



QUANTIFICAZIONE DELLA DOSE DI DIALISI IN AREA CRITICA

Francesco Gaetano Casino

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Dialysis dose quantification in critically ill patients

Acute kidney injury affects about 35% of intensive care unit patients. Renal replacement therapy is required in about 5% of such patients and is associated with a mortality rate as high as 50% to 80%. The latter is likely more related to the failure of extrarenal organs than to an insufficient dialysis dose. This could explain, at least in part, the findings of 2 recent trials (VA/NIH and RENAL) where the expected dose-outcome relationship was not confirmed. These results cannot be taken to infer that assessing the dialysis dose is no longer required. The contrary is true, in that the common finding of large differences between prescribed and delivered doses calls for accurate dose assessment, at least to avoid underdialysis. The minimum adequate levels are now a Kt/V urea of 1.2 to 1.4 three times a week (3x/wk) on intermittent hemodialysis (IHD), and an effluent of 20 mL/kg/h for 85% of the time on continuous renal replacement therapy (CRRT). Both these parameters can be easily measured but are far from ideal indices because they account neither for residual renal function nor for irregular dose delivery. The equivalent renal urea clearance (EKRjc), by expressing the averaged renal + dialytic urea clearance over the whole treatment period, is able to account for the above factors. Although assessing EKRjc is quite complex, for regular 3x/wk IHD one could use the formula $EKRjc = 10 Kt/V + 1$ to compute that a Kt/V of 1.2 and 1.4 corresponds to an EKRjc of 13 and 15 mL/min, respectively. On the other hand, the hourly effluent per kg is numerically similar to EKRjc. On this basis it can be calculated that in non-prediluted really continuous treatment, the recommended CRRT dose ($EKRjc = 20$ mL/min) is 33% higher than the EKRjc of 15 mL/min, corresponding to the recommended Kt/V of 1.4 on 3x/wk IHD. (G Ital Nefrol 2010; 27: 383-90)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Continuous renal replacement therapy (CRRT), Effluent, Kt/V, Equivalent renal urea clearance (EKRjc)

PAROLE CHIAVE:

Terapia renale sostitutiva continua (CRRT), Effluente, Kt/V, Clearance ureica renale equivalente (EKRjc)

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Francesco Gaetano Casino
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Madonna delle Grazie
C.da Cattedra Ambulante
75100 Matera
e-mail: asl4.dialisi@rete.basilicata.it

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale acuta (IRA), recentemente inclusa nella definizione più ampia di danno renale acuto (AKI) e stratificata secondo i criteri RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD) (1), è una frequente complicazione delle malattie acute, essendo presente nel 2-7% dei pazienti ospedalizzati (2-5) e in più del 35% dei pazienti in area critica (6, 7). La terapia renale sostitutiva (RRT) è richiesta in circa il 5-6% dei pazienti critici ed è associata con una mortalità variabile dal 50 all'80% (6, 8-10).

Le cause di questa elevata mortalità sono diverse e dipendono soprattutto dalle caratteristiche cliniche dei pazienti, che sono sempre più anziani, con numero-

se comorbidità e/o hanno subito gravi insulti tossici o ischemici o traumatici (1-10). Pertanto, l'AKI spesso si sviluppa in un contesto di alterazioni diffuse a molti organi e/o in concomitanza con uno stato settico. In tale contesto, una buona sostituzione della funzione renale è ovviamente indispensabile, ma, evidentemente, non basta da sola per ridurre drasticamente una mortalità che è determinata essenzialmente dal grado di compromissione di altri organi vitali. Fino ad un recente passato, molti studi, per lo più di tipo osservazionale (10, 11) ed alcuni piccoli *trial* randomizzati (12-14), avevano lasciato intravedere una relazione favorevole tra dose di dialisi e mortalità. Altri studi (15, 16) però non confermavano questi dati. Recentemente, in modo relativamente inatteso, l'ampio VA/NIH *trial* (17) ha

trovato che l'aumento della dose dialitica non si associava ad una riduzione della mortalità nei pazienti critici con AKI. Questi dati sono simili a quelli trovati dall'HEMO study (18) nei pazienti cronici. Conferme ulteriori dei risultati del VA/NIH *trial* sono state ottenute da altri grandi studi (19, 20) e dal recentissimo *RENAL trial* (21).

Dati questi risultati negativi sull'utilità di aumentare la dose di dialisi, si potrebbe erroneamente ritenere che non sia più necessario quantificare accuratamente la dose fornita. In realtà, è vero il contrario, perché diversi studi (22-24) hanno evidenziato che molto spesso si osserva una significativa differenza tra dose prescritta e dose effettivamente fornita, con conseguente rischio di terapia sub-ottimale, particolarmente quando viene prescritta una dose appena sufficiente (25). Il rischio di sottodialisi è particolarmente accentuato nel caso, non infrequente, secondo una recente *survey* Internazionale (26), in cui i pazienti ricevono un trattamento relativamente fisso, senza la prescrizione di una specifica dose di dialisi e senza alcun controllo che sia stata erogata almeno la dose minima sufficiente.

CRITERI CORRENTI PER LA QUANTIFICAZIONE DELLA DOSE DI DIALISI

Anche se la tossicità uremica nell'acuto è probabilmente causata da molecole differenti da quelle responsabili dell'uremia cronica ed il paziente critico presenta frequentemente una notevole variabilità sia dei cosiddetti parametri paziente-dipendenti (volume e generazione dell'urea, funzione renale) che di quelli dialisi-dipendenti (durata della seduta, *clearance* dialitica, durata dell'interdialisi), si ritiene comunemente (27-30) che la valutazione dell'efficienza e dell'adeguatezza dialitica nell'AKI possa essere basata sullo stesso modello dell'urea (UKM), stabilito (31, 32) e raccomandato per il paziente cronico (33).

In passato, alcuni Autori hanno utilizzato direttamente i livelli ematici dell'urea (BUN) come criterio di adeguatezza e, sulla base di studi retrospettivi, avevano ricavato l'indicazione di mantenere livelli di BUN <60-70 mg/dL (10). Il criterio basato sui livelli di BUN è indubbiamente comodo, ma, come evidenziato da Gotch (32) nei pazienti in dialisi cronica, il BUN da solo non è sufficiente per stabilire l'entità della depurazione effettuata, perché esso dipende anche dalla generazione dell'urea, che nel paziente critico è spesso elevata e variabile. Ciononostante, un recentissimo *trial* (20), ha utilizzato il criterio basato sui livelli di BUN per separare il braccio con trattamento più intensivo (BUN <40-45 mg/dL) da quello con dialisi meno intensiva (BUN compreso tra 55 e 70 mg/dL).

L'indice dialitico indicato da Gotch (32), ed ora rac-

comandato dalle Linee Guida (33) per valutare l'adeguatezza della dialisi cronica, ovvero il Kt/V, è anche frequentemente utilizzato nei pazienti acuti, soprattutto in quelli trattati con dialisi intermittente (IHD). Per esempio, Paganini (11) trovò che, nei pazienti di gravità intermedia, quelli che avevano ricevuto un Kt/V per seduta maggiore di 1 avevano presentato un migliore *outcome* di quelli che avevano ricevuto un Kt/V <1. Più recentemente, Schiff (14) ha trovato che la dialisi quotidiana (6x) con un Kt/V di 0.9-1.0 per seduta era associata con una mortalità inferiore rispetto a quella associata alla dialisi a giorni alterni, con Kt/V 0.9-1.

Nei pazienti in trattamento dialitico continuo (CRRT), invece, l'uso del Kt/V è più problematico, tra l'altro anche perché richiede il *modelling* cinetico formale, non potendo essere utilizzate formule come quella di Daugirdas (34), che permettono di stimare Kt/V in base al rapporto tra la concentrazione ematica dell'urea alla fine (Ct) e quella all'inizio della seduta (C0). Infatti, il trattamento continuo permette di raggiungere facilmente l'equilibrio tra generazione e rimozione dell'urea, per cui, dopo 3-4 giorni, la concentrazione dell'urea si stabilizza (*steady-state*) ed il rapporto Ct/C0 diventa del tutto inutilizzabile. Dopo il fondamentale lavoro di Ronco et al. (12) che, in pazienti trattati con CVVH in post-diluizione, aveva dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti che avevano ricevuto un'ultrafiltrazione almeno pari a 35 mL/kg/h rispetto a quelli che avevano ricevuto un'ultrafiltrazione di 20 mL/kg/h, il criterio della dose espressa in termini di ultrafiltrazione oraria normalizzata per il peso del paziente (mL/kg/h), con il target di 35 mL/kg/h, è stato esteso a tutte le forme di CRRT, semplicemente sostituendo il termine ultrafiltrato con quello di effluente, che comprende dialisato e/o ultrafiltrato (17). Ciò è possibile perché in CRRT, come da tempo avevano evidenziato Sigler e Teehan (35), la concentrazione dell'urea nel dialisato si equilibra rapidamente con quella ematica (saturazione del dialisato), per cui la *clearance* dell'urea (K) diventa pari al flusso del dialisato (Qd). Inoltre, ogni mL/min di ultrafiltrazione (Qf) aumenta la K diffusiva di una pari quantità (35). In realtà, queste relazioni tra Qd, Qf e K furono stabilite per valori di dialisato intorno a 1 L/h, ma sono abbastanza valide fino a 2 L/h (36). Un altro problema correlato all'uso dell'effluente come surrogato di K si verifica in presenza di infusione pre-filtro ($Q_{s_{pre}}$). In questo caso, la concentrazione dell'urea nell'acqua ematica all'ingresso del filtro (C_{pwi}), viene diluita in proporzione al rapporto tra il flusso dell'acqua ematica (Q_{bw}) prima della diluizione e quello dopo la diluizione ($Q_{bw} + Q_{s_{pre}}$) (37). Come anche mostrato dalla Figura 1, ne risulta una riduzione dell'efficienza dialitica intorno al 10-15% per valori di $Q_{s_{pre}}$ intorno ad 1L/h e con Q_{bw} pari a 100-150 mL/min (38), ma molto più marcata per $Q_{s_{pre}} > 2$ L/h,

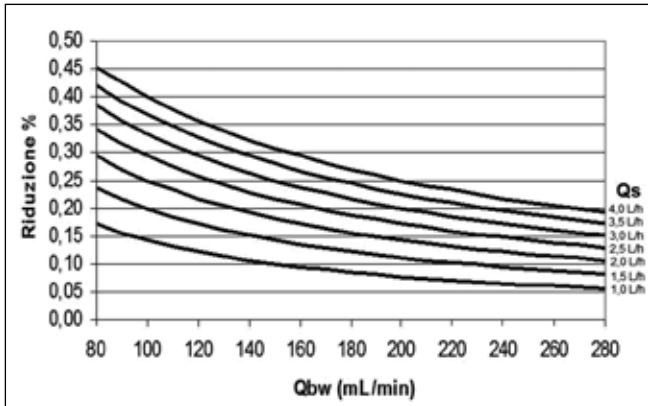


Fig. 1 - Riduzione % dell'efficienza dialitica in prediluizione, in funzione del flusso di acqua ematica (Q_{bw}, mL/min) e del liquido di sostituzione (Q_s, L/h).

soprattutto se non aumenta proporzionalmente anche Q_{bw} (38).

Riassumendo, fino ad un recente passato, c'era la tendenza a considerare che la dose ottimale nei pazienti critici richiedesse un Kt/V intorno ad 1.0 per 6 dialisi la settimana in IHD (14), ed un effluente di almeno 35 mL/kg/h per almeno 20-21 ore al giorno (85% del tempo), in CRRT (12). Il VA/NIH trial ha invece stabilito che è sufficiente fornire un Kt/V compreso tra 1.2 e 1.4, per 3 volte la settimana, in IHD, ed un effluente pari a 20 mL/kg/h, in CRRT. Tuttavia, l'intrinseca difficoltà a mantenere una buona corrispondenza tra dose prescritta e dose fornita in questi pazienti, e l'osservazione che una dose intensiva sembra associata ad una riduzione di altri importanti aspetti clinici negativi, come la durata della degenza e della ventilazione meccanica (19), suggeriscono di prescrivere una dose ben al di sopra di quella indicata dal VA/NIH trial.

TEST DI VERIFICA

1) Qual è il tasso medio di mortalità nei pazienti critici in trattamento renale sostitutivo?

- 5-10%
- 10-20%
- 20-30%
- 30-40%
- 50-80%.

2) Qual è il flusso minimo di effluente suggerito dal VA/NIH trial per la CRRT?

- 15 mL/kg/h
- 20 mL/kg/h
- 25 mL/kg/h
- 30 mL/kg/h
- 35 mL/kg/h.

3) Qual è la dose di dialisi suggerita dal VA/NIH trial per pazienti critici in HD intermittente?

- Kt/V urea pari a 1.0 per 3 dialisi alla settimana
- Kt/V urea pari a 1.0 per 6 dialisi alla settimana
- Kt/V urea compreso tra 1.2 e 1.4 per 3 dialisi alla settimana
- Kt/V urea compreso tra 1.2 e 1.4 per 6 dialisi alla settimana
- Nessuno dei precedenti.

4) In presenza di un flusso dell'acqua ematica intorno a 100-120 mL/min, l'infusione in prediluizione di 1L/h determina una riduzione della clearance dell'urea pari a:

- 0-5%
- 5-10%
- 10-15%
- 15-20%
- 20-25%.

ASPETTI PRATICI DELLA QUANTIFICAZIONE DELLA DOSE IN IHD

Come sopra delineato, anche nel paziente critico la quantificazione della dose dialisi si basa sul UKM standard, single-pool con volume variabile, definito da Sargent e Gotch nel 1980 (31). Pertanto, i principali aspetti della prescrizione e della verifica del Kt/V in IHD sono simili a quelli nei cronici (Tab. I). Come ampiamente descritto in letteratura, (40-42), la prescrizione si basa sull'assunzione di un valore realistico per il volume dell'urea (V) e, in funzione della durata (t) prevista per la seduta, si calcola quale valore dovrebbe avere la clearance dialitica (K) dell'urea per raggiungere il Kt/V desiderato. Per esempio, se si desidera Kt/V=1.2 con una seduta di 240 min in un paziente di 80 kg con $V=0.6 \times 80=48$ L, si vede che $K=1.2 \times 48000/240=200$ mL/min. Dopo aver calcolato il valore di K necessario allo scopo (K_n), si può risolvere opportunamente l'equazione di Michaels (43), che stabilisce la relazione tra il flusso ematico (Q_b), il flusso del dialisato Q_d, il prodotto permeabilità per area (KoA) e K, per scegliere un determinato filtro (ovvero il KoA) e, fissato KoA e Q_d, ottenere il valore di Q_b necessario. Alternativamente, fissato Q_b e Q_d, è possibile calcolare il KoA (e quindi il filtro) richiesto. È utile osservare che il KoA fornito dalle ditte produttrici dei filtri, essendo ottenuto *in vitro*, può essere alquanto differente da quello reale. D'altra parte, le K *in vitro* sono solitamente ottenute con flussi acquosi, per cui anche nei calcoli *in vivo* non si dovrebbe utilizzare Q_b, ma il flusso dell'acqua ematica (Q_{bw}), che è cir-

TABELLA I - PRESCRIZIONE E VERIFICA DEL Kt/V IN IHD

| Per raggiungere la dose (D) desiderata (Kt/V da prescrivere): | |
|---|---|
| 1 | Si fissa la durata (t) del trattamento |
| 2 | Si assume V (per es, 60 o 65% del peso) |
| 3 | Si calcola la K necessaria: $K_n = D \times V / t$ |
| 4 | Si sceglie il filtro (KoA) e si calcola il Qbw richiesto per ottenere K_n |
| Per verificare la dose fornita (Kt/V delivered): | |
| 1 | Si misurano i valori iniziali e finali di BUN (C0, Ct) e Peso (W0, Wt) |
| 2a | Si calcola Kt/V con l'equazione di Daugirdas: $Kt/V = -\ln(R - 0.008t) + (4 - 3,5R) UF/W; R = Ct/C0$ |
| 2b | o, preferibilmente, si misura K si calcola V con le equazioni di UKM |

ca 85-90% di Q_b . Per evitare i calcoli, si può fissare Q_d , per esempio 500 mL/min, e rappresentare graficamente la relazione tra Q_{bw} , KoA e K, per valori discreti di KoA e Q_{bw} (Fig. 2). In pratica, utilizzando la Figura 2 per calcolare il Q_{bw} necessario per ottenere $K=200$ mL/min con un filtro con $KoA_{urea}=800$ mL/min, si tracciano due linee sul grafico: la prima, parallela all'asse X, tracciata a partire dal valore 200 sull'asse delle ordinate (K) fino ad intersecare la curva associata a $KoA=800$, e la seconda, parallela all'asse Y e tracciata a partire dal precedente punto di intersezione fino ad intersecare l'asse X, che indica il valore del Q_{bw} richiesto (in questo caso, circa 220 mL/min).

Per quanto riguarda la verifica della dose somministrata, nei pazienti critici non è possibile utilizzare l'algoritmo di Depner (44) a 2 punti, che richiede necessariamente l'equilibrio metabolico e la regolarità del trattamento e, pertanto, bisogna necessariamente ricorrere all'algoritmo classico di UKM (31) che, oltre alla concentrazione ureica di attacco (C0) e stacco (Ct) richiede anche quella all'attacco successivo (C02). Come descritto da Sargent e Gotch (31), tale algoritmo oltre alle tre concentrazioni ureiche richiede l'input di K e della clearance ureica renale residua, delle variazioni di peso intra- ed interdialitica e dei tempi di dialisi (td) e interdialisi (tid). L'algoritmo, attraverso il calcolo iterativo, fornisce V e la generazione (G) dell'urea. A tal proposito, l'algoritmo è stato recentemente riportato su un foglio elettronico facilmente riproducibile (45). Nonostante che il software di calcolo di UKM non sia particolarmente complesso, anche per il paziente critico c'è una tendenza crescente ad utilizzare la formula di Daugirdas che richiede solo C0, Ct, ed il rapporto tra la perdita di peso (UF) e il peso (W) di fine dialisi e, che almeno nel paziente cronico, fornisce una sti-

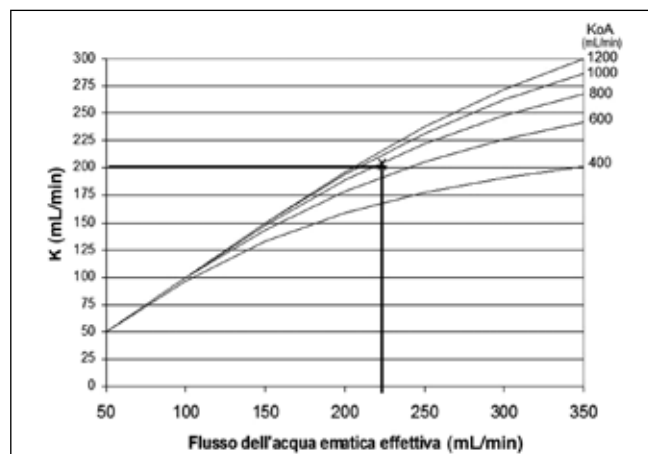


Fig. 2 - Relazione tra clearance (K) diffusiva, flusso dell'acqua ematica (Q_{bw}) e prodotto permeabilità per area (KoA), con $Q_d=500$ mL/min. Le linee ortogonali in grassetto mostrano che, con $KoA=800$ mL/min, se $Q_{bw}=220$ mL/min si dovrebbe ottenere, approssimativamente, $K=200$ mL/min e viceversa per ottenere $K=200$ mL/min, occorrerebbe $Q_{bw}=220$ mL/min, ovvero Q_b pari a $220/0.85=260$ mL/min.

ma abbastanza accurata del Kt/V. Poiché la dialisi in questi pazienti è relativamente irregolare, idealmente, bisognerebbe misurare il Kt/V per ogni seduta. Anche così facendo, però, non è formalmente corretto sommare i vari Kt/V misurati per calcolare Kt/V settimanale o il Kt/V medio (46, 47). Per esempio, è ben noto che, a parità di Kt/V totale, la rimozione settimanale è differente eseguendo 3 dialisi con $Kt/V=1$ invece che una sola seduta con $Kt/V=3$. Un metodo corretto per calcolare la depurazione media è basato sul concetto della clearance renale equivalente (EKR), originariamente introdotto per i pazienti cronici (46) e poi generalizzato per essere applicato anche nei pazienti acuti (47). Il termine clearance renale (dell'urea) equivalente, ovviamente, si riferisce solo all'aspetto quantitativo della rimozione ureica, non certo alla funzione renale globale, ed è utile perché permette di sommare direttamente una eventuale clearance renale residua all'EKRj prodotto dalla dialisi. Tuttavia, un sinonimo, particolarmente appropriato in CRRT, potrebbe essere "clearance continua equivalente". Secondo tale concetto, due trattamenti nello stesso paziente sono equivalenti se, a parità di concentrazione ematica media (TAC) dell'urea, rimuovono la stessa quantità di urea, ovvero se hanno lo stesso rapporto tra rimozione media (J_m) e TAC. In particolare, la formula generale di EKR (EKR_j) è proprio definita dal rapporto J_m/TAC , che è anche uguale al rapporto tra rimozione totale (J_{tot}) e Area sotto la curva (AUC) (47). Nei pazienti cronici stabili, J_m coincide con la generazione G, ed $EKR_j=G/TAC$. Nel caso di pazienti con differenti dimensioni corporee, l'equivalenza tra i trattamenti è stabilita dalla parità del valore di EKR_j normalizza-

to per V. In analogia con $EKR_c = EKR/V \times 40$, si può calcolare $EKR_{jc} = EKR_j/V \times 40$, per ottenere un valore numericamente simile a quello della *clearance* renale (47). L'algoritmo di calcolo di EKR_{jc} è relativamente complesso ed è descritto in dettaglio altrove (47), ma è interessante notare che esiste un'equazione approssimata che permette di calcolare l' EKR_c in funzione del Kt/V fornito per tre dialisi la settimana, nel paziente cronico stabile (46): $EKR_c = 10 \times Kt/V + 1$. Poiché l'adeguatezza richiede un Kt/V almeno pari a 1.2, il corrispondente EKR_c , pari a 13 mL/min, potrebbe teoricamente definire l'adeguatezza della rimozione delle piccole molecole per tutti i trattamenti cronici. Nei pazienti acuti in IHD l'adeguatezza richiede almeno un Kt/V di 1.2-1.4 per tre sedute settimanali (17), a cui corrispondono valori di EKR_c pari a 13 e 15 mL/min, rispettivamente.

È utile osservare che anche considerando solo la rimozione di urea, la presenza di una funzione renale residua riduce le necessità depurative dialitiche. Pertanto, avendo la *clearance* ureica renale residua (K_r) le stesse unità di misure di EKR_{jc} , ogni mL/min di K_r riduce il valore di EKR_{jc} dialitico della stessa quantità. Per esempio, se il paziente ha $K_r = 3$ mL/min, il livello adeguato da 13-15 mL/min si riduce a 10-12 mL/min che, risolvendo in modo inverso l'equazione vista sopra, mostra che basterebbe un Kt/V di 0.9-1.1.

TEST DI VERIFICA

5) Secondo il concetto alla base di EKR_{jc} , due trattamenti sono equivalenti se hanno:

- Stessa concentrazione media (TAC) di urea
- Stessa rimozione di urea
- Stessa generazione di urea
- Stessa rimozione di urea con la stessa TAC urea
- Generazione pari alla rimozione.

6) Quali problemi associati all'uso di Kt/V in HD intermittente sono risolti da EKR_{jc} ?

- Calcolo della dose media per l'intero periodo di trattamento
- Tenere conto della funzione renale residua
- Confrontabilità con la dose in CRRT
- a + b + c
- Nessuno dei precedenti.

7) Qual è il valore di EKR_c associato a $K/V = 1.2$ in un paziente in emodialisi trisettimanale cronica?

- 13 mL/min
- 14 mL/min
- 15 mL/min
- 16 mL/min
- 17 mL/min

ASPETTI PRATICI DELLA QUANTIFICAZIONE DELLA DOSE IN CRRT

Gli aspetti pratici della prescrizione e della quantificazione corrente sono riassunti in Tabella II. Premesso che in emodialisi (HD) ed in emodiafiltrazione (HDF) il flusso effluente coincide con il dialisato in uscita (Q_{do}), comprendente sia il dialisato in entrata (Q_{di}) che l'ultrafiltrato (UF) che, a sua volta, comprende la perdita netta di peso (Q_f) + flusso del liquido di reinfusione (Q_s). Si può estendere tale simbologia all'emofiltrazione (HF), in modo che la relazione $Q_{do} = Q_f + Q_s + Q_d$ risulti valida per tutte le forme di CRRT. Per raggiungere la dose desiderata, in base al tipo di CRRT da utilizzare, oltre alla perdita di peso (Q_f), è necessario prescrivere il flusso orario del solo Q_d (CVVHD) o del solo Q_s (CVVH) o di entrambi (CVVHDF).

Pertanto, in base alla dose (D), per esempio, 20 o 35 mL/kg/h, ed al peso (W) del paziente, si calcola il Q_{do} richiesto, in litri/h (vedi anche Fig. 3). Dal Q_{do} necessario si sottrae la perdita netta di peso desiderata e il restante volume deve essere somministrato in tutto o parte come liquido di dialisi o come liquido di sostituzione, a seconda del tipo di CRRT. Per quanto riguarda la verifica, bisogna quantificare la dose fornita e confrontarla con quella prescritta. In teoria, se non ci sono stati errori o variazioni, l'effluente misurato dal monitor di dialisi dovrebbe coincidere con quello atteso. In realtà, durante la CRRT ci sono sempre "tempi morti" legati almeno al cambio sacche, che non sempre può essere effettuato rapidamente. Altre volte è indispensabile interrompere temporaneamente il trattamento per problemi di accesso vascolare o per

TABELLA II - PRESCRIZIONE E VERIFICA DELLA DOSE IN CRRT

Per ottenere la dose (D) scelta: dialisato (Q_d) e/o infusione (Q_s) da prescrivere:

- Si sceglie la dose (D): per es, 20 mL/kg/h
- Si definisce il peso (W) del paziente e la perdita di peso oraria (h) netta (Q_f)
- Si calcola il volume orario di liquidi ($Q_{ds} = Q_d$ e/o Q_s) richiesto:
 $Q_{ds} = Q_s + Q_d = BW \times 20 - Q_f$ (flussi orari)

Per verificare la dose fornita (Effluente orario medio/peso = D):

- Si leggono sul monitor i valori dei volumi totali dei liquidi (di dialisi, di reinfusione e di UF netta) e della durata (t, ore) della seduta
- Si calcola l'effluente orario medio dividendo la somma dei volumi totali per t
- Si divide l'effluente medio per il peso e si confronta con D prescritta

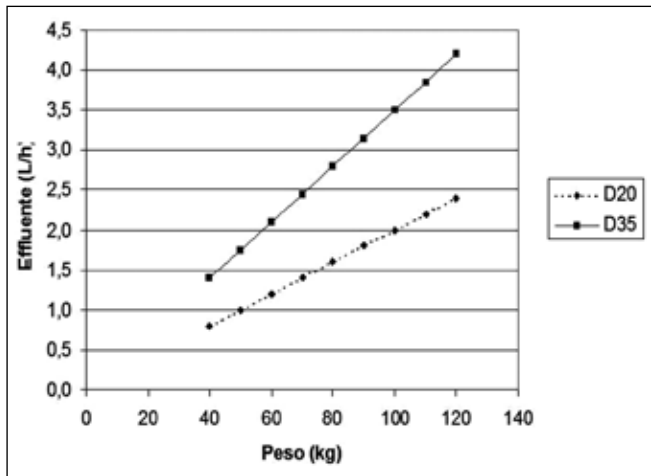


Fig. 3 - Effluente (L/h) in funzione del peso del paziente e della dose di dialisi.

sostituire il circuito, o per necessità diagnostiche o chirurgiche, ecc. D'altra parte, non sempre l'inizio di una nuova seduta avviene subito dopo la fine della seduta precedente. Per evitare una subdola riduzione della dose reale, è stato raccomandato di mantenere la durata effettiva almeno pari a 20.5 ore al giorno (85%) (12). Inoltre, in caso di pre-diluzione, è opportuno aumentare la dose in modo tale da compensare la perdita di efficienza, indotta dalla riduzione della concentrazione dei soluti all'ingresso del filtro. In ogni caso, per prudenza, è sempre opportuno prescrivere una dose alquanto superiore a quella minima raccomandata. Infine, non si può non osservare che la misura di EKR_{jc} , quantificando la rimozione totale in rapporto alla TAC, permetterebbe non solo di superare tutti i problemi di irregolarità di trattamento, ma anche di tenere conto della funzione renale residua (47). Per quanto riguarda il calcolo di EKR_{jc} in CRRT, in presenza di tempi interdialitici sufficientemente lunghi da permettere una stima affidabile della generazione (G) ureica, si può utilizzare lo stesso algoritmo definito per l'IHD, con lievi modifiche per tenere conto del differente profilo della concentrazione (C) dell'urea durante le terapie continue (47). In caso di sedute continue e prolungate, non ci sono intervalli interdialitici tali da permettere il calcolo di G e l'algoritmo di EKR_{jc} può essere modificato per calcolare G sfruttando il fatto che dopo 3-4 giorni di trattamento la C raggiunge lo *steady-state* (C_{ss}). Come già da tempo suggerito da Clark (27), allo *steady-state* la rimozione è pari alla generazione e quest'ultima può essere calcolata dal prodotto $K \times C_{ss}$. Per esempio, se $K=20$ mL/min e $BUN=C_{ss}=20$ mg/dL=0.2 mg/mL, $G=20 \times 0.2=4$ mg/min. Ai fini pratici, però, è interessante notare che EKR_{jc} in CRRT è molto simile al valore numerico della dose espresso in mL/kg/h (29). Ciò può essere mostrato con il se-

guente esempio: in un paziente di 61.5 kg che riceve una dose di 20 mL/kg/h in CVVH con post-diluzione per 24 ore al giorno, si avrà un effluente giornaliero pari a $20 \text{ mL} \times 61.5 \text{ kg} \times 24 \text{ h}=29520 \text{ mL}$. Dividendo tale valore per 1440 min si ottiene un effluente medio pari a 20.5 mL/min che, in presenza di una completa saturazione del dialisato (34), ed in assenza di prediluzione, corrisponde esattamente alla *clearance* continua dell'urea (EKR_j). Assumendo che il paziente abbia un volume dell'urea (V) pari a 40 L, cioè il 65% del peso (28), e ricordando che $EKR_{jc}=EKR_j / V \times 40$, si ha $EKR_{jc}=EKR_j=20.5$ mL/min.

TEST DI VERIFICA

8) Quali problemi associati all'uso dell'effluente in CRRT sono risolti dal calcolo della *clearance* ureica renale equivalente (EKR_{jc})?

- Tenere conto della *clearance* renale residua
- Tenere conto dei tempi morti intra- ed extra-dialitici
- Calcolo corretto della dose media per l'intero periodo di trattamento
- Nessuno dei precedenti
- a + b + c.

9) Qual è la generazione dell'urea in un paziente in CVVH con infusione di 1.2 L/h in post-diluzione e che presenta un BUN stabile pari a 30 mg/dL?

- 4 mg/min
- 5 mg/min
- 6 mg/min
- 7 mg/min
- 8 mg/min.

10) Qual è il valore di EKR_{jc} corrispondente alla dose di 20 mL/kg/h in CVVH con post-diluzione?

- 17 mL/min
- 18 mL/min
- 19 mL/min
- 20 mL/min
- 21 mL/min.

CONCLUSIONI

La recentissima pubblicazione dello studio RENAL ha confermato i risultati del VA/NIH *trial*, per cui i livelli minimi adeguati sono ora un K_t/V dell'urea compreso tra 1.2 e 1.4 per seduta, 3 volte la settimana in IHD ed un effluente medio ≥ 20 mL/kg/h, in CRRT, per 85% del tempo. In accordo con molte precedenti osservazioni, il VA/NIH *trial* ha documentato una notevole discrepanza tra dose prescritta e dose somministrata. Ciò conferma la necessità di una sistematica quantifi-

cazione della dose effettivamente somministrata. Gli indici correnti, Kt/V in IHD e l'effluente in CRRT, sono facilmente misurabili, ma presentano diversi problemi metodologici. Inoltre, essi sono stati definiti empiricamente e separatamente, e senza cercare di stabilire se i livelli ritenuti adeguati per le due metodiche forniscono o meno lo stesso livello depurativo. La clearance ureica renale equivalente (EK_{Rjc}), stabilendo una equivalenza tra la depurazione effettiva di qualsiasi trattamento dialitico ed una clearance continua di riferimento, oltre a superare alcuni problemi associati all'uso sia di Kt/V che dell'effluente, permette un confronto immediato tra le varie metodiche. A tale scopo, si può osservare che l'effluente orario normalizzato per il peso, in assenza di prediluizione corrisponde sostanzialmente alla clearance ureica continua normalizzata per il volume (EK_{Rjc}). Trasformando in EK_{Rjc} i valori di Kt/V e di effluente ritenuti adeguati in IHD e CRRT, rispettivamente, si vede che l'approccio empirico ha portato al paradosso di suggerire per la terapia continua una dose di 20 mL/min, che è almeno il 33% più alta di quella prevista in IHD (13-15 mL/min). Tuttavia, considerando che la CRRT non sempre è veramente continua e che spesso si usa la pre-diluizione, probabilmente la prescrizione di 20 mL/kg/h porta a livelli reali di EK_{Rjc} simili a quelli ottenibili con Kt/V di 1.4 in IHD trisettimanale.

RIASSUNTO

L'insufficienza renale acuta (AKI), è presente in circa il 35% dei pazienti in area critica. La terapia renale sostitutiva (RRT) è richiesta in circa il 5% dei pazienti critici ed è associata con una mortalità del 50-80%. L'impatto della

compromissione di altri organi vitali potrebbe almeno in parte spiegare i risultati di due trial (VA/NIH e RENAL), in cui la dialisi intensiva non migliorava né la mortalità né i principali esiti clinici. Il ridimensionamento dell'utilità generalizzata della dialisi intensiva nei pazienti critici non ha eliminato la necessità di quantificare la dose di dialisi. Al contrario, la frequente differenza tra dose prescritta e dose fornita rende necessaria la quantificazione della dose somministrata, quantomeno per ridurre il rischio di sottodialisi. Il metodo corrente per la quantificazione della dose dialitica in area critica si basa su 2 criteri: il Kt/V urea in emodialisi intermittente (IHD) e l'effluente in RRT continua (CRRT). I livelli attualmente ritenuti adeguati sono: Kt/V 1,2-1,4 per 3 volte la settimana (3x/wk) in IHD e un effluente ≥ 20 mL/kg/h, in CRRT, per almeno 85% del tempo. Il Kt/V e l'effluente sono facilmente misurabili, ma presentano alcuni problemi. Infatti, non tengono conto né della funzione renale residua né delle irregolarità del trattamento. Entrambi questi problemi possono essere risolti misurando la clearance renale equivalente, corretta per il volume (EK_{Rjc}). Il calcolo accurato di EK_{Rjc} (casino e Marshall, 2004) è complesso, ma, almeno in IHD 3x/wk è possibile usare la formula: $EK_{Rjc} = 10 \times Kt/V + 1$. Pertanto, a Kt/V di 1,2 e 1,4 corrispondono EK_{Rjc} di 13 e 15 mL/min, rispettivamente. D'altra parte, l'effluente di 20 mL/kg/h corrisponderebbe grossolanamente ad un EK_{Rjc} di 20 mL/min (Marshall, 2006). Ciò mostra che, almeno in teoria e nelle condizioni ideali di reale continuità del trattamento, la dose raccomandata in CRRT è almeno il 33% più elevata di quella in IHD (13-15 mL/min).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 43-51.
- Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-42. Epub 2006 Feb 22.
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-50.
- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S16-24.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-43. Quiz 1852.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
- Gillum DM, Dixon BS, Yanover MJ, et al. The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 1986; 25: 249-55.

11. 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: S81-9.
12. 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.
13. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7. Epub 2006 Jul 19.
14. Schiff H, Lang S, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcomes of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
15. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
16. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233-8.
17. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359 (1): 7-20.
18. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
19. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009; 13 (2): R57.
20. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (7): 2179-86.
21. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-38.
22. Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 731-8.
23. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002; 17: 246-50.
24. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, et al. In vivo validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. *Crit Care* 2005; 9: R266-73.
25. Ronco C, Cruz D, Oudemans van Straaten H, et al. Dialysis dose in acute kidney injury: no time for therapeutic nihilism—a critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Crit Care* 2008; 12: 308.
26. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (3): 690-6.
27. Clark WR, Murphy MH, Alaka KJ, Mueller BA, Pastan SO, Macias WL. Urea kinetics during continuous hemofiltration. *ASAIO J* 1992; 38 (3): M664-7.
28. Paganini EP, Kanagasundaram NS, Larive B, Greene T. Prescription of adequate renal replacement in critically ill patients. *Blood Purif* 2001; 19: 238-44.
29. Marshall MR. Current status of dosing and quantification of acute renal replacement therapy. Part 1: mechanisms and consequences of therapy under-delivery. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 171-80.
30. Ricci Z, Bellomo R, Ronco C. Dose of dialysis in acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 380-8.
31. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int Suppl* 1980; 10: S2-11.
32. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
33. NKF-DOQI Clinical Practice guidelines for hemodialysis adequacy. II. Hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1997; 3: S32-7.
34. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
35. Sigler MH, Teehan BP. Solute transport in continuous hemodialysis: a new treatment for acute renal failure. *Kidney Int* 1987; 32: 562-71.
36. Clark WR, Ronco C. CRRT efficiency and efficacy in relation to solute size. *Kidney Int Suppl* 1999; (72): S3-7.
37. Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. *Artif Organs* 2003; 27: 815-20.
38. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 486-92.
39. Troyanov S, Cardinal J, Geadah D, et al. Solute clearances during continuous venovenous haemofiltration at various ultrafiltration flow rates using Multiflow-100 and HF1000 filters. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 961-6.
40. Gotch F. Kinetic modeling in hemodialysis. In: *Clinical Dialysis* (2ed), edited by Nissensen A, Gentile D, Fine R, Norwalk CT, Appleton and Lange, 1989; 118-46.
41. Depner TA. Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling. Kluwer Academic Publishers 1991; 126-64.
42. Casino FG. Aspetti applicativi della Cinetica dell'Urea. In: *Trattato Italiano di Dialisi* (a cura di V. Cambi) 1992; 4: 1-17.
43. Michaels AS. Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane-separation devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1996; 12: 387-92.
44. Depner TA, Cheer A. Modeling urea kinetics with two vs. three BUN measurements. A critical comparison. *ASAIO Trans* 1989; 35 (3): 499-502.
45. Marshall MR, Casino FG. Quantification of Acute Renal Replacement Therapy. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds), *Critical Care Nephrology*; Elsevier Health Sciences 2009; 1181-9.
46. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
47. Casino FG, Marshall MR. Simple and accurate quantification of dialysis in acute renal failure patients during either urea non-steady state or treatment with irregular or continuous schedules. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1454-66.