

COME L'ESPERIENZA DEL  
RIANIMATORE PUÒ INTEGRARSI  
CON QUELLA DEL CARDIOLOGO,  
DEL CARDIOCHIRURGO,  
DEL NEFROLOGO NELLA GESTIONE  
DEL PAZIENTE IN FASE CRITICA

MILANO, Atahotel Executive  
Sala Topazio

28-29 Novembre 2011

RESPONSABILE

Emanuele Catena  
Cardioanestesia - Rianimazione A. O. Ospedale Manzoni, Lecco

PRESIDENTE ONORARIO

Antonio Pezzano

PRESIDENTI

Cesare Fiorentini  
Ettore Vitali

DIRETTORI

Antonio Mantero  
Giuseppe Tarelli



# I TRATTAMENTI SOSTITUTIVI RENALI CONTINUI (CVVH, CVVHDF)

*Dr.ssa Patrizia Caravetta*  
U.O.C. Anestesia Rianimazione  
Dip.to Cardioscienze  
Ospedale San Camillo- Roma

AZIENDA OSPEDALIERA  
**SAN CAMILLO FORLANINI**  
*Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione*

# Campi di applicazione delle CRRT

## Pazienti Critici

Terapia int.  
Trapianti

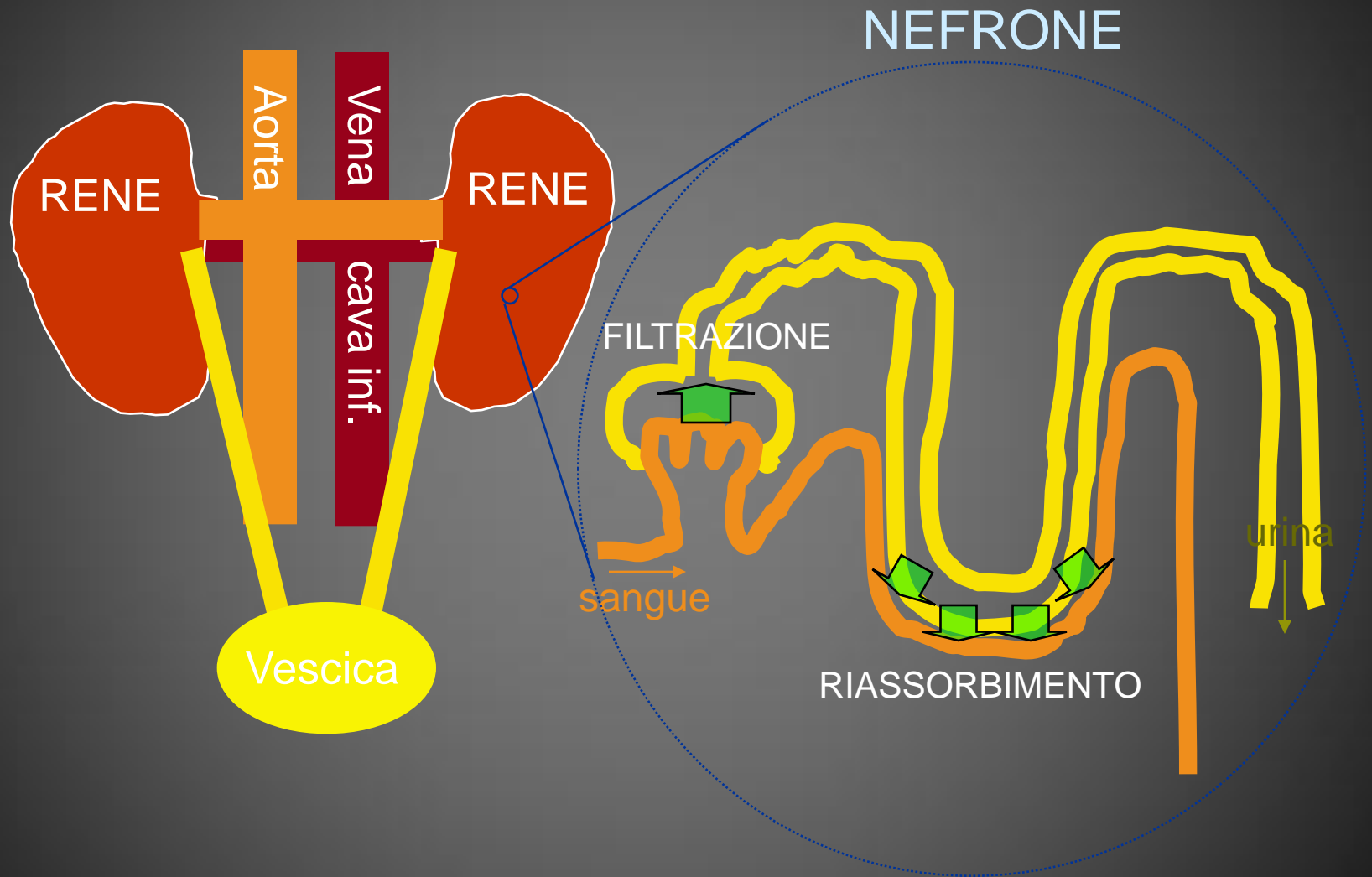
Unità coronarica  
Cardiochirurgia

- *Insufficienza renale acuta (ARF) con instabilità emodinamica*
- *ARF con edema cerebrale*
- *ARF acuta con ipercatabolismo*
- *Sepsi e sindromi infiammatorie*
- *Sindromi respiratorie*
- *Acidosi lattiche*
- *Scompenso cardiaco refrattario*
- *By-pass cardio-polmonare (C.E.C)*

- **le terapie continue sono state proposte nel 1977 da Peter Kramer per l'Insufficienza Renale Acuta**
- **hanno avuto applicazione clinica all'inizio degli anni '80**
- **sulla base di un principio**

**LA MAGGIORE FISIOLAGICITA'**

# Fisiologia renale



## MAGGIORE FISIOLÓGICITÀ

migliore **stabilità emodinamica**,  
più adeguata simulazione della funzione renale:  
**la rimozione lenta e continua di fluidi** meglio  
riproduce l'output urinario.

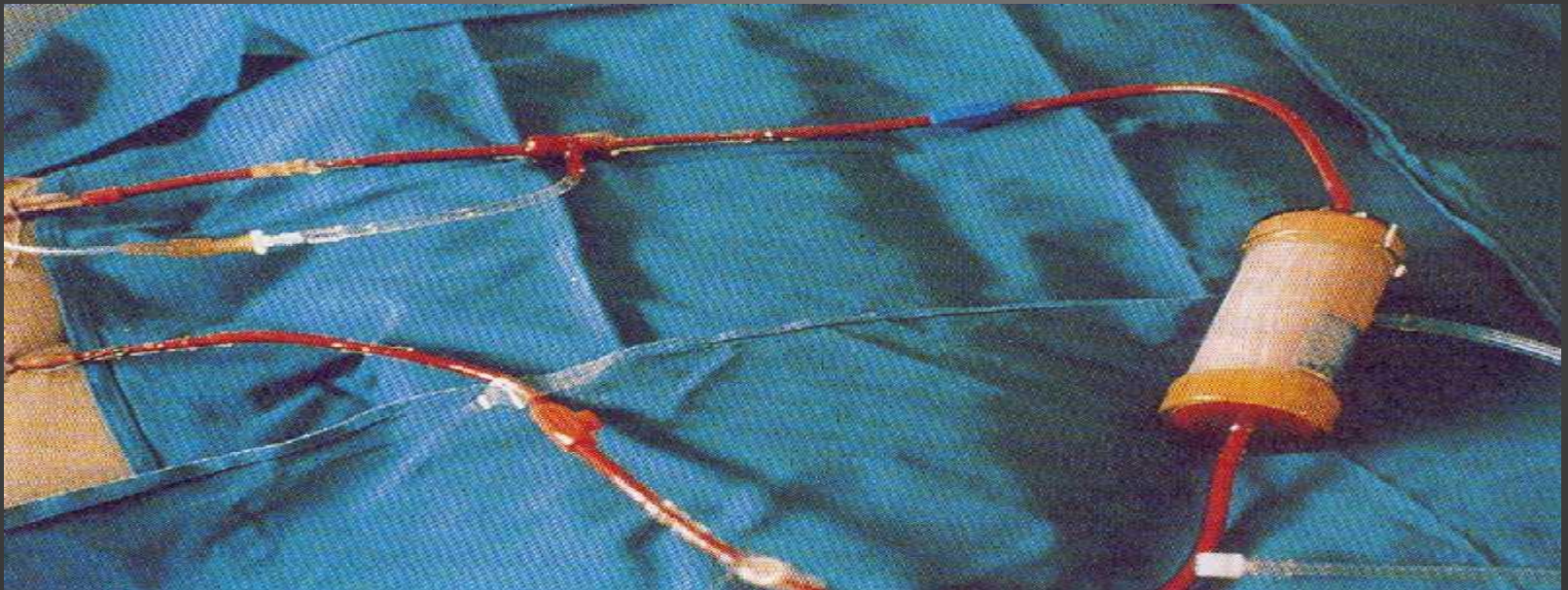
### *Evoluzione dei circuiti:*

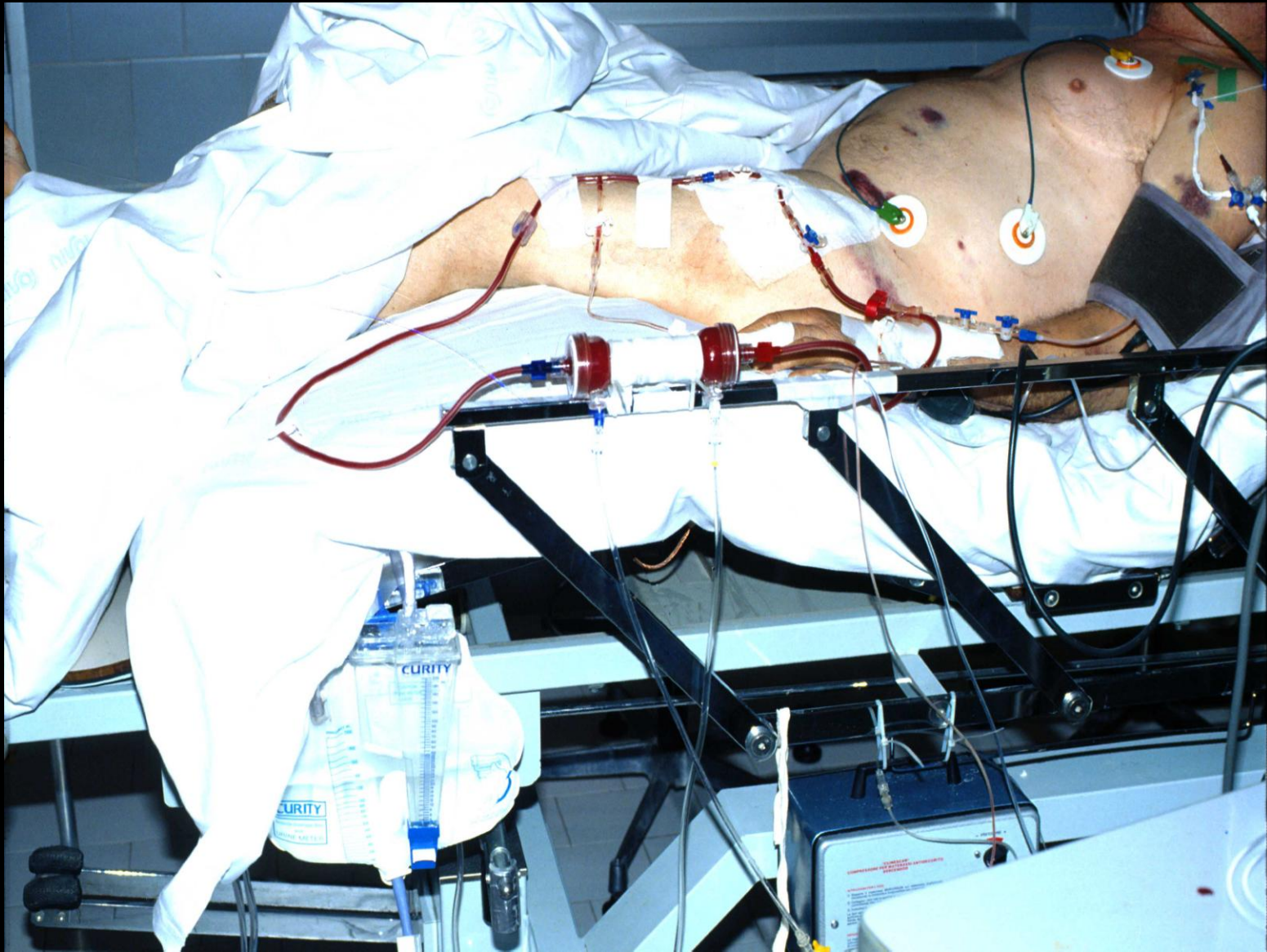
**CAVH:** filtro ad alta permeabilità

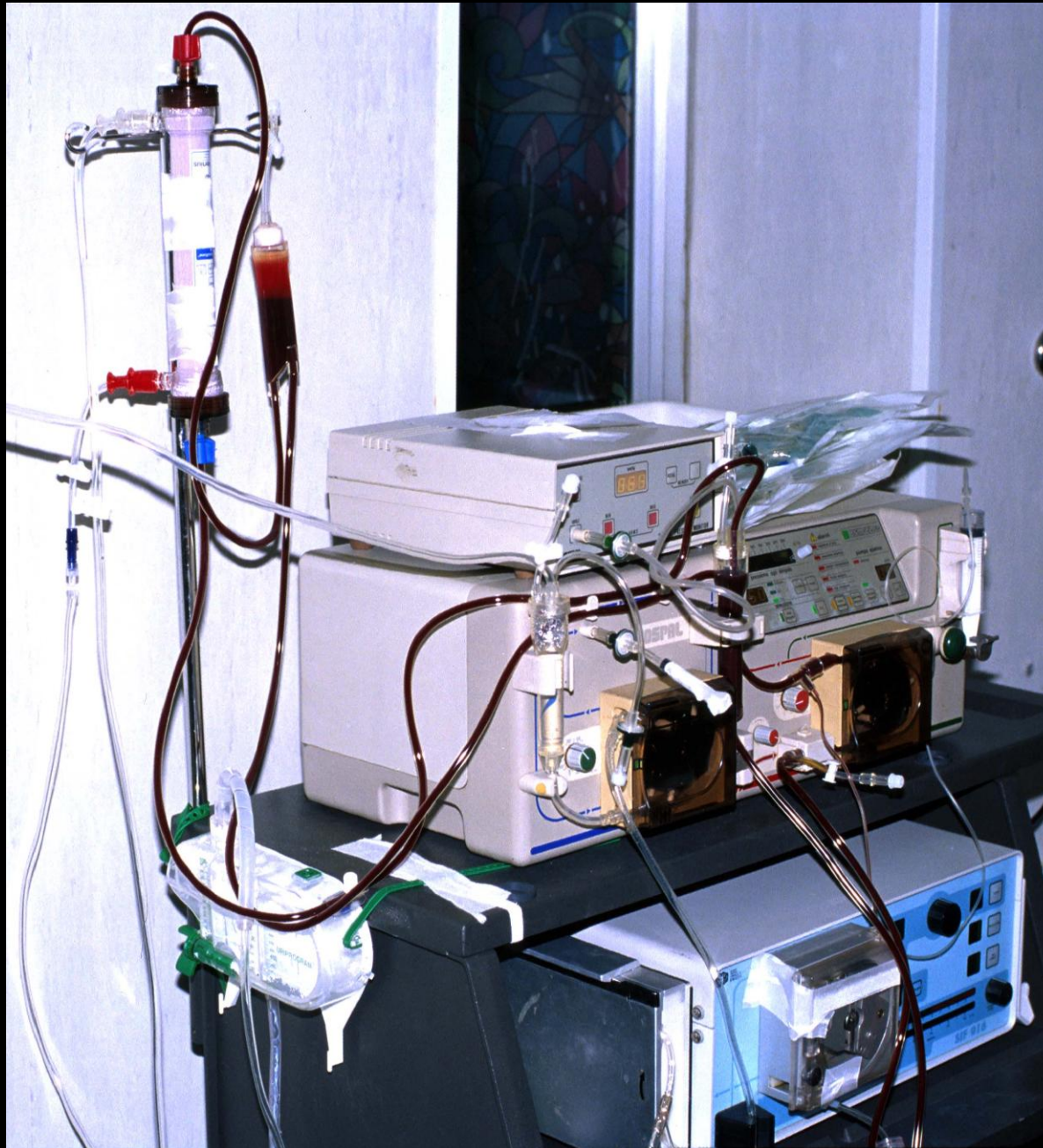
**CAVHD:** liquido di dialisi in contro-corrente

**CVVH, CVVHD:** impiego di pompe per regolare il flusso  
sangue

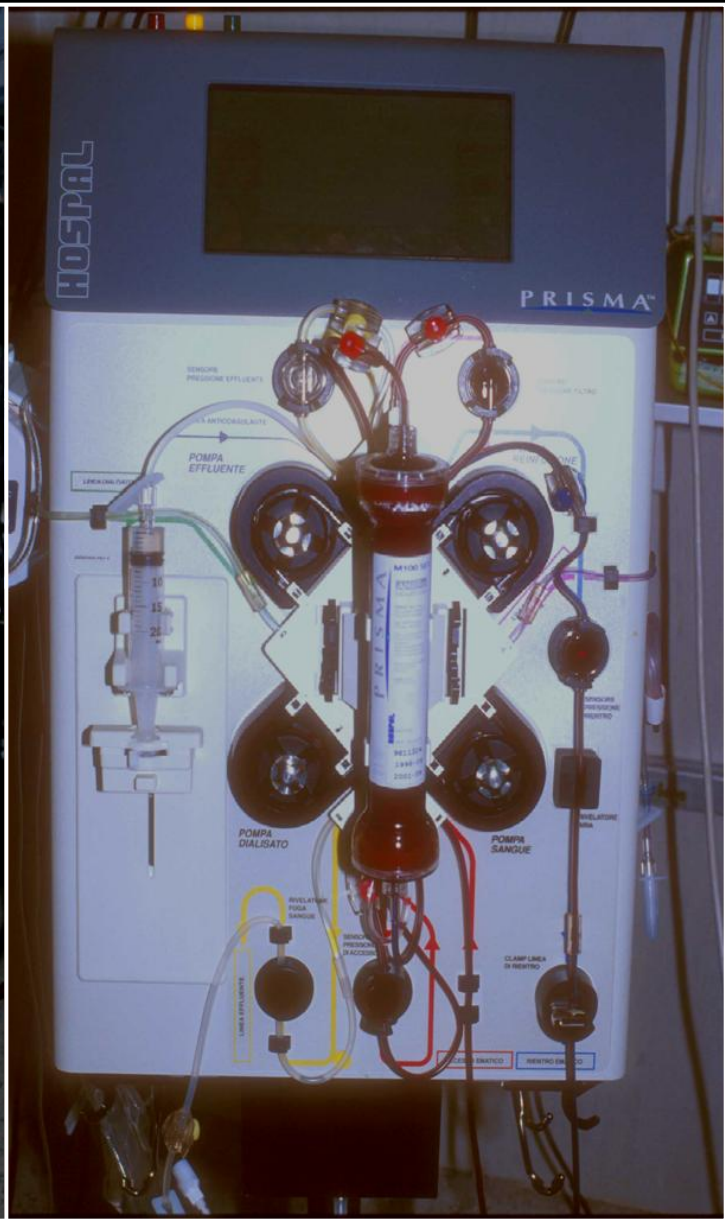
# Continuous arterio-venous hemofiltration













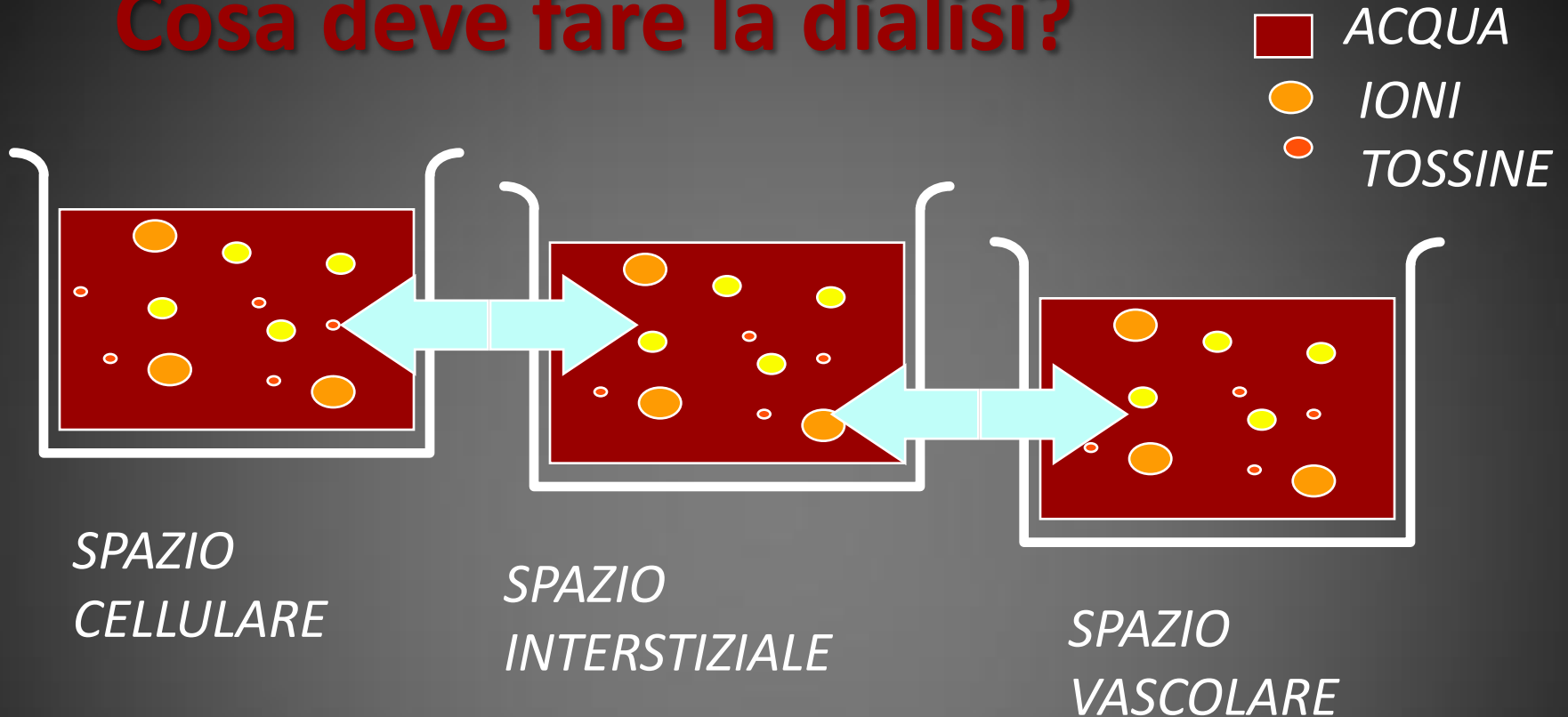
# DIALISI

*Procedimento fisico attraverso il quale vengono eliminate dal sangue l'acqua e le sostanze tossiche accumulate a causa dell'insufficienza renale*

*Consente:*

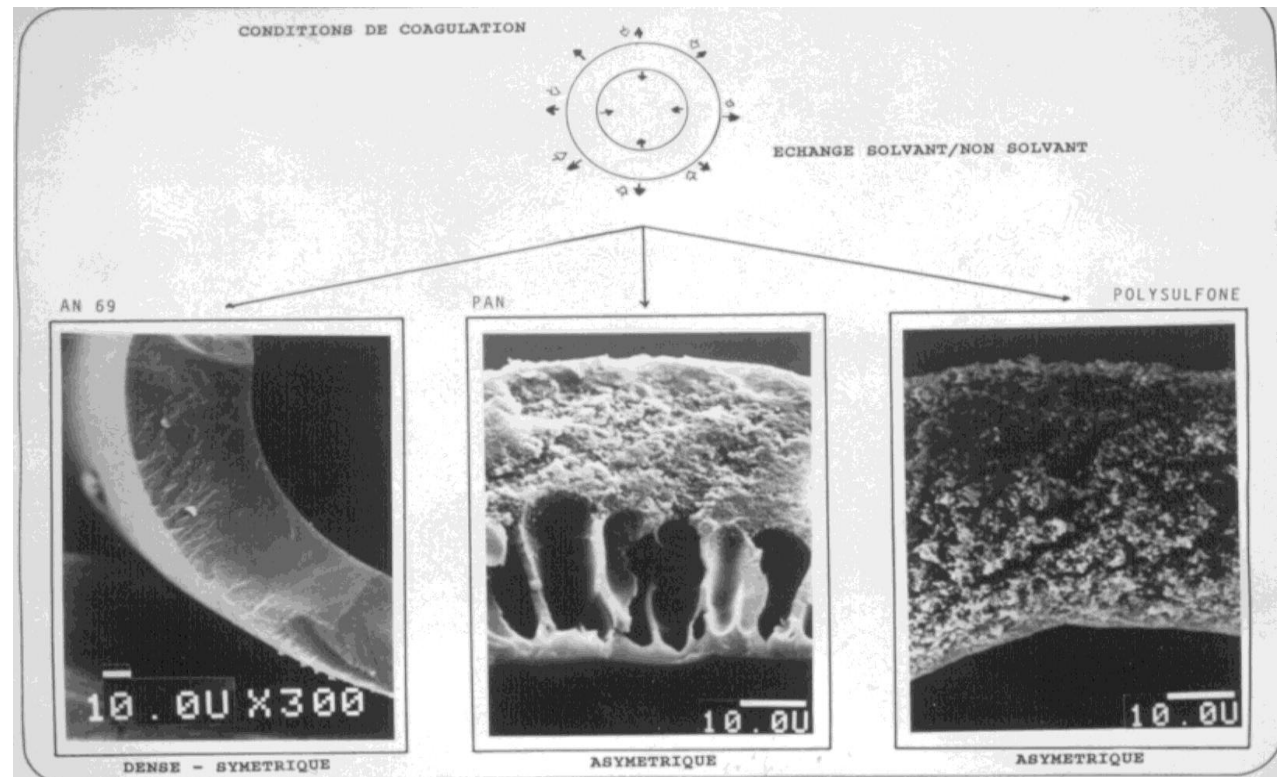
- *rimozione dell'acqua*
- *eliminazione delle tossine*
- *riequilibrio degli elettroliti e dei tamponi ematici*

# Cosa deve fare la dialisi?



- *Depurare*
- *Ristabilire l'equilibrio idroelettrolitico*
- *Correggere l'equilibrio acido-base*

**QUESTE FUNZIONI** sono ottenute mediante uno *scambio discontinuo di soluti e acqua attraverso una membrana semipermeabile su cui passa il sangue del paziente.*



# Membrane in Emofiltrazione

- *Alta permeabilità idraulica*
- *Alto coefficiente di SIEVING*
- *Biocompatibilità*
  - < *attivazione immune*
  - < *stimolazione della coagulazione*
- *Manegevolezza superiore*

# Principi di depurazione

- *Ultrafiltrazione*
- *Convezione*
- *Diffusione*
- *Adsorbimento*

# I principi fisici e le metodiche

*CONVEZIONE*



*Ultrafiltrazione (UF)  
Emofiltrazione (H)*

*DIFFUSIONE*



*Emodialisi (HD)*

*CONVEZIONE  
+  
DIFFUSIONE*

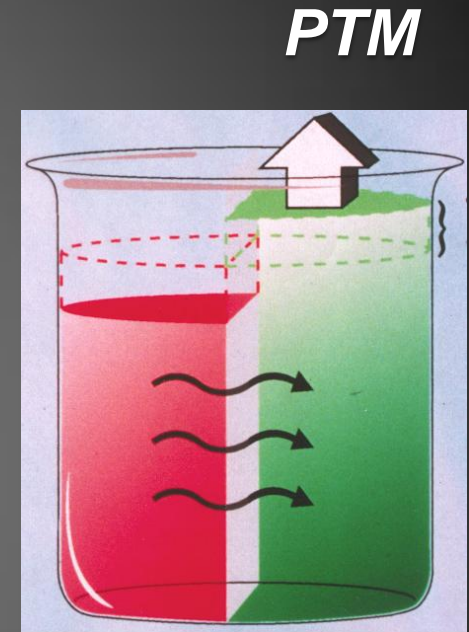


*Emodiafiltrazione  
(HDF)*



# Ultrafiltrazione

- *Processo di separazione dell'acqua plasmatica dai componenti macromolecolari del sangue*
- *Il coefficiente di ultrafiltrazione  $K_{uf}$  di una membrana esprime l'efficienza della membrana nel rimuovere l'acqua (misura la sua permeabilità idraulica)*
- *Fattori che influenzano l'ultrafiltrazione*
  - *PTM (pressione transmembrana)*
  - *struttura porosa della membrana*
  - *superficie della membrana (che può diminuire a causa di coaguli o aria)*



# Pressione TransMembrana

$$TMP = \text{Press. Sangue} - \text{Press. Ultrafiltrato}$$

$$TMP = \frac{\text{Press. Pre-filtro} + \text{Press. venosa}}{2} - \text{Press. Ultrafiltr.}$$

*Filtro "impaccato" (coagulato)*

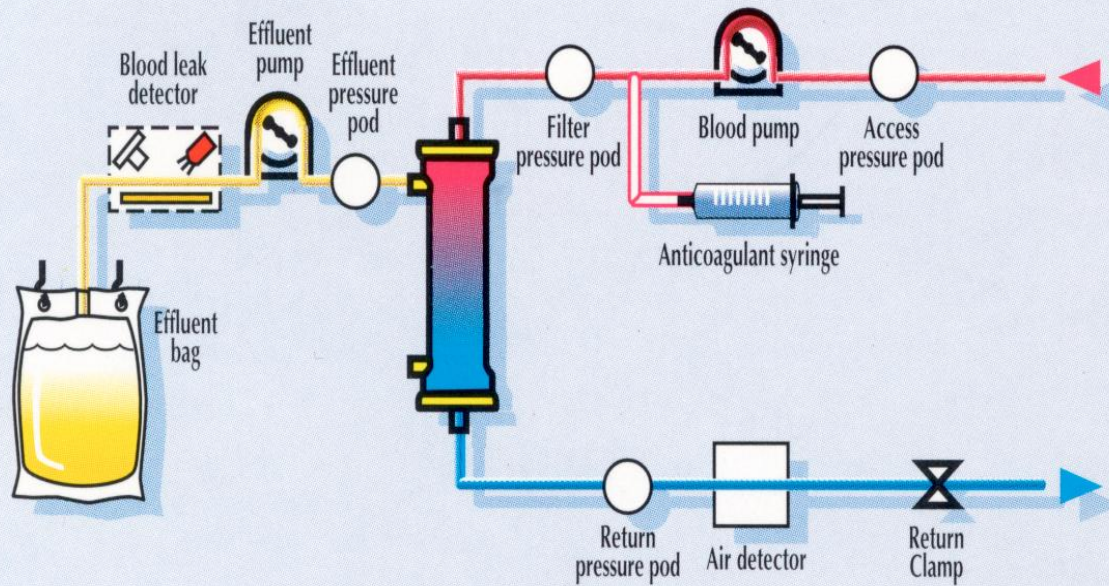
*Occlusione pori della membrana*

# ULTRAFILTRAZIONE

*Processo di separazione dell'acqua plasmatica dai componenti macromolecolari del sangue*

*Il trattamento rimuove i fluidi in eccesso*

*Il trattamento NON modifica la concentrazione dei soluti presenti nel sangue*

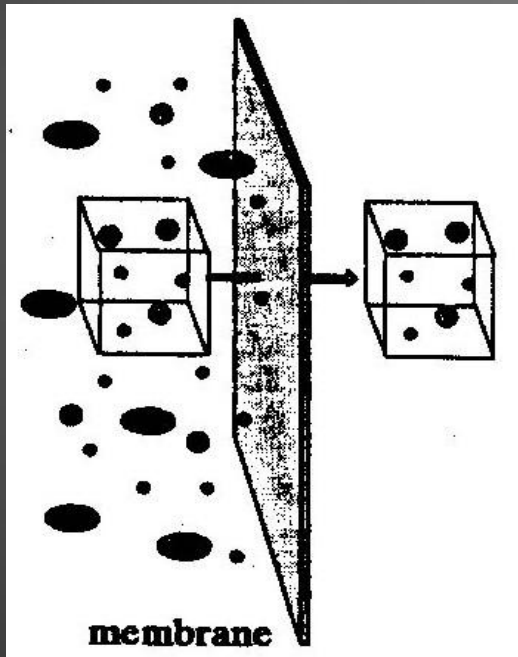


**SCUF**  
Slow Continuous  
Ultrafiltration

**SLOW CONTINUOUS ULTRAFILTRATION**

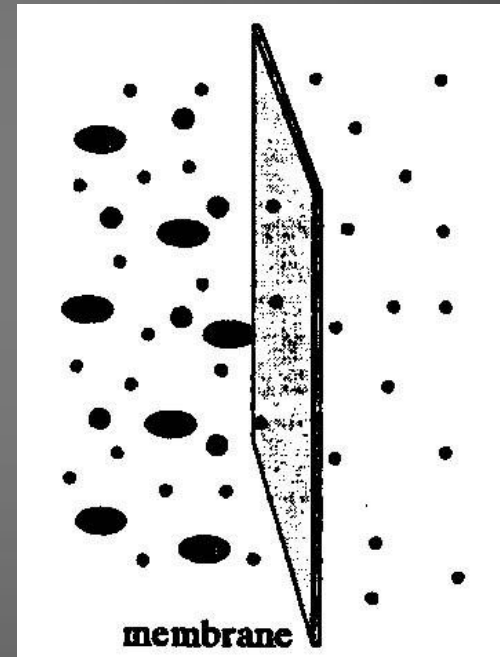
# Meccanismi di trasporto dei soluti attraverso una membrana semipermeabile

## CONVEZIONE



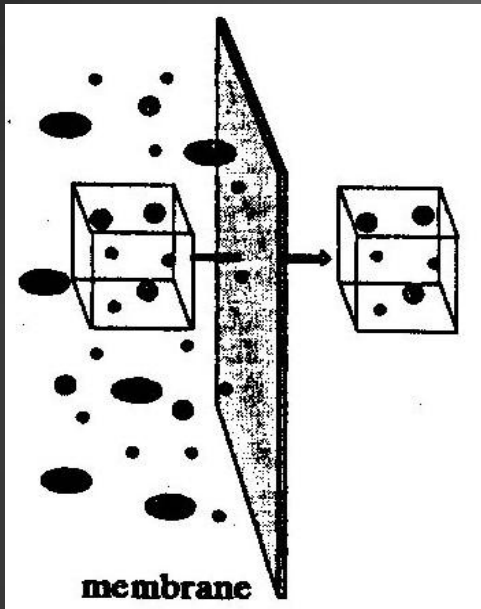
*Forza motrice:  
gradiente di pressione*

## DIFFUSIONE



*Forza motrice:  
gradiente di concentrazione*

# CONVEZIONE



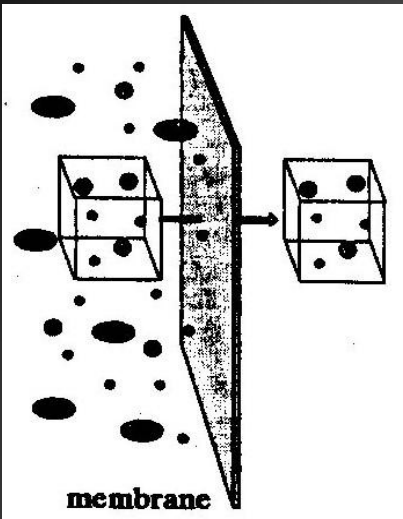
le **molecole d'acqua** attraversano la membrana semipermeabile (**ultrafiltrazione**) in funzione di:

- **TMP** (pressione di transmembrana)
- **Km** (coefficiente di permeabilità idraulica della membrana)
- **A** (superficie della membrana)

i **soluti** sono trascinati dall'acqua attraverso la membrana

i **soluti** attraversano la membrana in funzione della loro dimensione e della grandezza dei pori della membrana

# CONVEZIONE



*Processo di trasporto simultaneo di soluti e acqua attraverso una membrana semipermeabile ai due lati della quale è applicata una differenza di pressione.*

$$J_c = Km \cdot A \cdot TMP \cdot [X]_{uf}$$

*Legge di Staverman*

*J<sub>c</sub> flusso convettivo*

*A superficie della membrana*

*Km coefficiente di permeabilità idraulica della membrana*

*TMP pressione transmembrana*

*[X]<sub>uf</sub> concentrazione del soluto X nell'ultrafiltrato*

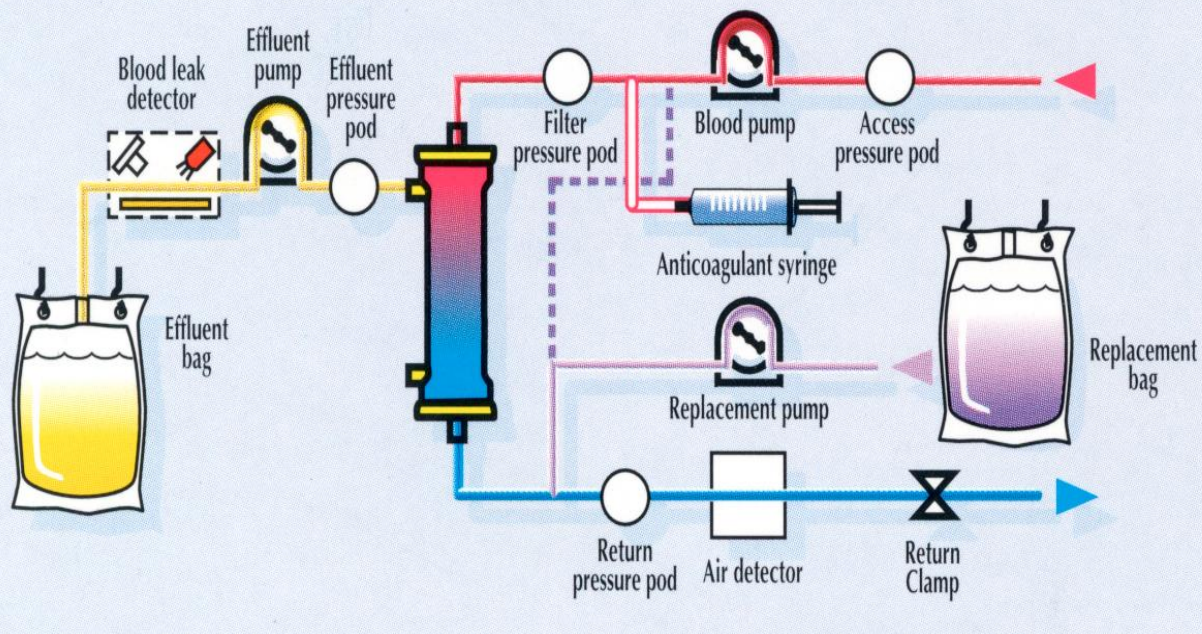
# EMOFILTRAZIONE

*Rimozione di soluti per via convettiva, mediante elevata ultrafiltrazione di acqua plasmatica ripristinata da una soluzione di reinfusione a concentrazione fisiologica*

*La soluzione di reinfusione può essere immessa nel circuito ematico prima del filtro (pre-diluizione) o dopo il filtro (post-diluizione)*

*Il trattamento depura il sangue maggiormente dalle medio molecole (peso molecolare tra 500 e 5000 Dalton (es: Vitamina B<sub>12</sub>))*





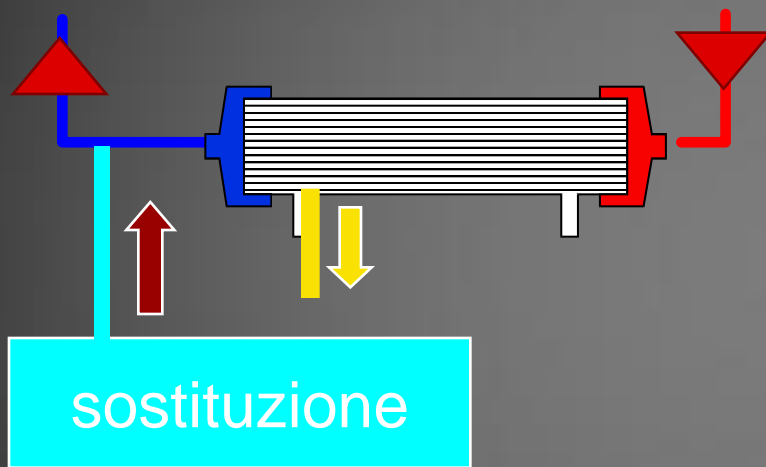
# CVVH

## Continuous Hemofiltration

— Post dilution  
 - - - Pre dilution

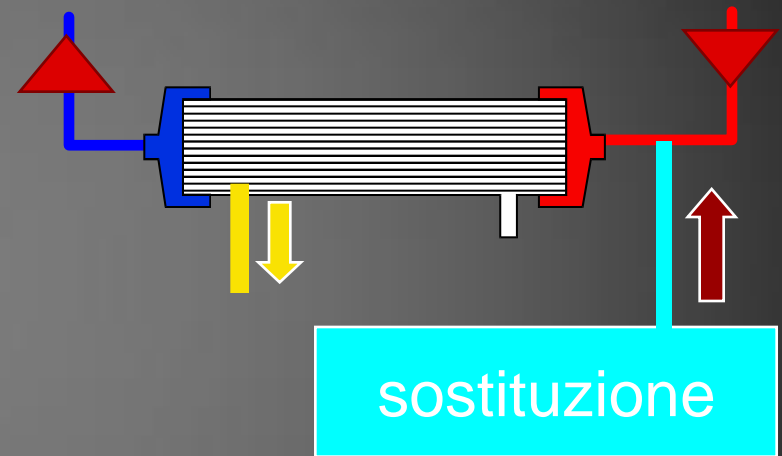
# CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMOFILTRATION

## POST-DILUIZIONE



- ↑ *Migliore depurazione*
- ↓ *Minore durata del filtro*

## PRE -DILUIZIONE



- ↓ *Minore depurazione (si filtra anche la sostituzione)*
- ↑ *Maggiore durata del filtro*

# PRE o POST DILUIZIONE?

## **POST DILUIZIONE:**

*Nessun effetto sulla FF(%).  
Possibili problemi per  
pazienti con Hct elevati.*

*La concentrazione dei  
soluti nel filtro è uguale  
a quella sistemica.*

$$K_c = Q_f \cdot S$$

## **PRE DILUIZIONE:**

*Consente FF(%) più  
elevate poiché riduce  
l'ematocrito in ingresso al  
filtro*

*Riduce la clearance  
convettiva dei soluti.*

$$K_{C_{pre}} = K_{C_{post}} \cdot \frac{Q_b}{Q_b + Q_r}$$

*Il rapporto tra quantità di ultrafiltrato  
prodotto nell'unità di tempo e flusso  
ematico è definito*

***Frazione di Filtrazione, FF(%)***

$$FF(\%) = \frac{Q_f}{Q_{b_{in}}}$$

# La frazione di filtrazione

$$FF(\%) = \frac{Q_f}{Q_{b_{in}}}$$

$Q_f$  ~~>~~  $Q_{\text{plasma nel filtro}}$

$Q_f$   $\nearrow$  solo se  $Q_b$  è adeguato

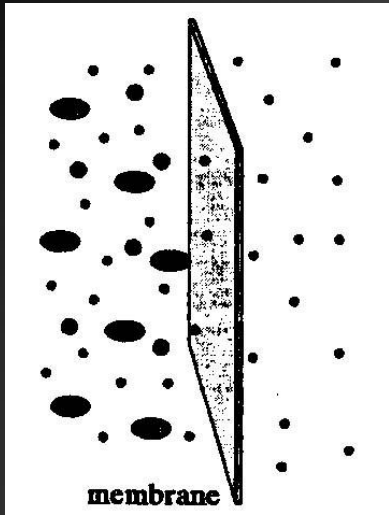
valori di FF superiori al 20% (post) 25% (pre) sono già prossimi ai limiti operativi del sistema

*Hct > 50% nel filtro*



*Elevata probabilità di coagulazione*

# DIFFUSIONE



*Processo di trasporto passivo di soluto attraverso una membrana semipermeabile, per effetto di un gradiente di concentrazione chimica*

$$J_d = D \cdot T \cdot A \cdot \left( \frac{dC}{dx} \right)$$

*Legge di Fick*

*J<sub>d</sub> flusso diffusivo*

*D coefficiente di diffusione*

*A superficie del fronte di diffusione*

*T temperatura della soluzione*

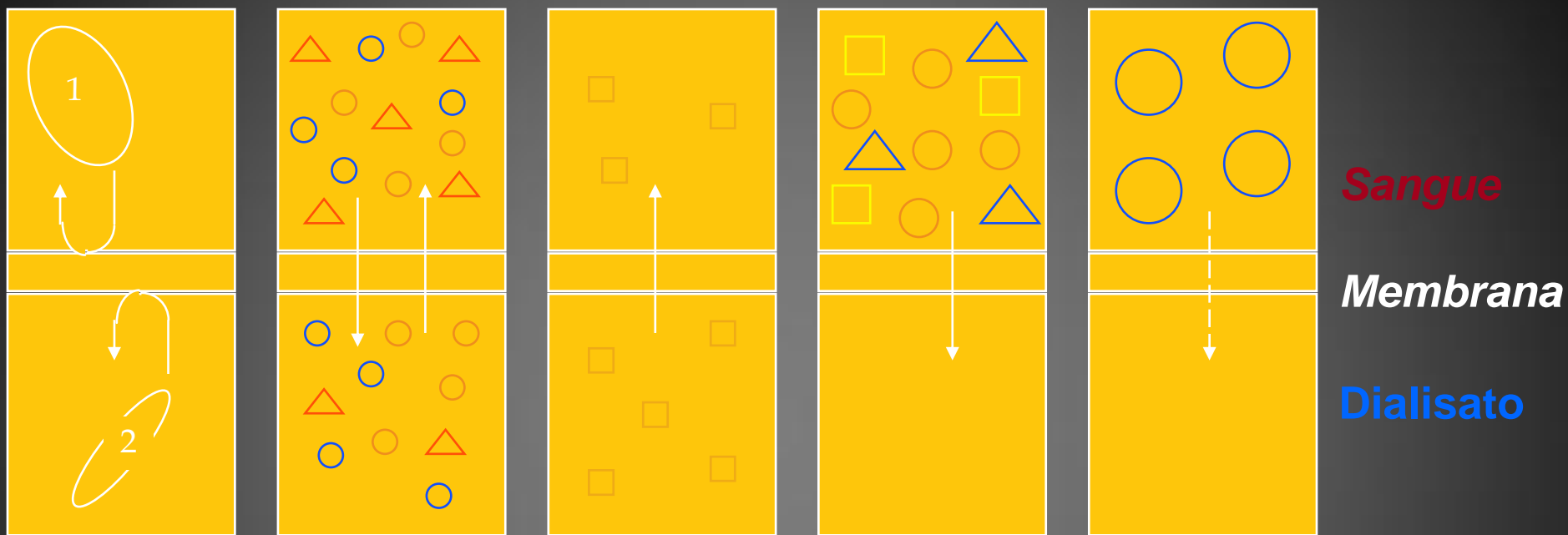
*dc gradiente di concentrazione*

*x spessore della membrana*

# **l'EMODIALISI (HD)**

- *Il trattamento prevede l'utilizzo di una soluzione dializzante in controcorrente al flusso ematico*
- *La composizione elettrolitica del fluido di dialisi è simile a quella del plasma di un soggetto sano*
- *Il trasporto dei soluti avviene dal sangue verso il dialisato e vice-versa*
- *Depura maggiormente il sangue dalle piccole molecole*

# EMODIALISI



1 *Globuli Rossi*

2 *Batteri*

● Sodio

▲ Potassio

● Cloro

■ Bicarbonato

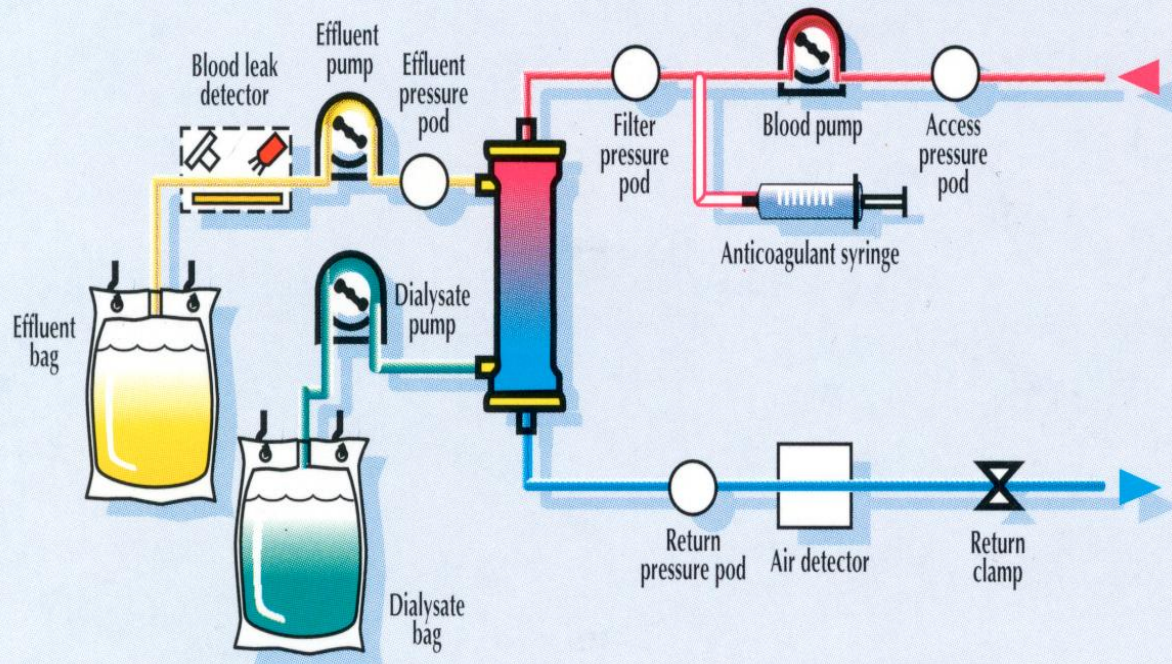
● Urea

▲ Creatinina

■ Acido Urico

● Beta 2-m  
(Soluti con  $PM > 5000$ )

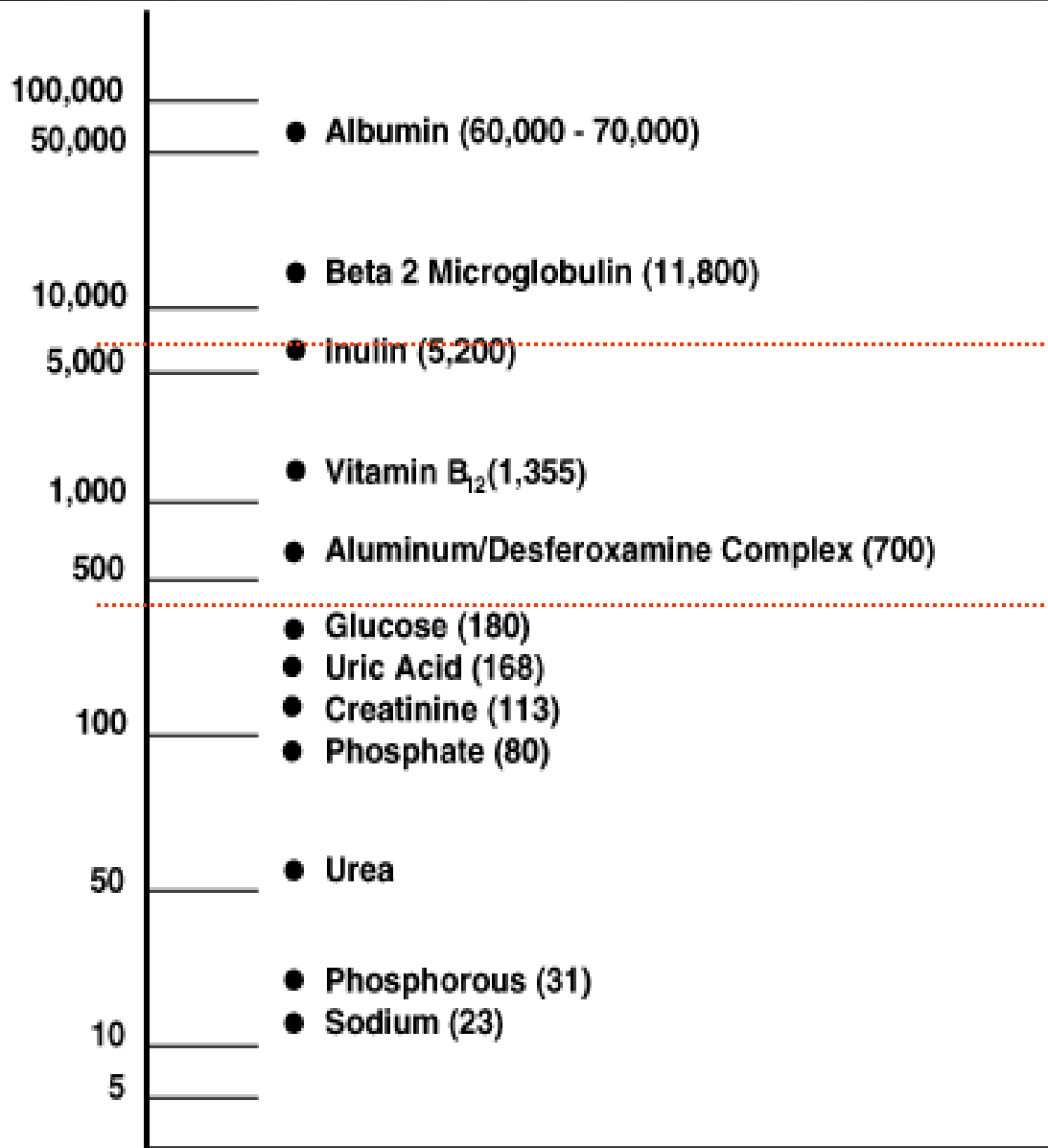




**CVVHD**  
 Continuous  
 Hemodialysis

# CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMODIALYSIS

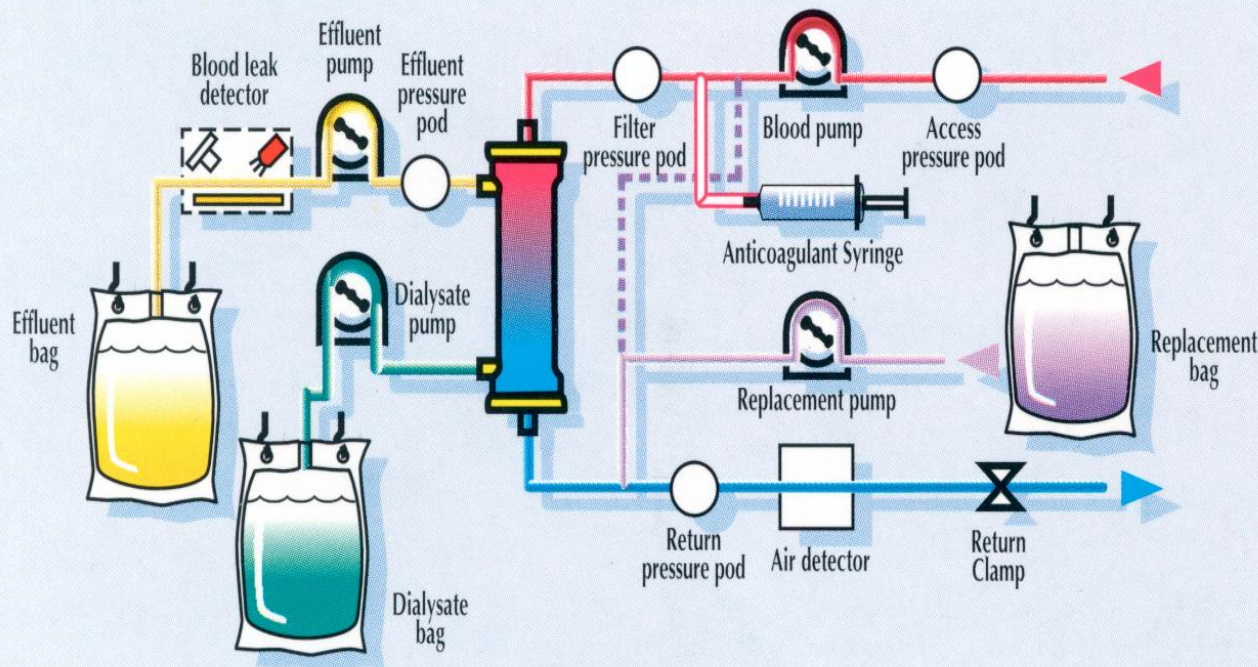
# Dimensioni dei soluti



*Grandi molecole*

*Medie molecole*  
*- meglio depurate*  
*per via convettiva*

*Piccole molecole*  
*- meglio depurate*  
*per via diffusiva -*



# CVVHDF

## Continuous Hemodiafiltration

— Post dilution  
 - - - Pre dilution

# CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMODIAFILTRATION

# Tabella riassuntiva sull'utilizzo di soluzioni in terapia continua

<i>Metodica</i>	<i>Uso di soluzione di reinfusione</i>	<i>Uso di soluzione dializzante</i>
<b>SCUF</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>
<b>CVVH</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>CVVHD</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>
<b>CVVHDF</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>

# la Clearance

*Termine clinico che descrive il trasporto dei soluti*

*Clearance renale* di una sostanza rappresenta la quantità di sangue completamente depurata/riequilibrata, rispetto ad un determinato soluto, nell'unità di tempo (1 minuto)

**clearance** = depurazione (es: sostanze tossiche)

**dialysance** = riequilibrio (es: elettroliti)

*Si esprime in ml/min*

# Clearance convettiva

$$K_c = Q_f \cdot S$$

***K<sub>c</sub>*** è la clearance convettiva (ml/min)

***Q<sub>f</sub>*** è il flusso di ultrafiltrazione (ml/min)

***S*** è il coefficiente di Sieving, cioè il rapporto tra le concentrazioni del soluto X nell'ultrafiltrato e nell'acqua plasmatica

**Urea S = 1**

**Albumina S = 0**

# Coefficiente di sieving (SC)

- *Letteralmente SETACCIO*
- *Descrive la permeabilità di una membrana ad uno specifico soluto durante la convezione (ultrafiltrazione)*
- *Dipende dal peso molecolare del soluto e dalla dimensione dei pori della membrana*
- *Se S.C. = 0 per una molecola come la Beta<sub>2</sub> microglobulina (11,800 Da), nessuna di esse attraverserà la membrana*
- *Se S.C. = 1: passaggio di tutte le molecole*
- *Se S.C. = 0.5: passaggio del 50% delle molecole*

# Gestire la clearance convettiva

$$K_c = Q_f \cdot S$$

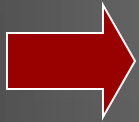
*Aumenta FF(%)*

*(probabilità di  
coagulazione del  
circuito)*

*Favorisce la  
deposizione di  
gel proteico*

*(limita UF e  
passaggio di  
soluti)*

$Q_f$



*Aumentare il flusso di UF  
significa  
emoconcentrazione*



$S$

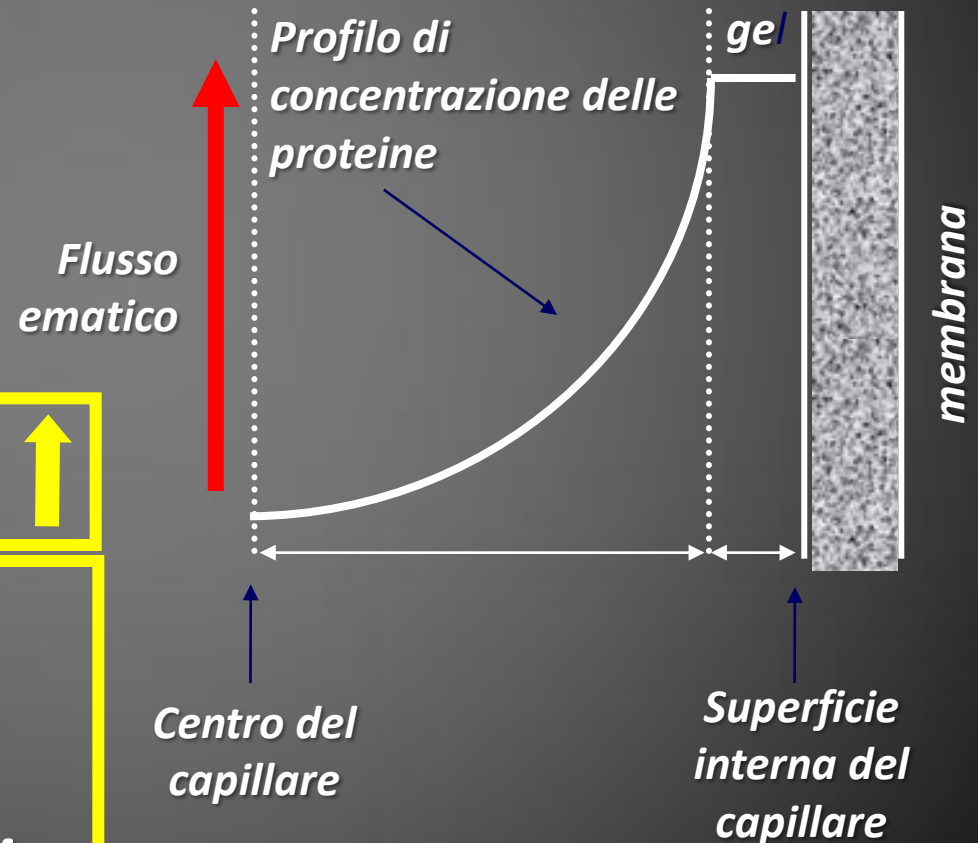
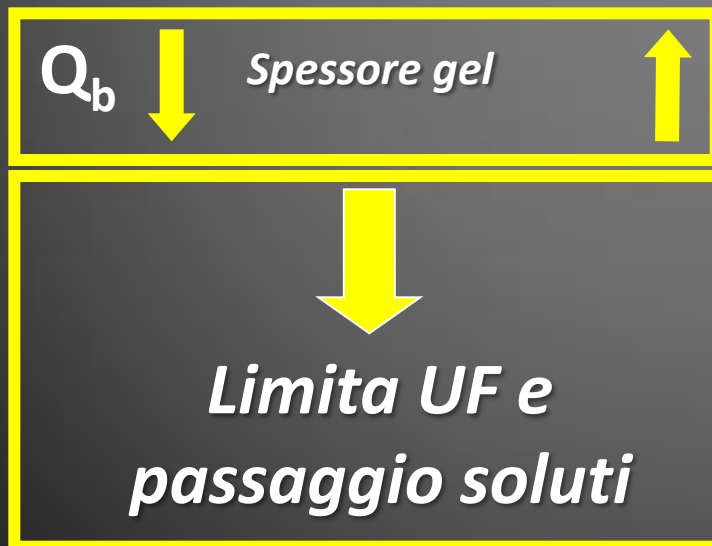


*Proprietà relativa al tipo  
di membrana in uso*

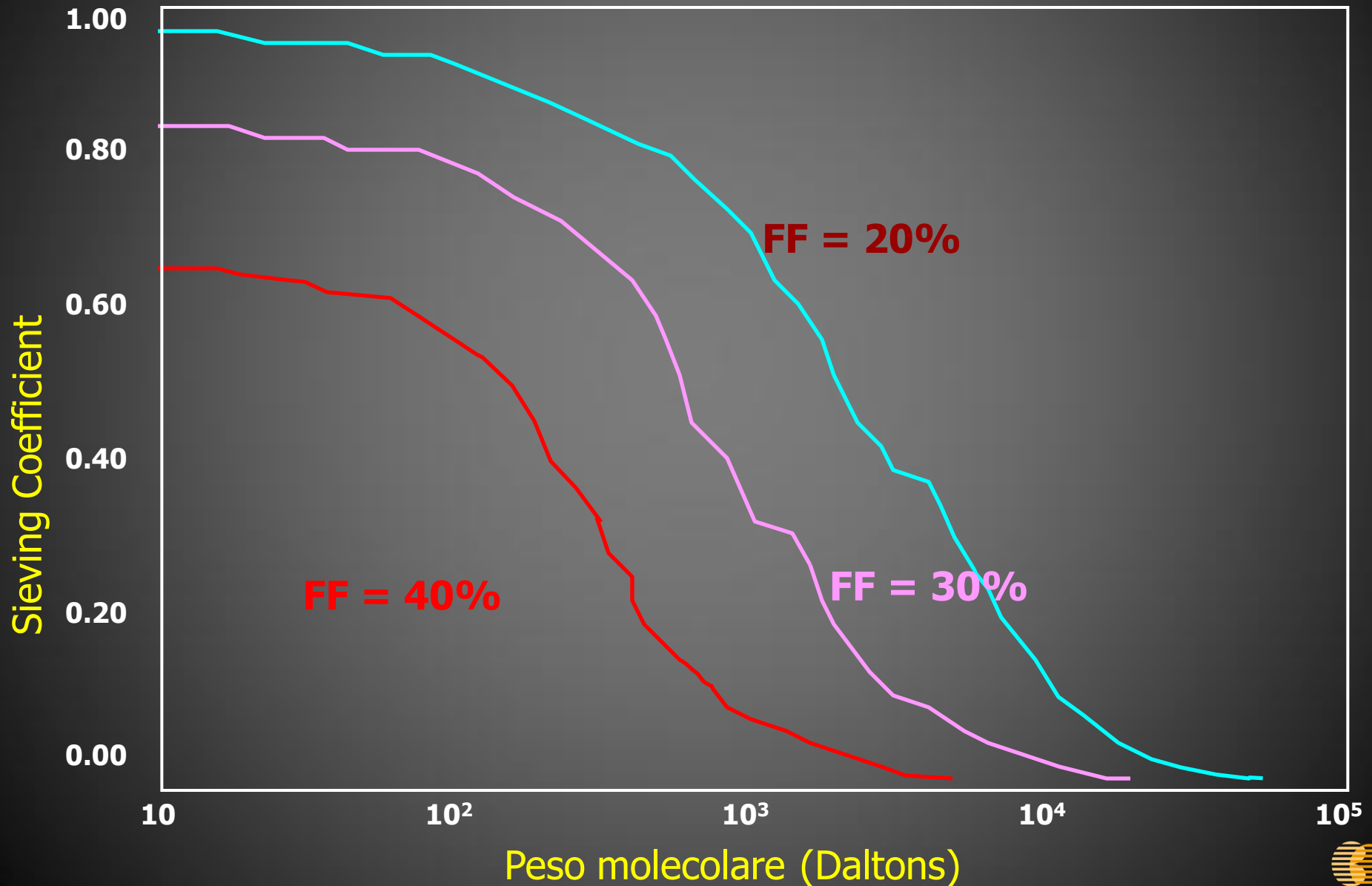


# Polarizzazione della concentrazione

Quando il flusso sanguigno è inadeguato, si accentua la formazione di uno strato proteico simile ad un gel sulla superficie della membrana.



# II SIEVING COEFFICIENT varia con la Frazione di Filtrazione



# Clearance diffusiva

$$Kd = Qd \times Sd$$

***Kd*** clearance diffusiva (ml/min)

***Qd*** flusso del dialisato (ml/min)

***Sd*** saturazione del dialisato

# ADSORBIMENTO



Alcune molecole sono depurate dal sangue in quanto aderiscono a certe membrane (è ben nota la depurazione Beta<sub>2</sub>-microglobulina, del paratormone, delle interleuchine grazie a questo meccanismo), ed in alcuni casi (AN 69) l'adsorbimento si estende a tutta la massa della membrana, non solo alla superficie.

# Rimozione dei mediatori

<i>Mediator</i>	<i>M.W.kDa</i>	<i>Membrane handling</i>	<i>Detectability in UF</i>	<i>SC</i>
LPS	1,000	Adsorption	No	0
TNF $\alpha$	17 x 3	Adsorption/Filtration?	Yes	0,01 - 0,09
sTNFR I	55 - 60	?	No	0
sTNFR II	75 - 80	?	No	0
IL-1 $\beta$	17	Adsorption/Filtration	Yes	0,3 - 0,07
IL-6	22 - 29	Adsorption/Filtration?	Yes	ND
IL-9	8 - 9	Adsorption/Filtration?	Yes	0,2 - 0,05
IL-10	18	?	?	?
IL-1Ra	14	Filtration	Yes	0,3 - 0,04
C3a desArg	2,5	Adsorption/Filtration	Yes	0,2 - 0,7
C5a desArg	2,8	Adsorption/Filtration	Yes	0,02 - 0,007
PAF	0,55	Adsorption	Yes	0 - 0,3

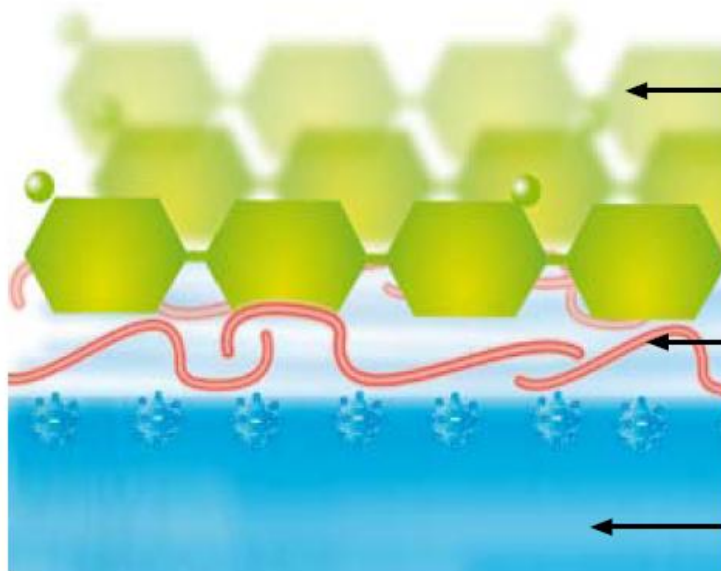
## HVHF con OXIRIS

Adsorbimento  
delle endotossine

CRRT con  
oXiris™

Adsorbimento  
delle citochine

Emocompatibilità

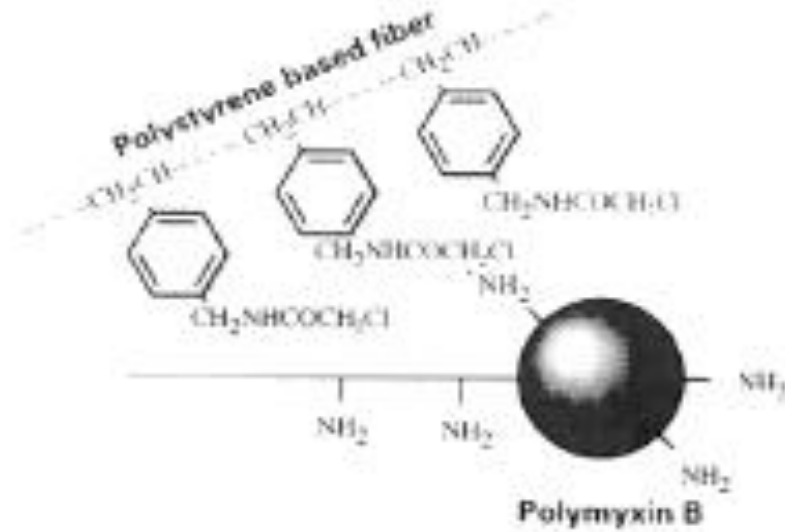
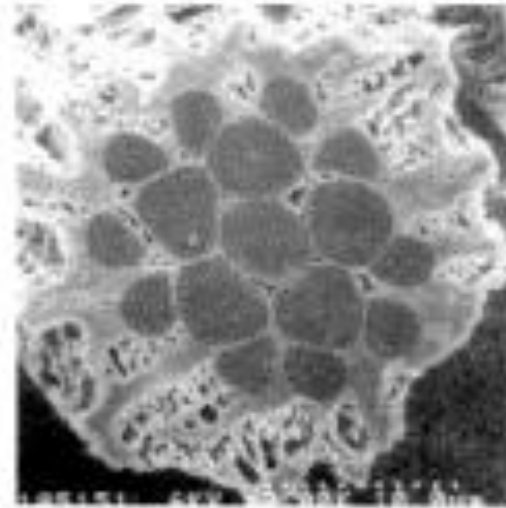
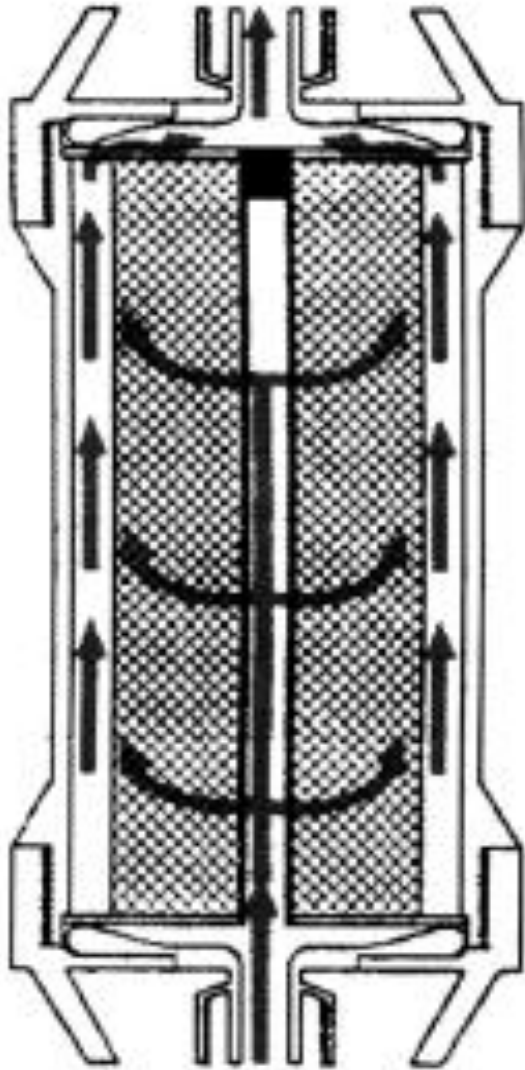


Eparina

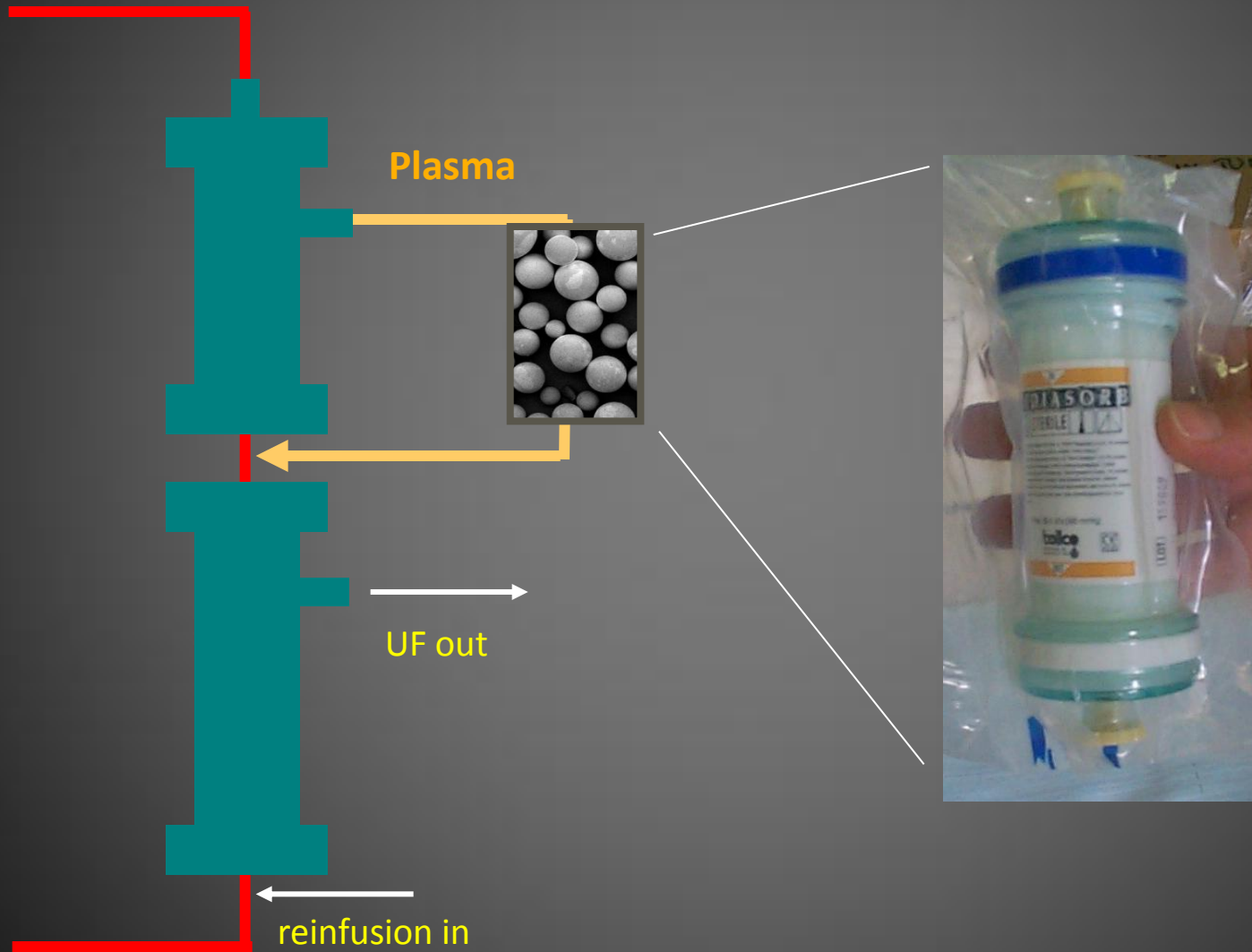
Polimero di  
superficie (PEI)

AN 69

## **HP con TORAYMIXIN**



# Coupled Plasma Filtration Adsorption



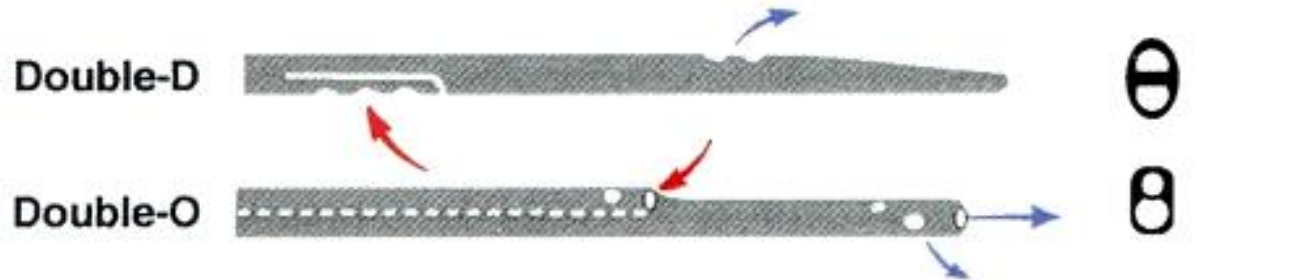


# LA CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA

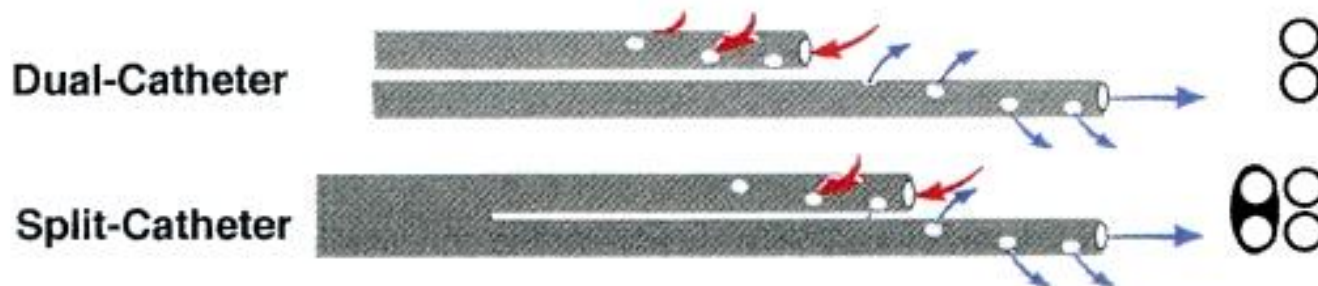
- *ACCESSO VASCOLARE*
- *MONITORAGGIO DELLE PRESSIONI*
- *ANTICOAGULAZIONE DEI CIRCUITI*
- *MONITORAGGIO DELLA COAGULAZIONE*

# Cateteri venosi per RRT

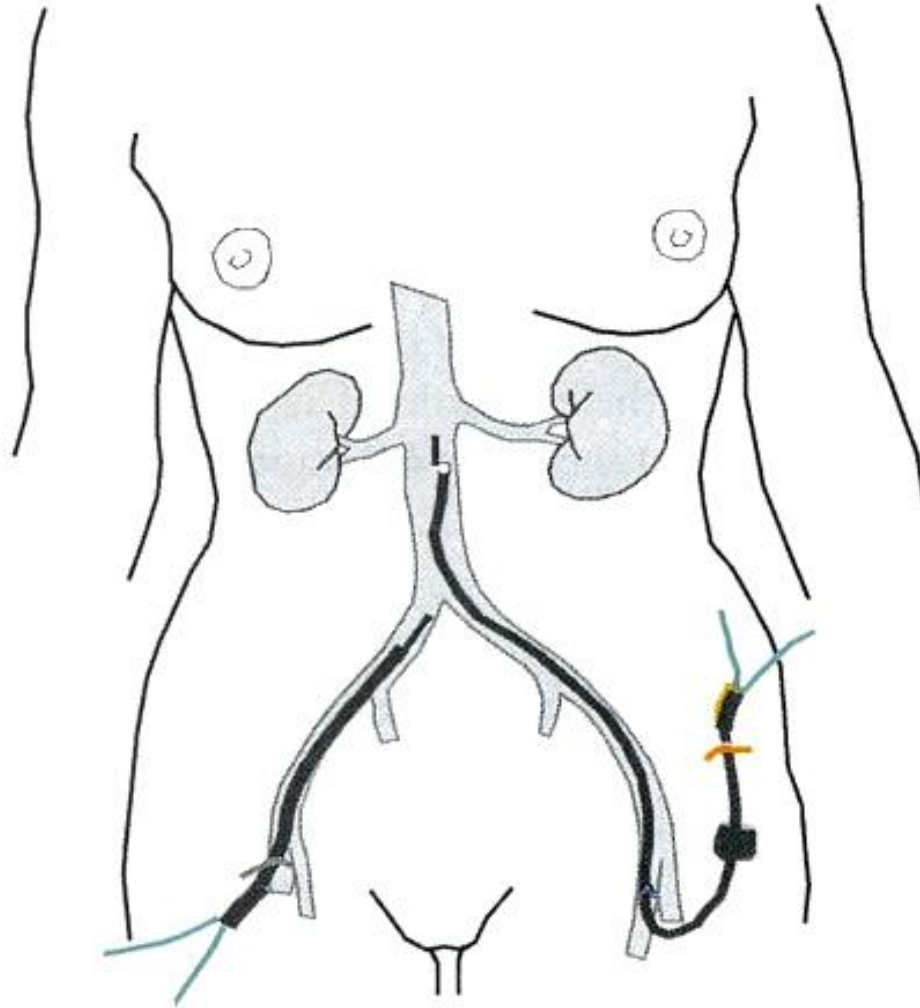
## Double-Lumen



## Double-Catheter

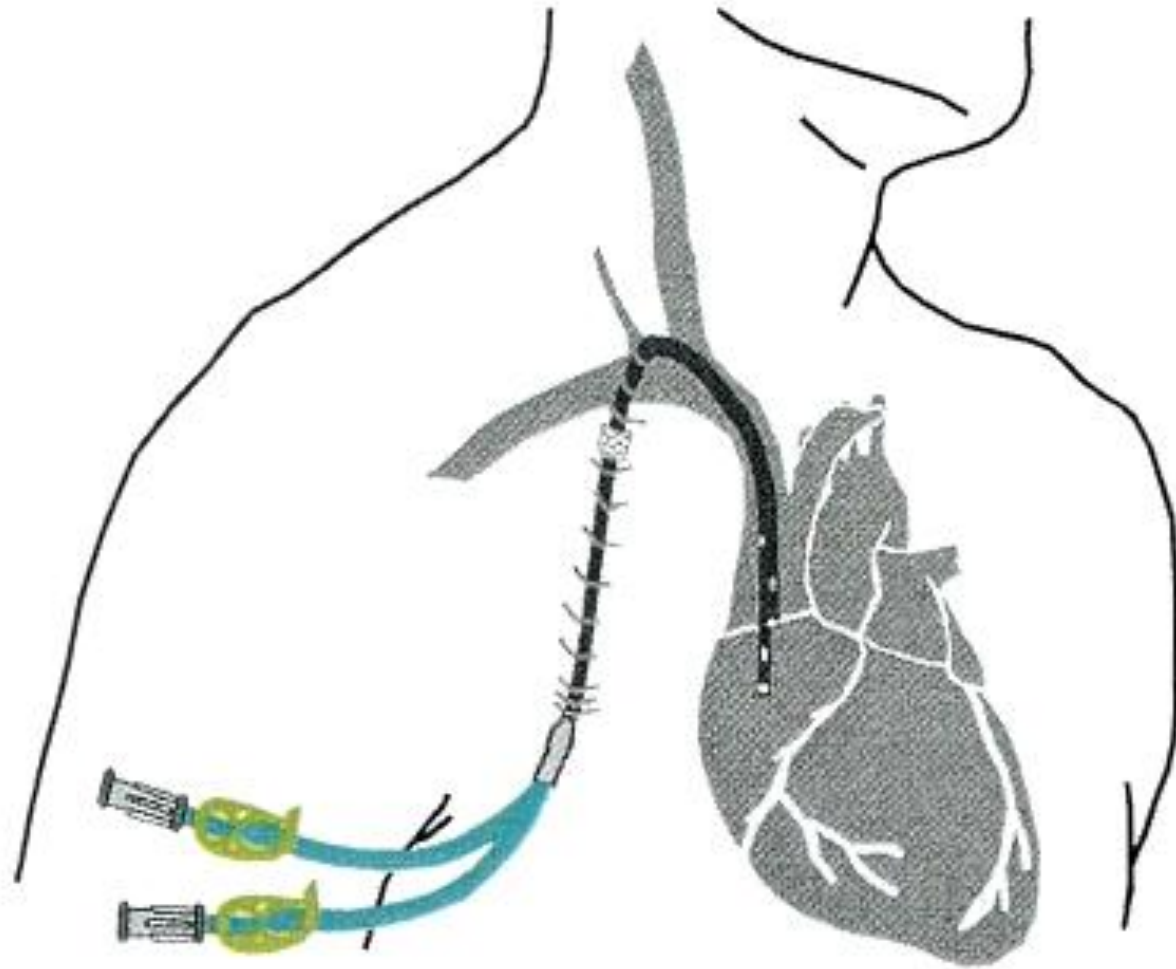


# Accessi vascolari per RRT



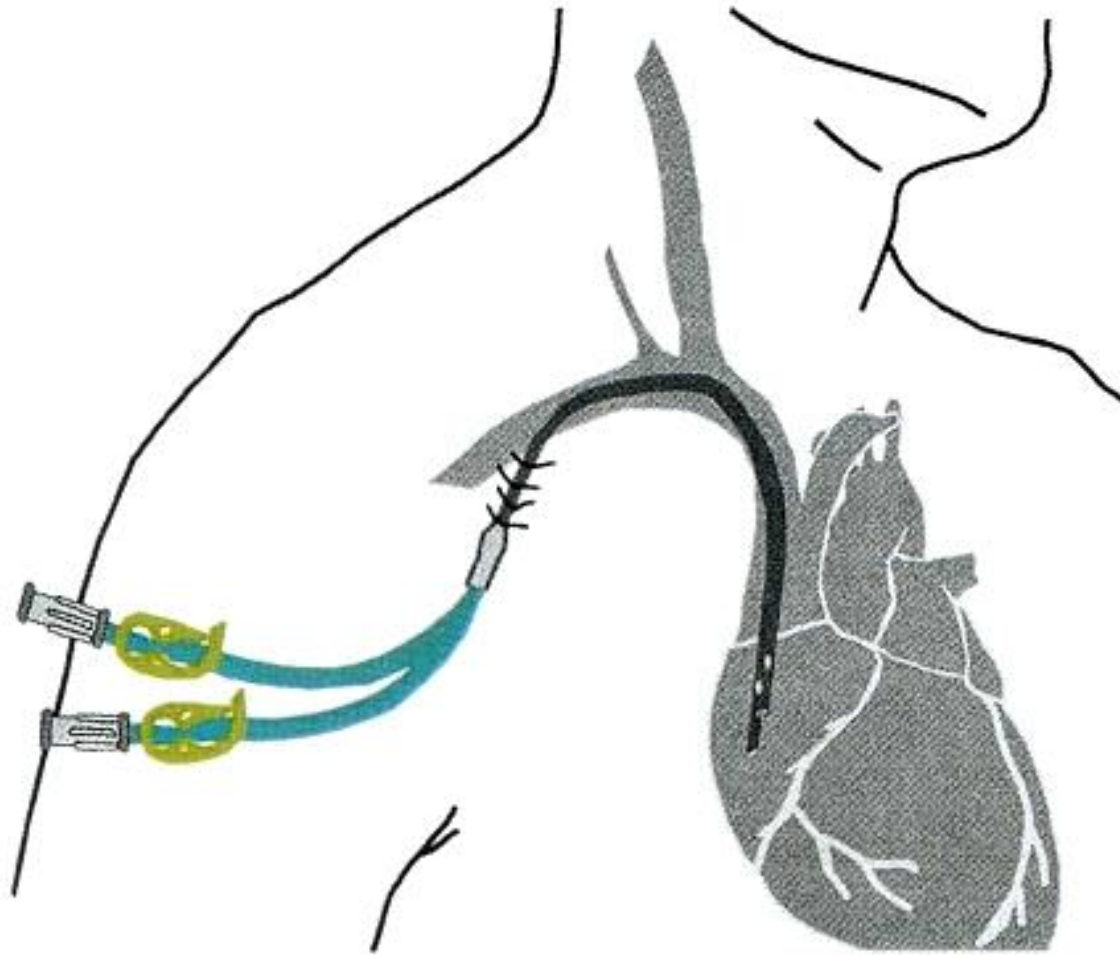
*Femorale*

# Accessi vascolari per RRT



***Giugulare interna***

# Accessi vascolari per RRT



*Succlavia*

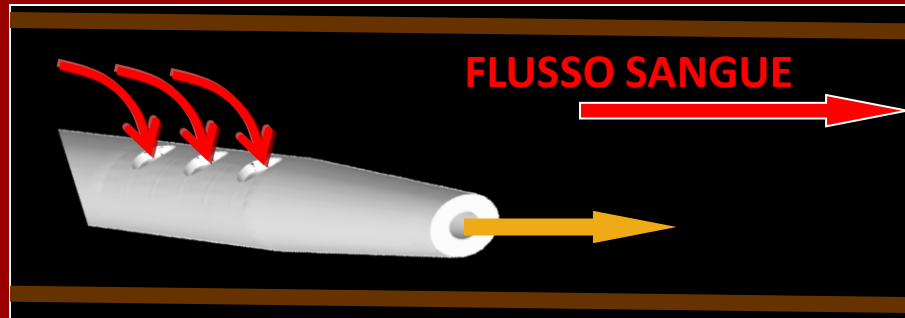
# Principali problematiche legate all'accesso vascolare.

Maggiore flusso sangue  $\geq$  migliori le performance e durata del filtro

Linee collegate in modo corretto



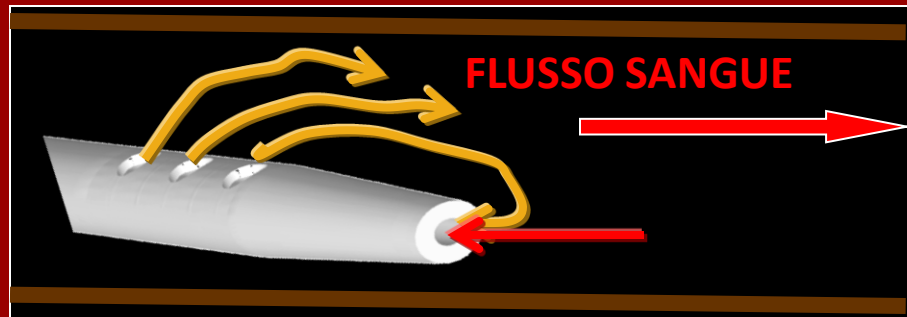
Nessun ricircolo



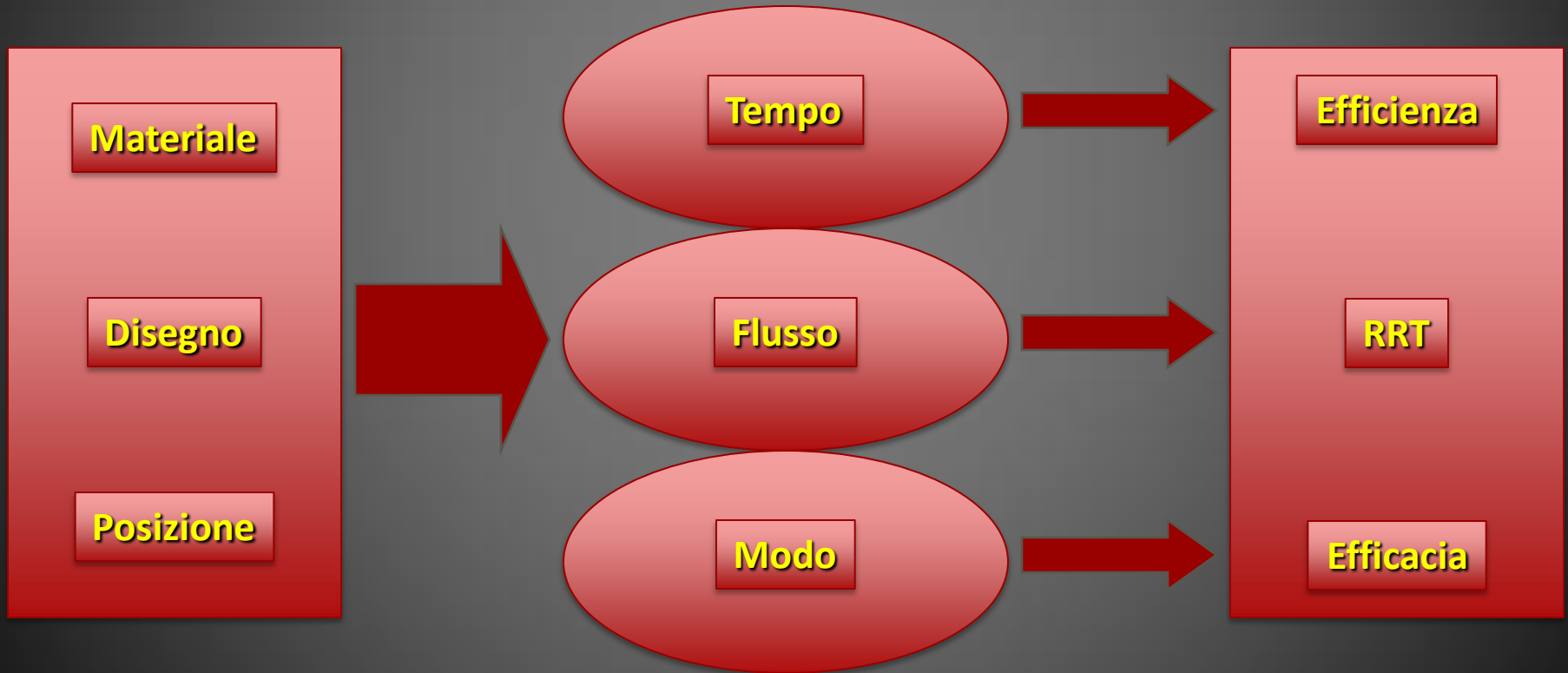
Linee invertite



- ✓ Diminuzione depurazione
- ✓ Possibile emoconcentrazione



# Caratteristiche del catetere che condizionano la performance della RRT



# Fattori che incidono sulla vita del filtro

- *Tipo di tecnica*
- *Accesso vascolare*
- *Meccanismo di trasporto*
- *Frazione di filtrazione*
- *Flusso ematico*
- *Tipo di membrana*
- *Circuiti d'allarme*



# Anticoagulazione nella CRRT

- *the majority of patients with acute renal failure in intensive care units requires anticoagulation for CRRT*

Davenport A, Mehta R, Adv Ren Replac Ther 2002; 4:273-281

- *the therapeutic challenge is to use minimal amount of anticoagulation necessary to ensure system patency and avoid bleeding problems*

Mehta R, ASAIO J 1994; 40(4): 931-935

# Anticoagulanti di uso corrente

- ***Eparina***
- *Eparina a basso peso molecolare*
- *Eparinizzazione regionale*
- ***Citrato***
- *Prostaciclina*
- *Irudina*
- *Nafamostat*
- *Superfici non trombogeniche*

# Anticoagulazione regionale con citrato

- *effetto anticoagulante tramite infusione di citrato di sodio, chelante degli ioni calcio, nella linea arteriosa*
- *bagno dialisi a basso contenuto di sodio, privo di calcio e di tampone bicarbonato*
- *stretto monitoraggio della calcemia, infusione di calcio cloruro nella linea venosa*
- *basso rischio di complicanze emorragiche, durata del circuito prolungata*
- *tecnica complessa, rischio di ipocalcemia, ipernatremia, alcalosi metabolica*

# CRRT SENZA EPARINA

- *in pazienti con piastrinopenia e/o prolungamento dell'aPTT è riportata una durata soddisfacente del circuito*
- ***accorgimenti da adottare per prolungare la durata del circuito:***
  - *flusso ematico adeguato (150-180 mL/min)*
  - *mantenimento di una bassa frazione di filtrazione (rapporto  $U_f /$  flusso plasmatico)*
  - *reinfusione in pre-diluizione o pre-post diluizione (CVVH, CVVHDF)*
  - *frequenti lavaggi dell'emofiltro con soluzione fisiologica*

# Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)

*There is no consensus currently  
on which anticoagulant should  
be the first choice for all CRRT  
patients*

# CRRT e Paziente critico

- **QUANDO**

- **COME**

- **QUANTO**

# Indicazioni al trattamento

*Insufficienza renale acuta (IRA)*

*Iperidratazione*

*IRA + Insufficienza cardiovascolare*

*IRA + Edema cerebrale*

*IRA + Ipercatabolismo*

*Insufficienza multiorgano (MOF - MODS)*

*Sepsi - Shock settico - Sindromi infiammatorie*

*Adult respiratory distress syndrome*

*Trauma (crash syndrome)*

*Bypass cardio-polmonare*

*Acidosi lattica*

*Scompenso cardiaco congestizio*

*Intossicazione da farmaci*

# **Criteria per iniziare una Terapia Sostitutiva Renale (RRT)**

- *Oliguria non ostruttiva (diuresi < 200 ml/12h) o anuria*
- *Acidosi metabolica severa (ph < 7.1)*
- *BUN > 100 mg/dl*
- *Iperpotassiemia ( $K^+$  > 6.5 mmol/l)*
- *Progressiva e severa disnatriemia ( $Na^+$  > 160 o < 115 mmol/l)*
- *Ipertermia (> 39,5°C)*
- *Edema dei vari organi*
- *Overdose di sostanze dializzabili*
- *Coagulopatia che richiede grandi quantità di derivati ematici in pazienti con rischio di edema polmonare/ARDS*
- *Sospetto coinvolgimento uremico dei vari organi*



# When should acute extracorporeal renal support be initiated?


*The timing of the intervention may have a profound effect on outcome. **There is no accepted definition of what “timing of initiation” means** (time from admission to hospital? ...from admission to ICU? ...from time of acute insult?), and there is wide variation in clinical practice*



ADQI

## Acute Dialysis Quality Initiative

**Summary:** *There are significant differences in the timing of intervention using BUN, creatinine, or urine output with up to two-fold differences in their reported values at the time of initiation of RRT among series.*

 **No recommendations** on the timing of initiation of renal replacement therapy are possible beyond those defined by the conventional criteria that apply to chronic renal failure patients (diuretic unresponsive pulmonary edema, hyperkalemia, uremic complications, etc.) (Grade D).

*However, since the consequences of these complications are likely to be more severe for critically ill patients with ARF, renal replacement therapy should usually begin prior to their development*



# RIFLE Criteria for Acute Renal Dysfunction

ADQI

ADQI

## GFR Criteria\*

## Urine Output Criteria

Risk	Increased creatinine x1.5 or GFR decrease > 25%	UO < .5ml/kg/h x 6 hr	High Sensitivity
Injury	Increased creatinine x2 or GFR decrease > 50%	UO < .5ml/kg/h x 12 hr	
Failure	Increase creatinine x3 or GFR dec >75% or creatinine $\geq 4$ mg/dl (Acute rise of $\geq 0.5$ mg/dl)	UO < .3ml/kg/h x 24 hr or Anuria x 12 hrs	High Specificity
Loss	Persistent ARF** = complete loss of renal function > 4 weeks		
ESRD	End Stage Renal Disease		

Oliguria

## Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury

Ravindra L Mehta<sup>1</sup>, John A Kellum<sup>2</sup>, Sudhir V Shah<sup>3</sup>, Bruce A Molitoris<sup>4</sup>, Claudio Ronco<sup>5</sup>, David G Warnock<sup>6</sup>, Adeera Levin<sup>7</sup> and the Acute Kidney Injury Network

*Critical Care* 2007, 11:R31 (doi:10.1186/cc5713)



**CRITICAL CARE**



### ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK

AKIN (Acute Kidney Injury Network) represents an international interdisciplinary group of adult and pediatric nephrologists and critical care physicians, and others interested in Acute Kidney Injury (AKI).

**CLASSIFICAZIONE    STADIAZIONE    INDICATORE DI PROGNOSI**

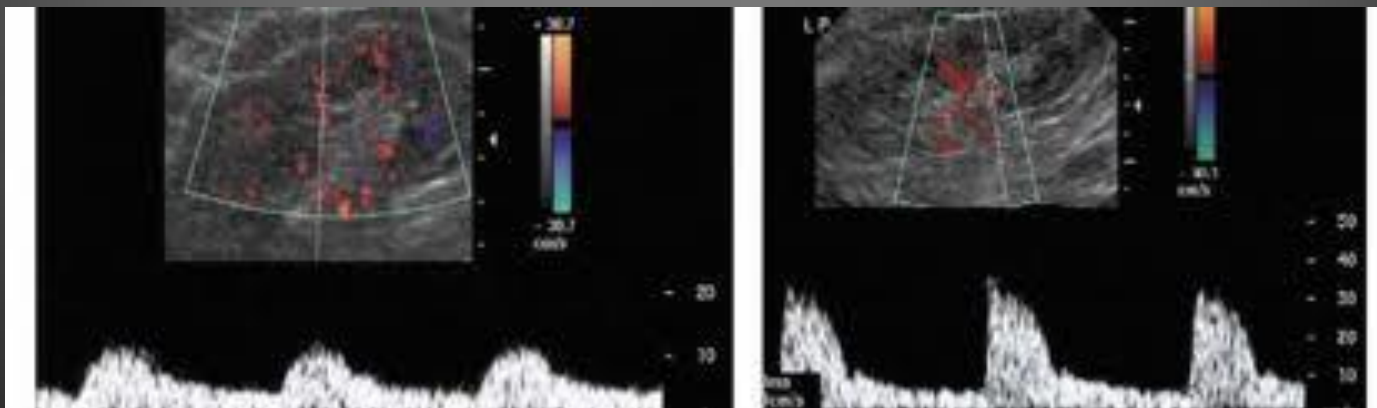
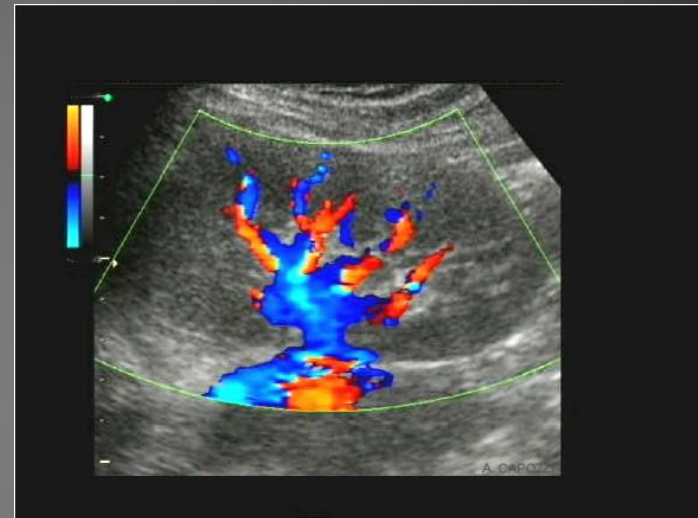
# Classification/staging system for acute kidney injury

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in sCr of $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.4$ $\mu\text{mol/l}$ ) or to $\geq 150\%$ to $200\%$ (1.5 to 2 fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hr for more than 6 hrs
2	Increase in sCr to more than $200\%$ to $300\%$ ( $> 2$ -3 fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hr for more than 12 hrs
3	Increase in sCr to more than $300\%$ ( $> 3$ fold) from baseline (or sCr $\geq 4.0$ mg/dl [ $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ ] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [ $44$ $\mu\text{l}$ ])	Less than 0.3 ml/kg per hr or anuria for 12 hrs

# **Criteria per sospendere una terapia sostitutiva renale**

- *Assenza di tutti i criteri in base ai quali viene iniziata la terapia sostitutiva.*
- *Output urinario mediamente di 1ml/kg/h per un periodo di 24 ore*
- *Bilancio idrico mantenuto alla pari pari dalla diuresi presente.*
- *Comparsa di complicanza correlata con il trattamento*

# Criteri per sospendere una terapia sostitutiva renale



# CRRT e Paziente critico

- QUANDO
- **COME**
- QUANTO



# Terapie renali sostitutive

## INTERMITTENTI (IHD)

*Rimozione rapida ed intermittente di fluidi e soluti*

Instabilità emodinamica  
(ipotensione)

Disequilibrio concentraz. soluti  
Tasso di rimoz. > refilling rate  
(aritmia, cefalea, edema  
cerebrale)

*Pazienti con IRC  
Reparto: Dialisi*

## CONTINUE (CRRT)

*Rimozione lenta e continua di fluidi e soluti*

Elevata tolleranza al  
trattamento

No stress emodinamico

Stabilità dei livelli plasmatici  
Tasso di rimoz.  $\leq$  refilling rate  
Maggiore efficienza depurativa

*Pazienti con IRA  
Reparti: ICU*

# TERAPIE INTERMITTENTI

## VANTAGGI

- ↑↑ *Velocità del trattamento*
- ↑↑ *Ottimi coefficienti di scambio (clearance) per molecole "piccole"*

## SVANTAGGI

- ↓↓ *Provoca instabilità pressorie circolatorie*
- ↓↓ *Inadeguata sottrazione tossine "medio-grandi"*

# TERAPIE CONTINUE

## VANTAGGI

- ↑ *Funziona come il rene: filtra e “riassorbe”*
- ↑ *No instabilità pressorie*
- ↑ *Elimina alcune “tossine”*

## SVANTAGGI

- ↓ *Per essere efficace deve essere continua nel tempo*

# Most of the claimed advantages of CRRT are based on the magical word “continuous”, but continuous often is not continuous

Intensive Care Med (2003) 29:575–578  
DOI 10.1007/s00134-003-1672-8

ORIGINAL

***Mean daily down-time 5 hours***

Shigehiko Uchino  
Nigel Fealy  
Ian Baldwin  
Hiroshi Morimatsu  
Rinaldo Bellomo

**Continuous is not continuous:  
the incidence and impact of circuit  
“down-time” on uraemic control during  
continuous veno-venous haemofiltration**

A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure

***Mean daily down-time 8 hours***

**RAVINDRA L. MEHTA, BRIAN McDONALD, FRANCIS B. GABBAI, MADELEINE PAHL,  
MARIA T.A. PASCUAL, ARTHUR FARKAS, and ROBERT M. KAP** *Kidney International, Vol. 60 (2001), pp. 1154–1163*  
**COLLABORATIVE GROUP FOR TREATMENT OF ARF IN THE ICU**



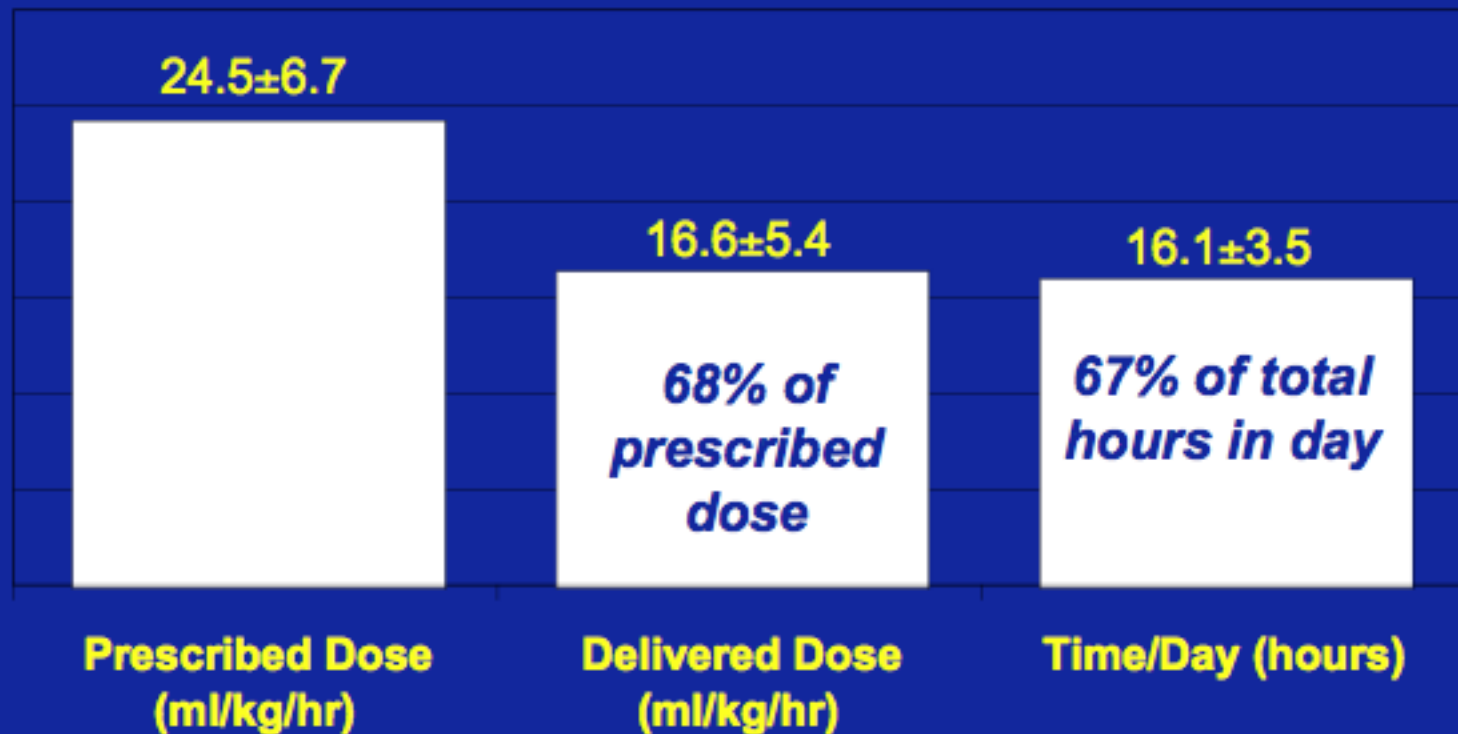
## What Is Continuous?

- 16 to 22 hours/day in CRRT
- 70 to 90% of prescribed dose is actually delivered
- Consequently, ADQI defined it as the intent to be continuous



# CRRT Prescription vs Delivery

Venkataraman et al, J Crit Care, 2002



# CRRT e Paziente critico

- QUANDO
- COME
- QUANTO

# DOSE DI DIALISI

*Come si definisce l'adeguatezza di un trattamento sostitutivo?*

*C'è correlazione tra dose di trattamento ed outcome del paziente?*

*Come si misura la dose di trattamento nei vari trattamenti?*



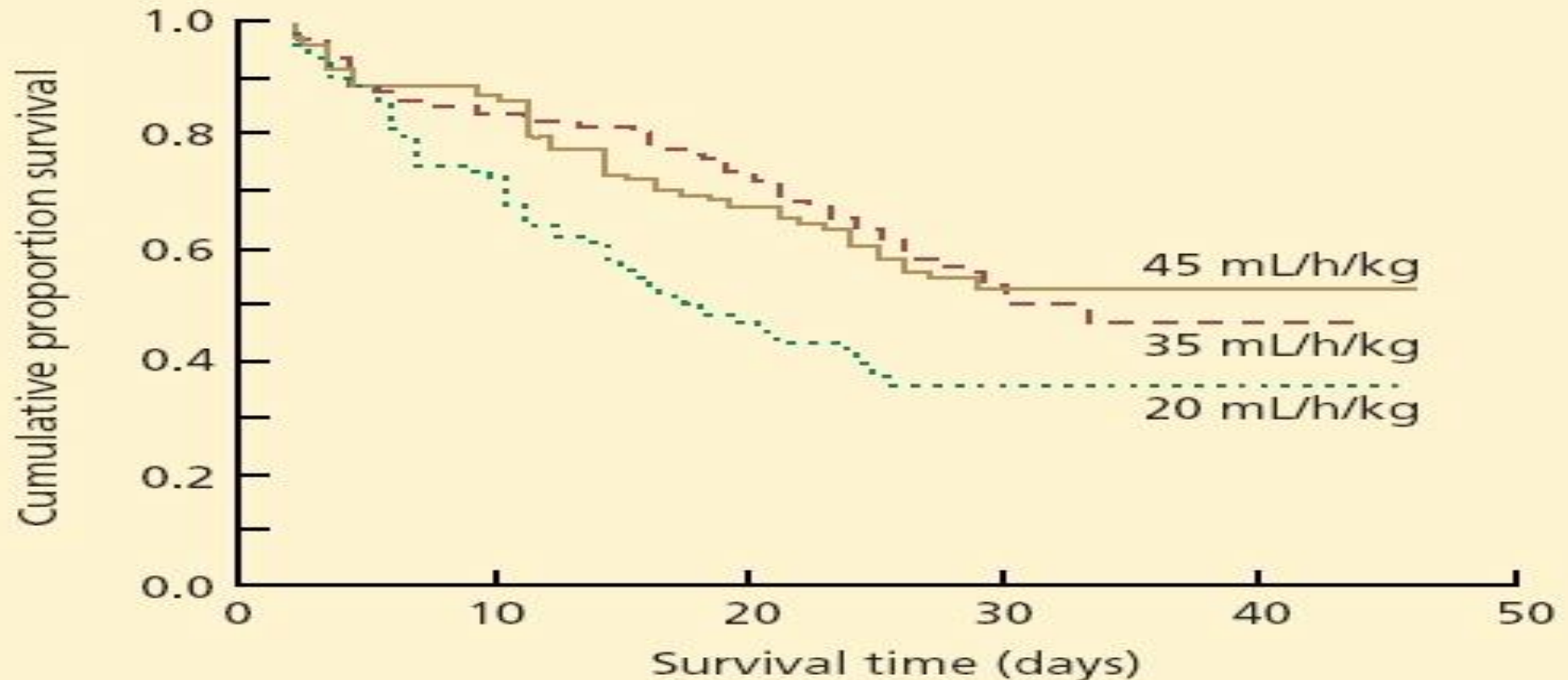
**KT/V**

*Esprime quante volte il volume di distribuzione dell'urea viene depurato*

*valore normale > 1*

*valore ottimale > 1,2*

# Higher doses of continuous hemofiltration are better than lower doses



1. % di sopravvivenza più elevata nei gruppi 2 e 3 (57 e 58% vs 41% gruppo 1)
2. In presenza di sepsi, % di sopravvivenza più elevata nel gruppo 3 ma statisticamente NON significativa
3. **BUN inizio CRRT inferiore nei "survivors" dei 3 gruppi**

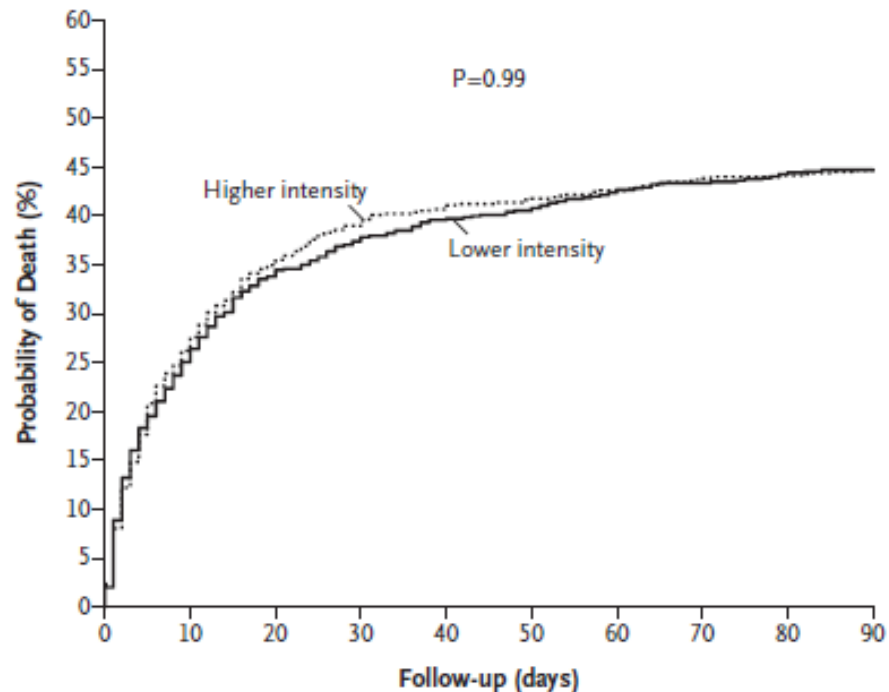


# LA “DOSE” DI DIALISI

*Sotto i 35 ml/ora/chilogrammo  
la mortalità sembra aumentare*

## Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients

The RENAL Replacement Therapy Study Investigators\*



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Death.

Mortality at 28 days was similar in the higher-intensity and lower-intensity treatment groups (38.5% and 36.9%, respectively), and mortality at 90 days was the same (44.7%) in both groups.

# Results of RENAL—what is the optimal CRRT target dose?

John A. Kellum and Claudio Ronco

The abstract of the RENAL Replacement Therapy study concludes that in critically ill patients with acute kidney injury, treatment with higher-intensity continuous renal replacement therapy did not reduce mortality. However, the real news is that survival and recovery of renal function might depend on how therapy is provided.

*A casual reader of the recent multicenter clinical trials examining the effect of increased intensity of renal support—the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level (RENAL) Replacement Therapy Study and the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study—will certainly note that such increased intensity was not associated with improvement in outcomes.*

*However, what may be entirely missed by casual readers is that the intensity of therapy, even in the low-intensity arms, was substantially greater than that used in standard clinical practice and that both studies resulted in substantially better overall survival rates than seen in even recent historical controls.*

## Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury

Sergio Vesconi<sup>1\*</sup>, Dinna N Cruz<sup>2\*</sup>, Roberto Fumagalli<sup>3</sup>, Detlef Kindgen-Milles<sup>4</sup>, Gianpaola Monti<sup>1</sup>, Anibal Marinho<sup>5</sup>, Filippo Mariano<sup>6</sup>, Marco Formica<sup>7</sup>, Mariano Marchesi<sup>8</sup>, Robert René<sup>9</sup>, Sergio Livigni<sup>10</sup>, Claudio Ronco<sup>2</sup> for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group)

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hospital Niguarda, Piazza dell'Ospedale Maggiore 3, 20162, Milan, Italy

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, St Bortolo Hospital, Viale Rodolfi 37, 36100 Vicenza, Italy

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care I, St Gerardo dei Tintori Hospital, Via Giovanni Pergolesi 33, 20100 Monza, Italy

<sup>4</sup>Anesthesiology Clinic, University of Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Germany

<sup>5</sup>Hospital Center of Porto, Alameda do Prof. Hernâni Monteiro, 4200 Paranhos, Porto, Portugal

<sup>6</sup>Nephrology and Dialysis Unit, CTO Hospital, Via Gianfranco Zuretti 29, 10126 Turin, Italy

<sup>7</sup>Department of Nephrology, Hospital Santa Croce e Carle, Via Michele Coppino 26, 12100 Cuneo, Italy

<sup>8</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Riuniti di Bergamo Hospital, Via Tito Livio 2, 24123 Bergamo, Italy

<sup>9</sup>Intensive Care Unit, University of Poitiers, 2, rue de la Milettrie, 86021, Poitiers, France

<sup>10</sup>Department of Intensive Care, Giovanni Bosco Hospital, Piazza Del Donatore di Sangue 3, 10154 Torino, Italy

\* Contributed equally

Corresponding author: Dinna N Cruz, dinnacruzmd@yahoo.com

Received: 24 Nov 2008 Revisions requested: 7 Jan 2009 Revisions received: 2 Apr 2009 Accepted: 15 Apr 2009 Published: 15 Apr 2009

*Critical Care* 2009, **13**:R57 (doi:10.1186/cc7784)

### Conclusions

We conducted a prospective European multicentre cohort study of AKI patients treated with RRT. This study provides insight in to how RRT is currently practiced in the ICU. We observed that the median CRRT dose is lower than 35 ml/kg/hour and only 22% of patients received this or a higher dose.

In contrast, 60% of IRRT patients were treated daily. We evaluated the association between actual delivered RRT dose and clinical outcomes. The data provide no evidence for a survival benefit afforded by more-intensive RRT. However, higher RRT dose appeared to be associated with shorter ICU stay and duration of mechanical ventilation. In conclusion, within the confines of the dose range examined, there was no effect on survival while effects on non-mortality endpoints should be examined by further study.

# ***OBIETTIVI DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE NEL PAZIENTE CRITICO***

- *Correzione del bilancio di sodio e acqua; correzione dell'edema.*
- *Controllo dell'azotemia*
- *Correzione degli squilibri acido/base*
- *Controllo del potassio*
- *Mantenimento del bilancio calcio/fosforo*
- *Adeguate supporto nutrizionale*
- *Correzione dell'anemia*
- *Accelerare la ripresa funzionale del rene*

# CONSIDERAZIONI FINALI

***Tutta la letteratura, ad oggi, non mostra differenze, in termini di sopravvivenza e ripresa di funzione renale, tra trattamenti intermittenti, continui, diffusivi, convettivi o combinati ...COME MAI ? QUALE IPOTESI UNIFICANTE PUÒ SPIEGARE QUESTA ASSENZA DI RISULTATI?***

