

Linee Guida sulla Dialisi. Il trattamento sostitutivo della Insufficienza Renale Acuta nel paziente critico

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano

Coordinatore: S. Di Filippo

Estensori: B. Memoli, M. Cioffi

Revisori: S. Di Filippo, A. Caglioti, G. Mazza, G. Fuiano

Dialysis Guidelines. Replacement therapy for Acute Renal Failure in critically ill patients

Acute renal failure (ARF) in patients admitted to the intensive care unit (ICU) is mostly caused by ischemic or toxic injury, with a higher incidence in the latest years due to the growing number of interventions in cardiac and vascular surgery and to the general enhancement of reanimation techniques, which allow a better outcome among ICU patients.

In critically ill patients, the ARF incidence reported in the literature ranges between 1 and 25%. Among ICU patients with ARF the mortality is between 40 and 65%, much more than in patients without this complication. Higher mortality rates, longer hospitalisation times and higher therapy costs demand from us an early diagnosis and treatment of ARF.

Due to the lack of controlled and randomized proofs, recommended criteria for starting renal replacement therapy (RRT) in critical ARF patients might overlap with those for ESRD therapy. Moreover, randomised and controlled trials, confirming the actual efficacy of early onset of RRT on the mortality rate, are not yet available. As for stable ESRD patients, a direct relationship between dialytic doses and mortality and morbidity has been established for ARF patients. For ARF patients, as well as for ESRD patients, a minimum Kt/V of 1.2 three times a week should be ensured, although higher doses for critical ARF patients may achieve better results.

The choice between intermittent (IRRT) and continuous renal replacement therapy (CRRT) in these patients is still a controversial issue. In spite of the fact that most studies report a better outcome in patients treated with CRRT, a recent meta-analysis failed to demonstrate any difference on the relative risk (RR) of mortality and on the rate of renal recovery between patients treated with either IRRT or CRRT. Furthermore, the use of peritoneal dialysis for the treatment of ARF patients in ICU has not been dismissed yet; so far this is indeed considered to be the technique of choice in some specific clinical situations.

The intrinsic urgency of dialysis in ARF patients entails the use of temporary central venous catheters. The internal right jugular vein is usually preferred for these catheters because of the easier insertion and the lower risk of stenosis and thrombosis. The anticoagulant procedure should be chosen on the basis of patient characteristics, treatment typology and the likelihood of effectively monitoring its action. The choice of buffers in the dialysate, mostly lactate or bicarbonate, should depend on patient characteristics; so far, however, controlled but not randomized studies do not show any significant difference in the correction of metabolic acidosis between lactate and bicarbonate. (G Ital Nefrol 2004; 21 (suppl 28): S1-10)

Introduzione

Si definisce come Insufficienza Renale Acuta (IRA) una rapida riduzione del filtrato glomerulare (GFR) usualmente associata ad iperazotemia con contrazione della diuresi (oliguria o, raramente, anuria). Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (ICU), l'IRA è soprattutto causata da danni ischemici o tossici del rene (1) con una maggiore incidenza negli ultimi anni dovuta al crescente numero di interventi di cardiocirurgia e chirurgia vascolare e al miglioramento delle tecniche di rianimazione che permettono un'aumentata sopravvivenza del paziente critico in ICU.

L'IRA in ICU si manifesta frequentemente in corso di sindrome multi-organo (MOF), ed è spesso associata ad eventi infettivi settici. L'incidenza descritta in letteratura di IRA nella popolazione di pazienti in ICU varia tra l'1 ed il 25%. Questa differenza significativa nelle percentuali riportate è spiegabile con la mancanza di una definizione univoca di IRA che faciliti la comparazione delle stime di incidenza tra studi diversi (2).

Recentemente l'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) Consensus Conference (4) ha elaborato un sistema basato sulle variazioni di GFR e diuresi (RIFLE system) per classificare i pazienti con IRA in tre gruppi, a

seconda della gravità clinica:

- Risk (creat $\times 1.5$ o GFR $>25\%$; diuresi <5 mL/kg/h per 6h)
- Injury (creat $\times 2.0$ o GFR $>50\%$; diuresi <5 mL/kg/h per 12h)
- Failure (creat $\times 3.0$ o GFR $>75\%$; diuresi <3 mL/kg/h per 24h o anuria per 12h)
a cui sono state aggiunte due ulteriori categorie di esito:
 - Loss (perdita completa della funzione renale >4 sett.)
 - ESRD (4).

Così come per l'incidenza, anche la stima della mortalità per IRA in ICU è influenzata dalla variabilità dei protocolli di studio, dalla definizione utilizzata di IRA, dalla popolazione arruolata, e infine dalla misura di mortalità utilizzata (ospedaliera, in ICU, a 28 giorni etc), tuttavia dai dati presenti in letteratura emerge che i pazienti in ICU che sviluppano IRA hanno un grado di mortalità elevato, compreso tra il 40 e il 65% (5, 6), e comunque più elevato rispetto ai pazienti che non la sviluppano (2, 3).

L'elevata mortalità, i lunghi tempi di ospedalizzazione e di permanenza in ICU, gli alti costi del trattamento dell'IRA in ICU impongono, quando possibile, una diagnosi e un trattamento tempestivo.

Indicazioni e criteri per l'inizio della terapia sostitutiva nel paziente critico con IRA

Per l'assenza di evidenze controllate e randomizzate sull'argomento, i criteri proposti per l'inizio della terapia sostitutiva (RRT) nel paziente critico con IRA sono per lo più sovrapponibili a quelli per il trattamento dell'ESRD e modulati sul parere di esperti con l'obiettivo principale e ragionevole di preservare l'omeostasi (7-9):

- 1 - Oliguria (diuresi <200 mL/12h)
- 2 - Anuria/oliguria estrema (diuresi <50 mL/12h)
- 3 - Iperpotassemia (>6.5 mEq/L)
- 4 - Iperazotemia (BUN >100 mg/dL)
- 5 - Grave acidosi (pH <7.1)
- 6 - Edema d'organo (specialmente polmoni) clinicamente significativo
- 7 - Sospetto interessamento uremico di organo (pericardite, encefalopatia, neuropatia/miopatia)
- 8 - Severa e progressiva disnatriemia (>160 o <115 mEq/L)
- 9 - Ipertermia ($>39.5^\circ\text{C}$)
- 10 - Coagulopatie con indicazione alla somministrazione intensiva di emoderivati in pazienti con o a rischio di edema polmonare o ARDS.

La presenza di uno dei criteri elencati è sufficiente a iniziare la RRT nel paziente critico. Due la rendono urgente e obbligatoria. Alterazioni combinate ne suggeriscono

l'inizio anche se i limiti menzionati non sono stati superati (7).

Indicazioni non renali alla RRT in ICU

Insufficienza Cardiaca Cronica (CHF)

La rimozione di fluidi in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di grado avanzato con modesta o nessuna risposta al trattamento diuretico ad alte dosi e ai vasodilatatori può essere ottenuta con l'ultrafiltrazione semplice. La metodica riduce il precarico e migliora le capacità funzionali cardiache rispetto agli effetti ottenuti con l'aumento di dose dei diuretici (10).

Sindrome da Distress Respiratorio dell'Adulto (ARDS)

Con la rimozione attraverso emofiltrazione dell'eccesso di acqua polmonare extravascolare (EVLW) in pazienti con edema polmonare cardiogenico e con ARDS, è stata osservata una riduzione della frazione di shunt (11) (passaggio di sangue non saturato di ossigeno nel grande circolo). Inoltre l'ipotermia indotta dalla terapia extracorporea riduce la produzione di CO_2 , che combinata con l'effetto alcalinizzante del bicarbonato nel liquido di reinfusione facilita l'ipercapnia permissiva (12), ossia l'ipoventilazione controllata al fine di evitare il barotrauma da ventilatore artificiale. L'utilizzo di emofiltrazione nella ARDS sembra inoltre migliorare, attraverso la rimozione di mediatori dell'infiammazione, la sopravvivenza (13, 14).

Sepsi/SIRS

L'ipotesi che le tecniche su base convettiva rimuovano i mediatori dell'infiammazione (citochine, prodotti di attivazione del complemento, metaboliti dell'acido arachidonico, etc) ha fatto sì che la sepsi e la risposta infiammatoria sistemica siano tra le più suggestive e utilizzate indicazioni non-renali al trattamento dialitico per il paziente in ICU (15, 16). Ad eccezione infatti della endotossina e della forma attiva trimerica del tumor necrosis factor (TNF), che hanno un peso molecolare più alto, gli altri mediatori conosciuti non eccedono il cut-off di ± 30.000 . Da delle membrane ad alto flusso (17, 18). Tale limite tuttavia si riduce *in vivo* per il progressivo depositarsi di uno strato proteico sul lato-sangue della membrana.

Via di eliminazione alternativa dei mediatori della infiammazione è l'adsorbimento su membrana, che è semiselettivo e dipende dalle caratteristiche della membrana e del mediatore stesso. Affinché la rimozione sia quantitativamente significativa, occorre utilizzare membrane ad alta capacità adsorbitiva e di grande superficie: questi dia-

lizzatori vanno sostituiti frequentemente a causa della loro rapida saturazione (19-25). L'adsorbimento sembra essere il meccanismo predominante di eliminazione, come suggerito dalle limitate quantità di mediatori reperibili nel filtrato dopo contrazione del volume extracellulare indotta dall'emofiltrazione.

Il trasporto convettivo aumenta l'adsorbimento determinando maggiore esposizione alle strutture interne della membrana e aumentando così la superficie disponibile (26). Un incremento dell'adsorbimento è determinato da un più elevato flusso ematico e un più alto *rate* di filtrazione (27). Diversi *trial* clinici controllati e randomizzati, tuttavia, non hanno mostrato un effetto significativo dell'emofiltrazione sui livelli plasmatici di citochine, probabilmente per l'irrelevanza della clearance extracorporea rispetto all'elevata produzione endogena. In tali *trial*, includenti un ristretto numero di pazienti, il confronto tra emofiltrazione e trattamenti non extracorporei in pazienti con sindromi infiammatorie sistemiche non rileva effetti sulla sopravvivenza, mostrando tuttavia un trend favorevole in chi è sottoposto a emofiltrazione (14, 28-31).

I limiti evidenziati da questi studi non permettono di stabilire un effetto benefico dell'emofiltrazione sulla sopravvivenza di pazienti con sindromi infiammatorie o sepsi.

Bypass Cardio-Polmonare (CPB)

La comparazione tra ultrafiltrazione semplice e ultrafiltrazione seguita da emofiltrazione a bilancio zero in bambini sottoposti ad intervento chirurgico per la correzione di difetti cardiaci congeniti e sottoposti a bypass cardiopolmonare ipotermico ha mostrato, nel secondo gruppo di pazienti, miglioramenti dei parametri della coagulazione, degli scambi gassosi polmonari, attenuazione della risposta infiammatoria tipica del CPB con minore incremento della temperatura corporea e della conta leucocitaria, riduzione dei livelli plasmatici dei prodotti di attivazione del complemento e di altri mediatori della infiammazione (32).

Overdose da farmaci dializzabili e tossine (funghi?)

La RRT può essere utilizzata con successo in caso di intossicazione da farmaci idrosolubili. Farmaci come il litio, i metaboliti della procainamide e gli aminoglicosidi sono efficacemente rimossi dal circolo ematico con ogni tipo di RRT (33, 34).

Quando iniziare la RRT in ICU

L'assenza di univocità di parametri di valutazione cui far riferimento per iniziare la RRT comporta una grande

varietà di dati nella pratica clinica. Un unico studio retrospettivo non randomizzato ha individuato nel valore di BUN rilevato all'inizio della terapia sostitutiva un parametro (discutibile) di 'avvio' di intervento. In questo studio i pazienti che hanno iniziato la RRT ad un valore medio di BUN di 42.6 mg/dL presentavano una sopravvivenza del 39% rispetto al 20% di pazienti che iniziavano la RRT con un valore medio di BUN di 94.5 mg/dL (35).

Non esistono *trial* controllati randomizzati che dimostrino gli effetti dell'inizio del trattamento in base al BUN sulla sopravvivenza, per cui al momento dovrebbero essere applicati gli stessi criteri utilizzati per i pazienti in ESRD (edema polmonare, iperpotassemia etc). È ragionevole tuttavia, data la severità delle possibili conseguenze delle complicazioni dell'insufficienza renale nei pazienti critici, iniziare precocemente la RRT, ancor prima che queste si presentino (4).

La dose dialitica nella IRA in ICU

È ormai universalmente accettato che il trattamento sostitutivo migliori la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza renale, sia acuta che cronica. Nella pratica clinica corrente i livelli sierici di urea e creatinina sono utilizzati come indicatori della gravità dell'insufficienza renale (36, 37), interpretandone l'entità della variazione più che il valore assoluto (38, 39). Benché non esista vero consenso sul metodo, come misura della dose di RRT è utilizzata la clearance dell'urea o la sua clearance frazionata normalizzata per il volume di distribuzione (Kt/V) (40). La misura del Kt/V è largamente applicata nella terapia sostitutiva dei pazienti in ESRD, ma la sua applicazione nei pazienti affetti da IRA non è stata rigorosamente validata. I pazienti critici con IRA, in particolare, sono frequentemente catabolici e hanno grandi variazioni nel volume dei fluidi corporei, e queste ed altre variabili devono essere tenute in conto quando si utilizza il Kt/V per la stima della dose prescritta e/o ottenuta di dialisi (4). È possibile utilizzare la clearance non frazionata dell'urea come misura della dose dialitica. Nelle tecniche a prevalente modalità convettiva la clearance di un soluto (Kc) è uguale a:

$$Kc = Qf \times S$$

dove Qf = rate di ultrafiltrazione
 S = coefficiente di sieving

nel caso dell'urea $S = 1$ per cui $Kc = Qf \times 1$

si ha che $Kc = Qf$

Si può assumere che in questo caso la dose dialitica è uguale al *rate* di ultrafiltrazione.

In metodiche in cui vi è prevalenza di fenomeni diffusivi e il dialisato fluisce in *single pass*, la clearance (Kb) di un soluto non presente nel dialisato (urea) è uguale a:

$$K_b = Q_{bi} \times [(C_{bi}-C_{bo})/C_{bi}] + Q_f \times (C_{bo}/C_{bi})$$

dove C_{bi} = concentrazione del soluto nel sangue all'ingresso nel filtro

C_{bo} = concentrazione del soluto nel sangue all'uscita dal filtro

Q_f = rate di ultrafiltrazione

semplificabile ove il rate di ultrafiltrazione sia trascurabile ($Q_f=0$) in

$$K_b = Q_b \times (C_{bi}-C_{bo})/C_{bi} \quad (41).$$

L'uso del K_t/V è comunque considerato nella pratica clinica appropriato e utile, sia in IRRT che in CRRT, per comparare le diverse metodiche terapeutiche e frequenze di trattamento (42). Per i pazienti stabili in ESRD è stata dimostrata una relazione diretta tra dose dialitica ed esiti di mortalità e morbilità (43). Evidenze recenti dimostrano una simile relazione anche per i pazienti con IRA (44, 45). Per l'IRA come per la ESRD dovrebbe dunque essere assicurato un K_t/V minimo di 1.2 tre volte alla settimana (4), tuttavia dosi più alte nel paziente critico con IRA possono dare risultati migliori (44).

La scelta del trattamento sostitutivo nella IRA in ICU

Studi epidemiologici recenti (46, 47) e una *survey* su 2000 nefrologi americani (48) evidenziano che la scelta del tipo di RRT è estremamente variabile. La terapia sostitutiva renale continua (CRRT) è largamente utilizzata in Europa e Australia, mentre negli Stati Uniti viene trattato in ICU solo il 25% dei pazienti con IRA. La scelta tra IRRT e CRRT appare dettata, oltre che dalle convinzioni di nefrologi e intensivisti e dalla severità della malattia del paziente, anche dalle caratteristiche organizzative della struttura, che vanno dal tipo di ICU ai costi di trattamento. Una recentissima meta-analisi (6) ha determinato il rischio relativo (RR) di mortalità e di recupero della funzione renale nei pazienti trattati con emodialisi intermittente (IHD) rispetto a quelli trattati con CRRT. Identificati sei *trial* controllati randomizzati rispondenti alle caratteristiche di inclusione (49-54) (tre in forma di abstract (50, 51, 53), uno di tesi di laurea (52) lo studio conclude che la CRRT non migliora rispetto alla IHD la sopravvivenza o il recupero funzionale renale in pazienti critici con IRA non selezionati.

Dunque la scarsità di studi e comunque la mancanza di univocità e/o di forza di quelli esistenti lascia ancora al clinico la scelta del trattamento.

Va tuttavia precisato che in alcuni dei *trial* controllati randomizzati presi in considerazione nella meta-analisi è consistente la differenza di severità della malattia basale dei pazienti assegnati alla CRRT rispetto a quelli in IHD. Inoltre emerge da studi non randomizzati che, nonostante la mancanza di evidenze, vi è una maggiore tendenza ad assegnare i pazienti più critici alle terapie continue.

In effetti la maggiore e più evidente differenza clinica tra IRRT e CRRT è negli effetti emodinamici sui pazienti critici. La IRRT, attraverso la rapida sottrazione di fluidi e soluti determina frequentemente ipotensione (55) che nei pazienti emodinamicamente instabili può causare un aggravamento del danno ischemico renale e ritardare il recupero della funzionalità renale (56). Gli episodi ipotensivi, d'altro canto, sono infrequenti in CRRT (57).

L'utilizzo durante dialisi convenzionale di membrane a base cellulosa poco biocompatibili determina l'attivazione di diversi mediatori dell'infiammazione con vasocostrizione renale e attivazione di neutrofili, e secondo alcuni studi può ritardare il recupero della funzionalità renale (58, 59). D'altra parte una recente meta-analisi, pur dimostrando un significativo vantaggio per la sopravvivenza fornito dalle membrane sintetiche rispetto alle cellulose, non dimostra lo stesso vantaggio per il recupero della funzionalità renale. I risultati dello studio inoltre suggeriscono che gli svantaggi di sopravvivenza sono limitati alle membrane di cellulosa non modificata (cuprophane®) (60).

A differenza delle metodiche dialitiche convenzionali, nella CRRT vengono utilizzate esclusivamente membrane ad alto flusso non cellulose e biocompatibili.

Studi comparativi retrospettivi dimostrano un più rapido e adeguato controllo dei livelli di azotemia in CRRT (57, 61), mentre comparazioni teoriche indicano che per raggiungere un K_t/V settimanale equiparabile a quello raggiunto dalla CRRT ad una ultrafiltrazione di 1L/h, la IRRT dovrebbe essere quotidiana. Inoltre, poiché in CRRT è facilmente raggiunta una clearance dell'urea di circa 2L/h, si calcola che per ottenere la stessa efficienza occorrerebbe una applicazione di IRRT di circa 6-8 ore ogni giorno della settimana (62).

Il peggiore controllo della azotemia in IRRT implica una terapia nutrizionale obbligatoriamente condizionata (intake proteico ristretto a 0.5 g/kg/die con bilancio azotato fortemente negativo) (63) mentre in CRRT i livelli di azotemia restano accettabili anche con un introito proteico elevato (>2 g/kg/die con bilancio azotato vicino allo zero) (64).

La CRRT corregge meglio gli squilibri idroelettrolitici ed acido-base nei pazienti particolarmente critici (65).

Nei pazienti con danni cerebrali acuti che richiedono terapia sostitutiva renale, la IRRT può aggravare il danno

compromettendo la pressione di perfusione cerebrale sia riducendo la perfusione stessa, sia aggravando l'edema cerebrale. In confronto la CRRT migliora la stabilità cardiovascolare e intracranica (66).

Studi recenti (66, 67) hanno messo a confronto la IHD convenzionale praticata a giorni alterni con la IHD quotidiana, evidenziando a favore di quest'ultima minore mortalità (rispettivamente 28% contro 46%), tempi di recupero della funzione renale (rispettivamente 9 ± 6 gg contro vs 16 ± 2 gg), miglior controllo dell'uremia e minore frequenza di episodi ipotensivi ottenuti (67).

La IHD è dunque ancora un'ottima modalità di trattamento dell'IRA in ICU, purché adattata alle esigenze di stabilità emodinamica e di recupero "soft" della omeostasi dei pazienti critici (68). Questo scopo può essere raggiunto con ritmi quotidiani piuttosto che intermittenti (66, 67), incremento della durata (SLEDD - Slow Extended Daily Dialysis) a 6-8 ore (69), utilizzo del *modeling* del sodio nel dialisato e del *rate* di ultrafiltrazione (70), mantenimento del paziente in moderata ipotermia (71) e impiego di membrane biocompatibili (68).

Merita infine una menzione la dialisi peritoneale nel trattamento dell'IRA. Questa tecnica presenta indubbiamente alcuni vantaggi: è ben conosciuta, biocompatibile, logisticamente semplice, a basso costo, senza necessità di personale altamente addestrato. Permette una dialisi più graduale e tollerabile per 24 ore (72). Sebbene il perfezionamento delle tecniche extracorporee di CRRT, molto più efficaci e rapide nella rimozione delle piccole molecole, ne abbia ridimensionato le indicazioni in corso di IRA, la PD è considerata ancora oggi la tecnica di prima scelta in alcune particolari situazioni, quali:

1) nei bambini di piccola taglia e nei neonati in cui è difficile creare accessi vascolari e a causa del ridotto volume di sangue, mantenere la circolazione extracorporea senza causare instabilità cardiovascolare (73, 74);

2) nei pazienti con malattie vascolari avanzate o nei grandi ustionati (72, 75), in cui gli accessi vascolari sono problematici, mentre può risultare molto più semplice l'inserzione in addome di un catetere peritoneale in silastic;

3) nei pazienti con ridotta riserva cardiaca (per patologie coronariche, infarto acuto del miocardio e shock cardiogenico) e accidenti cerebrovascolari. In questi casi la patologia di base può essere acutamente aggravata dall'extracorporea (76-78);

4) nei pazienti con emorragie in atto a causa di coagulopatie, trombocitopenia secondaria a somministrazione di eparina, interventi chirurgici (in particolare per chirurgia cranica o spinale) (79, 80).

Esistono tuttavia anche situazioni cliniche nelle quali è preferibile evitare la PD, quali:

1) l'addome da trauma o postoperatorio, in cui è impossibile il posizionamento di un catetere peritoneale (72);

2) difetti diaframmatici, come le fistole pleuro-peritoneali (81) (nelle quali il dialisato può riempire lo spazio pleurico e impedire la ventilazione polmonare);

3) la fase di svezzamento dal ventilatore artificiale (in cui il ridotto volume polmonare risentirebbe negativamente della riduzione delle escursioni diaframmatiche causata carico addominale di dialisato (82);

4) condizioni di grave ipercatabolismo con produzione endogena di urea maggiore di 0.4 g/kg/giorno;

5) iperpotassiemia grave, in cui è necessario il trattamento dialitico extracorporeo che assicura una rimozione più rapida ed efficiente delle piccole molecole (83, 84).

Gli accessi vascolari per RRT in ICU

L'intrinseca urgenza di dialisi nell'IRA implica l'utilizzo di cateteri venosi centrali di tipo temporaneo, tradizionalmente inseriti in giugulare interna, succlavia o femorale. I pazienti critici ricoverati in ICU spesso hanno già un catetere di Swan-Ganz. L'utilizzo della giugulare interna e della succlavia di sinistra, per l'adesione frequente del catetere alle pareti della vena cava superiore, specie se più breve di 15 cm, può fornire un flusso ematico inadeguato alla IRRT, mentre il basso flusso richiesto dalla CRRT rende ininfluenza questo problema. L'utilizzo della succlavia aumenta il rischio di stenosi, trombosi e pneumotorace, mentre quello della femorale è a rischio di trombosi e infezioni.

Tenuto conto di ciò, è preferibile inserire il catetere per emodialisi in giugulare interna destra, per la facilità di inserzione, il minor rischio di stenosi e trombosi (85).

Il trattamento anticoagulante per RRT in ICU

Molti pazienti con IRA hanno severe coagulopatie che non rendono necessario il trattamento anticoagulante durante la terapia sostitutiva dialitica (86). La IRRT ha, per la sua tipologia, minore necessità di sostanze anticoagulanti rispetto alla CRRT, dove è continua la ricerca dell'equilibrio tra *coagulabilità* di filtro e circuito e rischio emorragico del paziente (87). Nella CRRT tuttavia l'utilizzo della prediluizione (fluido di rimpiazzo infuso nel sangue prima del suo ingresso nel dializzatore/emofiltro) e un controllo del volume di ultrafiltrazione di tipo spontaneo (non controllato da pompe), può rendere durevoli circuiti con infusione di sostanze anticoagulanti quanto circuiti in cui tali sostanze non sono utilizzate (88).

L'eparina non frazionata è la sostanza più comunemente usata in IRRT come in CRRT, sia per la facilità di monitoraggio d'azione attraverso il tempo di coagulazione attivata (ACT) post-filtro e l'APTT sistemico (89), che per la semplicità di controllo con protamina in caso di eccessiva azio-

ne anticoagulante. Tuttavia, una continua esposizione all'eparina può determinare talvolta una grave trombocitopenia dovuta allo sviluppo di complessi IgG₄-eparina, che legano e attivano le piastrine (Heparin-Induced Thrombocytopenia - HIT), determinando coagulazione di filtro e circuiti e trombosi arteriose e/o venose (90, 91). Il riscontro di HIT obbliga a sospensione dell'eparina non frazionata e ad utilizzo di eparina a basso peso molecolare (LMWH) o di eparinoidi sintetici (eparano, dermatan solfato, condroitin solfato), che comunque hanno un certo rischio di cross-reazione. Il monitoraggio dell'attività anticoagulante della LMWH è effettuato attraverso la misurazione periodica dell'attività del fattore della coagulazione Xa, inibita dalla sostanza in questione. Questo dosaggio, tuttavia, non è agevole (92). Nel caso sia impossibile utilizzare la LMWH ed eparinoidi sintetici per il persistere della HIT, possono essere utilizzati inibitori diretti della trombina (irudina, argatroban); l'unico rimedio per far fronte ad eventuali emorragie da queste sostanze è la somministrazione di plasma fresco congelato (93). Ulteriori alternative sono la prostaciclina e altri prostanoidi vasodilatatori, per i quali non sono disponibili test clinici o di laboratorio che possano monitorizzarne con precisione l'effetto anticoagulante (4).

Una tecnica alternativa è l'eparinizzazione regionale ottenuta attraverso l'infusione di eparina non frazionata nella linea arteriosa e di protamina nella linea venosa del circuito: in tal modo si ottiene un effetto anticoagulante solo nel dializzatore/emofiltro. Questa strategia è oggi utilizzata raramente a causa della differente emivita delle due sostanze, che favorisce l'accumulo di protamina (4).

La terapia anticoagulante regionale con citrato è frequentemente utilizzata nella CRRT (94). La soluzione di citrato è infusa nella linea arteriosa. La velocità di infusione generalmente impiegata va da 3.5 a 4.3 mmol/L (68). La rimozione dialitica del citrato avviene dopo che esso viene complessato dal calcio ematico. In caso di utilizzo di dialisato privo di calcio, si avrà eccesso di citrato libero con esaltata attività anticoagulante. Ciò è preferibile nelle terapie continue, mentre, nella IRRT è preferibile una migliore modulazione dell'attività anticoagulante mediante l'impiego di dialisato con calcio. Se il flusso di dialisato è basso (CVVHD) o assente (CVVH) o il dialisato è privo di calcio, si possono avere ipocalcemia ed alcalosi metabolica (95). Il monitoraggio dell'attività anticoagulante del citrato

è ottenuta attraverso misurazione della ACT post-filtro e del calcio ionizzato (96).

La scelta della tecnica di anticoagulazione dovrebbe essere determinata, oltre che dalle caratteristiche del paziente e alla tipologia di trattamento sostitutivo, anche dalla possibilità di monitorarne efficacemente l'azione, di ridurre al minimo gli effetti collaterali e dalla specifica esperienza dello staff medico e infermieristico.

Il dialisato e liquidi di sostituzione per RRT in ICU

Usualmente i fluidi di rimpiazzo e/o il dialisato nei trattamenti sostitutivi dell'IRA, avendo come obiettivo il raggiungimento dell'omeostasi, contengono elettroliti in concentrazione fisiologica (97) (tranne che nei gravi squilibri idro-elettrolitici, dove le concentrazioni necessarie possono essere differenti (98) e una sostanza tampone. È preferibile, inoltre, che in tali soluzioni sia presente anche glucosio, purché in concentrazioni fisiologiche (99-102). In alcune situazioni cliniche, in CRRT, è previsto l'uso di fluidi contenenti fosfato (103, 104).

La correzione dell'acidosi metabolica è assicurata dall'impiego di sostanze tampone, per lo più ioni lattato o bicarbonato, in concentrazione sovra-fisiologica per compensare le perdite extracorporee e quelle legate al processo stesso di buffering. Studi controllati non randomizzati non mostrano differenze significative nella correzione dell'acidosi metabolica tra le due sostanze (105-107), a meno che non coesistano acidosi lattica o insufficienza epatica: in tal caso l'impiego del lattato può peggiorare l'acidosi (108-110) ed è quindi preferibile l'uso del bicarbonato. Nelle terapie sostitutive in cui è utilizzata strategia anticoagulante regionale con citrato, metabolizzato in bicarbonato, potrebbe non essere necessario l'uso di altro tampone, tuttavia non esistono dati sufficienti per confermare questa possibilità. È necessario che i liquidi di reinfusione siano sterili, ma non è accertata la necessità che lo sia anche il dialisato. Non è infatti stata dimostrata l'esistenza di back-filtration o di back-diffusion di sostanze inducenti la produzione di citochine in CRRT (111, 112); certamente vi è back-filtration di dialisato nella high-flux dialysis.

Bibliografia

1. Nissenson AR. Acute Renal Failure: Definition and pathogenesis. *Kidney Int* 1998; 53 (suppl 66): S7-10.
2. Vincent JL. Incidence of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 1-6.
3. De Mendonça, A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute Renal Failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by

the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915-21.

4. Reports from First and Second ADQI Consensus Conference (www.ADQI.net), 2002.
5. Van Bommel EF, Leunissen KM, Weimar W. Continuous renal replacement therapy for critically ill patients: an update. *J Intensive Care Med* 1994; 9: 265-80.
6. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit: a systematic review of the impact

- of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-85.
7. Bellomo R, Ronco C. Indication and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int* 1998; 53 (suppl 66): S106-9.
 8. Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 2000; 4: 339-45.
 9. Burchardi H. Renal replacement therapy (RRT) in the ICU: criteria for initiating RRT. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 171-80.
 10. Agostino P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency. *Am J Med* 1994; 96: 191-9.
 11. Laggner AN, Druml W, Lenz K, Schneeweiss B, Grimm G. Influence of ultrafiltration/hemofiltration on extravascular lung water. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 65-70.
 12. Moonka R, Gentilello L. Hypothermia induced by continuous arteriovenous hemofiltration as a treatment for adult respiratory distress syndrome: a case report. *J Trauma* 1996; 40: 1026-8.
 13. Schetz MRC. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 1998; 53 (suppl 66): S129-32.
 14. Cosentino F, Pagani E, Lockrem J, Stoler J, Wiedemann H. Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 94-7.
 15. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Tumor necrosis factor clearances during veno-venous hemofiltration in the critically ill. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991; 37: M322-3.
 16. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 522-6.
 17. Goldfarb S, Golper TA. Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 228-32.
 18. Van Bommel EFH, Hesse CJ, Jutte NHPM, Zietse R, Bruining HA, Weimar W. Cytokine kinetics (TNF- α , IL-1 β , IL-6) during continuous hemofiltration: a laboratory and clinical study. *Contrib Nephrol* 1995; 116: 62-75.
 19. Lonneman G, Linnenweber S, Burg M, Koch K. Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes? *Kidney Int* 1998; 53 (suppl 66): S43-6.
 20. Ronco C, Tetta C, Lupi A, et al. Removal of platelet activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1995; 23: 99-107.
 21. Pascual M, Schifferli JA. Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43: 903-11.
 22. Gasche Y, Pascual M, Suter PM, Favre H, Chevrolet JC, Schifferli JA. Complement depletion during haemofiltration with polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 117-9.
 23. Rockel A, Hertel J, Perschel WT, et al. Polyacrylonitrile complement activation attenuated by simultaneous ultrafiltration and adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 251-3.
 24. Jorstad S, Smeby LC, Balstad T, Wideroe TE. Generation and removal of anaphylatoxins during hemofiltration with five different membranes. *Blood Purif* 1988; 6: 325-35.
 25. Kandus A, Ponikvar R, Drinovec J, Kladnik S, Ivanovich P. Anaphylatoxins C3a and C5a adsorption on acrylonitrile membrane of hollow fiber and plate dialyzer: an *in vivo* study. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 176-80.
 26. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palewsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1995-2000.
 27. De Vriese AS, Colardyn F, Philippé R, Van Holder R, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846-53.
 28. Riegel W, Ziegenfuss T, Rose S, Bauer M, Marzi I. Influence of veno-venous hemofiltration on post-traumatic inflammation and hemodynamics. *Contrib Nephrol* 1995; 116: 56-61.
 29. Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF plasma concentration. *Intensive Care Med* 1997; 23: 878-44.
 30. Sanchez-Izquierdo JA, Perez-Vela JL, Lozano-Quintana MJ, et al. Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 483-8.
 31. Braun N, Rosenfeld S, Giolai M, et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration on IL-6, TNF- α , C3a, and TCC in patients with SIRS/septic shock using two different membranes. *Contrib Nephrol* 1995; 116: 89-98.
 32. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 965-76.
 33. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, Love J, Boyce N. The treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous haemodiafiltration. *Crit Care Med* 1991; 19: 836-7.
 34. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horizons* 1995; 3: 748-59.
 35. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805-13.
 36. The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23 (suppl 13): S1-123.
 37. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
 38. Paganini EP, Haistenberg WK, Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis. The introduction of a new model. *Clin Nephrol* 1996; 44: 206-11.
 39. Liaño F. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
 40. Gotch FA. Kinetic modeling in hemodialysis. In: *Clinical Dialysis* 1989; (2nd ed): 118-46.
 41. Ronco C, Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. In: *Critical Care Nephrology*, Kluwer 1998; 1213-23.
 42. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whiter goest Kt/V? *Kidney Int* 2000; 58 (suppl 76): S3-18.
 43. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (suppl 2): S15-66.
 44. 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.
 45. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. 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.
 46. Liaño F. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
 47. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 191-6.
 48. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Nephrol* 1999; 19: 377-82.
 49. Mehta RL, Mc Donald BR, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous vs intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154-63.
 50. Uehlinger DE, Jakob SM, Eichelberger M, et al. A randomized, controlled single center study for the comparison of con-

- tinuous renal replacement therapy with intermittent hemodialysis in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12: 278A, 2001 (abstract).
51. Simpson HK, Allison ME: Dialysis and acute renal failure: can mortality be improved? *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 946A (abstract).
 52. Kierdorf H. Einflub der kontinuierlichen Hamofiltration auf Proteinkatabolismus, Mediatorsubstanzen und Prognosc des akuten Nierenversagens. Medical Faculty, Technical University, Aachen, Germany, 1994.
 53. Sandy D, Moreno L, Lee J, Paganini EP. A randomized stratified, dose equivalent comparison of continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) vs intermittent hemodialysis (IHD) support in ICU acute renal failure patients (IRA). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2225A (abstract).
 54. John S, Griesbach D, Baumgartel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 320-7.
 55. Zucchelli P, Santoro A. Dialysis induced hypotension. A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif* 1993; 11: 85-98.
 56. Conger JD. Does hemodialysis delay recovery from IRA. *Semin Dial* 1990; 3: 146-8.
 57. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N. Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAJO J* 1992; 38: M654-7.
 58. Schiff H, Lang SM, Koenig A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 1994; 344: 570-2.
 59. Hakim R, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331: 1338-42.
 60. Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1819-23.
 61. Bellomo R, Ronco C. Acute renal failure in the intensive care unit: adequacy of dialysis and the case for continuous therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 424-8.
 62. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1413-20.
 63. Bouffard Y, Viale JP, Annat G, Delafosse B, Guillaume G, Motin J. Energy expenditure in the acute renal failure patient mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 1987; 13: 401-4.
 64. Bellomo R, Seacombe J, Daskalakis M, et al. A prospective comparative study of moderate versus high protein intake for critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1997; 19: 11-120.
 65. Macias WL, Clark WR. Acid-base balance in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 1996; 9: 133-9.
 66. Schiff H, Lang SM, Kraus A, Held E. Dose of intermittent hemodialysis and outcome of acute renal failure: a prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 291 (abstract).
 67. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
 68. Dhondt A, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Selected practical aspects of intermittent hemodialysis in acute renal failure patients. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 222-35.
 69. Clark W, Mueller B, Kraus M, Macias W. Extracorporeal therapy requirements for patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 404-12.
 70. Paganini E, Sandy D, Moreno L, Kozlowsky L, Sakai K. The effect of sodium and ultrafiltration modeling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 8): S32-6.
 71. Van Der Sande F, Gladziwa U, Koorman J, Böker G, Leunissen K. Energy transfer is the single most important factor for the difference in vascular response between isolated ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1512-7.
 72. Daelmans R, Lauwers LF, Lins RL. Peritoneal dialysis for acute renal failure. *Int Care Med* 1990; 16: 281-2.
 73. Nolph KD, Sorkin M. Peritoneal dialysis in acute renal failure. In: Brenner BM, Lazarus MJ ed. *Acute Renal Failure*. Philadelphia: Saunders WB 1983; 689-710.
 74. Zaramella P, Andreetta B, Zanon GF, et al. Continuous peritoneal dialysis in newborns. *Perit Dial Int* 1994; 14: 22-5.
 75. Pomeranz A, Reichenberg Y, Schurr D, Drukker A. Acute renal failure in a burn patient: the advantages of continuous peritoneal dialysis. *Burns, including thermal injury* 1985; 11: 367-70.
 76. Nolph KD. Chronic peritoneal dialysis in a patient with diabetes mellitus and heart disease. *Kidney Int* 1979; 698-708.
 77. Malach M. Peritoneal dialysis for intractable heart failure in acute myocardial infarction. *Am J Cardiology* 1972; 29: 61-3.
 78. Erbe RW, Green JA, Weller JM. Peritoneal dialysis during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1967; 22: 131-5.
 79. Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995; 89: 519-27.
 80. Sipkins JH, Kjellstrand CM. Severe head trauma and acute renal failure. *Nephron* 1981; 28: 36-41.
 81. Rudnick MR, Coyle JF, Beck LH, McCurdy DK. Acute massive hydrothorax complicating peritoneal dialysis, report of 2 cases and a review of literature. *Clin Nephrol* 1979; 12: 38-44.
 82. Twardowsky ZJ, Prowant BF, Nolph KD. High volume, low frequency continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1983; 23: 64-71.
 83. Brown ST, Ahearn DJ, Nolph KD. Potassium removal with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1979; 4: 67-9.
 84. Cameron JS, Ogg C, Trounce JR, McCurdy DK. Peritoneal dialysis in hypercatabolic acute renal failure. *Lancet* 1967; 1: 1188-91.
 85. Cimochowsky G, Worley E, Rutherford W, Sartain J, Blondin J, Harter H. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990; 54: 154-61.
 86. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 806-12.
 87. Van Wetering J, Westendorp R, Van Der Hoeven J, Feuth J, Chang P. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-50.
 88. Favre H, Martin PY, Stoermann C. Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Semin Dial* 1996; 9: 112-8.
 89. Ward DM. The approach to anticoagulation in patients treated with extracorporeal therapy in the ICU. *Adv Renal Replacement Ther* 1997; 4: 160-73.
 90. Harenberg J, Wang L, Hoffmann U, Huhle G, Feuring M. Improved laboratory confirmation of heparin-induced thrombocytopenia tipe II. Time course of antibodies and combination of antigen and biologic assays. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 432-8.
 91. Baglin TP. Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Pathol* 2001; 54: 272-4.
 92. van Der Heijden JF, Prins MH, Buller HR. Low-molecular-weight-heparins: are they interchangeable? *Haemostasis* 2000; 30 (suppl S2): S148-57.
 93. Fischer KG, van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56 (suppl 72): S46-50.
 94. Kutsogiannis DJ, Mayers I, Chin WD, Gibney RT. Regional citrate anticoagulations in continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 802-11.
 95. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD Jr. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venove-

- nous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: e8.
96. Abramson S, Niles JL. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 701-7.
97. Sigler MH, Longnecker RE, Folkert VW. Continuous arteriovenous hemofiltration. A report of six months' experience. *Ann Intern Med* 1984; 100: 358-67.
98. Barton IK, Hilton PJ. Veno-venous haemofiltration in the intensive care unit. *Clin Intens Care* 1993; 4: 16-22.
99. Bonnardeaux A, Pichette V, Ouimet D, Geadah D, Habel F, Cardinal J. Solute clearance with high dialysate flow rates and glucose absorption from the dialysate in continuous arteriovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 31-8.
100. Bellomo R, Colman PG, Caudwell J, Boyce N. Acute continuous hemofiltration with dialysis: effect on insulin concentrations and glycemic control in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1672-6.
101. Monaghan R, Watters JM, Clancey SM, Moulton SB, Rabin EZ. Uptake of glucose during continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1993; 21: 1159-63.
102. Frankenfield DC, Reynolds HN, Badellino MM, Wiles CE. Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition. *Intens Care Med* 1995; 21: 1016-22.
103. Bellomo R, Ernest D, Love J, Parkin G, Bouce N. Continuous arteriovenous haemodiafiltration: optimal therapy for acute renal failure in an intensive care setting? *Aust NZ J Med* 1990; 20: 237-42.
104. Pataca MI, Ramesh BR, Parmer A, Rifkin I, Ware RJ, Parsons V. Continuous arteriovenous haemodialysis in severe combined renal and respiratory failure. *Blood Purif* 1992; 10: 262-8.
105. Kierdorf H, Leue C, Heintz B, Rienl J, Melzer H, Sieberth HG. Continuous venovenous hemofiltration in IRA: is a bicarbonate or lactate-buffered solution better? *Contrib Nephrol* 1995; 116: 38-47.
106. Morgera S, Heering P, Szentandras T, et al. Comparison of a lactate versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1997; 19: 155-64.
107. Thomas AN, Guy JM, Kishen R, Geraghty IF, Bowles BJ, Vadgama P. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1212-7.
108. Reynolds HN, Belzberg H, Connelly J. Hyperlactatemia in patients undergoing continuous arteriovenous hemofiltration with dialysis. *Crit Care Med* 1990; 18: 582 (letter).
109. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Paradoxical increase in arterial hydrogen ion concentration in patient with epatorenal failure given lactate-based fluids. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 342-6.
110. Davenport A, Aulton K, Payne RB, Will EJ. Hyperlactatemia and increasing metabolic acidosis in hepatorenal failure treated by hemofiltration. *Ren Fail* 1990; 12: 99-101.
111. Golper TA, Leone M. Backtransport of dialysate solutes during *in vitro* continuous arteriovenous hemodialysis. *Blood Purif* 1989; 7: 223-9.
112. Ronco C. Backfiltration in clinical dialysis: nature of the phenomenon, mechanism and possible solutions. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 11-21.
113. Bellomo R, Baldwin I, Cole L, Ronco C. Preliminary experience with high volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int* 1998; 53 (suppl 66): S182-5.
114. Tetta C, Bellomo R, Brendolan A, et al. Use of adsorptive mechanism in continuous renal replacement therapies in the critically ill. *Kidney Int* 1999; 56 (suppl 72): S15-9.
115. Brendolan A, Irone M, Digno A, et al. Coupled plasma filtration-adsorption technique (CPAT) in sepsis-associated acute renal failure (SA-IRA): hemodynamic effects (abstr). *J Am Soc Nephrol* 1998; 127A.

Appendice: nomenclatura delle tecniche di CRRT

A-V/V-V SCUF (Slow Continuous Ultrafiltration)

È utilizzato un filtro con membrana altamente permeabile. L'ultrafiltrato prodotto non è rimpiazzato e corrisponde alla perdita di peso del paziente. Metodica utilizzata per il controllo dei fluidi negli stati di sovraccarico per un tempo che va da 6 a 24 ore.

In A-V: $Q_b = 50-100$ mL/min; $Q_f = 2-6$ mL/min

In V-V: $Q_b = 50-200$ mL/min; $Q_f = 2-8$ mL/min

CAVH - CVVH (Continuous Hemofiltration)

È utilizzato un filtro con membrana altamente permeabile (emofiltro). L'ultrafiltrato prodotto è rimpiazzato completamente o in parte per ottenere il controllo dei fluidi. La clearance dei soluti è ottenuta per sola convezione, ed è sovrapponibile alla ultrafiltrazione. Il tempo di applicazione giunge fino a diverse settimane.

In A-V: $Q_b = 50-100$ mL/min; $Q_f = 10-15$ mL/min

In V-V: $Q_b = 50-200$ mL/min; $Q_f = 10-30$ mL/min

CAVHD - CVVHD (Continuous Hemodialysis)

È utilizzato un filtro con membrana a bassa permeabilità con un flusso di dialisato in controcorrente. L'ultrafiltrato prodotto non è rimpiazzato e corrisponde alla perdita di peso del paziente. La clearance dei soluti è ottenuta per prevalente diffusione con efficienza limitata alle piccole molecole. Il tempo di applicazione giunge fino a diversi giorni.

In A-V: $Q_b = 50-100$ mL/min; $Q_f = 1-3$ mL/min; $Q_d = 10-20$ mL/min

In V-V: $Q_b = 50-200$ mL/min; $Q_f = 1-5$ mL/min; $Q_d = 15-30$ mL/min

CAVHDF - CVVHDF (Continuous Hemodiafiltration)

È utilizzato un filtro con membrana ad alta permeabilità con un flusso di dialisato in controcorrente. L'ultrafiltrato prodotto è in eccesso rispetto alla perdita di peso desiderata per cui è necessario l'utilizzo di liquidi di rimpiazzo. La clearance dei soluti è ottenuta sia per convezione che per diffusione con efficienza estesa anche alle molecole più grandi. Il tempo di applicazione giunge fino a diversi giorni.

In A-V: $Q_b = 50-100$ mL/min; $Q_f = 10-15$ mL/min; $Q_d = 10-20$ mL/min

In V-V: $Q_b = 50-250$ mL/min; $Q_f = 10-30$ mL/min; $Q_d = 15-50$ mL/min

CHFD (Continuous High Flux Dialysis)

È utilizzato un filtro con membrana ad alta permeabilità con un flusso di dialisato in controcorrente. Il controllo dell'ultrafiltrazione è praticato in maniera da determinare uno speciale profilo pressorio nel filtro: nella sua parte prossimale si ha una grande ultrafiltrazione e conseguentemente un flusso convettivo, mentre nella parte distale attraverso un processo di backfiltration di dialisato fresco vengono rimpiazzati i fluidi persi in eccesso rispetto alla perdita di peso desiderata. La clearance dei soluti è ottenuta in un processo combinato e ottimizzato di convezione e diffusione. Il tempo di applicazione giunge fino a diversi giorni.

$Q_b = 50-200$ mL/min; $Q_f = 1-5$ mL/min; $Q_d = 50-200$ mL/min

HVH (High Volume Hemofiltration)

Del tutto simile alla CVVH ma con $Q_f = 50$ mL/min per

24 h/24. È utilizzata per i suoi effetti benefici sull'emodinamici dei pazienti critici, in cui è dimostrata riduzione significativa del bisogno di farmaci vasopressori (113).

CPFA (Continuous Plasma Filtration coupled with Adsorption)

Il sangue circola attraverso un plasmafiltro, e il plasmafiltrato ottenuto è spinto in una cartuccia contenente sostanze adsorbenti (resina o carbone) per la selettiva rimozione di citochine. Il plasma rigenerato è reinfuso nel circuito principale con ricostituzione del sangue che può essere eventualmente dializzato. Non vi è bisogno di liquido di rimpiazzo. Con questa metodica è stata dimostrata la riduzione del bisogno di farmaci vasopressori in pazienti in stadi precoci di sepsi (114, 115).