di come misurare la dose dialitica in questi pazienti in cui non esiste una generazione stabile e un volume di distribuzione prevedibile.

Alcuni studi indicano comunque che una dose dialitica elevata si associa a una minore mortalità. Il primo è stato pubblicato nel 1996 dal gruppo di Cleveland che ha studiato 842 pazienti trattati con emodialisi intermittente o CRRT e stratificati per gravità clinica di malattia e per dose dialitica. I casi meno gravi e quelli più gravi non sono influenzati dalla dose di dialisi ed hanno una mortalità proporzionale allo *score* di gravità, mentre quelli con *score* intermedio sopravvivono di più se sono trattati con dosi dialitiche maggiori (35).

Il secondo è uno studio multicentrico prospettico, randomizzato, controllato coordinato dal gruppo di Vicenza su 425 pazienti trattati con CVVH a differenti volumi di effluente: 20, 35 e 45 mL/kg/h. I pazienti trattati con la dose minore avevano una mortalità significativamente superiore agli altri 2 gruppi, mentre tra il secondo e il terzo non vi era una mortalità statisticamente differente, suggerendo che non ci sia un vantaggio ad aumentare le dosi oltre un certo limite (35 mL/kg/h). In un sottogruppo di pazienti con sepsi si è tuttavia osservato un rapporto diretto tra sopravvivenza e volume di effluente anche oltre 35 mL/kg/h (10).

Un terzo studio su 160 pazienti trattati con emodialisi tri-settimanale (media 3.2 sedute/settimana) o giornaliera (media 6.2 sedute/settimana) ha dimostrato una migliore sopravvivenza (46% contro 28%) dei pazienti trattati con

dosi maggiori e trattamenti quotidiani (KT/V settimanale 5.8 ± 0.4 contro 3.0 ± 0.6). Questo gruppo aveva anche meno episodi ipotensivi e un più rapido recupero della funzione renale (36).

Nell'insieme, il messaggio di questi studi è quello di utilizzare dosi piuttosto elevate con scambi giornalieri vicini al volume dell'acqua totale corporea del paziente (KT/V \cong 1 o 30-35 mL/kg/h di effluente). Rimane comunque la necessità di individualizzare il trattamento in base alla gravità e al tipo di patologia (es. la sepsi) e alla fase della malattia. Con i trattamenti ad elevata efficienza e di lunga durata è sempre indispensabile considerare l'apporto di nutrienti e le eventuali rimozioni eccessive di sostanze ed elettroliti.

Conclusioni

La scelta del trattamento extracorporeo nei pazienti in UTI pone costantemente nella pratica problemi clinici, tecnici ed organizzativi. La caratteristica più importante da ricercare è la flessibilità per potersi adattare alle esigenze del paziente e gestire le difficoltà logistiche e relazionali in un'ottica di collaborazione tra le *equipes* intensivistica e nefrologica.

Riassunto

Le terapie sostitutive renali continue (CRRT) comprendono attualmente numerose metodiche adattabili a condizioni cliniche anche molto differenti e di estrema criticità. Le apparecchiature in commercio sono sempre più "friendly" e di semplice utilizzo pratico anche per il personale non dedicato alla dialisi, ma per una adeguata prescrizione del trattamento il nefrologo deve acquisire competenze specifiche che vanno oltre a quelle del trattamento dialitico dei pazienti cronici. La conoscenza e l'esperienza delle potenzialità tecniche della CRRT permette una prescrizione personalizzata della disidratazione e della dose di trattamento. Le *clearances* di molecole a diverso peso molecolare, possono essere modulate combinando diffusione e convezione e variando i flussi. La CRRT influenza il metabolismo anche sottraendo calore e sostanze nutrizionali e modificando l'equilibrio elettrolitico ed acido-base. Nei pazienti settici le metodiche CRRT standard non trovano indicazioni specifiche in assenza di IRA. Per influenzare l'evoluzione della sepsi si stanno sperimentando altre tecniche extracorporee come l'emofiltrazione ad alti volumi o la plasmafiltrazione (CPFA). Le caratteristiche di flessibilità della CRRT sono utili non solo per adattare il trattamento alle condizioni cliniche del paziente, ma anche per poter effettuare trattamenti al letto del malato in diverse condizioni logistiche.

Glossario

SCUF: Slow Continuous Ultrafiltration
Ultrafiltrazione lenta continua

CVVH: Continuous Venovenous Hemofiltration
Emofiltrazione venovenosa continua

CVVHD: Continuous Venovenous Hemodialysis
Emodialisi venovenosa continua

CVVHDF: Continuous Venovenous Hemodiafiltration
Emodiafiltrazione venovenosa continua

HV-CVVH: High Volume Continuous Venovenous Hemofiltration
Emofiltrazione venovenosa continua ad alti volumi

HV-HF: High Volume Hemofiltration
Emofiltrazione ad alti volumi

SLED: Sustained Low Efficiency Dialysis
Dialisi lenta a bassa efficienza

Qpw: Flusso di acqua plasmatica al filtro
Cp: concentrazione plasmatica
Uf: ultrafiltrato
Cuf: concentrazione di un soluto (liberamente diffusibile) nell'ultrafiltrato
Ceff: concentrazione di un soluto nell'effluente
Qb: flusso ematico
Quf: flusso dell'ultrafiltrato
Qeff: flusso effluente
Qinf: flusso reinfusione
Kd: clearance dialitica
SC: sieving coefficient
FF: frazione di filtrazione
Htc: ematocrito.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Giorgio Canepari
S.C. Nefrologia e Dialisi
A.S.O. S. Croce e Carle
Via Carle, 25 - Confreria
12100 Cuneo
e-mail: canepari.g@ospedale.cuneo.it

Bibliografia

- David S, Ferrari ME, Cambi V. Emofiltrazione. In: Trattato italiano di dialisi, a cura di Cambi V, Milano, Wichtig Editore, 2003, 4.3: 260-1.
- Troyanov S, Cardinal J, Geadah D, et al. Solute clearances during continuous venovenous haemofiltration at various ultrafiltration flow rates using Multiflo-100 and HF1000 filters. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 961-6.
- De Vriese AS, Colardyn F, Philippe J, Vanholder R, De Sutter J, Lameire N. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846-53.
- Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 6): S3-9.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
- Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022-30.
- Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
- Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Béraud JJ. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF α and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol* 2002; 15: 150-7.
- John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent hemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 320-7.
- 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; 356: 26-30.
- Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792-801.
- Bouman C, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine Filtration and Adsorption during Pre- and Postdilution Hemofiltration in Four Different Membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261-8.
- Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-7.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
- Bellomo R, Honoré P, Matson J, Ronco C, Winchester J. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 450-8.
- Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, van Leengoed L, van Osta M. High-volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *J Crit Care* 1992; 7: 67-75.
- Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR. The Effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16: 1429-37.
- Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 978-86.
- Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, et al. Effects of early high volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
- Honoré PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications, and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1077-82.
- Kellum J, Mehta RL, Angus DC, et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy: The ADQI Workgroup. *Kidney Int* 2002; 62: 1855-63.
- Gotch F. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 6): S10-4.
- Liao Z, Hardy PA, Poh CK, et al. Kinetic comparison of different acute dialysis therapies. *Artif Organs* 2003; 27: 802-7.
- Haraldsson B, Johnsson E. Consequences of more physiological flow distribution models on the Kt/V concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 6): S15-9.
- Clark WR, Leypold JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF. Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 601-9.
- Manns M, Maurer E, Evering HG. Thermal energy balance during continuous venovenous hemofiltration. *Blood Purif* 1998; 16: 100-18.
- Yagi N, Leblanc M, Sakai K, Wright EJ, Paganini EP. Cooling Effect of Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1023-30.
- Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 876-80.
- Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 961-5.
- Rokita R, Matejovic M, Krouzecky A, Opatrny Jr K, Ruzicka J, Novak I. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen an energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 623-30.
- Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 72): S56-91.
- Frankenfield DC, Badellino MM, Reynold N, Wiles CE, Siegel JH, Goodarzi S. Aminoacid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration. *JPEN* 1999; 17: 551-61.
- Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace elements and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220-3.
- Klein CJ, Moser-Veillon PB, Schwetzer A, et al. Magnesium, calcium, zinc and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy. *JPEN* 2002; 26: 77-93.
- Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (suppl 3): S81-9.
- Schiffel H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.