

Autori:

Daniela Seracini

U.O. Nefrologia- Azienda Universitaria-Ospedaliera Meyer. Firenze

Lorenzo Mirabile

Unità Operativa di Anestesia-Rianimazione

Centro di Endoscopia Respiratoria

Azienda Universitaria-Ospedaliera Meyer. Firenze

TECNICHE DIALITICHE

La terapia sostitutiva della funzione renale (renal replacement therapy o RRT) rappresenta la componente più importante nel complesso approccio terapeutico dell'insufficienza renale acuta (IRA), sia essa isolata sia associata a quadri di sindrome da insufficienza multiorgano (MODS) ed ha subito negli ultimi anni importanti cambiamenti in ambito di terapia intensiva, con ampliamento delle modalità di RRT utilizzate. Si elencano di seguito le tecniche dialitiche più frequentemente utilizzate.

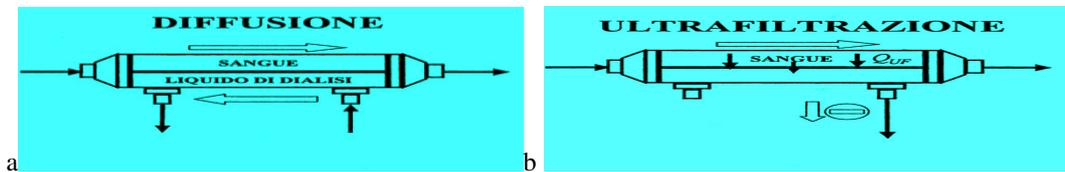
1.Tecnica sostitutiva renale continua (continuous renal replacement therapy, CRRT): viene utilizzata in pazienti emodinamicamente instabili, in terapia intensiva). Prevede l'utilizzo di metodiche prevalentemente convettive (ultrafiltrazione) o in cui convezione e diffusione (dialisi) siano associate, utilizzando membrane ad alta permeabilità. **I liquidi rimossi vengono sostituiti da fluidi di reinfusione.**

2.Tecnica sostitutiva intermittente (intermittent renal replacement therapy (IRRT): si tratta di metodiche a prevalente trattamento diffusivo in cui sangue e dialisato circolano in controcorrente. Comprendono emodialisi standard (HD), emofiltrazione HF, emodiafiltrazione (HDF), dialisi ad alto flusso (HFD)

3.Tecniche Ibride (sustained low efficiency dialysis, SLED; **slow** low efficient daily dialysis, SLEDD; PDIRRT – prolonged intermittent daily RRT, PDIRRT;, extended dialysis, ED; Extended daily dialysis, EDD; Extended daily dialysis with filtration,EDDf) **che rappresentano un'evoluzione delle metodiche intermittenti, trattandosi di metodiche a bassa efficienza, quotidiane e di maggior durata.**

4.Dialisi peritoneale (intermittente, CAPD, CCPD). Tecnica a prevalente meccanismo diffusivo in cui il sangue, circolando attraverso i capillari della membrana peritoneale, è **esposto alla soluzione di dialisi infusa nella cavità peritoneale, con rimozione delle tossine per gradiente di concentrazione.**

In generale, i meccanismi di trasporto di acqua e/o soluti attraverso una membrana semipermeabile si basano su due principi fisici fondamentali: diffusione (dialisi) e convezione (ultrafiltrazione) (Fig.39.1).



Gli scambi avvengono, nel sistema convettivo, seguendo esclusivamente un gradiente di pressione idrostatica. Si tratta di un processo di trasporto simultaneo di soluti e acqua. Le molecole d'acqua attraversano la membrana semipermeabile in funzione di : 1) TMP (pressione di transmembrana); 2) Km (coefficiente di permeabilità idraulica della membrana); 3) A (superficie della membrana). I soluti sono trascinati dall'acqua attraverso la membrana e la oltrepassano in funzione della loro dimensione e di quella dei pori della membrana. La clearance convettiva di un soluto è definita dal prodotto del flusso di ultrafiltrazione per il coefficiente di sieving della membrana relativo a quel soluto. Con questo meccanismo si può ottenere una rimozione migliore di molecole medio-grandi (ad esempio, beta-2 microglobulina con peso molecolare tra 500 e 5000 Dalton) oltre che una migliore clearance delle tossine uremiche a basso peso molecolare . Su questo principio si basano la maggior parte delle tecniche CRRT.

Il principio della diffusione, è alla base delle tecniche dialitiche intermittenti e della dialisi peritoneale. Si tratta di un processo di trasporto passivo di soluto attraverso una membrana semipermeabile, dovuto al gradiente di concentrazione chimica. La velocità di diffusione è tanto maggiore quanto più elevato è il gradiente. L'entità del trasporto transmembrana dipende anche dal coefficiente di diffusione della molecola, dalla composizione della soluzione di dialisi, dalla tipologia della membrana adoperata e dalla superficie di scambio. La velocità di passaggio è inversamente proporzionale alla dimensione della molecola di soluto. La diffusione è il meccanismo principale che sostiene la rimozione di piccole molecole (peso molecolare < 500 Dalton; per esempio urea e creatinina). In questo processo non c'è trasporto di acqua. La clearance diffusiva di un soluto è in definitiva determinata dal rapporto tra il flusso di soluto (dialisato) ed il gradiente di concentrazione.

Negli ultimi anni, la modificazione della tipologia dei pazienti che accedono alle Unità di terapia intensiva ,che ha visto la riduzione dei pazienti con solo coinvolgimento renale e aumento di quelli

con shock non controllabile e con insufficienza multiorgano, ha determinato la necessità di introdurre e utilizzare metodiche di CRRT, che permettono di trattare pazienti in condizioni cliniche estremamente compromesse ed emodinamicamente instabili. Nel 1977, Kramer introdusse il primo trattamento di emofiltrazione continua artero-venosa, a bassi flussi, senza l'ausilio di pompe, utilizzando solo la pompa cardiaca (CAVH). Da allora, le metodiche CRRT si sono ampiamente modificate, con possibilità di attrezzature dedicate all'infanzia e divenendo attualmente la metodica di scelta nelle Terapie intensive.

Le indicazioni, nella popolazione pediatrica, sono l'insufficienza renale acuta ipervolemica, le alterazioni elettrolitiche, i pazienti ipercatabolici con necessità nutrizionali incrementate, la sepsi, gli avvelenamenti, gli errori congeniti del metabolismo, l'ipervolemia non responsiva ai diuretici ed il coma epatico o farmaco-indotto. Inoltre, le metodiche di depurazione continua possono essere utilizzate in concomitanza con altre terapie, quali l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o, nelle cardiomiopatie, il dispositivo di assistenza al ventricolo sinistro (LVAD). I principi base dell'emofiltrazione in età pediatrica sono simili a quelli degli adulti; bisogna riservare però particolare attenzione al volume di sangue in extracorporea e al volume di priming (specialmente in pazienti di peso < a 10 kg), alle peculiarità nutrizionali, a particolari eziologie, quali gli errori congeniti del metabolismo, agli accessi vascolari, alla scelta delle linee e membrane (1-5)

39.1 CRRT

Le metodiche CRRT, la cui distinzione si basa sul meccanismo di clearance dei soluti, sono qui di seguito elencate:

Slow continuous ultrafiltration (SCUF) **circuito veno-venoso, lenta ultrafiltrazione in cui si rimuovono solo fluidi, che non vengono sostituiti.**

Continuous veno-venous hemofiltration (CVVH): **circuito veno-venoso, elevata ultrafiltrazione con sostituzione di fluidi in pre (prima del filtro) o postdiluizione (dopo il filtro).**

Continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD): **circuito veno-venoso, bassa ultrafiltrazione (convezione), diffusione (dialisato), non sostituzione di fluidi.**

Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF): **circuito veno-venoso, elevata ultrafiltrazione, diffusione (dialisato), sostituzione fluidi.**

high volume CVVH (**HV-CVVH**) **evoluzione più recente della CRRT, che utilizza alti flussi di sostituzione di fluidi.**

I vantaggi di tali tecniche sono:

1. migliore tolleranza emodinamica (biocompatibilità delle membrane sintetiche, minore stress ultrafiltrativo, aumentata rimozione di peptidi ipotensivi);
2. ridotte fluttuazioni metaboliche;
3. minore/assente sindrome da disequilibrio;
4. preciso controllo dello stato idrico, con possibilità di riadattamento immediato della dose dialitica alle necessità del momento (in particolare in presenza di terapia parenterale nutrizionale);
5. effetto adiuvante nella sepsi;
6. probabile vantaggio nella ripresa funzionale renale;
7. Infine, ma non ultimo, possibilità di utilizzo nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia resistente ai diuretici.

Le apparecchiature **utilizzate nella CRRT** sono più semplici **rispetto alle apparecchiature per dialisi intermittente**; si utilizzano liquidi di dialisi in sacche confezionate con filtri e linee pre-montate. I flussi impiegati sono più bassi, con possibilità di disidratazioni molto contenute nell'unità di tempo e minor stress emodinamico, con discreta efficienza in tempi lunghi e possibilità di esecuzione e sorveglianza da parte di personale non dedicato. Gli svantaggi sono rappresentati dalla necessità di terapia anticoagulante continua, dalla contaminazione, dalla disconnessione delle linee ematiche, dalla coagulazione del filtro, dall'ipotermia, dalla ridotta efficacia/efficienza nella rimozione delle piccole molecole (1-5). **D'altra parte le tecniche dialitiche intermittenti, pur avendo il vantaggio di una clearance istantanea elevata, utilizzano macchine con maggior complessità, necessitano di personale dedicato e di una impiantistica specifica per il trattamento dell'acqua. Inoltre presentano una maggior instabilità emodinamica con maggior frequenza di ipotensione. Per quanto riguarda la dialisi peritoneale, a fronte della sua bassa complessità, ha un'efficienza moderata nella rimozione delle tossine, trovando un suo utilizzo soprattutto laddove non siano disponibili le altre metodiche o vi siano controindicazioni al loro utilizzo (ad esempio gravi disturbi coagulativi).** Nella tabella 39.1 vengono confrontati i vantaggi e gli svantaggi delle varie metodiche RRT (CRRT vs dialisi peritoneale e dialisi intermittente) e nella Fig. 39.2 il trend negli anni delle varie metodiche RRT (6,7)

39.1.2 Prescrizione

39.1.2.1 Flusso di sangue

Per quanto riguarda l'impostazione dei flussi, **tenendo conto che il flusso di sangue (Qb) pediatrico è più catetere dipendente che nell'adulto**, classicamente la prescrizione standard per il Qb prevede un range di 4-6 mL/Kg/minuto in modo da mantenere una pressione venosa di rientro inferiore a 200 mm/Hg. **Secondo Strazdins e al. può variare da 6-9 ml/kg/minuto . Altri propongono variazioni da 10 ml/Kg/minuto nei bambini a 150-200 ml/minuto negli adolescenti.** In pratica fino a 5 Kg di peso corporeo : 5-10 ml/Kg/minuto, tra 5-10 Kg : 5 ml/kg/minuto, > 10 kg 80-150 ml/min.

39.1.2.2 Velocità di ultrafiltrazione

Premesso, che non ci sono dati assoluti sulla velocità di reinfusione dei fluidi, storicamente, in età pediatrica, si usa una velocità di ultrafiltrazione (Quf) pari a 2000 ml/1,73 mq/h. **Di solito sono 10-20 ml /Kg/h sono sufficienti. Strazdins et al consigliano 20-30 ml/Kg/h (6).** Negli adulti il mantenimento di una UF-rate > di 35 ml/kg/h sarebbe correlata ad una migliore prognosi (8). **Nelle sepsi o disturbi metabolici sono consigliati volumi di reinfusione più alti fino a 50-100 ml/kg/h.** Nell'impostazione dei flussi di reinfusione, è molto importante la scelta della pre o postdiluzione e ci si deve sempre rapportare al flusso sanguineo. Ciò è espresso mediante il controllo della frazione di filtrazione (FF%), che è definita come il rapporto tra il Quf e il Qb in ingresso al filtro. Il Quf può essere aumentato solo in presenza di un adeguato Qb, altrimenti si rischia di aumentare la probabilità di coagulazione del sistema. Si consiglia pertanto di mantenere i valori di FF% inferiori al 20% (per sistemi in postdiluzione) e inferiori al 25% (per sistemi in prediluzione). Per quanto riguarda la rimozione netta di fluidi del paziente (Qcp) è consigliabile iniziare con 1-2 ml/kg/h , poi modificare in base alle necessità (parenterale, sovraccarico idrico, diuresi residua, ecc).

39.1.2.3 Flusso di dialisato

Analogamente, non esistono dati assoluti sulla prescrizione del flusso del dialisato. Il flusso di dialisato varia da 200 a 5000 ml/h. **In pratica si consiglia 5L/h nell'iperammoniemia e 2 l/h in tutti gli altri casi.** Una raccomandazione per il priming è l'uso di una soluzione salina o di albumina fin quando il volume di priming non ecceda il 10% del volume di sangue del paziente, situazione in cui deve essere usato sangue per evitare un'eccessiva emodiluzione e ipotensione. Un'eccezione è costituita dalla membrana AN-69, in cui l'uso del sangue è stato associato con sindrome da rilascio di bradichinina, che causa un'immediata e significativa ipotensione. D'altra parte, l'ipotensione

può essere dovuta a diluizione dei farmaci vasoattivi o da legame con la superficie del circuito extracorporeo, il che implica la necessità di aumentare temporaneamente la dose dei farmaci vasoattivi (1-3). La Tabella 39.2 mostra le proprietà dei filtri pediatrici in uso e del volume di priming.

39.1.3 Accessi vascolari

L'adeguatezza dell'accesso vascolare è uno dei più importanti aspetti di ogni terapia extracorporea, in particolare della CRRT, essendo la sua performance testata 24 ore al giorno. Ciò è particolarmente importante in età pediatrica, dove il Q_b è più strettamente catetere-dipendente. In particolare, nei neonati e nei bambini più piccoli il catetere per l'accesso vascolare occupa una proporzione sostanzialmente maggiore del diametro della vena centrale, rispetto ai bambini più grandi e agli adulti e ciò predispone al malfunzionamento e alla trombosi. La tab. 39.3 evidenzia le dimensioni raccomandate e le sedi di inserzione. La tabella 39.4 indica la percentuale di sopravvivenza del catetere in base alle dimensioni e sede (1,9).

39.1.4 Anticoagulazione

Rappresenta un aspetto rilevante della CRRT; il "goal" principale è aumentare la sopravvivenza del circuito, minimizzando i tempi di cambio del circuito stesso, mantenere adeguate clearance, evitare la produzione di sostanze antinfiammatorie, minimizzare i costi mantenendo però al minimo i rischi per il paziente. Ottenere un'accettabile sopravvivenza del filtro (24 ore o più) è uno scopo incontestabile durante la CRRT, ma non deve essere incrementato in modo significativo il rischio di sanguinamento del paziente. Un'ottima anticoagulazione deve essere facilmente eseguibile e monitorizzabile, sicura, protocollata, commercialmente disponibile, associata ai minimi effetti collaterali (10-13). **Da un punto di vista generale esistono almeno in teoria tre differenti opzioni, CRRT con eparina non frazionata, CRRT con farmaci alternativi all'eparina, CRRT senza antiemostatici, ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi.**

39.1.4.1 Eparina

Sono disponibili due tipi di eparina, quella non frazionata o standard, e quelle frazionate o a basso peso molecolare (low-molecular weight heparin o LMWH, peso molecolare 3000-9000 Daltons). L'eparina non frazionata è una miscela di glicosaminoglicani polianionici, che esercita il suo effetto anticoagulante aumentando l'azione di inibizione dell'antitrombina sulla trombina (di circa 1000 volte) e sul fattore Xa. In Europa l'eparina standard rappresenta l'anticoagulante più diffusamente utilizzato. Vi sono varie modalità di impiego, schematizzate di seguito.

. Eparinizzazione sistemica: in cui è prevista la somministrazione prima del filtro, con dosaggio postfiltro del tempo di coagulazione attivato (ACT), e aggiustamento del dosaggio di eparina in base a questo parametro. Bolo iniziale di 10-20 U/Kg/, seguito da una dose di 5-20 unità/Kg/h. Aggiustare ACT post filtro tra i 180 e i 240 sec. **Svantaggi sono rappresentati** da rischio abbastanza elevato di sanguinamento (4-12%), possibilità di induzione di piastrinopenia, ridotto effetto **dell'**eparina da deficit di cofattore dell'eparina ATIII .

. Altre modalità sono: basse dosi di eparina (low dose prefiltro di < 5 UI/kg/h o medium-dose di 8-10 UI/kg/h) o eparinizzazione regionale (**infusione** di eparina prefiltro e di **solfato** di protamina, **alla dose** di 1 mg ogni 100-200 UI di eparina, postfiltro). Tipicamente, si inizia con 1500 UI/h di eparina prefiltro e 10-12 mg/h di protamina post-filtro. Effetti collaterali del **solfato** di protamina sono ipotensione, flushing, ipertensione polmonare.

Le LMWH esercitano una maggior azione di inibizione del fattore Xa rispetto all'effetto sulla trombina e con dosaggi di 0,2 – 0,5 mg/6h, vi sono minori rischi teorici di sanguinamento, ma presentano un maggior costo; inoltre le LMWH sono solo parzialmente antagonizzate dalla protamina. **Possono risultare comunque** utili in alcuni casi di trombocitopenia trombotica eparina-indotta (HITTS) , tuttavia la cross-reattività si verifica in più del 90% dei casi. Eparinoidi a basso peso molecolare possono essere utili in **alcuni** casi **di HITTS, avendo** una minima cross-reattività (< 10%) (Tabella 39.5)

39.1.4.2 Citrato regionale

La formazione del trombo è un meccanismo calcio-dipendente, pertanto la rimozione del calcio ione mediante citrato ne inibisce la formazione. In molti protocolli il citrato è infuso post paziente e prefiltro (spesso a livello dell'accesso arterioso del catetere usato per l'emofiltrazione) con reinfusione di cloruro di calcio attraverso un altro accesso vascolare o via catetere trilume. **Si consiglia di mantenere** il Ca ione nel circuito tra 0,3-0,4 mmol/L, il Ca ione sistemico tra 1,1 e 1,3 mmol/L. eseguendo monitoraggio mediante dosaggio del calcio ione. L'ACT deve risultare intorno ai 200-250 secondi.

I vantaggi consistono nel minor rischio di sanguinamento, nel fatto che le soluzioni sono disponibili in commercio (ACD-citrato-Baxter), il monitoraggio è semplice, vi sono molti protocolli disponibili. Le complicanze sono rappresentate da: alcalosi metabolica (25% dei casi), disturbi elettrolitici (più frequentemente **iper**natremia, ipocalcemia, ipomagnesemia), citossicità cardiaca nei neonati. Può esservi rischio di acidosi metabolica dei pazienti affetti da insufficienza epatica, che rappresenta una controindicazione, essendo il citrato metabolizzato a livello epatico (12,13).

Altre strategie antiemostatiche, limitate soprattutto agli adulti, sono rappresentate dagli inibitori diretti della trombina (ad esempio irudina/lepidurina) che presentano il grosso inconveniente della mancanza di antidoto, oppure inibitori della serina proteinasi (nafamostat mesilato) o ancora da inibitori dell'aggregazione piastrinica (prostaciclina) o inibitori della formazione della fibrina come elencati nella tabella 39.5.

39.1.4.3 CRRT senza anticoagulazione

In alcuni pazienti, è possibile omettere il trattamento anticoagulante. Spesso i pazienti con insufficienza multiorgano hanno una naturale anticoagulazione, dovuta alla malattia sottostante. Questi pazienti possono avere un “naturale ACT”, che rende inutili gli anticoagulanti. In questi casi, **ottenere un elevato Qb** con un buon accesso può essere sufficiente a mantenere un **un' adeguata ultrafiltrazione** senza l'uso di anticoagulazione. Pertanto se le piastrine sono < 50.000 , se l'international normalized ratio (INR) è >2 , e il tempo di tromboplastina (PTT) è > 60 sec oppure ancora se è presente un sanguinamento attivo, o un recente episodio (<24 ore) di sanguinamento, non bisogna eseguire trattamenti di anticoagulazione. In questi casi è estremamente importante mantenere il miglior flusso sangue possibile **ed adottare altri accorgimenti allo scopo di prolungare la durata del circuito (prediluizione, frequenti lavaggi del circuito con soluzione fisiologica, priming del circuito con eparina, filtri a bassa superficie)**. Questo approccio è frequentemente usato in pazienti con malattie epatiche, con severa insufficienza renale conseguente a interventi cardiaci o in ECMO. Qualora, tuttavia, la sopravvivenza del circuito sia inferiore a 24 h, occorre valutare lo shift verso altre modalità di anticoagulazione (12,13). La fig. 39.3 mostra la sopravvivenza del circuito in base al tipo di anticoagulazione.

39.1.5 Soluzioni utilizzate

Sia le soluzioni con lattato che quelle con bicarbonato sono ugualmente efficaci per la clearance, ma i livelli di lattato plasmatico sono più elevati in pazienti in cui si usino soluzioni a base di lattato. Non è chiaro se tali livelli elevati di lattato siano dannosi per il paziente, tuttavia possono essere causa di confusione, soprattutto in caso di sepsi . Inoltre, nei pazienti con insufficienza epatica, si può osservare un'esacerbata latticoacidosi. Barenbrock et al. hanno dimostrato un miglioramento del decorso in pazienti che ricevevano soluzioni con bicarbonato (14).

39.1.6 Nutrizione e CRRT

L'utilizzo delle tecniche CRRT comporta varie modificazioni metaboliche con perdita di vari nutrienti e sottrazione di molecole metabolicamente utili. Ciò è particolarmente evidente con flussi elevati e nei trattamenti prolungati.

Di particolare rilievo è ricordare la perdita di aminoacidi: nella CRRT la perdita è di circa 6-15 g di aminoacidi al giorno; la glutamina è l'aminoacido a più alta concentrazione nel plasma e viene rimossa in quantità maggiore. Per cui è importante rimpiazzare le perdite di aminoacidi aumentandone l'apporto nella misura di 0.2 g/kg/die. In pazienti in CRRT, per mantenere un adeguato metabolismo azotato, il range delle proteine da somministrare varia da 3 a 4 g/Kg/die. Le vitamine idrosolubili, in particolare le vitamine C, B1 e gli antiossidanti, vengono rimossi in quantità significative. La maggior parte delle soluzioni sono **inoltre** prive di fosforo (frequente l'ipofosforemia che richiede reinfusione di fosforo o aggiunta nella nutrizione parenterale totale) e hanno basse concentrazioni di magnesio e potassio **con necessità di supplementazione di questi elettroliti** (15).

39.1.7 Complicazioni

Complicazioni connesse alla tecnica sono l'emorragia in corso di eparinizzazione, l'errato bilancio di fluidi con eccessiva ultrafiltrazione, l'ipofosforemia, la perdita di aminoacidi e di vitamine idrosolubili. Complicazioni legate al circuito sono l'infezione, l'ipotermia (l'incidenza è notevolmente ridotta con l'uso del riscaldatore), **la** coagulazione del filtro. Complicazioni legate al tipo di accesso vascolare, sono costituite dall'ostacolo al flusso (trombosi, stenosi, ischemia).

39.1.8 CRRT e clearance dei farmaci

L'insufficienza renale acuta e la sindrome da disfunzione multiorgano (MODS) per le loro caratteristiche intrinseche spesso si associano a modificazioni dei parametri farmacocinetici di molti farmaci (legame proteico, volume di distribuzione, ecc). L'impiego della CRRT rappresenta un ulteriore variabile. In pratica, i farmaci a prevalente eliminazione renale sono suscettibili di rimozione con la CRRT e richiedono un aggiustamento del dosaggio se la clearance extracorporea supera il 25-30% della clearance totale corporea. Gli effetti variano in base alla metodica usata, al tipo di membrana, alla superficie del dializzatore, alla dose dialitica. Gioca un ruolo importante l'impiego di membrane sintetiche ad alta permeabilità, che permette di ottenere la clearance di soluti a peso molecolare relativamente elevato, con rischio di sottodosaggio di antibiotici fondamentali: ad esempio la clearance della vancomicina e del fluconazolo può risultare elevata. Importante, perciò, è conoscere la farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici più usati; nei farmaci a bassa tossicità la dose stimata può essere aumentata del 30%, mentre per i farmaci ad

elevata tossicità o per gli antibiotici con uno stretto range terapeutico è necessario monitoraggio dei livelli plasmatici (16-8)(tabelle 39.6, 39.7)

39.1.9 Peculiarità

Ci sono due principali differenze tra CRRT in età adulta e quella in età pediatrica : la dimensione del paziente e lo spettro delle patologie. La variabilità più ampia per ciò che riguarda la dimensione corporea comporta la necessità di una maggior personalizzazione della prescrizione. Vi è una catetere-dipendenza più alta; inoltre, il fatto che vi sia una proporzione maggiore di sangue in extracorporea predispone a ipotensione e emodiluizione, che determinano a loro volta più elevate morbilità e mortalità nei più piccoli pazienti in CRRT. I neonati, avendo limitata capacità termoregolatoria, sono estremamente suscettibili all'ipotermia, e necessitano di particolari accorgimenti **per mantenere la termogenesi (riscaldatore, coperte termiche ecc.)**. Le patologie sono diverse, e anche quelle comuni hanno spesso un diverso decorso. La MODS si manifesta più precocemente, e comporta la necessità di un trattamento più precoce; i difetti congeniti del metabolismo rappresentano più del 15% del totale delle indicazioni alla CRRT. Per quanto riguarda l'outcome, la mortalità rimane elevata (intorno al 42%), ma con differenze sostanziali nei vari gruppi di età e per le diverse patologie. Varia dallo 0% nelle intossicazioni, al 52% nella MODS, al 69% per le malattie epatiche. La mortalità è più alta nei pazienti con peso < a 10 kg (57 vs 37%) e in quelli con anno di vita (56 vs 38%) (19-22). Vi sono evidenze che, per il miglioramento dell'outcome, è molto importante iniziare la CRRT prima che si sia stabilito un importante "fluid overload" (FO), come risulta da uno studio prospettico del registro della CRRT pediatrica, in cui la sopravvivenza valutata su 116 pazienti pediatrici con MODS era del 58% per quelli con <20%FO, rispetto al 40% per quelli con >20%FO (23).

Rimane comunque controverso il ruolo delle alte dosi di fluidi, così come la scelta della miglior tecnica dialitica nell'ambito della CRRT.

Bibliografia

- 1) Bunchman T (2008) 5th International pediatric continuous renal replacement therapy (PCRRT) conference. *Pediatr Nephrol* 23:1897-1906.
- 2) Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Feriani M, Fabris A, Dell'Aquila R, La Greca G. (1986) treatment of acute renal failure in newborns by continuous arterio-venous hemofiltration. *Kidney Int* 29:908-915.
- 3) Bock KR (2005) Renal replacement therapy in pediatric clinical care medicine. *Curr Opin Pediatr* 17: 368-371.
- 4) Ricci Z, Ronco C (2008) Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus extended daily dialysis. *Crit Care Med* 36:S229-S237
- 5) Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'Amico G, Rossi S, Alessandri e., Rocco M, Pietra paoli P (2006) Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients : convention versus diffusion. *Crit Care* 10:R67.
- 6) Strazdins V, Watson AR, Harvey B (2004) Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European Guidelines *Pediatr Nephrol* 19:199-207
- 7) Warady BA, Bunchman T (2000) Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results *Pediatr Nephrol* 15:11-13
- 8) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Lancet* 355:26-30
- 9) Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, Somers MJ, Brophy PD, Blowey D, Fortenberry JD, Chand D, Flores FX, Alexander SR, Mahan JD, McBryde KD, Benfield MR, Goldstein SL (2007) The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs* 30: 1116-1121
- 10) Elhanan N, Skippen P, Nuthall, Krahn G, Seear M (2004) Citrate anticoagulation in pediatric continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 19(2):208-212
- 11) Duraõ MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Iizuka IJ, Santos OF (2008) the use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36:3024-3029.
- 12) Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Blowey D, Bunchman TE, Baker C, Mottes T, McAfee N, Barnett J, Morrison G, Rogers K, Fortenberry JD (2005) Multicentre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 20:1416-1421

- 13) Bunchman T, Maxvold NJ, Barnett J, Hutchings A, Benfield MR (2002) Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 17:150-154
- 14) Barenbrock M, Hausberg M, Marzkies F (2000) Effects of bicarbonate-and-lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVHD. *Kidney Int* 58:1751-7.
- 15) Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, Bunchman TE (2000) Aminoacid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure : a comparison between CVVH and CVVHD therapies. *Crit Care Med* 28:1161-1165
- 16) Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Valzer WL (2005) Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 41: 1159-1166
- 17) Keller F, Bohler J, Czock D, Zellner D, Mertz AK (1999) Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int* 56(suppl.72).S29-31
- 18) Morabito S, Guzzo I., Vitaliano E, Muzi, L Solazzo, Pistolesi V., Pierucci A (2006) Principi di farmacocinetica e aggiustamento posologico dei farmaci nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT) *S-36:127-131*
- 19) MacLaren G, Butt W (2009) Controversies in paediatric continuous renal replacement therapy *Intensive Care Med* 35:596-602
- 20) Butt W, Skippen PW, Jouvet P (2008) Renal replacement therapies in PICU. In Nichols DG, Ackerman AD, Argent AC, Biagas K, Carcillo JA, Dalton HJ, Harris ZL, Kissoon N, Kochanek PM, Kocis KC, Lacroix J, Macrae DJ, Nadkarni VM, Pollock M, Shaffner DH, Schleien CL, Singhi SC, Tasker RC, Troug RD, Volk HD, van der Voort E, Wetzel RC, Wong H, Yaster M (ed) *Rogers' textbook of pediatric intensive care, 4th edn.* Lippincott/Williams and Wilkins, Philadelphia/Baltimore, pp 564-583
- 21) Goldstein SL (2003) Overview of pediatric renal replacement therapy in acute renal failure. *Artif Organs* 27:781-785
- 22) Carcillo JA (2008) Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children *Pediatr Clin North Am* 55: 617-646
- 23) Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, Bunchman TE, Baker C, Mottes T, McAfee N, Barnett J, Morrison G, Rogers K, Fortenberry JD (2005) Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy *Kidney Int* 67:653-658.

Box 39.1. Impostazioni CRRT

1. Flusso di sangue (Qb): catetere-dipendente

In pratica : bambini fino a **5 kg di peso**: 5-10 ml/kg/ minuto

Bambini 5-10 **kg di peso** : 5 ml/kg/minuto

Bambini > 10 kg di peso: 80-150 mL/minuto

2. Flusso di dialisato (Qd): problema aperto.

Variabile da 200 a 5000 ml/h.

In pratica :

5L/h nell'iperammoniemia;

2l/h in tutti gli altri casi

3. Flusso dell'ultrafiltrato (Qf)

Variabile; di solito 10-20 ml/kg/h sono sufficienti.

20-30 ml/kg/h second Strazdins et al (6)

30-50 ml/kg/h secondo Ronco C et al (8)

Nelle sepsi o disturbi metabolici necessari volumi più alti (50-100 mL/Kg/h)

In pratica :

2000 mL/1,73 mq/h.

4. Rimozione netta fluidi

Iniziare con 1-2 ml/Kg, poi modificare in base alle necessità.

Importante non superare i limiti della FF% (25% nella pre, 20% nella postdiluizione)

Tabella 39.2 Proprietà degli emofiltrati pediatrici

Emofiltrati	Proprietà	Volume di priming
Amicon minifilter plus	Polysulfone 0,07 m ²	15 ml
Renaflo II	Polysulfone	
HF 400	0,3 m ²	28 ml
HF 700	0,7 m ²	53 ml
HF 1200	1,25 m ²	83 ml
Gambro	AN-69	
Multiflow 100	0,8 m²	107 ml
Multiflow 60	0,6 m ²	84 ml
Multiflow 10	0,3 m ²	50 ml
ASAHI PAN	Polyacrilonitrile	
0,3	0,3 m ²	33 ml
0,6	0,6 m ²	63 ml
1,0	1,0 m ²	78 ml

Tabella 39.3 Dimensioni raccomandate catetere e sedi di inserzione

Caratteristiche paziente	Dimensione catetere	Sede di inserzione
--------------------------	---------------------	--------------------

neonato	Doppio lume 7.0 French	Vena femorale
3-6 kg	Doppio lume 7.0 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
	Triplo lume 7 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
6-15 kg	Doppio lume 8.0 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
		Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
>15	Doppio lume 9.0 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
>30 Kg	Doppio lume 10.0 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
		Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
> 30 Kg	Triplo lume 12 French	Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale
		Giugulare interna/esterna, succlavia o vena femorale

Tabella 39.4 Percentuale di sopravvivenza del catetere in rapporto a dimensione e sede

	Numero pazienti	% sopravvivenza catetere a 60 ore
Dimensione catetere		
5	6	0 (p< 0,000)
7	57	43 (p< 0,002)
8	65	55 (ns)
9	35	51 (p < 0,002)
10	46	53 (ns)
11,5	71	57 (ns)
12,5	64	60 (ns)
Sede inserzione		
Giugulare interna	58	60 (p<0,05)
Succlavia	31	51 (ns)
femorale	260	52 (ns)

Modificata da Hackbarth R et al : IJAO 30:1116-21, 2007

Eparina	Inibizione dell'antitrombina sulla trombina e sul fattore Xa
Eparine a basso peso molecolare	Inibizione sul fattore Xa
Citrato regionale	Chelante del calcio
prostaciclina	Inibitore aggregazione piastrinica
Nafamostat mesilato	Inibitore serina proteinasi
danaparoid	Inibitore formazione fibrina
Irudina/lepidurina	Inibitori diretti della trombina (no antidoto)

Tabella 39.1. Vantaggi e svantaggi della varie metodiche RRT

	COMPLESSITA CONTROLLO	ANTICOAGULAZIONE	USO IN IPOTENSIONE	EFFICIENZA	VOLUME
--	--------------------------	------------------	--------------------	------------	--------

PD	bassa	si	moderata	moderato	no
-----------	-------	----	----------	----------	----

HD	alta	no	alta	moderato	si
-----------	------	----	------	----------	----

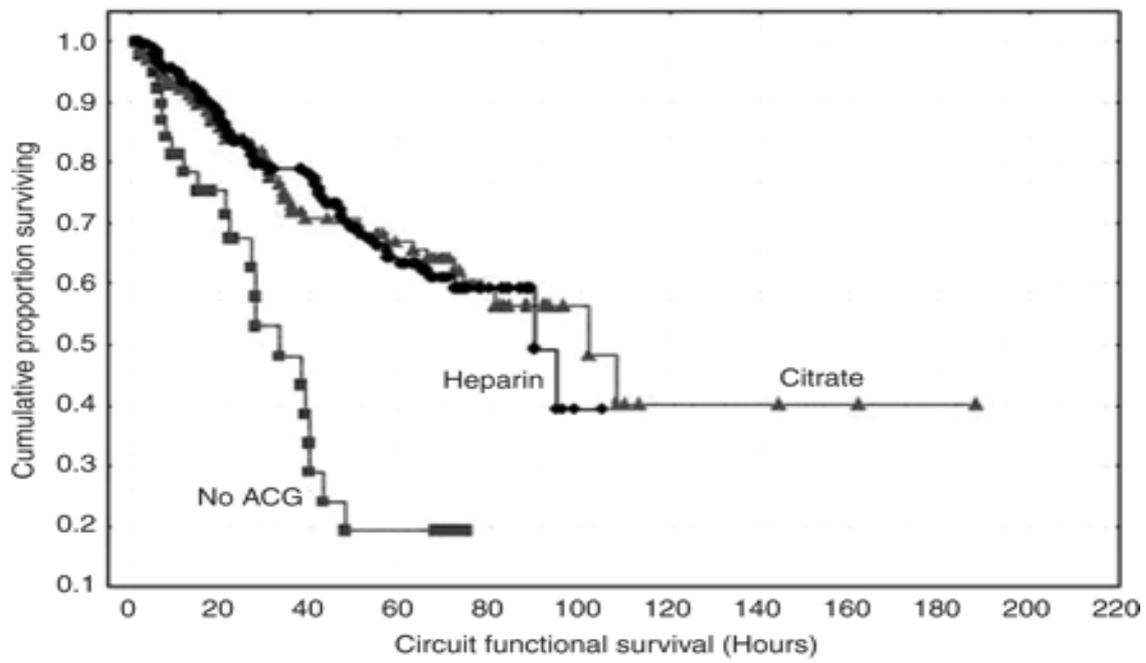
CVVH	moderata	si	moderata	buono	si
-------------	----------	----	----------	-------	----

CVVHDF	moderata	si	alta	buono	si
---------------	----------	----	------	-------	----

Da V.Strazdins et al Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European Guidelines. Pediatr Nephrol 2004

Figura 39 2-Trend in pediatric RRT management (modificata da Warady et al, *Pediatr Nephrol* 2004)

Figura 39.3 Sopravvivenza del circuito CRRT in relazione al tipo di anticoagulazione (Studio multicentrico- 138 pz pediatrici (modificato da Brophy *Nephrol Dial Transpl* 2005- 20:1416-1421)



Aggiustamento posologico di alcuni antibiotici durante la CRRT

D0saggio raccomandato durante CRRT (CVVH, CVVHDF)

Farmaco	Rapporto Cl _{cr} rt/CTC	CL _{cr} rt (ml/min)	SC/SA	UF o effluente (L/h)		
				1-2 L/h	2-3 L/h	
					> 3 L/h	
Ceftazidime	54%	33,6	-/0,81	-	3 gr /24h	-
Ciprofloxacina	21%	26	0,70	400 mg/24h	600 mg/24h	-
Fluconazolo	51%	20	0,6-0,75	-	800 mg/24 h	-
Imipemen	25-32%	36-57	0,9-1	500 mg/6-8 h	1 gr/8 h	1 gr/6h
Gentamicina	elevato	10-40	> 0,9	70-120 mg/24h	140-200/24h	>300 mg/24h
Vancomicina	76%	30	0,70/0,4	400-500 mg/24h	500mg/12h	1,5gr/24h
Linezolid	20%	31	0,72	600 mg/12h	600 mg/12 h	-

Cl_{cr}rt: clearance extracorporea; CTC: clearance totale corporea; SC : coefficiente di sieving; SA:coefficiente di saturazione. **UF : ultrafiltrato**. I dosaggi sono da considerare orientativi e possono variare in relazione a vari fattori che incidono sulla clearance dei farmaci durante la CRRT. Se possibile monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

Tabella 39.6 Modificata da Morabito S et al Giornale Italiano di Nefrologia 2006

Principali parametri farmacocinetici, coefficiente di sieving (SC) e significatività della rimozione di alcuni farmaci con la CRRT

Farmaco	Escrezione renale		F1 (%)	Vd(L KG)	PM (Da)	SC
Rimozione CRRT						
Amikacina	95%	>95%	0,22	586	0,95	S
Gentamicina	95%	>95%	0,23	478	0,81	S
Ceftazidime	60-85%	83%	0,28-0,40	547	0,90	S
Ceftriaxone	30-65%	10%	0,12-0,18	553	0,20	< altri beta-latt
Ciprofloxacina	50-70%	60-80%	2,5	331	0,70	S
Fluconazolo	70%	88%	0,70	306	0,88-1	molto elevata
Imipemen/						
cilastatina	20-70/60%	79-87%/56%	0,22/0,24	317/380	1/0,75	S
Meropenem	65%	98%	0,35	437	>0,9	S
Metronidazolo	20%	80%	0,25-0,85	171	0,84	S
Eliminazione extrarenale prevalente						
Piperacillina/						
Tazobactam	75-90/65%	70%/78%	0,25/0,21	540/322	0,82	Pip>Tazob
Teicoplanina	40-60%	10-40%	0,5-1,2	1885	0,05	modesta
Vancomicina	90-100%	50-90%	0,47-1,1	1448	0,70-0,80	S
Diazepam	epatica	2-6%	0,7-3,4	285	0,02	N
Digossina	76-85%	70-80%	5-8	781	0,70	trascurabile

F1: frazione libera; Vd: volume di distribuzione; PM: peso molecolare; SC: coefficiente di sieving; S: significativa; N: non significativa;

Tabella 39.7 Modificata da Morabito S et al Giornale Italiano di Nefrologia 2006