Autore Roberto Pioppo

Roberto Pioppo

Tecniche di Emofiltrazione e stati settici

CENNI INTRODUTTIVI

In terapia intensiva la maggior parte dei pazienti si trovano ad avere un bilancio idro-elettrolitico spesso positivo, dove i liquidi introdotti sono maggiori di quelli eliminati.

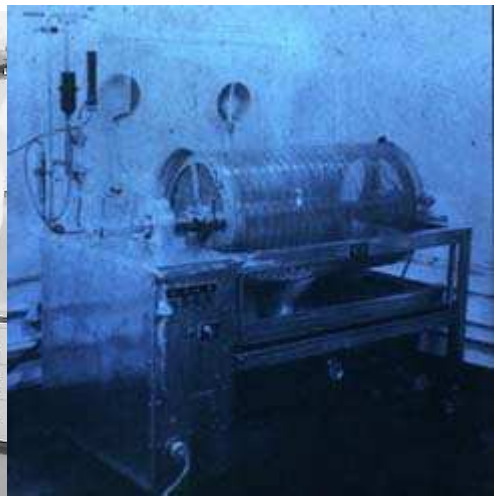
Le cause possono essere molteplici: cardiache, polmonari, settiche, renali o interessanti più organi. Ci si trova quindi nella necessità di reinstaurare un equo bilancio idrico e in taluni casi, di riportare alla normalità, esami ematochimici alterati (creatinina, fosforemia, disionia, etc).

Autore Roberto Pioppo

Data la complessità dei quadri clinici e del lungo decorso di gran parte delle patologie, si pone la scelta di eseguire un'ultrafiltrazione continua, con le numerose tecniche a nostra disposizione.

Come prima nata, intorno agli anni '70, la CAVH (continuos Artero –Venous hemofiltration) ha rappresentato lo start delle tecniche emofiltrative. Nella CAVH gli elettroliti e altre piccole e medio molecole sono rimosse dal paziente per ultrafiltrazione.
Simultaneamente il volume sanguigno è ricostituito dalla somministrazione di un fluido a composizione elettrolitica isoplasmatica. Un piccolo filtro con una membrana altamente permeabile all'acqua è usato da tramite con il paziente, e collegato all'accesso arterioso in ingresso e, al rientro venoso in uscita; il gradiente di pressione è sufficiente a muovere il sangue attraverso il circuito extracorporeo.
"preistoria nella emofiltrazione"

Autore Roberto Pioppo



Da un'uscita laterale del filtro, tramite un tubo di collegamento sarà raccolto l'ultrafiltrato.
Questo trattamento può essere protratto per varie ore e per più giorni la settimana al fine di ottenere circa dodici/quindici litri al giorno di ultrafiltrato che è l'equivalente di una filtrazione glomerulare di otto/dodici ml/min.
Viene da se il pensiero che un trattamento di questo tipo è certamente meno traumatico del trattamento dialitico tradizionale, per la lenta e graduale sottrazione di liquidi nelle 24 ore.
I pazienti ricoverati in ICU, presentano spesso quadri d'insufficienza e disfunzione multi organo (MOF), sono instabili dal punto di vista emodinamico, respiratorio, settico e sono supportati da ventilazione meccanica, interventi di supporto cardiaco e infusione di farmaci vasoattivi.
La dialisi peritoneale che potrebbe in certi casi, sostituire l'emodialisi trova in questi soggetti scarso riscontro poiché la stessa tecnica è scarsamente efficiente ed i rischi di peritonite sono elevati.
Il controllo degli elettroliti stessi, e dell'acidosi, sono spesso difficoltosi e la scarsa fisiologicità del trattamento intermittente porta il paziente da un modesto edema cerebrale ad eventi aritmici anche gravi.

Seguendo quindi una logicità di pensiero è spontaneo giungere alla conclusione che per pazienti ricoverati nelle Rianimazioni l'ultrafiltrazione continua rappresenti una valida alternativa che deve sottostare però alle seguenti caratteristiche:

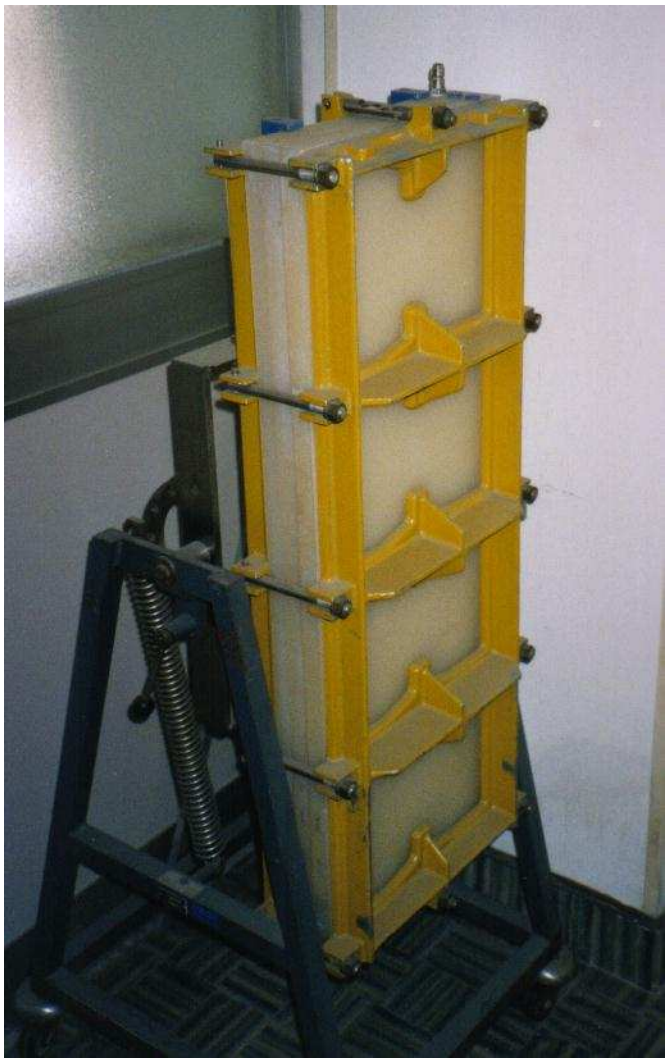
- Deve essere ben tollerata dal punto di vista clinico
- Deve essere possibile controllare durante la giornata elettroliti ed equilibrio acido-base
- Deve essere efficace su gran parte delle molecole
- I materiali usati ed il filtro stesso devono avere un'ottima biocompatibilità con l'organismo
- Gli effetti collaterali devono essere pochi.

Partendo quindi dalla CAVH come progenitrice delle tecniche di ultrafiltrazione, si giunge quindi a tecniche odierne più raffinate e complesse che sono raggruppate sotto l'acronimo CRRT (Continuos Renal Replacement Therapies).
La storia della CAVH inizia intorno al 1977 quando un medico tedesco, eseguendo un prelievo venoso ad un paziente, punse accidentalmente un'arteria.

Primordi di Bagno per emofiltro

Da qui l'idea che il gradiente di pressione artero-venoso fosse in grado, da solo, di sostenere un circuito extracorporeo, senza un ausilio di tipo meccanico.
Nacquero così i primi filtri depurativi collegati direttamente ai vasi del paziente tramite apposite linee: l'infusione di eparina preveniva il rischio tromboembolico.
Ovviamente con il passare degli anni ci si accorse che la CAVH aveva scarsa capacità depurativa e non era scevra da rischi.
Si passo dunque alla CAVH che univa tecniche d'emodialisi tradizionale con liquido controcorrente alla tradizionale emofiltrazione CAVH.

Autore Roberto Pioppo



Vecchio filtro a piastre

Solo in seguito si capii che l'utilizzo di una pompa peristaltica, ovviava al problema dell'incannulamento arterioso, nacque quindi la CVVH (Continuos Veno-venous Hemofiltration), ancora oggi in auge, e, conseguentemente la CVVHD.

Le prime apparecchiature dovevano ancora raggiungere un upgrading elevato per essere utilizzate su varie tipologie di pazienti e solo negli ultimi anni, si è arrivati a macchine studiate per le terapie emofiltrative continuee.

I filtri stessi hanno raggiunto un grado di perfezione molto alto ed una personalizzazione in base all'età' (small filter).

Le fibre cave in esso contenute hanno aumentato notevolmente il loro diametro interno riducendo al tempo stesso attrito e possibilità di clotting, accompagnandosi in concerto con le nuove metodiche di supporto.

Quella che nasce in principio come "Terapia continua per insufficienza renale ", si è modificata nel tempo, ed ora, il concetto di Ultrafiltrazione abbraccia situazioni al limite, riscontrabili nelle diverse ICU di tutto il mondo.

E' palese quindi che si tenda ad una razionalizzazione delle risorse e dei sistemi che devono cercare di trovare protocolli univoci utilizzabili nello stesso tipo di patologie.

In campo mondiale il Giappone sembra abbia una grossa tecnologia per quanto riguarda la preparazione d'emofiltri (non ultimo un filtro, che, sarebbe, non ci sono ancora dati certi, in grado in sole due ore di migliorare lo stato settico di

un paziente), mentre Europa, Francia ed Italia hanno medici e ricercatori affermati (In Italia il Professor Ronco, grande studioso di CRRT).
Purtroppo il retaggio culturale cui ci trova di fronte, nelle nostre stesse strutture, non permette agli infermieri di formarsi autonomamente su queste tecniche non esistendo peraltro nessuna figura infermieristica specifica, al contrario del medico nefrologo o anestesista, che possa occuparsi direttamente delle apparecchiature e formare autonomamente una squadra a sé stante.
Con l'abolizione del mansionario, L'infermiere, ormai preparato accademicamente, risulta essere la figura più vicina al medico anche come formazione pratica, ma non gli è stato ancora riconosciuta la possibilità di agire autonomamente su varie cose.

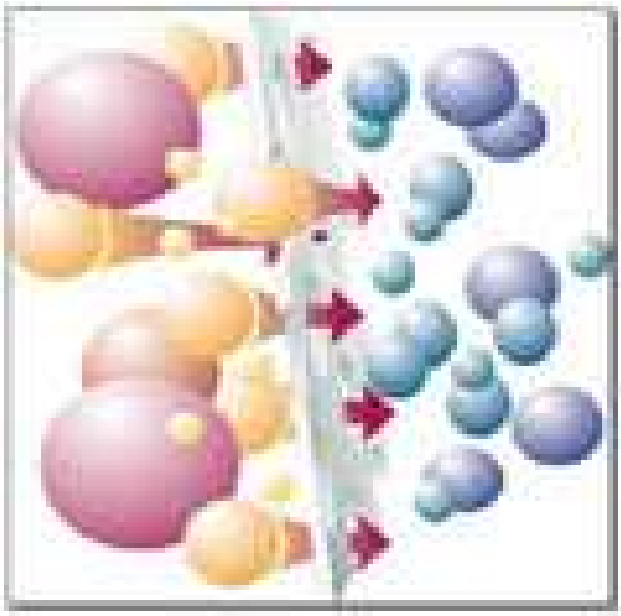
Autore Roberto Pioppo

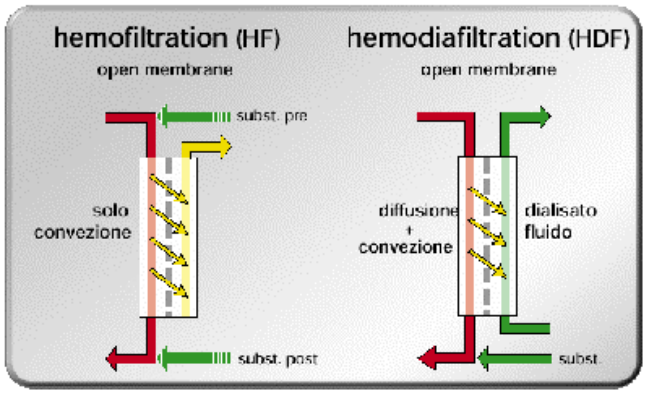
PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO

Il principio di funzionamento dell'emofiltrazione è piuttosto semplice ed abbraccia le tradizionali regole della meccanica dei fluidi e dei loro soluti.
Ne possiamo evidenziare tre principali:

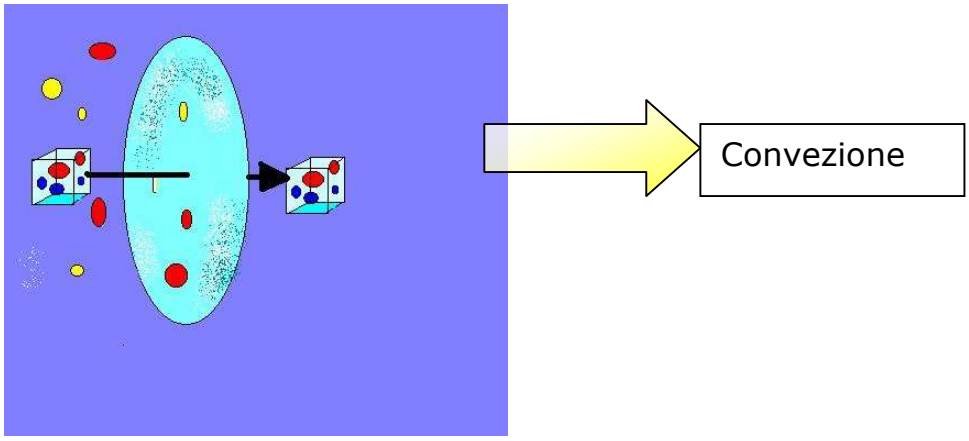
- Diffusione
- Convezione
- Ultrafiltrazione

La diffusione si può evidenziare come un passaggio di molecole dda un liquido a più alta concentrazione ad un liquido di minor concentrazione.



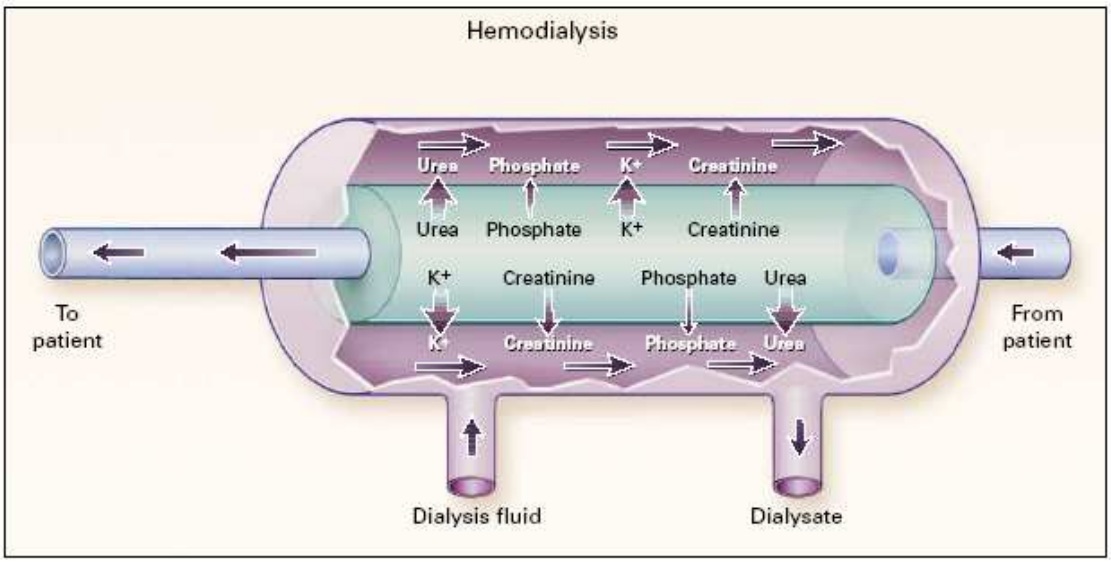


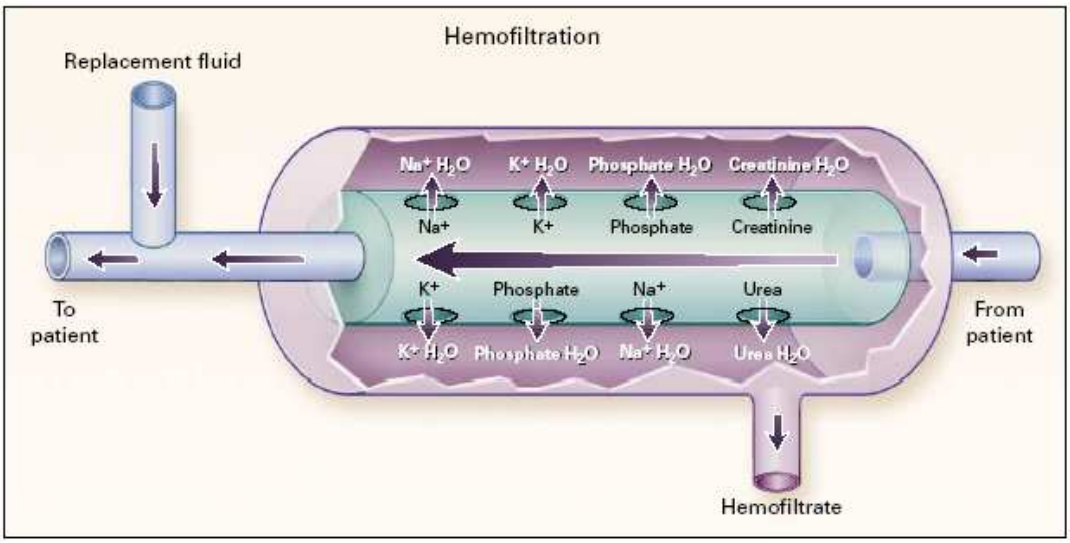
Quindi se può desumere che i due liquidi tenderanno a realizzare una concentrazione uguale.
Superfice della membrana, temperatura e spessore della membrana stessa, influenzeranno il passaggio delle molecole.
La convezione sfrutta un altro principio secondo cui applicando una pressione a lato di una membrana, si ha uno spostamento di fluido da una parte all'altra.
I cristalloidi passano attraverso la membrana mentre cellule e colloidi sono trattenuti: si ha quindi l'ultrafiltrazione come prodotto della Convezione



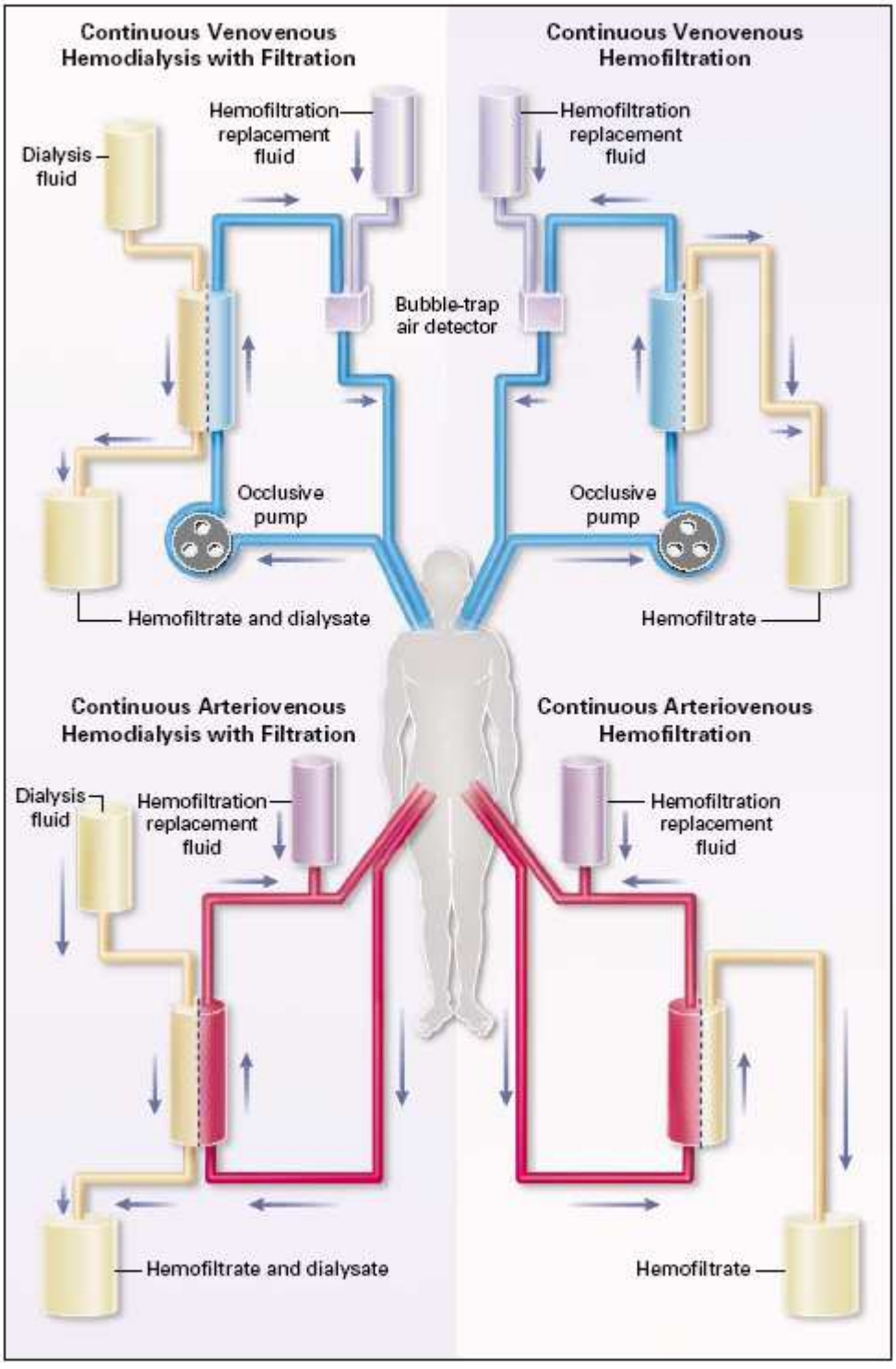
Nella pratica questo passaggio di molecole dipende dalla porzione di liquido filtrato, dalla concentrazione del soluto nel plasma e dalle capacità di filtraggio della membrana stessa.
Nelle caratteristiche di ogni filtro usato nelle terapie sostitutive renali, questa proprietà è indicata come "Sieving Coefficent", ovvero come coefficiente di filtraggio.
Nel caso dell'emodialisi la pressione del dialisato permette di ottenere ai lati della membrana concentrazioni diverse e al tempo stesso vi è un trasporto di tipo convettivo (dal sangue al dialisato).
Nel caso invece dell'emofiltrazione la convezione è l'unica legge applicata (infatti, non vi è liquido controcorrente obbligato).
Fin dall'inizio della storia della medicina, la comparsa di determinati disturbi e sintomi è stata attribuita alla presenza di sostanze tossiche di origine esterna od interna all'organismo, da cui quindi dovevano essere rimosse allo scopo di favorire la guarigione. Anche se in epoche recenti tale visione è stata modificata, vi sono tuttavia dei quadri patologici determinati sia dall'introduzione di sostanze esogene (es. intossicazioni di varia natura) che dalla mancata eliminazione di sostanze endogene biologicamente attive il cui accumulo può essere considerato da una parte come semplice espressione dell'insufficienza di un organo (esempio la creatinina o l'urea nel caso di insufficienza renale) e dall'altra come agente di per sé in grado di esercitare un'azione patogena (es. ammoniaca nel caso di insufficienza epatica). Le ultime decadi si sono caratterizzate, tra l'altro, per lo sviluppo di una serie di metodiche volte alla depurazione del sangue da sostanze appartenenti all'una o all'altra categoria; tale processo può considerarsi tuttora in corso. Ad esempio, nell'ambito della Terapia Intensiva (TI), i cui pazienti si caratterizzano per la particolare instabilità emodinamica, nuove procedure intrinsecamente meglio tollerate hanno sostituito l'emodialisi (ED), che rimane tuttora il cardine del trattamento nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC).
Tali procedure sono denominate ultrafiltrazione ed emofiltrazione e va precisato che, anche se nella letteratura corrente tali termini sono spesso utilizzati come sinonimi, vi è tra loro una profonda differenza concettuale ed operativa. Più precisamente, mentre il primo termine indica la rimozione d'acqua e di soluti dal compartimento intravascolare ed interstiziale senza che abbia luogo una sostituzione totale dei fluidi rimossi, che, al limite può essere del tutto assente portando alla disidratazione guidata del paziente .

Autore Roberto Pioppo



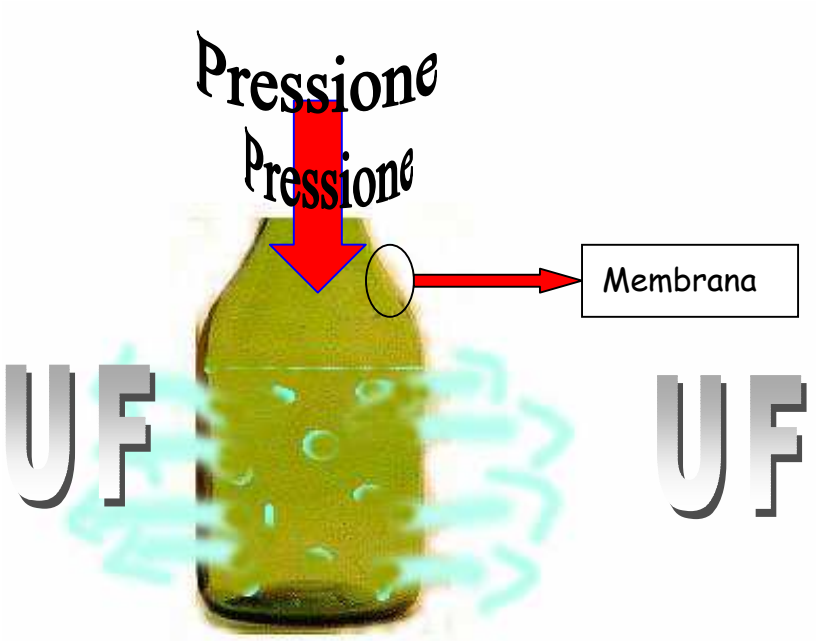


Autore Roberto Pioppo



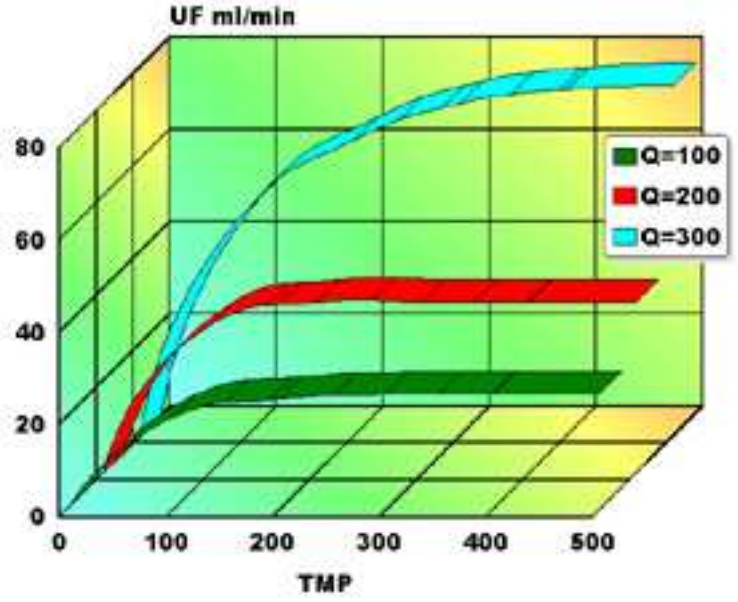
La prima modalità viene anche denominata SCUF, da Slow Continuous Ultrafiltration, la secondo indica che il volume rimosso viene interamente sostituito con dei liquidi aventi le caratteristiche indicate dalla situazione clinica.
Indipendentemente dalle rispettive indicazioni e limiti, tali metodiche non consentono l'eliminazione di macromolecole (quali le proteine od immunocomplessi) o sostanze (es. farmaci o tossici) ad esse legate. Tale risultato è conseguibile appunto con la plasmaferesi (PF) che, utilizzando filtri permeabili a sostanze d'elevato molecolare (PM), ne consente l'eliminazione dall'organismo.

Emofiltrazione Ed Ultrafiltrazione



Il trattamento dialitico convenzionale può rivelarsi assolutamente deleterio nel paziente instabile dal punto di vista emodinamico e/o respiratorio,

determinando l'insorgenza di ipotensione, riduzione della portata cardiaca ed



ipossiemia. Le cause di tali disturbi sono da ricercarsi fondamentalmente da una parte nell'interazione tra il sangue e la membrana del filtro, che determina l'attivazione dei leucociti e la conseguente produzione di sostanze ad attività cardiodepressiva e vasodilatatrice, e dall'altra dalla rapida sottrazione di fluidi dal compartimento intravascolare, che si rifornisce più lentamente da quello extravascolare. L'introduzione di membrane filtranti dotate di maggiore biocompatibilità e di nuove procedure dialitiche (es. dialisi con bicarbonato) ha sicuramente comportato una maggiore tollerabilità emodinamica, che però può non dimostrarsi sufficiente nel paziente severamente compromesso. Per tale motivo, a partire dai primi anni 80 sono state sviluppate serie di tecniche di depurazione extracorporea che, nonostante un'apparente somiglianza esterna delle apparecchiature impiegate, differiscono fondamentalmente dall'ED. Durante quest'ultima, il sangue passa lungo una membrana semipermeabile sul cui versante opposto scorre un liquido (soluzione di dialisi) la cui composizione chimica determina quantitativamente e qualitativamente il processo depurativo, che avviene per diffusione, cioè attraverso l'eliminazione di soluti lungo un gradiente favorevole (figura 1). anche se numerose formulazioni sono disponibili, la soluzione di dialisi contiene quantità fisiologiche di Na^+ ma è povero o privo di K^+, urea, creatinina e fosfati, che sono quindi rimossi, sia pure in proporzioni tra loro differenti. Le membrane impiegate in ED non sono particolarmente permeabili all'acqua, la cui rimozione avviene determinando un gradiente di pressione tra le due superfici della membrana del filtro, creando quindi o una maggiore pressione nel lato in cui scorre il sangue o una depressione (ottenuta con aspirazione) nel lato in cui scorre la soluzione di dialisi. Il fenomeno della diffusione influenza notevolmente l'efficacia del trattamento: infatti, con questo meccanismo il passaggio di una molecola attraverso una membrana semipermeabile è influenzato (tra l'altro) dal suo PM, di conseguenza sostanze a basso PM (es. urea, 60 D) sono rimosse più efficacemente di quelle con un PM più elevato (es. creatinina, 113 D). Queste caratteristiche spiegano, tra l'altro, l'accumulo di fosfati che avviene nel paziente con IRC in trattamento dialitico e la presenza di alcuni disturbi caratteristici di questa patologia, che è attribuito

alla ritenzione di tossine endogene a PM intermedio (c.d. medio molecole) non sufficientemente eliminate con l'ED.
Allo scopo di prevenire da una parte le alterazioni emodinamiche e respiratorie associate con l'ED e dall'altra di migliorare l'eliminazione di liquidi, a partire dai primi anni 80 sono entrati nella pratica clinica dei nuovi metodi di depurazione extracorporea, che si basano sul principio della convezione. Con tale meccanismo, reso possibile dalla disponibilità di nuovi materiali filtranti dotati di una maggiore permeabilità rispetto a quelli impiegati nell'ED la rimozione di acqua risulta molto maggiore rispetto a quello ottenibile con la diffusione, ed i soluti rimossi sono, in effetti, trasportati nell'ultrafiltrato all'interno di microvolumi d'acqua (figura 2). Inizialmente il trattamento era basato sul passaggio del sangue attraverso un filtro interposto tra il settore arterioso e quello venoso utilizzando la pressione arteriosa del paziente stesso quale pressione di filtrazione (Continuous Arterovenous Hemofiltration, CAVH). Di conseguenza, l'efficacia della metodica era pesantemente condizionata (a) dal mantenimento di un gradiente di pressione adeguato tra il letto arterioso e quello venoso e (b) dalle caratteristiche del flusso ematico all'interno del filtro, a loro volta influenzate dalle sue caratteristiche costruttive. In effetti, considerando la legge di Frank-Starling, l'aumento relativo della concentrazione di proteine determinata dalla perdita di liquidi determina il crearsi all'interno del filtro di un punto d'equilibrio tra pressione idrostatica e pressione oncotica, oltre il quale cessa la produzione di ultrafiltrato ed aumentano le resistenze al flusso (legge di Hagen-Poiseuille).Allo scopo di ovviare a tali limitazioni e di evitare l'incannulamento di grossi tronchi arteriosi, tale metodica è stata modificata interponendo una pompa peristaltica in un circuito extracorporeo veno-venoso (Continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH), che ha in pratica soppiantato la CAVH.
Successivi sviluppi hanno portato all'associazione del meccanismo della convezione con quello della diffusione (Continuous Veno-Venous HemoDiafiltration (CVVHD). Tale procedura è ottenuta facendo passare nella zona esterna del filtro una soluzione di dialisi peritoneale in direzione controcorrente rispetto al flusso ematico. In tale modo al processo convettivo si associa una elemento diffusiva che aumenta la rimozione dei soluti, peraltro riducendo la sottrazione dei fluidi.
Nonostante l'ED possieda una maggiore capacità depurativa per unità di tempo, le metodiche continue consentendo un trattamento ininterrotto con elevati scambi di fluidi permettono un efficace trattamento dell'IRA. In termini operativi, l'ultrafiltrazione è indicata quando occorre rimuovere un eccesso di fluidi che il rene non riesce ad eliminare mentre l'emofiltrazione deve essere considerato un trattamento emopurificativo propriamente detto, e come tale utilizzabile sia nel trattamento dell'IRA che di altre forme patologiche in cui un ruolo patogenetico fondamentale sia rivestito da sostanze eliminabili attraverso tale metodica.
I principali vantaggi che le metodiche convettive presentano nei confronti dell'ED sono:

- la possibilità di un trattamento continuo nell'arco delle 24 ore, e protratto per un periodo di tempo indefinito. Anche se la CVVH risulta meno efficaci nell'unità di tempo nell'eliminazione di elettroliti e di prodotti del

catabolismo (es. K+, creatinina ed azoto) rispetto all'ED, quest'ultima si associa a rilevanti squilibri idroelettrolitici che possono risultare estremamente pericolosi nei pazienti critici. Durante la CVVH, invece, non si osservano rilevanti modificazioni del compartimento intravascolare in quanto questo è continuamente rifornito dal liquido in eccesso presente in quello interstiziale;

- La rimozione continua di liquidi consente la somministrazione di quantità praticamente illimitata di fluidi, sotto forma di nutrizione enterale o parenterale, sangue ed emoderivati etc. Va a questo proposito ricordato come la gestione dei liquidi nel paziente critico rappresenti un impegno talora veramente gravoso, che talora si risolve in un continuo alternarsi di stati di sovra e sotto idratazione;
- In conformità a quanto esposto nei punti precedenti, il fluido rimosso può essere rimpiazzato in tutto od in parte con soluzioni di composizione di volta in volta adattata alla situazione clinica, consentendo quindi una vera e propria manipolazione della composizione chimica del compartimento extracellulare.

La descrizione delle metodologie convettive sarebbe tuttavia oltremodo incompleta se si tacessero le limitazioni di tali metodiche, che possono essere così riassunte:

- La (relativa) ridotta capacità depurativa/ unità di tempo rispetto ad altre metodiche depurative (es. emoperfusione, plasmaferesi, ED) ne controindica l'utilizzo per il trattamento d'intossicazioni acute, nonostante siano comparse in letteratura delle descrizioni di singoli casi trattati con successo;
- Le procedure descritte rendono l'incannulamento di vasi di calibro adeguato; di conseguenza aumenta il rischio d'emorragie (v. punto successivo), d'infezioni, d'embolie gassose ed in generale di quelle complicanze derivanti dalla permanenza in situ per tempi prolungati di un catetere venoso centrale;
- Analogamente a tutti i trattamenti che si avvalgono del passaggio del sangue su una superficie estranea, si rende necessario l'impiego di farmaci ad attività anticoagulante (eparina). Appare quindi chiaro che circostanze associate ad un elevato rischio emorragico (es. trauma cranico, recente intervento chirurgico etc.) rappresentino una controindicazione assoluta al loro utilizzo. Esistono tuttavia delle possibilità di ovviare a tale rilevante limitazione. Primo, l'eparinizzazione può essere circoscritta al settore extracorporeo, immettendo protamina (antagonista specifico dell'eparina) nel segmento terminale del circuito extracorporeo; in tale modo la quantità di eparina che ha accesso alla circolazione del paziente dovrebbe essere estremamente ridotta od addirittura assente. Secondo, possono essere utilizzate sostanze anticoagulanti non epariniche (es. prostaciclina, eparinoidi). Terzo, l'eparina può essere inserita e fissata nel materiale costitutivo del filtro già in sede di fabbricazione.

Autore Roberto Pioppo

Plasmaferesi e Plasma Exchange

Concettualmente, il principio di funzionamento della PF è più semplice degli altri sopra illustrati, in quanto si basa sulla semplice eliminazione del plasma e delle sostanze in esso contenute; risulta evidente che il volume rimosso richiede una almeno parziale sostituzione con plasma allo scopo di reintegrare le perdite di fattori della coagulazione, di albumina etc. I progressi tecnologici e le necessità applicative hanno comportato successivi raffinamenti della metodica, che, allo stato attuale, ha acquisito una maggiore selettività, consentendo l'eliminazione mirata di particolari sostanze. Anche in questo caso è opportuno distinguere tra i tipi di trattamento possibili: con il termine inglese plasma exchange (PE) s'indica un procedimento volto alla rimozione ed alla successiva eliminazione dell'intero volume plasmatico, mentre con il termine Plasmaferesi s'intende la rimozione selettiva dal plasma di una sua componente patologica, mentre il rimanente viene successivamente reinfuso. Tale processo, tecnologicamente più avanzato, si svolge fondamentalmente in due fasi: durante la prima il plasma è separato dal sangue attraverso il passaggio su un filtro analogo a quelli utilizzati con il PE; il plasma così ottenuto, anziché essere eliminato, è fatto scorrere attraverso un altro filtro costituito da un materiale in grado di legare irreversibilmente la sostanza da eliminare (es. lipoproteine) e in seguito reinfuso nel corso dello stesso trattamento. Nel caso della PF e del PE vanno tenute presenti alcune limitazioni, che possono essere così riassunte:

- Tali metodiche sono efficaci nella rimozione di sostanze presenti nel compartimento intravascolare; la (ri) comparsa in questo compartimento di sostanze ad azione patogena presenti nello spazio interstiziale e/o aderente a degli specifici recettori cellulari può dare luogo a fenomeni di rebound ad intervalli di tempo variabili dalla fine della procedura;
- La rapida rimozione di liquidi dal compartimento intravascolare può determinare gravi alterazioni emodinamiche, particolarmente pericolose nei pazienti in TI;
- Non è sempre chiaro se la sostanza da eliminare sia il reale agente patogenetico di un particolare quadro patologico o ne rappresenti unicamente un marker biologico;
- Poiché alcune delle patologie in cui la PE ed la PF sono impiegate sono di fatto rare, per molte di esse non esistono delle casistiche tali da validarne o da controindicarne l'utilizzo, e l'esperienza clinica si base su piccole serie di pazienti o addirittura su singole descrizioni di casi clinici. Tale incertezza operativa ha comportato all'inizio un sovrautilizzo della PE/PF sia in ambito generale che in TI, ed il progredire delle conoscenze ha limitato il suo impiego solo ad alcuni quadri patologici , analogamente a quanto descritto a proposito dell'emofiltrazione, l'incannulamento di vasi di grosso calibro e la necessità di eparinizzazione del circuito extracorporeo può accompagnarsi ad una serie rilevante di complicazioni iatrogene. La Frazione di Filtrazione rappresenta l'acqua plasmatica filtrata, effettivamente presente nell'ultrafiltrato.

Una frazione di filtrazione tra il 35% ed il 40% appare come il massimo ottenibile con una CAVH usando un filtro a membrana in polysulfone di circa 0.26 m^2 , con un cut off di membrana di 65.000 Daltons.

Autore Roberto Pioppo

In lavori effettuati in America su di un campione di pazienti con diverse patologie, si è visto come una Frazione di Filtrazione minore del 20% ha portato ad una riduzione generica dell'ultrafiltrato, con problemi secondari ai pazienti sottoposti a seduta emofiltrative. Infatti, l'allungamento delle linee ematiche e del circuito dell'ultrafiltrazione ha provocato un grosso sequestro con conseguenti ipotensioni, problemi a livello del catetere arterioso, incremento proteico a livello del filtro e conseguente clotting del filtro stesso.
Nel caso invece la frazione di filtrazione si mantiene superiore al 20% molti di questi problemi, possono essere evitati, ricorrendo a linee ematiche più brevi con diminuzione consistente del sangue circolante extracorporeo.

Applicazioni cliniche

Le patologie che possono essere supportate da un'emofiltrazione, sono tante, ma possiamo intanto raggrupparli per comodità in tre tronconi principali:

- disfunzione renale acuta
- bilancio idrico fortemente positivo
- Disturbi elettrolitici

Da quanto esposto possono quindi essere individuati tre, principali campi d'applicazione per l'ultrafiltrazione-emofiltrazione e la PF:

- il supporto della funzione renale;
- Il trattamento dello scompenso cardiaco e degli stati di iperidratazione non od ipo rispondenti alla terapia diuretica e/o alla restrizione di fluidi;
- Il trattamento di situazioni cliniche determinate dall'azione di sostanze (potenzialmente) eliminabili con tali metodiche, tra cui i mediatori della sepsi.

Autore Roberto Pioppo

Supporto della funzione renale

L'insorgenza di IRA nel paziente critico rappresenta una eventualità particolarmente temibile per molteplici motivi: Primo, in tali circostanze l'IRA spesso si associa all'insufficienza di altri organi o sistemi, nell'ambito di una Disfunzione Multipla d'Organo (MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome); in questo caso la mortalità riportata in varie casistiche arriva all'80-100%, il che contrasta nettamente con quella dell'IRA che insorga isolatamente, che è gravata da una mortalità variabile a seconda delle cause e dei pazienti considerati, ma che di norma non oltrepassa il 20%. Secondo, il paziente in TI è esposto a molteplici fattori di rischio, tra i quali le infezioni, gli stati di bassa portata cardiaca, l'impiego di farmaci nefrotossici etc. Terzo, come già accennato, l'ED può determinare la comparsa di gravi alterazioni cardiorespiratorie.
La CVVH rappresenta attualmente il trattamento di scelta per i pazienti critici con IRA, sia che essa compaia in forma isolata che nell'ambito di una MODS. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato una migliore tollerabilità emodinamica e respiratoria rispetto all'ED, che tuttavia può rendersi ancora necessaria in caso di iperkalemia severa o di inizio del trattamento depurativo in una fase talmente avanzata che la CVVH non è in grado di contrastare l'iperazotemia. Stante il principio di funzionamento, basato sulla rimozione di soluti disciolti nel liquido rimosso, il trattamento dell'IRA con le citate metodiche richiede lo scambio d'elevate quantità di fluidi, che nel paziente critico altamente catabolico può raggiungere i 18-24 litri/24 ore, per più giorni di seguito. La rilevanza volumi comportano alcune necessità operative. Primo, è necessario valutare con estrema attenzione il bilancio entrate/uscite allo scopo di evitare la comparsa di disidratazione; a tale fine l'impiego di bilance collegate con un sistema computerizzato di reinfusione risulta di estrema utilità. Secondo, deve essere tenuta presente la possibilità di perdite di farmaci, sostanze nutrizionali, vitamine ed oligoelementi; per ovviare a tali inconvenienti sono state pubblicate della tabelle che, in analogia a quanto normalmente avviene durante un trattamento ED, consentono l'adeguamento del dosaggio dei farmaci somministrati in ragione della loro filtrabilità e flusso ematico nel filtro. Da ultimo, il passaggio del sangue sulla membrana del filtro si associa al depositarsi di un film proteico sulla sua superficie, che alla lunga ne riducono la permeabilità. Anche se tale fenomeno risente di alcune caratteristiche individuali (es. concentrazione proteica, flusso ematico etc.), allo scopo di mantenere inalterata l'efficacia del trattamento è indicata la sostituzione del filtro ogni 24-36 ore.

Rimozione dei soluti. Soluzione alternativa all'HD o alla OHD in pz con ARF o CRF

- ***Ipotensione***
- ***Instabilità emodinamica***
- ***Complicanze associate***

Autore Roberto Pioppo

Disturbi dell'equilibrio acido base ed elettrolitico

- ***Alcalosi metabolica***
- ***Acidosi metabolica***
- ***Iponatremia, etc***

Pazienti che accusano sovraccarico liquido

a) Pazienti emodializzati con accesso preesistente
- ***Edema polmonare acuto***
- ***Instabilità emodinamica***

b) Pazienti con insufficienza renale acuta
- ***Instabilità emodinamica***
- ***Decorso cardiochirurgico***
- ***Infarto miocardio recente***
- ***Sepsi***

c) Pazienti con patologia cardiaca- difetto contrattile
- ***Resistenti ai diuretici***
- ***Oliguria persistente con isotropi positivi di supporto***

d) Stati oligurici in pazienti che richiedono grosse quantità di liquidi ev

e) Sovraccarico cronico di liquidi
- ***Ascite***
- ***- Edema nefrosico***

Trattamento dello scompenso cardiaco e degli stati di sovraidratazione

L'insufficienza cardiaca acuta e cronica richiede la somministrazione di una serie di farmaci volti da una parte a migliorare la funzione della pompa cardiaca e dall'altra, se necessario a ridurre l'accumulo di liquido accumulato nello spazio interstiziale. Quest'ultimo aspetto appare di particolare rilievo poiché:

- La comparsa d'edema polmonare acuto (EPA) rappresenta un evento potenzialmente letale determinando l'insorgenza d'ipossiemia che talora richiede la ventilazione meccanica;
- La formazione d'edema tissutale determina un aumento della distanza tra capillari e cellule, che sono quindi esposte al rischio d'ipossia e di conseguente anaerobiosi.

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca si basa innanzi tutto sul miglioramento della funzione di pompa e quindi sul venir meno della risposta neuroendocrina (sistema nervoso simpatico, sistema renina-angiotensina-aldosterone) che causa un aumento del riassorbimento renale del Na^+. In questo contesto, l'impiego di diuretici è indicato dall'accumulo di liquidi nel compartimento extravascolare, la cui gravità può variare da un modesto edema gravitazionale, all'edema polmonare acuto (EPA) ed allo stato anasarcatico conclamato. Anche se in genere tale trattamento si rivela efficace, esistono delle situazioni in cui l'eliminazione del liquido in eccesso risulta insufficiente sia a causa di

concomitanti patologie croniche (es. IRC non ancora in fase anurica) sia per situazioni contingenti, in cui il paziente comunque necessita di un rilevante apporto di fluidi malgrado una ridotta riserva funzionale cardiaca o renale che ne rallenta sostanzialmente (es. pazienti politraumatizzati con ridotta riserva cardiaca o renale in cui sia somministrare elevate quantità di liquidi sotto varia forme). In queste circostanze l'impiego delle metodiche convettive facilita la gestione dei fluidi, in quanto una quota del liquido in eccesso può essere eliminata con le metodiche convettive. Il continuo refilling da parte del compartimento extravascolare previene la comparsa d'ipovolemia e garantisce la tollerabilità emodinamica. Dal momento che tali situazioni sono per lo più temporalmente limitate, l'impiego della CVVH può limitarsi al periodo di tempo in cui è prevedibile la necessità dell'infusione di elevati volumi di fluidi.
Un campo particolare d'applicazione della CVVH è la fase finale di un intervento chirurgico eseguito in circolazione extracorporea (CEC). Tali procedure chirurgiche, infatti, spesso necessitano la somministrazione di notevoli quantità di liquidi che possono essere smaltiti tardivamente nella fase post CEC. L'applicazione di un filtro da CVVH nel circuito extracorporeo consente l'eliminazione del liquido in eccesso alla fine dell'intervento riducendo quindi la possibilità di EPA postoperatorio.

Eliminazione dei mediatori della sepsi

Numerose ricerche sperimentali e cliniche hanno dimostrato che le rilevanti alterazioni emodinamiche, metaboliche e respiratorie caratteristiche della sepsi e dello shock settico derivano dalla produzione di un'eterogenea serie di sostanze prodotte nel corso dell'interazione tra ospite e germe infettante, che, nel loro insieme, danno luogo ad una reazione infiammatoria generalizzata. In molti casi la produzione di tali sostanze si accompagna a quella di loro inibitori specifici (es. recettori solubili con attività chelante o agenti bloccanti il recettore delle cellule bersaglio), con lo scopo teleologico di limitare il danno d'organo. La situazione è ulteriormente complicata dalla presenza di numerose interazioni con altri sistemi biologici, quali la cascata emocoagulativa, la produzione d'ossido nitrico (NO), la sintesi di proteine della fase acuta etc. E' stato inoltre ipotizzato che nel corso dello stesso episodio settico sono potuti susseguirsi o alternarsi due fasi ben distinte e tra loro antitetiche, caratterizzate l'una dalla produzione di sostanze ad azione infiammatoria e dei relativi inibitori (Mixed inflammatory and Antinflammatory Response Syndrome, MARS) e l'altra dalla prevalenza di agenti con spiccate caratteristiche antiinfiammatorie (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome, CARS). Allo scopo di inibire tale risposta, sono state impiegate sostanze prodotte mediante tecniche di ingegneria genetica, agenti come anticorpi specifici, come recettori solubili atti ad intercettare la molecola bersaglio prima che possa legarsi al recettore cellulare ed infine come bloccanti del recettore cellulare stesso. Sfortunatamente, i numerosi trials clinici finora attuati hanno portato a dei risultati nel complesso scoraggianti, o comunque largamente al di sotto di quanto era lecito aspettarsi in base agli studi sperimentali. Una possibilità a tale approccio è costituita dalla possibile eliminazione dall'organismo attraverso alcune la CVVH, che impiega membrane con un cut-off (vale dire il PM limite sopra il quale una sostanza non è più

filtrata) di ~ 50-60 KD. In effetti, vi sono risultati di carattere sia sperimentale che clinico che confermano tale ruolo sia in termini di miglioramento di alcune variabili fisiologiche alterate in corso di sepsi che di riduzione della mortalità dei pazienti trattati. In un modello sperimentale di sepsi, la CVVH si è associata ad un significativo miglioramento dei parametri emodinamici considerati, in assenza di alterazioni del volume ematico. In uno studio policentrico, una miglior sopravvivenza in un gruppo di pazienti settici é stata osservata nel gruppo trattato con CVVH rispetto a quelli trattati con CAVH e tale risultato é stato attribuito ad una maggior capacità di rimozione di mediatori della sepsi posseduti dalla prima metodica. Non è chiaro tuttavia quale sia il ruolo svolto dall'ipotizzata azione sui mediatori della sepsi, in quanto il loro dosaggio in soggetti trattati con tali metodiche ha portato a risultati contrastanti: una loro diminuzione é stata osservata in uno studio, mentre in un altro i valori delle citochine considerate rimanevano invariate o tendevano addirittura ad aumentare leggermente. E' possibile che il legame dei mediatori con le proteine plasmatiche possa influenzare la quantità rimossa. Recentemente, per ottenere una più rapida ed efficiente rimozione di mediatori, la plasmaferesi (PF) da sola od in associazione con la CAVHD é stata utilizzata con successo nel trattamento di pazienti con sepsi o shock settico; in un altro studio la PE fu in grado di migliorare temporaneamente le condizioni di pazienti con MODS. Valutando il decorso clinico di quattro gruppi di pazienti settici con MODS, alcuni autori osservarono un'indicativa diminuzione della mortalità nei pazienti trattati con PE associata a CAVHD rispetto a quelli trattati con CAVH, CAVHD o senza alcuna metodica di depurazione extracorporea. In questo studio il miglioramento della sopravvivenza nel gruppo trattato con PF fu attribuito ad una maggiore eliminazione di mediatori. Più recentemente, la PF eseguita in un gruppo di pazienti settici ha consentito il significativo miglioramento di tutti i parametri emodinamici considerati, senza un parallelo miglioramento della mortalità; anche in questo caso si è ipotizzato che l'effetto migliorativo sulla funzione emodinamica avesse dovuto all'eliminazione di mediatori e di sostanze ad azione miocardiodepressiva. Un'alternativa a tali metodiche, é costituta dalla perfusione del sangue di soggetti settici su filtri contenenti polimixina B od altre sostanze in grado di adsorbire l'endotossina od altri mediatori. Allo stato attuale delle ricerche, i trattamenti di depurazione extracorporea nel trattamento della sepsi appaiono quindi promettenti, anche se non é ancora possibile identificare con precisione le categorie di pazienti che ne potrebbero trarre maggiore giovamento.

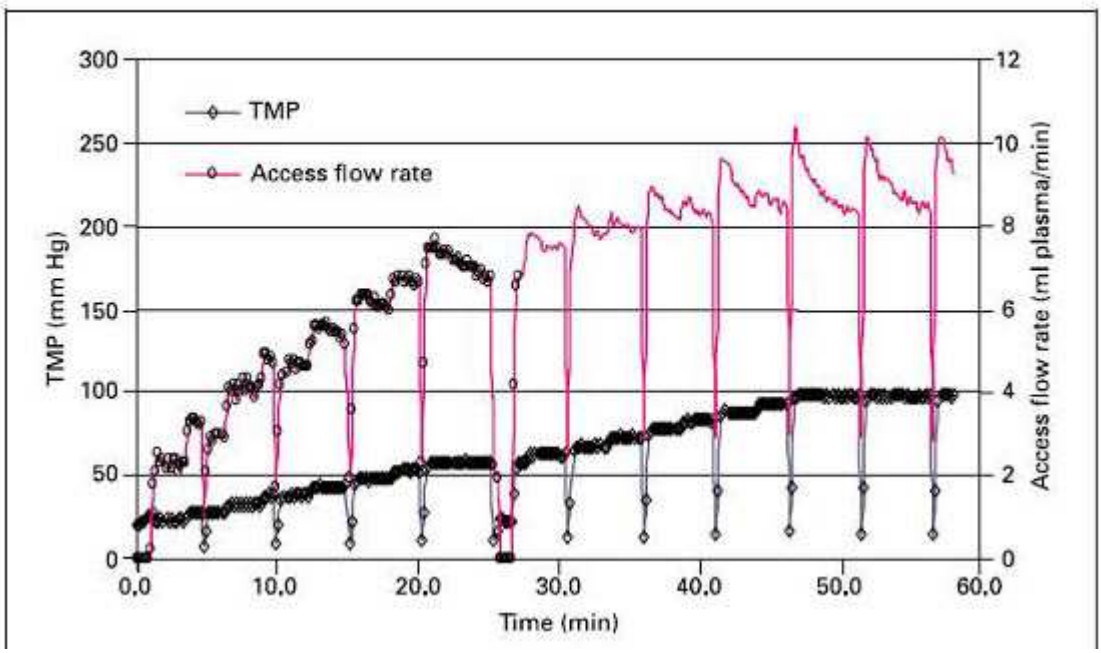
Fattori determinanti l'ultrafiltrazione

La diffusione corrisponde al trasferimento di molecole per gradiente di concentrazione attraverso una membrana semi-permeabile. Le molecole, come l'urea, migrano dal compartimento ove la concentrazione è maggiore verso il compartimento dove la concentrazione è meno elevata. La quantità del soluto trasferita (Qd) dipende dal gradiente di concentrazione ma anche dalla

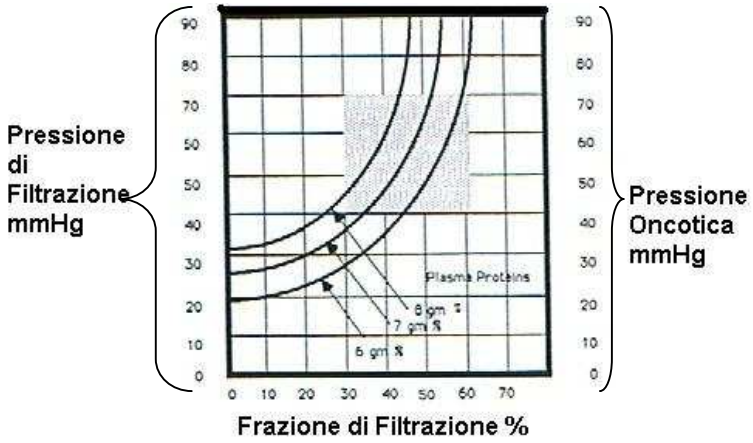
superficie della membrana e dal suo coefficiente di permeabilità (K). L'equazione generale che descrive questo modo di trasferimento, è la seguente:
Qd = K x S x Ci - Co/Cuf
Ove:
Ci = concentrazione del soluto all'entrata dell'emodializzatore
Co = concentrazione del soluto all'uscita dell'emodializzatore
Cuf = concentrazione del soluto nel dialisato
Al gradiente di concentrazione che regola tale modo di trasferimento, s'oppongono le resistenze riscontrate dal soluto durante il passaggio dal sangue verso il dialisato. Queste resistenze dipendono essenzialmente dalla controversia allo scorrimento del sangue e del dialisato da una parte e dall'altra della membrana e dalla resistenza della stessa membrana, determinata dallo spessore e dalle sue proprietà fisico-chimiche. Le molecole, per le loro dimensioni si oppongono ugualmente alla diffusione. Le piccole molecole (elettroliti, urea, creatinina), quindi, diffondono più facilmente.
Questo principio di diffusione è utilizzato nel corso dell'emodialisi e della dialisi peritoneale.

La convezione o ultrafiltrazione corrisponde al trasporto per gradiente di pressione idrostatica. Le molecole sono trasferite dal settore in cui la pressione è più elevata verso il settore ove la pressione è minore. Le molecole trasferite per convezione sono accompagnate dal trasferimento del solvente importante
L'equazione generale che descrive questo modo di trasferimento, è la seguente:
Quf = CH2O x S x PTM
In cui:
Quf = quantità del soluto trasferita
CH2O = coefficiente di permeabilità idraulica della membrana
S = superficie della membrana
PTM = pressione transmembrana

Autore Roberto Pioppo



Il gradiente di pressione transmembrana è un elemento decisivo del flusso dell'ultrafiltrato. Dipende dalla pressione idrostatica dei compartimenti ematici e di quello dell'ultrafiltrato oltre che della pressione oncotica del sangue. E' il solo parametro che può essere modificato durante l'emofiltrazione per aumentare la produzione dell'ultrafiltrato. Un aumento della pressione transmembranaria può essere realizzato aumentando il flusso sanguigno con un aumento del gradiente di pressione tra l'entrata e l'uscita del filtro e dunque un aumento della pressione idrostatica. La riduzione della pressione oncotica plasmatica per apporto di liquidi a monte del filtro (prediluizione) permette ugualmente di aumentare il flusso dell'ultrafiltrato. Infine la diminuzione di pressione a livello della camera di raccolta dell'ultrafiltrato aumenta il gradiente di pressione idrostatica e facilita la produzione d'ultrafiltrato.
La convezione è molto più efficace che la diffusione per l'epurazione di grosse molecole (peptidi, mioglobina...). La proprietà delle membrane non permette però né il passaggio di molecole d'elevato peso molecolare come le proteine né quello degli elementi figurati del sangue.



Autore Roberto Pioppo

Le clearance delle piccole molecole sono maggiori in dialisi intermittente convenzionale che in emofiltrazione continua. La drastica riduzione della creatinina osservata in emodialisi intermittente si verifica soprattutto a spese del settore vascolare. Un aumento rapido della creatininemia si osserva nelle ore che seguono per riequilibrio delle concentrazioni con il settore intracellulare. L'emo (dia) filtrazione continua, malgrado delle clearance inferiori, permette scambi continui con i differenti compartimenti dell'organismo. In totale, se le tecniche d'epurazione intermittente e continua sono confrontate per la durata di una settimana, l'emo (dia) filtrazione si rivela la più efficace per la rimozione delle piccole molecole. Tuttavia, quando la messa in opera dell'emofiltrazione è tardiva in rapporto all'evoluzione dell'insufficienza renale (uremia = 40-50 mmol/l), l'utilizzazione dell'emofiltrazione continua da sola è insufficiente imponendo il ricorso all'emodiafiltrazione.
L'epurazione delle grosse molecole è maggiore in emofiltrazione che in emodialisi, poiché la rimozione di queste molecole si compie soprattutto per convezione.

Nei pazienti in insufficienza renale acuta si osserva frequentemente un sovraccarico idrosodico. Questa è tanto più evidente nei malati di rianimazione, oligo-anurici, che hanno spesso apporti idrici inadatti e troppo importanti ma inevitabili per via dei trattamenti medicamentosi. Durante una dialisi convenzionale si può realizzare una sottrazione d'ultrafiltrato. Questa si rivela difficile in pratica per la scarsa tolleranza emodinamica di questi malati. Grandi volumi di liquidi vengono sottratti in un breve periodo nel settore vascolare mentre i trasferimenti tra il settore interstiziale e quello vascolare s'effettuano meno rapidamente, creando un'ipovolemia relativa. In emofiltrazione continua, l'ultrafiltrato è eliminato più lentamente permettendo l'equilibrio idrico tra i diversi settori contemporaneamente.
I disordini elettrolitici sono controllati efficacemente dalla sola emofiltrazione. L'iperkaliemia è tuttavia corretta meno velocemente in emofiltrazione che in emodialisi, giustificando il ricorso all'emodiafiltrazione.
L'ultrafiltrazione s'accompagna a perdite obbligatorie di calcio, magnesio e fosforo che devono essere compensate. L'emodiafiltrazione continua corregge efficacemente l'acidosi metabolica. Benché l'ultrafiltrato conduca alla perdita di ioni H+ e HCO3-, l'apporto di ioni bicarbonato è assicurato dal tampone utilizzato. Questa tecnica ha il vantaggio di correggere progressivamente l'acidosi metabolica evitando un apporto brutale di bicarbonati di cui è stato descritto l'effetto negativo. E' preferibile che il tampone del liquido di sostituzione sia il bicarbonato, mentre l'acetato o il lattato rischia di provocare un'iperlattatemia più grave poiché esiste uno stato di shock o un'insufficienza epatocellulare.

Autore Roberto Pioppo

Farmacocinetica dei medicamenti

Numerosi farmaci utilizzati in rianimazione hanno un'eliminazione renale. In caso d'insufficienza renale acuta e d'emodialisi intermittente, la loro posologia è adattata in funzione dell'impatto dell'emodialisi sulla loro eliminazione secondo regole ben definite. Questi adattamenti di posologia sono difficilmente applicabili all'emodiafiltrazione continua, essendo le clearance dei farmaci diverse a seconda delle tecniche depurative utilizzate. Gli adattamenti del trattamento si compiono in funzione dell'effetto ricercato stimato clinicamente, o, se possibile, con il dosaggio sierico. Sembra opportuno utilizzare filtri per i quali la filtrazione dei farmaci è meglio conosciuta.

Tolleranza emodinamica

E' attualmente ammesso che la tolleranza emodinamica dell'emodiafiltrazione continua è superiore a quella dell'emodialisi intermittente. Gli effetti emodinamici dell'emodialisi intermittente sono il risultato di diversi meccanismi. Esiste una riduzione della volemia efficace legata all'ultrafiltrazione rapida, un'attivazione del complemento sulle membrane, con liberazione d'interleuchina-1 responsabile di una ipertensione arteriosa polmonare e d'una ipotensione sistemica. Una correzione troppo rapida dell'acidosi metabolica può essere responsabile di una venodilatazione per l'ipercapnia indotta. La migliore tolleranza dell'emofiltrazione continua riposa sulle meno brusche variazioni osmotiche e idriche con una maggiore efficacia nell'epurazione delle molecole vasoattive di peso molecolare elevate.

Assistenza nutrizionale

L'insufficienza renale acuta quando è associata ad una defaillance multiviscerale s'accompagna ad un ipercatabolismo intenso. La tendenza attuale consiste nel compensare le perdite caloriche-azotate, secondo le regole applicate ai malati in rianimazione non dialisati, controllando l'equilibrio idroelettrolitico e i cataboliti azotati con l'emodiafiltrazione.

Il ricorso alla nutrizione parenterale deve tenere conto di qualche particolarità propria dell'emofiltrazione. L'eliminazione di glucosio è costante e proporzionale al flusso dell'ultrafiltrato. L'impiego di soluti di dialisi arricchiti in glucosio s'accompagna ad un'estrazione di glucosio dell'ordine del 60% che si dovrà conteggiare negli apporti nutritivi. I lipidi non sono ultrafiltrati. Le emulsioni lipidiche sono accusate di ridurre l'ultrafiltrazione e di favorire la trombosi del filtro. Gli aminoacidi sono parzialmente eliminati dall'emo (dia) filtrazione. Le perdite rappresentano circa il 10% degli apporti ma variano da un aminoacido ad un altro.

—

Autore Roberto Pioppo

Farmacocinetica della terapia di rimozione renale continua

L'insufficienza renale acuta nei pazienti critici è causata di solito da sindromi di bassa gittata o dalla sepsi. La terapia farmacologica costituisce una parte importante nel trattamento di tali pazienti. Per essere efficace, il dosaggio dei farmaci deve raggiungere livelli plasmativi terapeutici, evitando concentrazioni elevate che risulterebbero tossiche, oppure troppo basse che avrebbero un effetto inadeguato. Il corretto dosaggio dei farmaci richiede la conoscenza dei parametri farmacocinetici che influiscono sul destino dei farmaci nell'organismo: legame proteico, volume di distribuzione e clearance renale e non-renale. Nei pazienti con insufficienza renale trattati con le tecniche di rimozione extrarenale continua, la clearance extracorporea dei farmaci deve essere tenuta in considerazione. L'influenza dell'insufficienza renale e della dialisi convenzionale sulla farmacocinetica è stata studiata per la maggior parte dei farmaci usati in terapia intensiva, risultando in una estesa letteratura su quarto argomento. Tuttavia, nei pazienti critici la dialisi convenzionale viene sempre più spesso sostituita con le tecniche di depurazione extrarenale continua (continuous renal replacement therapy = CRRT). Le regole per l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci valide nelle dialisi convenzionale non possono essere utilizzate in queste nuove tecniche per il loro carattere di continuità e per la loro bassa clearance per minuto. Studi clinici sull'influenza delle CRRT sulla gestione dei farmaci rimangono scarsi. Reetze-Bonorden et al. hanno recentemente descritto I principi dell'eliminazione dei farmaci usando queste tecniche
Lo scopo di questo articolo è fornire basi teoriche per l'aggiustamento del dosaggio dei farmaci con le CRRT e applicare tali considerazioni teoriche ai farmaci usati nei pazienti critici con ridotta gittata cardiaca e sepsi.

Gli aggiustamenti del dosaggio dei farmaci durante CRRT richiedono la comprensione di alcuni principi di base.
Il primo principio è che l'eliminazione extracorporea è da considerarsi clinicamente significativa se il suo contributo alla clearance totale dell'organismo eccede il 25-30% cioè se la frazione della clearance extracorporea supera 0,25-0,3
FrEC = ClEC / ClEC + ClNR (+Clg)
ClEC = clearance extracorporea
Cl NR = clearance non-renale
Clg = clearance renale

Questo spiega perché l'eliminazione extracorporea non è clinicamente rilevante per farmaci con alta clearance non-renale (cioè principalmente epatica). Anche una significativa clearance renale residua riduce la frazione rimossa dalle procedure extracorporee e può rendere l'eliminazione extracorporea irrilevante. La ClEC è superiore per la dialisi convenzionale e pertanto se un farmaco è rimosso in grande quantità dalla dialisi classica, lo stesso non è altrettanto vero con le CRRT. Il secondo principio di base è che soltanto la

quota non legata del farmaco presente nel plasma può essere rimossa dalle procedure extracorporee. L'eliminazione extracorporea, quindi, non sarà clinicamente rilevante per farmaci con un alto grado di legame proteico. Altri fattori che influenzano la rimozione dei farmaci (tabella 1) sono il peso molecolare del farmaco, la permeabilità e le caratteristiche di legame della membrana e la scelta e al performance della tecnica di depurazione extrarenale. Due principi del trasporto devono essere distinti nella rimozione dei soluti: l'emofiltrazione utilizza il principio della convezione basato su un gradiente di pressione mentre l'emodialisi usa la diffusione basata su un gradiente di concentrazione. L'emodiafiltrazione combina entrambi i principi.

La capacità di un farmaco di passa attraverso una membrana di un emofiltro è espressa matematicamente dal coefficiente di sieving (setaccio) (S), che esprime la relazione tra la concentrazione del farmaco nell'ultrafiltrato (Cuf) e nel plasma (Cp). S varia da 0 per sostanze che non attraversano la membrana a 1 per quelle che la passano liberamente.

La rimozione del soluto per convezione usata nell'emofiltrazione non è influenzata dal peso molecolare fino al valore di cut-off della membrana. L'emofiltrazione continua usa membrane altamente permeabili, con un elevato valore di cut-off (20000 – 50000 Da). Poiché la maggior parte dei farmaci rientra nella categoria delle molecole da basso a medio PM, Il peso molecolare avrà un piccolo impatto sul coefficiente di sieving nell'emofiltrazione. Il passaggio dei farmaci può essere influenzato dall'interazione farmaco-membrana (10). Le membrane in poliacrilonitrile sono note per possedere un'alta capacità di assorbimento ed è stato descritto il legame degli aminoglicosidi a questo tipo di membrane (11 – 13); l'importanza clinica di questo fenomeno, tuttavia, non è chiara: il progressivo aumento della concentrazione di gentamicina nell'ultrafiltrato notato da Kraft indica la saturazione della capacità di legame della membrana. Un altro aspetto teorico è l'assorbimento di proteine nella membrana, che conduce alla riduzione della permeabilità della membrana stessa e della quota di filtrato nel tempo (14, 15). L'effetto dell'assorbimento delle membrane e la durata del trattamento sulla rimozione dei farmaci non è stato investigato esaurientemente. Ronco et al. (16) hanno trovato un coefficiente di sieving stabile per inulina, vitamina B12 e gentamicina durante 12 ore di emofiltrazione artero-venosa con una membrana in polisulfone. Il principale determinante del passaggio dei farmaci è la quota di legame proteico e conseguentemente per la maggior parte dei farmaci S è uguale alla frazione non legata a. Golper ha determinato il coefficiente di sieving di molti farmaci durante CRRT in pazienti critici. Egli ha comparato i suoi rilievi con le frazioni di farmaco libere riportate in letteratura e ha trovato una correlazione abbastanza buona. Le differenze osservate dall'autore potrebbero essere dovute alle alterazione del legame proteico indotte dalle condizioni critiche, ad interazione farmaco-membrana, alla sensibilità dell'analisi o al basso numero di osservazioni. La clearance plasmatica per convezione di piccoli soluti in forma libera come la creatinina eguaglia la velocità di filtrazione. La clearance per convezione di un

farmaco (ClHF) può essere facilmente ottenuta moltiplicando la velocità di ultrafilatrazione (QF) per il suo coefficiente di sieving:

La rimozione del soluto in emodialisi è basata sulla forza di diffusione per un gradiente di concentrazione. Molecole di grosse dimensioni hanno difficoltà al passaggio attraverso la membrana e la clearance per diffusione, al contrario di quella per convezione, si riduce all'aumentare del peso molecolare (18). L'influenza del peso molecolare sulla clearance diffusiva è anche maggiore con le membrane della dialisi convenzionale (membrane di cuprofane), che ha una minore permeabilità per diffusione delle membrane sintetiche (polisulfone, poliacrilonitrile, poliamide) usate nella emodialisi continua. La clearance raggiunta con la dialisi convenzionale dipende dal relativo flusso di sangue e dialisato, ma la dialisi continua è unica in quanto il flusso controcorrente del dialisato (10-30 ml/min) è sempre considerevolmente minore del flusso sanguigno (100-200 ml/min). Questa situazione determina un completo equilibrio tra il sangue e il dialisato. Il dialisato che fuoriesce dal filtro sarà saturo al 100% con le piccole e facilmente diffusibili molecole di soluto. La clearance diffusiva di piccoli e soluti non legati come la creatinina sarà quindi uguale al flusso del dialisato. La capacità di un farmaco di diffondere attraverso una membrana di dialisi e saturare il dialisato è espresso matematicamente dalla saturazione del dialisato (Sd), calcolato nella stessa maniera del coefficiente di sieving dividendo la concentrazione del farmaco nel dialisato (Cd) per la sua concentrazione plasmatica (Cp):

La clearance di diffusione del farmaco (ClHD) è calcolata moltiplicando il flusso del dialisato (Qd) per la saturazione del dialisato:

Un aumento sia nel peso molecolare o nel flusso del dialisato darà da un aumento ad una riduzione della saturazione del dialisato, poiché un più alto peso molecolare ridurrà la velocità di diffusione, mentre un maggior flusso di dialisato ridurrà il tempo disponibile per la diffusione (8). Come il coefficiente di sieving, la saturazione del dialisato può teoricamente essere influenzato dall'interazione farmaco-membrana e dall'assorbimento alla membrana delle proteine ma è determinato principalmente dal legame delle proteine plasmatiche al farmaco. Quando viene calcolata la clearance extracorporea di un farmaco, la saturazione del dialisato può pertanto essere rimpiazzata dalla frazione libera a. Dovrebbe essere ricordato, tuttavia, che per le molecole più grandi e per maggiori flussi del dialisato, questi calcoli potrebbero essere sovrastimati. La tabella 2 riassume i determinanti del coefficiente di sieving e della saturazione del dialisato.

L'emodiafiltrazione combina diffusione e convezione. Nell'emodiafiltrazione intermittente ad alti flussi, il trasferimento del soluto per diffusione e per convezione si contrastano reciprocamente (18). Nell'emodiafiltrazione continua, Sigler et al. non furono capaci di dimostrare alcuna interazione tra le componenti diffusive e convettive di clearance dell'urea e conclusero che la clearance totale dell'urea era uguale alla somma della velocità del flusso del

dialisato e dell'ultrafiltrato (19). Tuttavia, quando il peso molecolare aumenta la diffusione diventa più difficile e la presenza di soluto derivato dalla convezione nel dialisato riduce il gradiente di concentrazione, ovvero la forza propulsiva per la diffusione (17). Questo fenomeno può abbassare ulteriormente la saturazione del dialisato. La clearance di un farmaco con l'emodiafiltrazione continua può essere calcolata dalla seguente formula:

ClHF = QF x S + Qd x Sd

Il rimpiazzo di Sd dalla frazione non legata a induce probabilmente una sovrastima ancora maggiore che nella dialisi continua. Davies et al. misurarono la clearance extracorporea di diversi antibiotici durante emodiafiltrazione continua con un QF di 400 ml/min e una Qd di 1- 2 l/h (20). La tabella 3 compara i loro risultati con la clearance calcolata basata sulla quota non legata riportata in volontari sani (21). Queste figura mostrano che la differenza tra la clearance calcolata e misurata non è clinicamente significativa con un basso Qd, ma con un Qd elevato la clearance calcolata può essere sovrastimata fino al 100%.

Confronto tra clearance misurata (Clm) (Davies [20]) e calcolata (Clc) durante emodiafiltrazione continua con flusso di dialisato di 1 e 2 l/h

Qd 1 1/h
Clm C1C
Qd 21/h
C1m C1C ml/min
Urea
22.02 23.3
33.46 40
Cefuroxime
13.97 15.37
16.22 26.4
Cefrazidirne
13.11 19.3
15.24 33.2
Ciprafloxacin
16.31 16.31
19.93 28
Vancomycin
11.7 16.31
14.85 28
Tobramycin
11.1 22.1
14.85 38
Gentamicin
20.51 22.1
25.94 38

Autore Roberto Pioppo

Gli aggiustamenti nel dosaggio dei farmaci durante CRRT dovrebbero basarsi sui seguenti punti:

1. Né l'insufficienza renale né le CRRT richiedono aggiustamenti della dose di carico che dipende unicamente dal volume di distribuzione.
2. La dose di mantenimento dei farmaci sottoposti ad una considerevole clearance renale dovrebbe essere adattata alla ridotta clearance renale
3. Dovrebbe essere deciso se questa dose adattata debba essere aggiustata per compensare l'eliminazione extracorporea. Tale modifica non sarà necessaria per farmaci un'elevata clearance non-renale o un elevato grado di legame proteico e una bassa clearance extracorporea ClEC.
4. La clearance extracorporea può essere calcolata dalla formula seguente:

ClHF = QF x S
ClHD = Qd x Sd
ClHDF = QF x S + Qd x Sd

Se non vi sono dati in letteratura sul coefficiente di sieving, questo può essere determinato dal dosaggio del farmaco nell'ultrafiltrato e nel plasma o può essere sostituito dalla frazione non legata a. Questo si può anche applicare alla saturazione del dialisato, sebbene bisogna notare che i calcoli basati sulla frazione libera sovrastimino la clearance diffusiva per soluti di grosse dimensioni e alti flussi di dialisato. Questa sovrastima può anche essere maggiore con l'emodiafiltrazione continua.

5. La frazione FrEC della clearance extracorporea si può calcolare prendendo in considerazione la clearance renale residua:

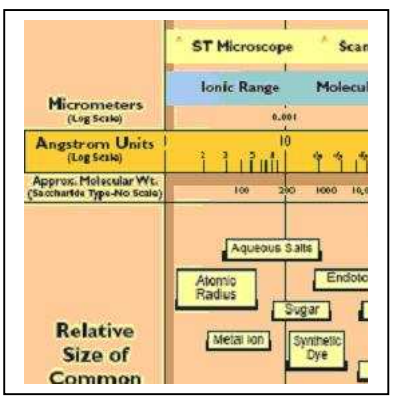
FrEC = ClEC / ClEC + ClNR (+ Clg)

6. Il dosaggio può essere aggiustato adattando l'intervallo delle dosi t o la dose di mantenimento D (8):

t ½ = t ½ anuria x (1-FrEC)

t anuria e D anuria rappresentano rispettivamente l'intervallo delle dosi e la dose di mantenimento nei pazienti anurici, come riportato in letteratura.

Può presentarsi la questione se sia più facile o no determinare la clearance extracorporea della creatinina e usare le stesse linee guida per le dosi come nei pazienti con funzione renale residua. L'eliminazione extracorporea, tuttavia, sostituisce soltanto la filtrazione glomerulare. Quest'approccio all'adattamento del dosaggio dei farmaci assume che la clearance renale di un farmaco sia proporzionale alla filtrazione glomerulare, ignorando il contributo della secrezione e del riassorbimento tubulare nella gestione dei farmaci. L'uso di questo modello non può essere raccomandato.



Il volume di distribuzione di un farmaco è influenzato dall'acqua totale dell'organismo, dalla perfusione tissutale, dal legame proteico, dalla solubilità nei lipidi, dai gradienti del pH e dai fenomeni di trasporto

attivo . Il legame proteico è influenzato dalla concentrazione plasmatica e dalle caratteristiche delle proteine di legame (albumina, alfa 1 acido glicoproteine), dal pH, dallo stato uremico e dalla presenza di acidi grassi liberi, iperbilirubinemia, dalla presenza di eparina e di altri farmaci. I metabolismo epatico dei farmaci dipende dal flusso sanguigno epatico e dalla capacità metabolica degli enzimi epatici che possono essere alterati dall'insufficienza epatica, dalla concomitante somministrazione di altri farmaci o anche dall'insufficienza renale .I calcoli basati sui dati farmacocinetici da volontari sani, o anche da pazienti in una fase stabile di un processo morboso non possono essere estrapolati ai pazienti critici con insufficienza renale acuta da bassa gittata o da sepsi .Anche i risultati degli studi di farmacocinetica realizzati in pazienti critici non possono essere generalizzati. La prescrizione dei farmaci di conseguenza in tali pazienti rimane largamente imprevedibile e i calcoli basati sui dati della letteratura danno soltanto una stima grossolana dell'aggiustamento del dosaggio di un farmaco. Il monitoraggio della concentrazione plasmatica è quindi altamente raccomandato quando possibile, specialmente per quei farmaci con uno stretto indice terapeutico come digossina, vancomicina e aminoglicosidi. Per i farmaci con un ampio indice terapeutico come gli antibiotici b lattamici una overdose è preferibile ad un livello inadeguato. I farmaci che hanno effetti farmacodinamici facilmente riscontrabili come agenti cardiovascolari, sedativi e analgesici, dovrebbero essere somministrati in relazione ai loro effetti clinici.

Le tabelle seguenti mostrano le applicazioni delle linee guida sopra menzionati ai farmaci comunemente usati in pazienti con insufficienza renale acuta per sepsi o bassa gittata. La clearance non renale è calcolata dalla clearance dell'organismo e dalla frazione escreta dal rene. La clearance extracorporea è calcolata prendendo una tecnica a bassa performance con una clearance della creatinina di 10 ml/min ed una tecnica ad alta performance con una clearance della creatinina di 25 ml/min. Il coefficiente di trasporto o la saturazione del dialisato è considerato uguale alla frazione del farmaco non legata. Per finire, le rispettive frazioni di clearance extracorporea sono calcolate assumendo l'assenza di ogni funzione renale residua.

Le Penicilline hanno un basso volume di distribuzione ed un legame proteico che varia dal 16 al 92%. Sono principalmente eliminate dal rene, rendendo gli aggiustamenti del dosaggio necessari nell'insufficienza renale tranne che per le penicilline penicillinasi-resistenti. L'eliminazione extrarenale della penicillina non è clinicamente rilevante con una metodica a bassa performance, ma può superare il 25% della clearance dell'intero organismo con una metodica di rimozione extracorporea più efficiente, eccetto per le penicilline penicillinasi-resisitenti, che hanno un alto grado di legame proteico ed un'alta clearance non-renale. L'alterata farmacocinetica nei pazienti critici preclude calcoli precisi, ma poiché le penicilline hanno un elevato indice terapeutico, nel calcolo del dosaggio è preferibile sbagliare in eccesso.
Anche le cefalosporine hanno un basso volume di distribuzione e una quota di legame proteico che varia da 20 a 95%. L'escrezione renale contribuisce significativamente alla loro eliminazione, e riduzione dei dosaggi sono

necessari nell'insufficienza renale tranne che nel caso del ceftriaxone che è escreto anche con la bile. Il cefotaxime è metabolizzato al 50%, ma il metabolita è attivo ed è escreto dal rene. L'eliminazione extrarenale è significativa soltanto per cefomandole, cefuroxime e ceftazidime. A causa del loro ampio indice terapeutico e l'imprevedibile farmacocinetica dei pazienti critici, il rischio di overdose è preferibile ad un livello plasmatico inadeguato.
L'imipenem è la combinazione di imipenem e cilastatina, due prodotti con farmacocinetica differente. Entrambi hanno un basso volume di distribuzione, un basso grado di legame proteico e una clearance corporea comparabile; l'imipenem, tuttavia, possiede una clearance non-renale maggiore. Questo spiega l'accumulo di cilastatina quando il dosaggio di imipenem viene adattato alla ridotta funzionalità renale. Tuttavia, il contributo dell'eliminazione extracorporea alla clearance totale nel paziente anurico è maggiore per la cilastatina. La depurazione extracorporea non richiede adattamenti del dosaggio per l'imipenem, ma riduce l'accumulo della cilastatina . Gli inibitori delle betalattamine non sono eliminati significativamente con le CRRT.
I chinoloni sono scarsamente legati alle proteine plasmatiche, hanno un alto volume di distribuzione e una clearance totale elevata. Con l'eccezione della pefloxacina, l'eliminazione renale è significativa e richiede una riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale. Tuttavia, a dispetto della considerevole eliminazione renale, la clearance renale rimane alta ed il contributo della clearance extracorporea sarà minimo eccetto che per l'ofloxacina.
Gli aminoglicosidi hanno un basso legame con le proteine plasmatiche, un basso volume di distribuzione e una clearance non-renale quasi trascurabile. Sia l'insufficienza renale che la clearance extracorporea renderanno una riduzione delle dosi dei farmaci necessaria. La rilevanza clinica dell'assorbimento degli aminoglicosidi alle membrane di poliactinonitrile deve essere ancora determinata .
Entrambi i glicopeptidi, vancomicina e teicoplamina richiedono una riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale. Il calcolo della frazione di clearance extracorporea mostra una significativa rimozione della vancomicina con tecniche ad alta performance, scarsamente significativa con tecniche a bassa performance e una (poco) significativa rimozione della teicoplamina con metodiche ad alta performance. Bisogna ricordare che i glicopeptidi sono molecole di grosse dimensioni (1500 – 1800 Da) e che questi calcoli potrebbero portare ad una sovrastima se viene usata una emodialisi continua. L'elevato peso molecolare dei glicopeptidi spiegherebbe perché la loro rimozione extracorporea non è clinicamente rilevante con la dialisi convenzionale usando membrane meno permeabili di cuprofano. Aminoglicosidi e glicopeptidi sono tossici e hanno un ristretto indice terapeutico. Ripetuti livello sierici piuttosto che parametri farmacocinetici riportati dovrebbero guidare il calcolo del dosaggio dei farmaci. E anche preferibile evitare gli aminoglicosidi in pazienti con disfunzioni renali.
Eritromicina, cloranfenicolo, clindamicina, trimethoprim, metronidazolo e rfamopicina non sono eliminati in maniera significativa dalle CRRT. L'eliminazione del sulfametossazolo è solo marginalmente significante con epurazione ad alta performance. Tra gli agenti antifungini, solo la flucitosina ed il fluconazolo richiedono adattamenti del dosaggio nell'insufficienza renale e

nelle CRRT. Anfotericina, itraconazolo e kecotonazolo hanno un grado elevato di legame proteico e un'alta clearance non-renale.
Acyclovir e ganciclovir, i più comuni farmaci antivirali, richiedono riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale, ma solo il ganciclovir è eliminato in modo significativo dalle tecniche di depurazione extrarenale ad alta performance.

Le catecolamine sono piccole molecole che non sono legate alle proteine plasmatiche e passano facilmente attraverso le membrane, la loro S e Sd essendo vicino ad 1. L'eliminazione extracorporea delle catecolamine, tuttavia non è clinicamente importante poiché hanno una breve emivita dovuto ad una elevata clearance non renale.
L'elevata clearance non renale degli inibitori delle fosfodiesterasi spiega perché la clearance extracorporea non richiede adattamenti dei dosaggi di questi farmaci. L'insufficienza renale di per sé richiede una riduzione del dosaggio per il milrinone in misura minore per l'amrinone e probabilmente per l'enoximone, che sebbene metabolizzato principalmente nel fegato, possiede un metabolita attivo che si ritrova nelle urine .
La digossina è significativamente eliminata con le CRRT , ma non così avviene per la digitossina a causa dell'elevato legame proteico.
I Ca antagonisti hanno un grado elevato di legame proteico ed un'alta clearance, quasi esclusivamente non renale; essi non richiedono adattamenti della dose nell'insufficienza renale e nelle CRRT.
Il legame proteico dei betabloccanti è variabile. La maggior parte sono metabolizzati esclusivamente dal fegato. Nessuna riduzione del dosaggio è pertanto richiesta tranne che per l'atenololo e il sotalolo.
Degli altri antiaritmici, solo lidocaina e amiodarone possono essere somministrati ai dosaggi abituali in pazienti con insufficienza renale.
Procainamide, disopiramide e propafenone hanno metaboliti attivi che si accumulano nell'insufficienza renale. Il legame proteico della disopiramide è dose dipendente e la rimozione extracorporea è significativa quando il legame proteico è minimo. Nessuno degli altri antiaritmici è eliminato in modo significativo dall'epurazione continua.
Gli ACE inibitori sono raramente indicati in pazienti con insufficienza renale per sepsi o bassa gittata. Ogni discussione sull'influenza della CRRT sulla farmacocinetica di questi farmaci è irrilevante. L'eliminazione degli ACE inibitori dipende largamente dalla funzione renale. Solo il lisinopril, con una bassa capacità di legame proteico, è significativamente eliminato con le CRRT. E' forse più importante notare che le reazioni anafilattoidi sono state descritte in pazienti che ricevevano ACE inibitori che usavano una membrana in poliacrilonitrile AN69 . L'aumentata sintesi di bradichinina, la cui degradazione è ridotta dagli ACE inibitori si suppone contribuisca a questa reazione.
I vasodilatatori sono somministrati in modo refratto in relazione al loro effetto clinico. Solo la clonidina è sottoposta ad una eliminazione renale significativa e dovrebbe essere somministrata in dosi ridotte nell'insufficienza renale. Una prolungata somministrazione di nitroprussiato di sodio può condurre ad un accumulo di tiocianato che è eliminato dal rene . Nessuno dei vasodilatatori è significativamente eliminato dalle CRRT.

Autore Roberto Pioppo

Gli H2-antagonisti cimetidina e ranitidina richiedono una riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale, ma non sono significativamente eliminati dalle CRRT. L'omeprazolo ha un alto legame con le proteine ed una clearance non renale , e dosi normali possono essere somministrati in pazienti in insufficienza renale trattati con le CRRT.
Narcotici analgesici e benzodiazepine non richiedono aggiustamenti del dosaggio.

L'appropriato aggiustamento del dosaggio dei farmaci durante CRRT richiede la comprensione delle caratteristiche di clearance delle differenti tecniche e la conoscenza dei parametri farmacocinetici dei farmaci. La rimozione extracorporea dei farmaci può essere ricavata da questi dati. Tuttavia, poiché la farmacocinetica è differente nei pazienti critici e nei volontari sani, questi calcoli possono solo fornire una stima approssimativa ed il monitoraggio del livello plasmatico del farmaco e/o i suoi effetti clinici rimangono essenziali.

Dati farmacocinetici degli agenti antimicrobici (PB legame proteico, Vd volume di distribuzione, CIT clearance totale, FrR frazione escreta invariata con il rene, ClNR clearance non renale, ClEC clearance extracorporea, FrEC frazione clearance extracorporea)

AGENTE
PB %

Vd L/KG

CIT ml/'

FrR %

CINR ml/'

CIEC10 ml/'

CIEC25 ml/'

FrEC10 %

FrEC25 %

s

penicillina

- 60%
- 0.3

SIEVING COEFFICENT

Tobramycin	0.95	0.78	in vivo	PS[a]
		0.90	in vitro	PS[a]
		0.75	in vitro	PS[b]
		0.59	in vitro	AN69[c]
		0.76	in vitro	PA[d]
Valproic acid	0.10	0.18	in vitro	PS[a]
		0.31	in vitro	AN69[c]
		0.16	in vitro	PA[d]
Vancomycin	0.90	0.76	in vivo	PS[a]
		0.60	in vitro	PS[a]
		0.71	in vitro	PS[b]
		0.64	in vitro	AN69[c]
		0.58	in vitro	PA[d]

Autore Roberto Pioppo

- 205
- 85%a
- 30
- 4
- 10
- 11%
- 25%

Ampicillina

- 18%
- 0.28
- 205
- 82%~
- 37
- 8.2
- 20.5
- 18%
- 35%a

Amoxicillina

- 18%
- 0.21
- 180
- 86%~
- 25
- 8.2
- 20.5
- 24%
- 45%a

Aziocillina

- 28%
- 0.22
- 154
- 65%a
- 54
- 7.2
- 18
- I 1%
- 25%~

Carbenicillina

- 50%
- 0.18
- 82
- 82%~
- 15
- 5

SIEVING COEFFICIENT

Drug Name	Predicted	Measured	Condition	Filter
Amikacin	0.95	0.88	in vivo	PS[a]
Amphotericin	0.10	0.40	in vivo	PS[a]
Ampicillin	0.80	0.69	in vivo	PS[a]
Cefoperazone	0.10	0.27	in vivo	PS[a]
Cefotaxime	0.62	0.51	in vivo	PS[a]
Cefoxitin	0.30	0.30	in vitro	PS[a]
Ceftazidime	0.90	0.90	in vivo	PS[a]
Ceftriaxone	0.10	0.71	in vivo	PS[a]
Cefuroxime	0.66	0.59	in vivo	PS[a]
Clindamycin	0.40	0.98	in vivo	PS[a]
Digoxin	0.80	0.96	in vivo	PS[a]
		0.35	in vitro	PS[a]
		0.18	in vitro	PS[b]
		1.21	in vitro	AN69[c]
		1.07	in vitro	PA[d]
Erythromycin	0.30	0.37	in vivo	PS[a]
Gentamicin	0.95	0.81	in vivo	PS[a]
Metronidazole	0.80	0.86	in vivo	PS[a]
Mezlocillin	0.68	0.68	in vivo	PS[a]
N-acetylpro-cainamide	0.90	0.92	in vivo	PS[a]
Nafcillin	0.20	0.54	in vivo	PS[a]
Oxacillin	0.05	0.02	in vivo	PS[a]
Phenobarbital	0.60	0.86	in vivo	PS[a]
Phenytoin	0.10	0.45	in vivo	PS[a]
		0.14	in vitro	PS[a]
		0.12	in vitro	PS[b]
		0.08	in vitro	AN69[c]

- 12.5
- 25%~
- 45%~

Dicloxacillina

- 96%
- 0.08
- 112
- 60%
- 45
- 0.4
- 1
- <1%
- 2%

Oxacillina

- 92%
- 0.33
- 420
- 46%
- 226
- 0.8
- 2
- <1%
- <1%

Piperacillina

- 16%
- 0.18
- 180
- 71%a
- 52
- 8.4
- 21
- 13%
- 28%~

Ticarcillina

- 65%
- 0.21
- 140
- 92%~
- Il

- 3.5
- 8.7
- 24%
- 44%a

Temocillina

- 75%
- 0.29
- 44
- 80%~
- 9
- 2.5
- 6.2
- 21%
- 40%~

Cefalosporine

- Cefazolina
- 89%
- 0.12
- 66
- 80%a
- 13
- 1.1
- 2.7
- 7%
- 17%

Cefalotina

- 72%
- 0.26
- 460
- 52%
- 225
- 2.8
- 7
- 1%
- 3%

Cefamandolo

- 74%
- 0.16
- 190
- 96%a
- 7
- 2.5

- 6.5
- 26%a
- 48%~

Cefoxitina

- 73%
- 0.31
- 396
- 78%~
- 87
- 2.7
- 6.7
- 3%
- 7%

Cefuroxime

- 33%
- 0.19
- 110
- 96%a
- 4
- 6.7
- 16.7
- 62%a
- 80%a

Ceftriaxone

- 90-95%
- 0.16
- 17
- 46%
- 9
- 0.8
- 2
- 8%
- 18%

Cefotaxime

- 36%
- 0.23
- 260
- 50%a
- 130
- 6.4
- 16
- 4%
- 10%

Autore Roberto Pioppo

Ceftazidime

- 21%
- 0.23
- 125
- 84%a
- 20
- 7.9
- 19
- 28%~
- 48%a

altri antibiotici betalattamici

Imipenem

- 10%
- 0.31
- 245
- 52
- 116
- 9
- 22.5
- 7%
- 16%

Cilastatina

- 30%
- 0.24
- 230
- 98%a
- 3
- 7
- 17.5
- 70%a
- 85%~

Aztreonam

- 60%
- 0.25
- 133
- 77%~

- 30
- 4
- 10
- 11%
- 25%

Beta lactamase inhibitors
Acido Clavulanico

- 9%
- 0.21
- 252
- 43%
- 143
- 9.1
- 22.7
- 6.%
- 13%

Sulbactam

- 38%
- 0.26
- 259
- 78%a
- 56
- 6.2
- 15.5
- 10%
- 22%

chinolonici

Norfloxacina

- 15%
- 3.2
- 500
- 37%~
- 365
- 8.5
- 21
- 2%
- 5%

Ciprofloxacin

- 40%
- 1.8
- 420

- 65%~
- 147
- 6
- 15
- 4%
- 9%

Ofloxacina

- 10%
- 2
- 250
- 86%a
- 35
- 9
- 22.5
- 20%
- 39%a

Enoxacina

- 40%
- 1.6
- 350
- 43%a
- 200
- 6
- IS
- 3%
- 7%

Pefloxacin

- 20%
- 1.8
- 145
- 10%
- 130
- 8
- 20
- 6%
- 13%

Aminoglycosides

Amikacin

- 4-8%
- 0.27
- 91
- 98%~
- 2
- 9.5

- 23.7
- 86%a
- 92%a

Gentamicin

- <10%
- 0.25
- 95
- >90%a
- 4
- 9.5
- 23.7
- 70%a
- 86%~

Tobramycin

- <10%
- 0.33
- 90
- >90%a
- 4
- 9.5
- 23.7
- 70%a
- 86%a

Netilmicina

- <10%
- 0.2
- 90
- 80-90%a
- 5
- 9.5
- 23.7
- 65%a
- 83%~

Glycopeptides
Vancomycina

- 30%
- 0.39
- 95
- 80%~
- 19
- 7
- 17

- 26%a
- 47%a

Teicoplanina

- 90%
- 0.8
- 18
- 66%~
- 6
- I
- 2.5
- 14%
- 29%a

Other antibiotics
Rifampicina

- 89%
- 0.97
- 245
- 7%
- 228
- 1.1
- 2.7
- <1%
- 1%

Frythromycin

- 84%
- 0.78
- 637
- 12%
- 560
- 1.6
- 4
- <1 %
- <1%

Trimethoprim

- 44%
- 1.8
- 154
- 69%~
- 48
- 5.6
- 14
- 10%
- 22%

Autore Roberto Pioppo

Sulfamethaxazolo

- 62%
- 0.21
- 22
- 14%
- 19
- 3.8
- 9.5
- 16%
- 33%~

Chloramfenicolo

- 53%
- 0.94
- 168
- 25%
- 126
- 4.7
- 11.7
- 3.6%
- 8.4%

Clindamycina

- 93%
- 1.1
- 329
- 13%
- 286
- 0.7
- 1.7
- <1 %
- <1%

Metronidazolo

- I 0%
- 0.74
- 91
- 10%
- 82
- 9
- 22.5
- 10%

- 21%

Antifungini
Amfotericina

- >90%
- 0.76
- 32
- 2.5%
- 31
- I
- 2.5
- 3%
- 7%

Flucytosina

- 4%
- 0.68
- 120
- 99%~
- 1.2
- 9.6
- 24
- 88%~
- 95%a

Itraconazolo

- 99%
- Il
- 300
- <1%
- 300
- 8.8
- 22

- --

- --

Ketoconazolo

- 99%
- 2.4
- 580
- <1%

- 580
- --
- --
- --
- --

Fluconazolo

- 12%
- 0.7
- 21
- 75%a
- 5.2

- 66%a
- 80%~

Antivirali

- Acyclovir
- 15%
- 0.69
- 405
- 75%a
- 101
- 8.5
- 21.2
- 8%
- 17%

Ganciclovir

- <5%
- 0.6
- 300
- 90%~
- 30
- 9.5
- 23.7
- 24%
- 44%a

Zidovudina

- <25%
- 1.4
- 1820
- 18%
- 1490
- 7.5
- 18.7
- <1 %

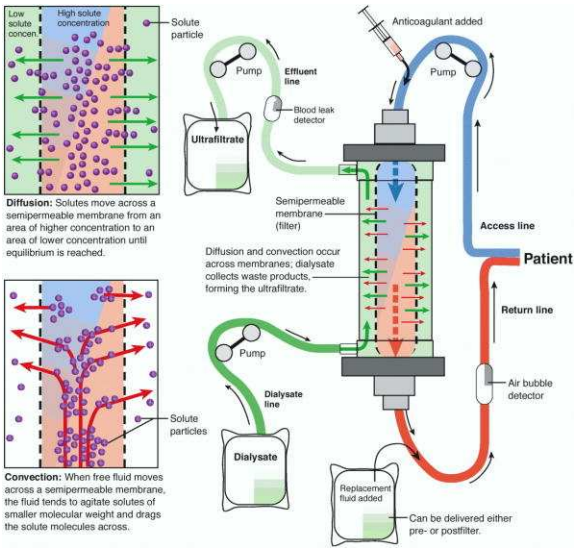
Autore Roberto Pioppo

Tipologie di emofiltrazione

I tipi di ultrafiltrazione sono molti, dipendenti dal tipo di paziente o dalla sua patologia, dagli accessi venosi o arteriosi disponibili, dal risultato che si vuole raggiungere.

Alcune , come la CAVH, si basano sul valore di pressione arteriosa e non necessitano di una pompa peristaltica, altre, come la CVVH, basano il movimento del sangue nel circuito si di un supporto meccanico.

Ci sono ad esempio, le tecniche cosiddette miste come la CVVHDF che fondono i benefici dell'emofiltrazione veno-venosa continua con i risultati di una emodialisi.



Inoltre, quando si parla di una ultrafiltrazione, o di una emodialisi in genere, altri fattori risultano importanti,se non determinanti al fine di raggiungere l'obbiettivo preposto. Ad esempio gli accessi vascolari (buon flusso, facilità di medicazione, buona tollerabilità). Il filtro (Buona biocompatibilità, alta filtrazione, struttura solida, etc), l'utilizzo di apparecchiature (facilità d'uso, possibilità di programmi multipli, riscaldatore inserito, etc).

TERAPIE INTERMITTENTI	
➢ DIALISI INTERMITTENTE ➢ DIALISI INTERMITTENTE PERITONEALE ➢ EMOFILTRAZIONE INTERMITTENTE	IHD IPD IHF

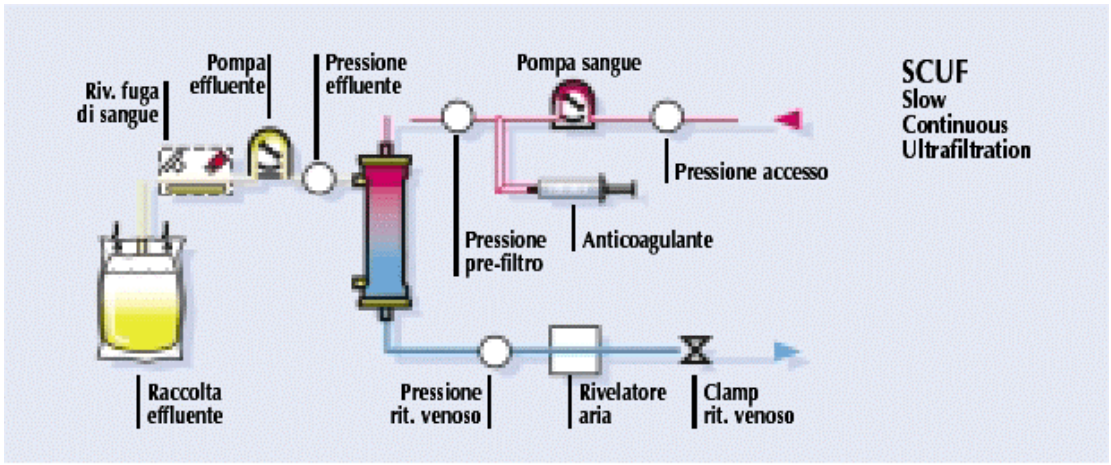
Autore Roberto Pioppo

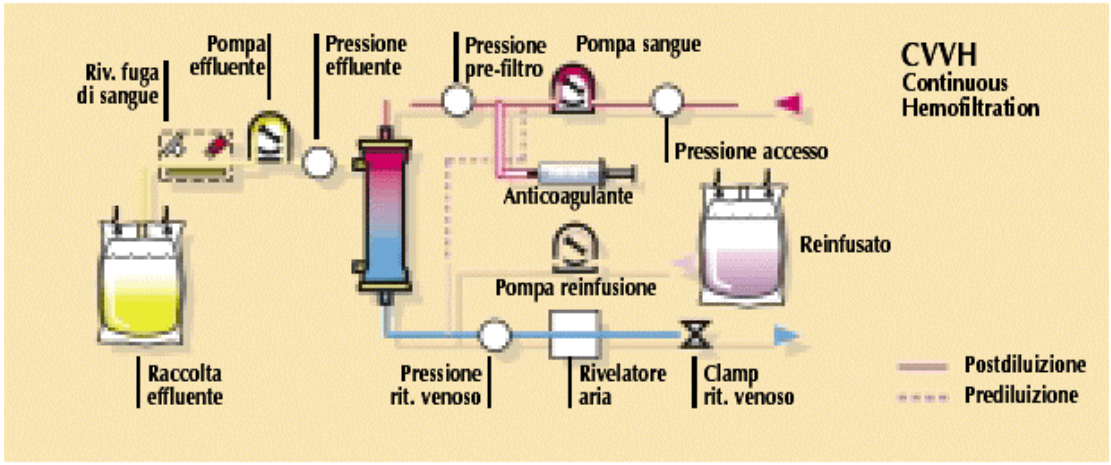
TERAPIE CONTINUEE	
➢ DIALISI CONTINUA PERITONEALE AMBULATORIALE	CAPD
➢ DIALISI PERITONEALE CONTINUA CICLICA	CCPD
➢ ULTRAFILTRAZIONE LENTA CONTINUA	SCUF
➢ EMOFILTRAZIONE ARTEROVENOSA CONTINUA	CAVH
➢ EMOFILTRAZIONE VENOVENOSA CONTINUA	CVVH
➢ EMODIALISI ARTEROVENOSA CONTINUA	CAVHD
➢ EMODIALISI VENOVENOSA CONTINUA	CVVHD
➢ EMODIAFILTRAZIONE ARTEROVENOSA CONTINUA	CAVHDF
➢ EMODIAFILTRAZIONE VENOVENOSA CONTINUA	CVVHDF

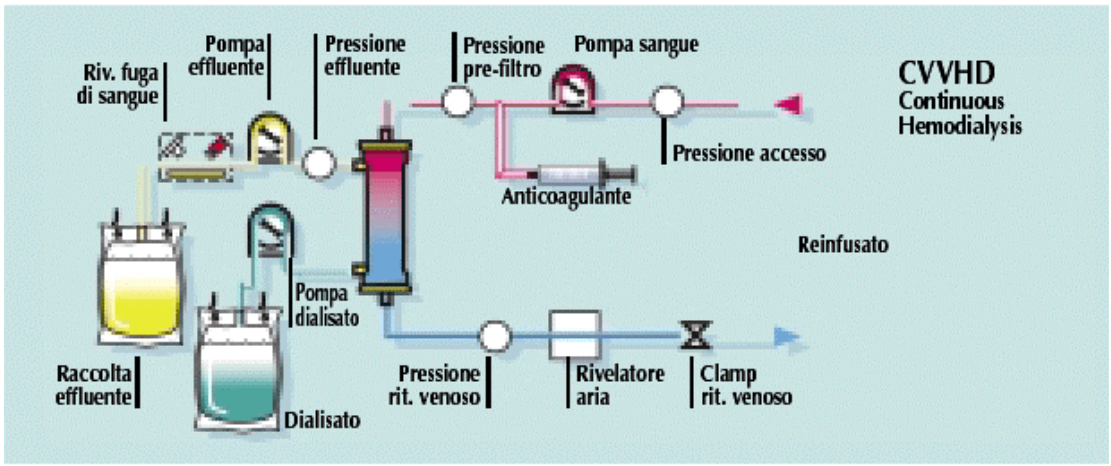
L'utilizzo di una pompa peristaltica permette inoltre l'utilizzo della terapia continua anche con pazienti compromessi dal punto di vista circolatorio, ovviamente con piccole aggiunte e migliorie tecniche del circuito.
Nella tabella seguente vi è una vista generale delle varie metodiche con le loro caratteristiche.

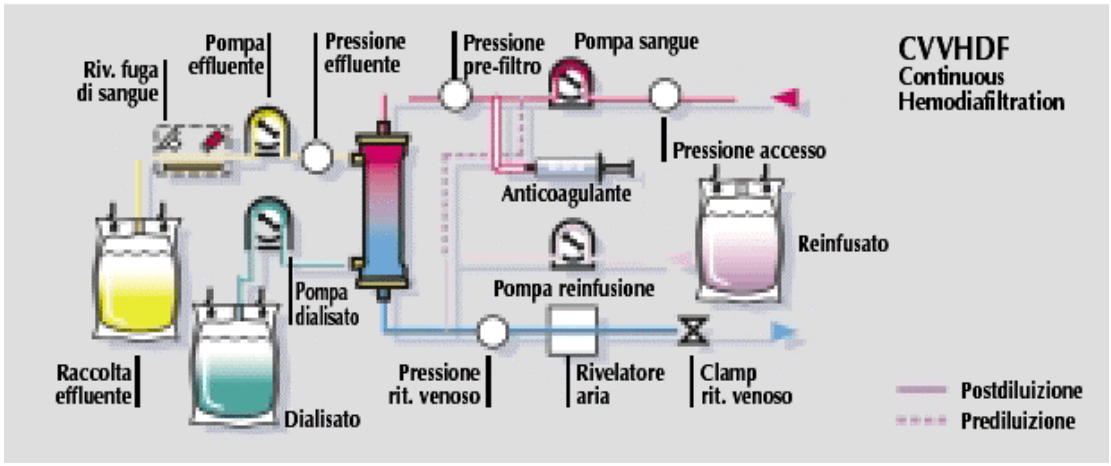
	SCUF	CAVH	CVVH	CAVHD	CVVHD	CAVHDF	CVVHDF	PD
ACCESSO	AV	AV	VV	AV	VV	AV	VV	PERIT.
FILTR.(ml/h)	100	600	1000	300	300	600	800	500
POMPA	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
FLUSSO DIAL LT(H	0	0	0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
FLUSSO RICAMBIO LT/DIE	0	12	21.6	4.8	4.8	12	16.8	0
SEMPLICITA'	1	2	4	3	4	3	4	3

Autore Roberto Pioppo





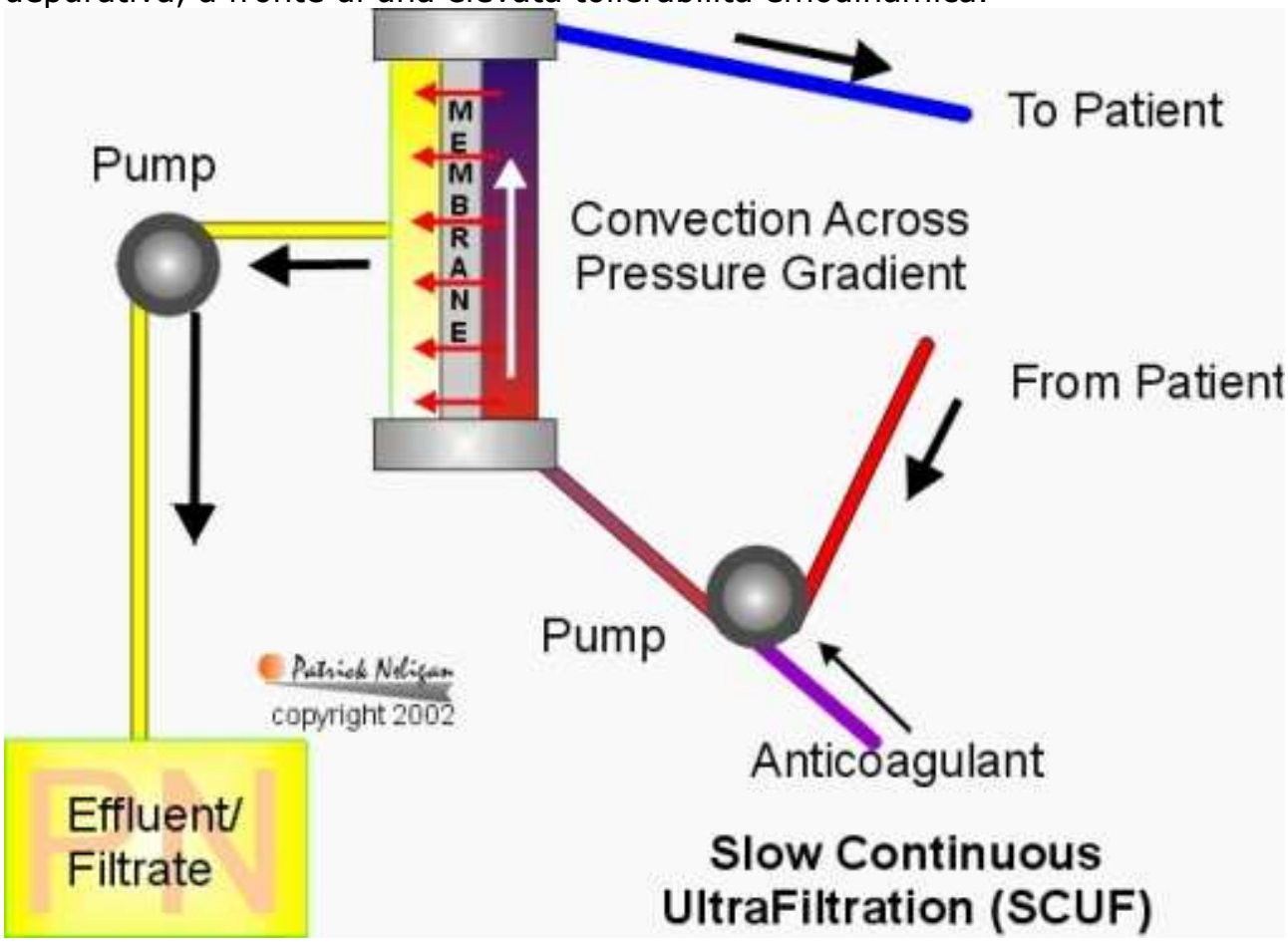




Autore Roberto Pioppo

SCUF:

La SCUF, a differenza della CAVH e della CVVH, non prevede soluzione di reinfusione ed è finalizzata esclusivamente alla rimozione di liquidi in condizioni di sovraccarico di volume. I trattamenti sostitutivi di durata inferiore alle 12 ore sono stati classificati come Extended Daily Dialysis (EDD) o Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED) e sono caratterizzate dall'impiego di apparecchiature di dialisi convenzionali operanti con flussi ematici e del bagno dialisi ridotti. Queste metodiche rappresentano un compromesso tra l'emodialisi intermittente e la CRRT e sono finalizzate ad ottenere un'adeguata efficienza depurativa, a fronte di una elevata tollerabilità emodinamica.



La CAVH, è una tecnica che non necessita di materiale complesso, è semplice da eseguire e può pertanto essere utilizzata da equipe senza esperienze precedenti con le tecniche depurative extrarenali, o in caso d'indisponibilità d'apparecchi d'emofiltrazione veno-venosa per la presenza di più pazienti in trattamento emofiltrativo. La CAVH che sfrutta la pressione arteriosa del paziente come "motore" del circuito, consiste di una cannula arteriosa, un circuito venoso, un filtro, un sistema di raccolta dell'ultrafiltrato, un circuito venoso e una cannula venosa. Il circuito è dotato anche di un sistema per l'anticoagulazione.

Autore Roberto Pioppo

La CAVH, in quanto regolata dalla pressione arteriosa del paziente, non permette, in caso di gravi ipotensioni, la rimozione di grosse quantità di soluti; il volume orario di filtrato ottenibile con tale metodica, nonostante l'elevata permeabilità dei filtri disponibili, non si rivela sufficiente nel trattamento di malati settici e ipercatabolici. L'incostante flusso plasmatico attraverso il filtro richiede, inoltre, una generosa anticoagulazione per minimizzare la formazione di coaguli nel circuito. Il ricorso ad un accesso arterioso di grosso calibro, necessario per assicurare un flusso ematico di circa 50 ml/min, impone nella CAVH il posizionamento di grosse cannule arteriose (soprattutto femorali) con gli evidenti rischi di ematomi, emorragie, laceramenti vascolari, trombosi

CVVH

L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) è un trattamento extracorporeo mediante il quale fluidi, elettroliti e soluti vengono rimossi dall'organismo grazie ad un trasporto di tipo convettivo. Si tratta di un trattamento continuo sviluppato, come tecnica, dall'emofiltrazione (HF); si differenzia principalmente per il fatto che lo scambio di liquidi e la rimozione dei soluti avviene in tempi più lunghi, utilizzando flussi più bassi.
La buona tolleranza emodinamica rappresenta il principale vantaggio di questo trattamento; per contro i limiti di questa tecnica sono rappresentati dalla bassa efficienza del sistema, quando i tempi di trattamento sono brevi, e da inconvenienti che possono verificarsi in rapporto alla circolazione extracorporea, dall'accesso vascolare all'utilizzo o meno di anticoagulanti.
Quando il sangue scorre nell'emofiltro il gradiente di pressione idraulica ai 2 lati della membrana provoca il passaggio di *acqua plasmatica* attraversa la membrana trascinando con sé i soluti da rimuovere (fenomeno del *"solvent drag"*). La rimozione dei vari soluti è funzione del loro *"sieving coefficient"* cioè del rapporto fra la loro concentrazione nell'acqua plasmatica rispetto alla concentrazione nel sangue (grossolanamente è funzione del peso molecolare della sostanza in oggetto). L'ultrafiltrato in eccesso è sostituito da una soluzione sterile di elettroliti e tamponi; la differenza tra quanto viene sottratto

e quanto restituito con le sacche di reinfusione determina la sottrazione del peso netto.
Il liquido di sostituzione può essere infuso sia nella linea arteriosa che giunge al filtro (*pre-diluizione*), sia alla linea venosa che lascia il filtro (*post-diluizione*). In questo secondo caso, quando la rimozione dei liquidi è elevata, il sangue nell'emofiltro può diventare molto concentrato. Se a questo problema sommiamo il fatto che alcuni pz. hanno un ematocrito elevato di base (>35%, valore elevato relativo alla tipologia dei pazienti con IRC), il filtro può andare più facilmente incontro a fenomeni di "impaccamento" (globuli rossi e proteine). Questo problema può essere risolto diluendo il sangue in entrata al filtro, cioè con una pre-diluizione. In questo caso il filtro risulta più facilmente preservato da fenomeni coagulativi che ne riducono l'efficienza. Un altro fattore che ha un impatto importante sulla qualità del trattamento è rappresentato dal problema del deposito dello strato proteico sulle pareti dei capillari in cui scorre il sangue all'interno del filtro, che riduce ulteriormente la capacità di filtrazione (di acqua) e di depurazione (di soluti) dello stesso.
Lo svantaggio, nel caso della pre-diluizione, è rappresentato dal fatto che il sangue in ingresso al filtro è diluito dalla presenza del liquido di reinfusione; di conseguenza la concentrazione delle sostanze removibili è inferiore e quindi la loro presenza nell'ultrafiltrato più bassa.

La maggior parte dei pazienti per cui si decide di impiegare un trattamento emodialitico continuo sono malati generalmente instabili dal punto di vista emodinamico. Questi pazienti necessitano talora di una rimozione di grandi quantità di liquidi in eccesso per refrattarietà alla terapia diuretica in alte dosi; talaltra esiste la necessità di impostare un'alimentazione parenterale in soggetti aurici

CAVHDF

L'emodiafiltrazione artero venosa continua è sempre una metodica di CRRT in cui il circuito è modificato aggiungendo un flusso lento di dialisato controcorrente a livello del filtro.
In questo caso entrano in gioco diversi fenomeni fisici spiegati in precedenza.
L'ultrafiltrazione è ottenuta con il metodo della convezione e bilanciato con il liquido di replacement, questo al fine di ottenere la perdita di peso.
Per marcare ulteriormente la perdita di soluti si usa il metodo diffusivi-convettivo.

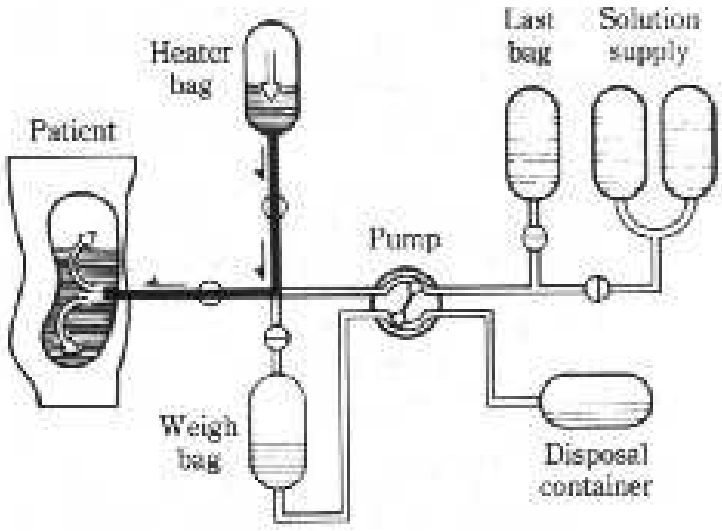
L'emodiafiltrazione veno-venosa continua presenta delle caratteristiche peculiari simili alla precedente, l'unica differenza sta nell'utilizzo di una pompa peristaltica per far circolare il sangue e negli accessi vascolari di uscita e di rientro che sono veno-venosi.

L'emodialisi artero venosa continua è una tecnica di crrt dove il circuito extracorporeo è caratterizzato da un flusso lento, controcorrente di dialisato all'interno del filtro.
Il sangue esce dal paziente tramite un'arteria, si muove all'interno del circuito grazie alla pressione sanguigna e rientra in una vena.

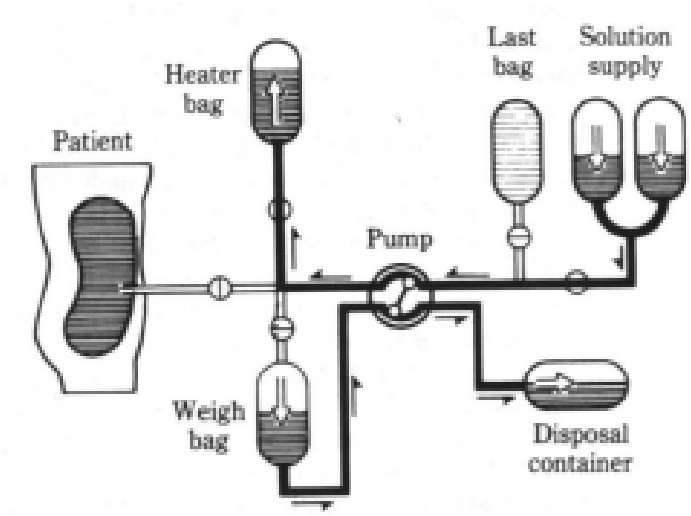
Autore Roberto Pioppo

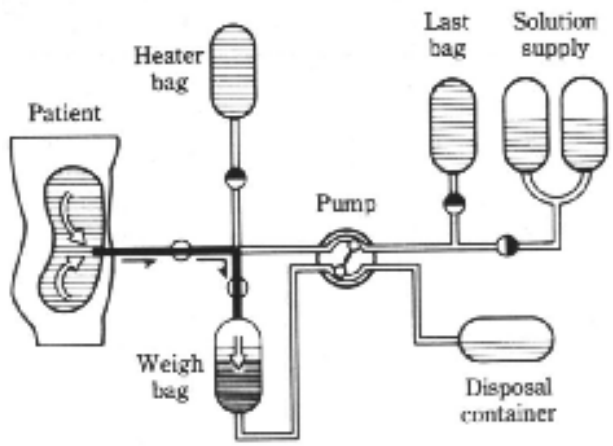
La rimozione dei soluti avviene quasi esclusivamente per via diffusiva ed il liquido di reinfusione è di modesta entità.

Nell'emodialisi veno-venosa continua vi è un flusso di dialisato controcorrente lento nel filtro di dialisi.
Il sangue circola grazie ad una pompa, e gli accessi vascolari del paziente sono entrambi venosi.
La reintegrazione con liquido di infusione è modesta, se non addirittura assente. La clearance dei soluti avviene per via diffusiva.
Ovviamente c'è da aggiungere che la quantità di soluti rimossi è strettamente dipendente dal tipo di membrana utilizzata.
Infatti se viene utilizzata una membrana cellulosica a bassa permeabilità, i soluti sono completamente eliminati per via diffusiva, e la quantità di ultrafiltrato rappresenta la perdita di peso del paziente.
Nel caso si utilizzi invece una membrana sintetica ad alta capacità diffusiva, le metodiche di passaggio dei soluti è lievemente diversa; intervengono altri fenomeni fisici (diffusione/convezione) ed è obbligatorio l'utilizzo di un liquido di reintegro.

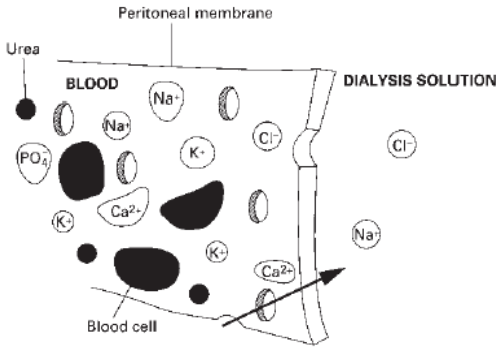


Autore Roberto Pioppo





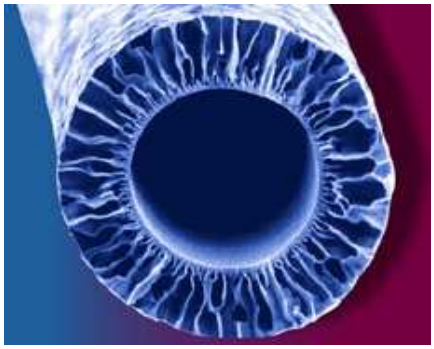
Modelli
Di
Dialisi
peritoneale

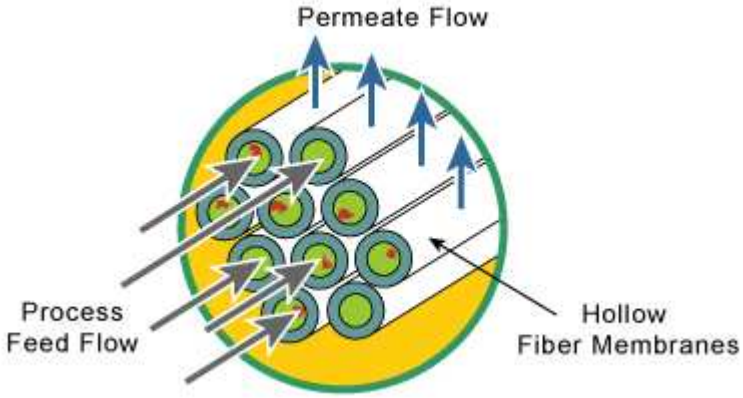


MATERIALE UTILIZZATO
Le membrane

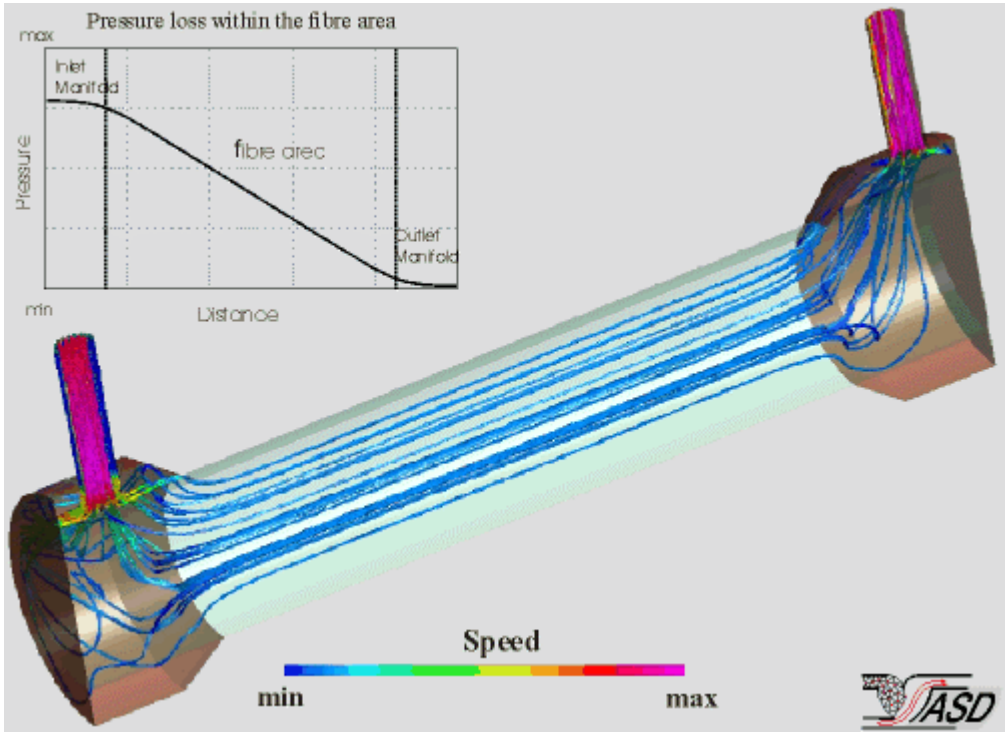
In questa ottica apparve del tutto prioritaria la esigenza di poter disporre di nuove membrane che, a fronte di significative riduzioni della durata delle sedute, fossero idonee, dal punto di vista depurativo, ad assicurare una ottimale rimozione di molecole che coprono l'intero range dei marcatori di tossicità uremica, dall'urea, quale rappresentante dei soluti di piccolo peso molecolare, alla Beta2 microglobulina, in ossequio alla ipotesi delle medie molecole (4). L'avvento di nuove membrane, in particolare quelle sintetiche e di conseguenti migliorati apparati tecnici di fatto, favorì, nel corso degli anni, lo sviluppo di molte tecniche tendenti a ridurre il tempo di dialisi. Negli ultimi decenni, quindi, grazie all'apporto di sofisticate tecnologie di produzione industriale, è stato possibile, partendo da polimeri, ottenere numerose

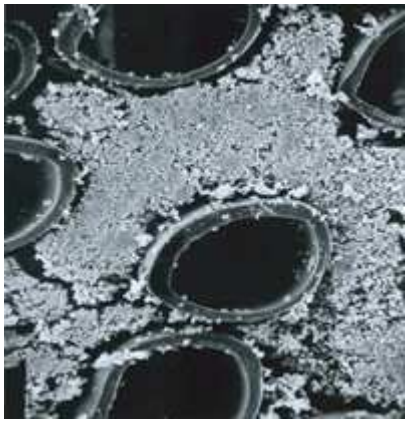
membrane sintetiche, le quali, nel corso degli anni, si sono aggiunte a quelle di origine naturale



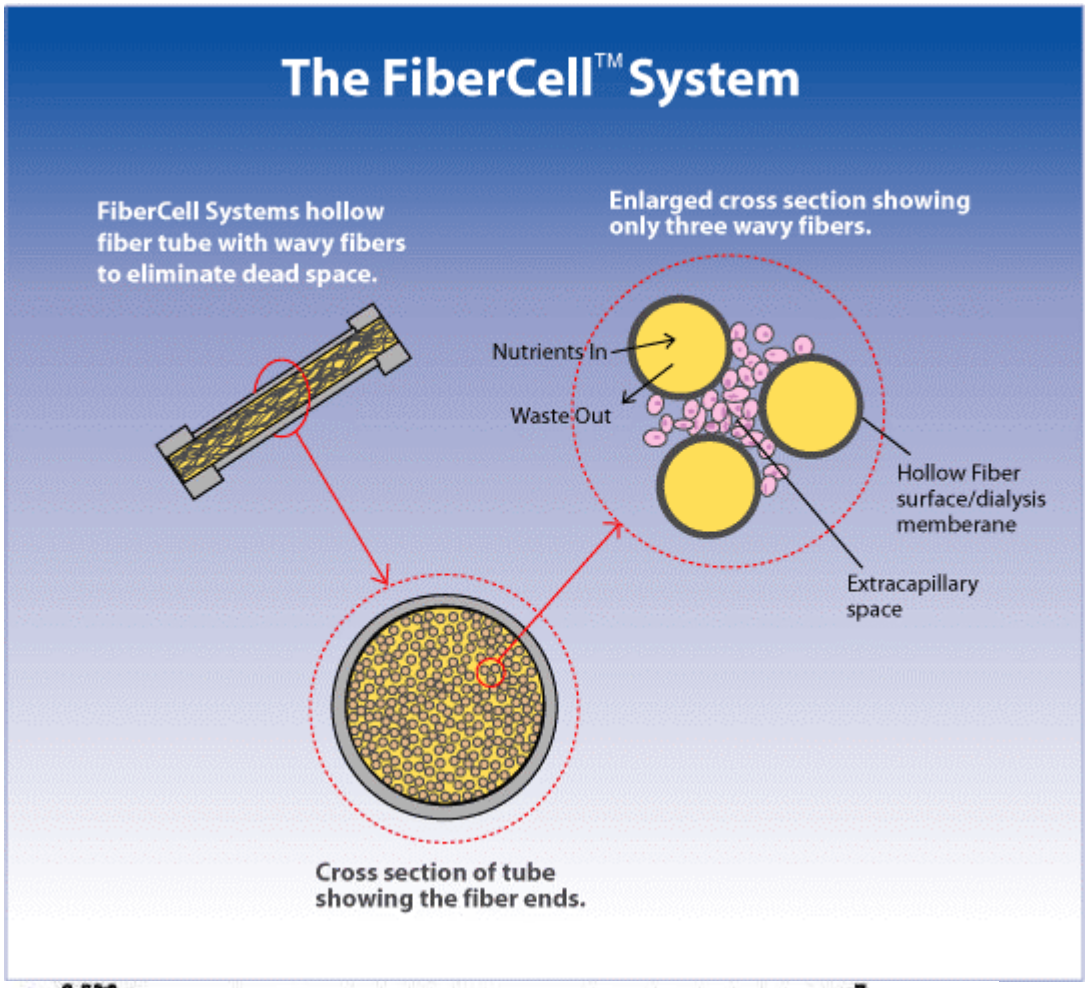


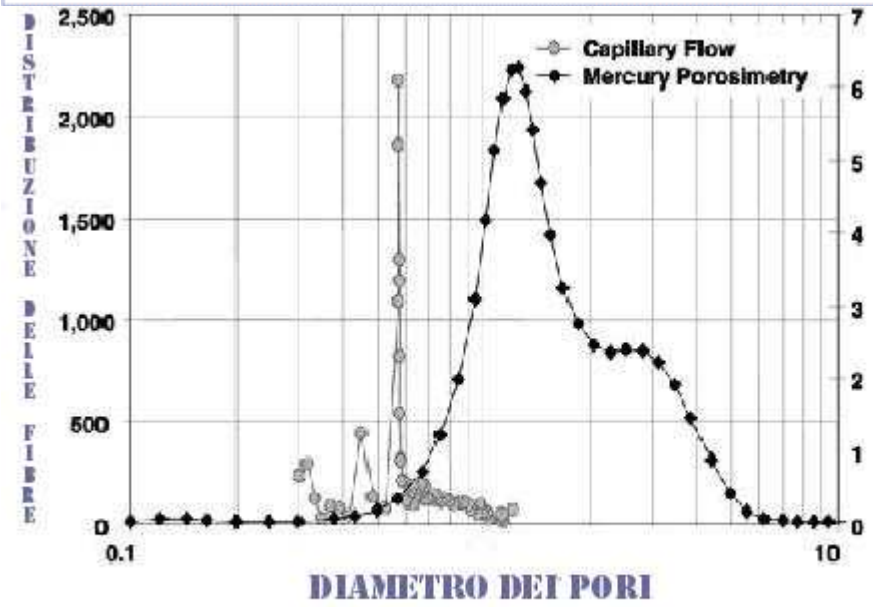
Autore Roberto Pioppo



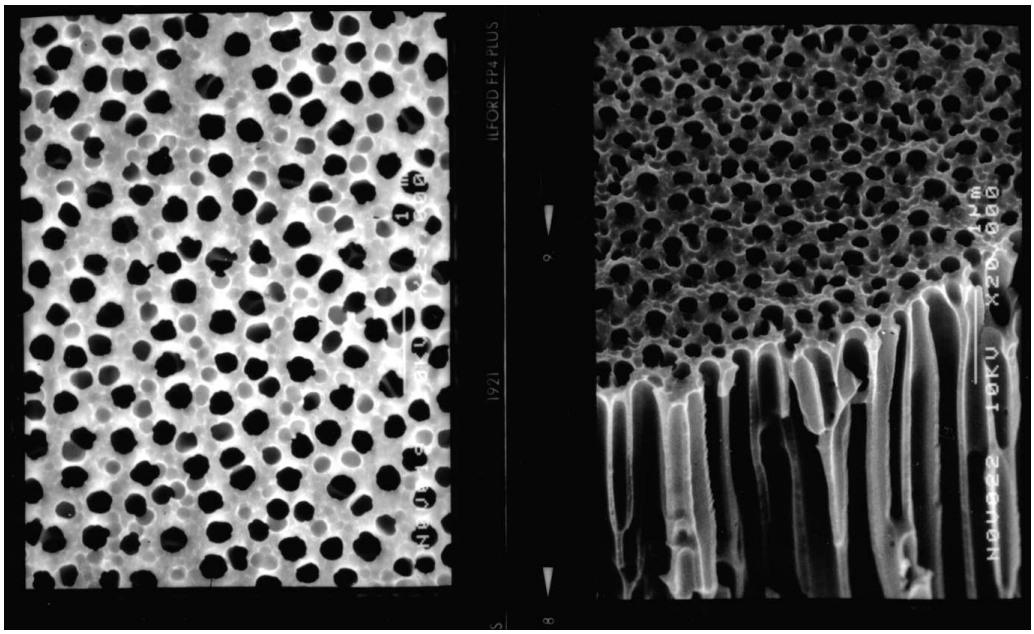


Autore Roberto Pioppo





Autore Roberto Pioppo



- NATURALI
  - Cellulosa Rigenerata
    - Cellophane
    - Cuprophan
    - SCE (Cellulosa Saponificata)
  - Cellulosa Modificata
    - Hemophan
    - Diacetato
    - SMC
    - Triacetato
- SINTETICHE
  - PAN-SPAN-AN 69 Tab. 2 Tipologia delle membrane
  - Polysulfone
  - Polimetilmetacrilato (PMMA)
  - Polyamide
  - Policarbonato polietere (Gambrane)
  - Etilenvinilalcool (EVAL)

Tabella 2 Tipologia delle membrane

Rispetto a queste ultime, esse si differenziano per più elevate capacità di rimozione per le medie molecole, per la Beta 2 microglobulina e per una maggiore biocompatibilità (Tab. 3).

Autore Roberto Pioppo

MEMBRANE	NATURALI	SINTETICHE
K Urea	+++	+++
K medie molecole	+	++
K Beta2 microglob.	---	+
Biocompabilità	---	+

Tab. 3 Confronto caratteristiche membrane naturali e sintetiche

La prima membrana sintetica a comparire, in assoluto, nello scenario dei trattamenti emodialitici fu, in verità, prodotta nel lontano 1970 dalla RHONE POULENC che sviluppò una membrana ad alta permeabilità, a base di Poliacrilonitrile, denominata PAN AN 69® . Tale progetto industriale era scaturito dalla esigenza, dettata dalla ipotesi di possibile tossicità delle "medie molecole", di poter disporre di membrane con maggiore permeabilità ai soluti di peso molecolare compreso tra 300 e 5000 dalton (medie molecole) di quella dimostrata dal cuprophan. In effetti il PAN AN 69 ®, poiché presentava pori di diametro medio di 29 A°(25-55 A°), evidenziò doti adatte alla diffusione delle piccole molecole ed alla convezione di quelle più grandi. Esso, pertanto, è da considerarsi, naturalmente, il precursore di tutta una genealogia di membrane le quali, possedendo una intrinseca capacità di sfruttare simultaneamente i principi fisici della diffusione e della convezione, determinavano, durante i trattamenti dialitici la rimozione di una vasta gamma di soluti di differente peso molecolare, tutti comunque accreditati di potenziale tossicità uremica (Tab. 4).

Soluti a P.M basso a prevalente rimozione **DIFFUSIVA**	Soluti a P.M alto a prevalente rimozione **CONVETTIVA**
Tipo P.M (Dalton)	Tipo P.M (Dalton)
Sodio 33	Vit.B_{12} 1355
Calcio 40	PTH 9500
Urea 60	C_{3A} 9500
Creatinina 113	$Beta_2$ microgl. 11800
Fosfato 90-134	Mioglobina 17800
Ac. Urico 168	Albumina 68000
Glucosio 180	Globulina 150000

Tab. 4 Peso Molecolare dei Soluti

Autore Roberto Pioppo

Da un punto di vista più generale (Tab. 5) le membrane sintetiche, in base alla loro struttura ed alle loro proprietà chimico-fisiche, sono classificate come ASIMMETRICHE (ad eccezione dell'AN 69®)e, nella maggior parte dei casi come IDROFOBICHE, ad eccezione di quelle in policarbonato e in Eval che sono IDROFILICHE. Tali caratteristiche sembrano condizionare fortemente il quadro di permeabilità ed il potere di convezione di tali membrane.

	Geometria		**Stato di idratazione**		**Spessore**	**K_{UF}**
MEMBRANE	Simmetriche	Asimmetriche	Idrofiliche	Idrofobiche	Micron	ml/h/mmHg
Naturali	**+++**	**---**	+++	---	**5 - 30**	**1 - 36**
Sintetiche						
PAN-AN 69	**+++**	---	---	**+++**	**19 - 55**	**19 - 56**
PSF	---	**+++**	---	**+++**	**30 - 104**	**6 - 60**
PMMA	---	**+++**	---	**+++**	**20 - 40**	**45 - 113**
POLIAMIDE	---	+++	---	**+++**	**52 - 63**	**50 - 110**
PEPCgambrane	**+**	**+**	**+++**	---	**15 - 60**	**7 - 13**
EVAL	**++**	---	**++**	---	**25 - 32**	**6.5 - 11.3**

Tab. 5 Caratteristiche principali delle membrane Sintetiche e Naturali

Tuttavia, alla idrofobicità è, purtroppo, riconosciuta una forte, inevitabile, propensione a provocare, nelle fasi iniziali del trattamento emodialitico, la formazione sulla superficie delle membrane, dal lato sangue, di un variabile strato di proteine (Protein Cake), che, inducendo, un vero e proprio "insudiciamento" delle stesse, pur determinando, mediante fenomeni di adsorbimento, una rimozione aggiuntiva di soluti ad elevato peso molecolare come la Beta2 microglobulina, in taluni casi, ne può ridurre significativamente la permeabilità e conseguentemente, la resa. Per quanto, più propriamente, attiene la permeabilità idraulica, quasi tutte le membrane sintetiche possiedono elevati coefficienti di ultrafiltrazione (KUF), per lo più superiori a 20 ml/hr/mmHg di pressione di transmembrana (TMP) e, pertanto, risulta del tutto evidente che il loro impiego nella routine clinica, ha , inevitabilmente, introdotto una serie di problematiche relative alla necessità di controlli idraulici accurati ed alla opportunità di adattare i tradizionali circuiti di dialisi alle nuove situazioni operative. La esigenza di poter effettuare, utilizzandole, trattamenti emodialitici ad elevata efficienza depurativa e di minor durata, ha, ulteriormente, complicato e sancito tale necessità. Più in particolare, le ultrafiltrazioni ottenibili con molte delle membrane sintetiche disponibili, sono, di fatto, "obbligate" ed inevitabili; eccedono, in larga misura, le reali necessità cliniche finalizzate alla sola rimozione dei fluidi e, pertanto, allo scopo di modularne l'entità nel modo meglio tollerato dal paziente, hanno reso necessaria la adozione ed il routinario impiego di sistemi di controllo automatico della ultrafiltrazione e di reinfusione in pre e/o post-diluizione

Autore Roberto Pioppo

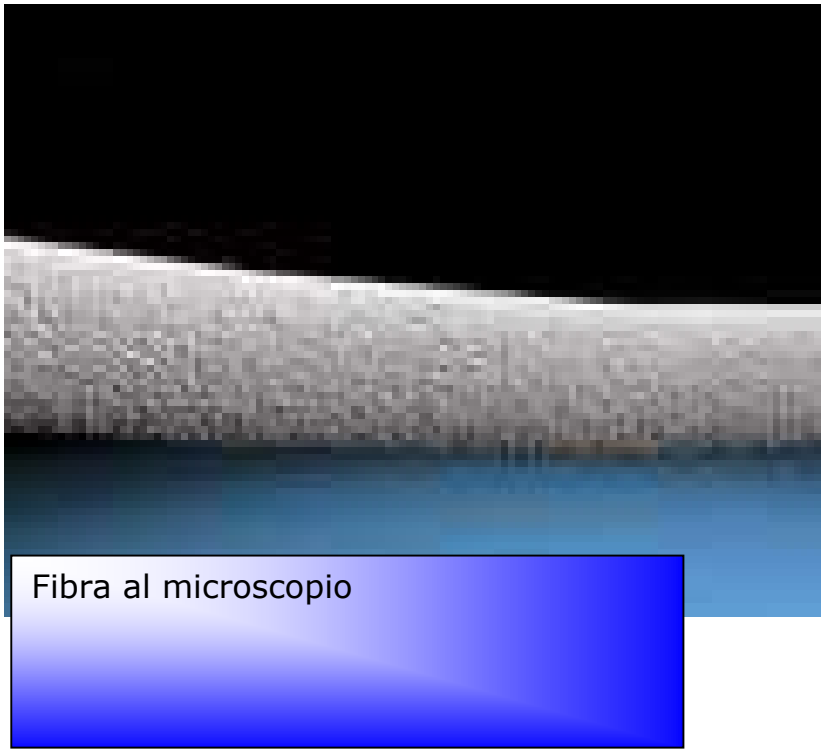
Il concetto di emofiltrazione standard può essere interpretato in maniera diversa dai vari Autori in rapporto all'esperienza clinica del proprio centro, alla cultura dialitica, alle risorse disponibili, alla operatività ed al tipo di malati trattati. Ne scaturisce che la definizione può essere suscettibile di valutazioni diverse a seconda della interpretazione in rapporto al contesto in cui viene utilizzata. Pur tuttavia e' nozione comune che nella pratica clinica quotidiana, quando un paziente viene sottoposto a emofiltrazione, s' intende un trattamento depurativo con l'impiego di membrane dialitiche costituite di cellulosa o cellulosa modificata con coefficiente di ultrafiltrazione inferiore a 8-0 ml/mmHg/h a bassa biocompatibilita' con potenziale elevato di attivazione del complemento . Il tempo della seduta di emofiltrazione e' abitualmente di 15 ore incluse eventuali complicanze intraseduta. La superficie dei filtri impiegati in questo tipo di crrt e' intorno a 1 mq con variazioni in ordine alla taglia del soggetto; il bagno di dialisi (se presente) e' essenzialmente costituito di tampone bicarbonato e l'approccio vascolare e' solitamente con catetere venoso centrale . Se questa può apparire una definizione restrittiva di emofiltrazione convenzionale standard, pur tuttavia in questi ultimi tempi, con il ridursi delle risorse finanziarie nella sanità, e' divenuto il trattamento più frequente scordando così la peculiarità del paziente critico sotto il profilo clinicometabolico e l'indicazione per un trattamento emofiltrativo personalizzato. Ne e' scaturita pertanto una terapia standardizzata per la maggior parte dei soggetti che non comporta apparenterete sostanziali problematiche terapeutiche se valutate in un arco di tempo a breve-medio termine . In un lungo lasso di tempo possono pero comparire delle stimmate irreversibili di compromissione clinico-metabolica da inadeguata depurazione tale da minare in maniera indelebile sia la qualità della vita che la sopravvivenza stessa del malato. Fortunatamente il rischio di emofiltrazione inadeguata può essere superato dal persistere di una funzione renale residua che può essere presente in qualche parte dei soggetti nelle fasi iniziali di immissione in trattamento crrt e che talvolta può anche continuare per alcuni giorni se il medico riesce a mantenere un equilibrio idroelettrolitico favorente una diuresi residua. Ne consegue che la eliminazione di sostanze tossiche uremiche, anche se ridotta nei soggetti con funzione renale residua, in quelli invece dove e' completamente abolita, provoca una condizione di intossicazione uremica ingravescente, i cui segni clinici e metabolici spesso sono impercettibili per il loro lento progredire. Ecco perché i trials condotti sugli effetti di differenti membrane sulla mortalita' e morbilità dei pazienti sia acuti che cronici non hanno mostrato chiare differenze nei risultati sia per la non omogeneità delle condizioni cliniche dei malati arruolati, sia per il breve lasso di tempo di osservazione. Infatti uno studio condotto dal gruppo di Bergamo, ha fornito risultati del tutto analoghi sia mediante l'impiego di membrana di cuprophan rispetto al polisulfone nella valutazione dell' "acute intradialitic well-beeing" . Questo studio policentrico e stato condotto in doppio cieco,

randomizzato nell'intento di comparare gli effetti di una membrana sintetica polisulfone ad alto flusso, con una membrana standard di cuprophan nella valutazione delle complicazioni cliniche acute durante un trattamento dialitico essenzialmente diffusivo. Il principale end-point comprendeva la riduzione degli episodi di ipotensione intradialitica che risultarono praticamente sovrapponibili (23.8% polisulfone versus 19.1% cuprophan). Parimenti non sono state riscontrate significative differenze fra le 2 membrane riguardo agli end-points secondari che prendevano in considerazione la riduzione della frequenza in corso di dialisi, di cefalea, nausea, prurito e senso generale di benessere. Gli Autori concludevano che il polisulfone ad alta permeabilità usato in una dialisi standard ad impronta diffusiva non aveva effetti significativamente migliorativi sugli episodi ipotensivi e sugli altri sintomi tipici in corso di dialisi comparati a quelli che si osservavano con l'impiego della membrana di cuprophan . Le conclusioni a cui pervenivano questi Autori era della necessità di ulteriori studi controllati per verificare l'impatto clinico di nuove tecniche di dialisi e soprattutto se l'impiego di materiali più costosi trovasse motivazione in quanto avrebbe comportato un sensibile incremento dei costi di trattamento. Accanto alle complicanze cliniche intradialitiche in ordine ad un miglioramento della qualità di vita sia nel corso di trattamento che nel periodo di intervallo), deve essere altresì valutato l'effetto delle varie membrane sulla mortalita' del paziente in dialisi cronica . E' noto infatti che la mortalita' del paziente in trattamento dialitico e stata ridotta sensibilmente nel corso degli anni sia per il progresso tecnologico delle apparecchiature che per la miglior conoscenza della fisiopatologia dell'uremico cronico, pur tuttavia l'attuale incidenza di morte rimane tuttora elevata . Solo in questi ultimi anni e' stato valutato il potenziale effetto delle membrane seppur in maniera retrospettiva . I tipi di membrane di dialisi presi in considerazione, sono stati classificati in tre gruppi :

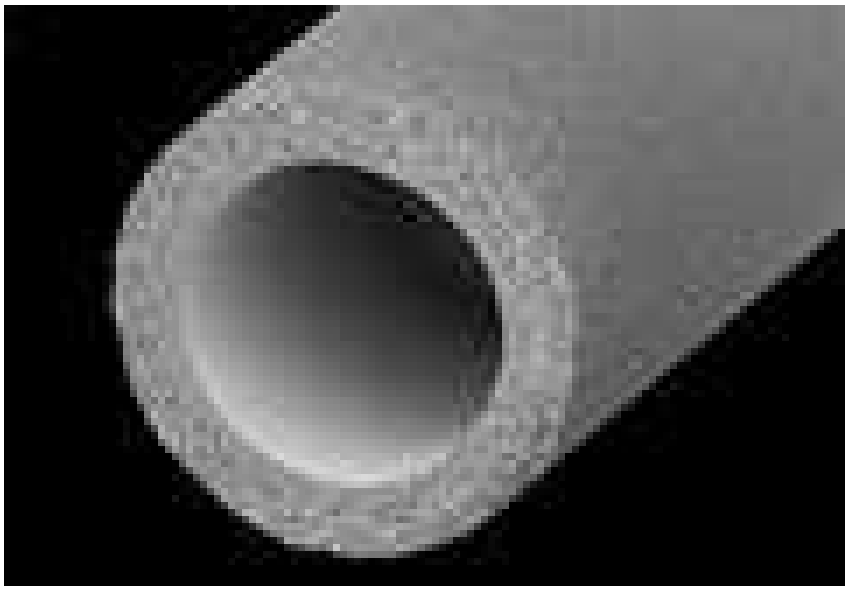
- Membrane di cellulosa naturale:
  - cellulosa
  - cellulosa saponificata,
  - cuproammoniorayon)

- Membrane di cellulosa modificata
  - cellulosa acetato
  - biacetato
  - triacetato
- Membrane sintetiche
  - polisulfone
  - polimetilmetacrilato
  - poliacrilonitrile
  - poliammide
  - policarbonato

Autore Roberto Pioppo

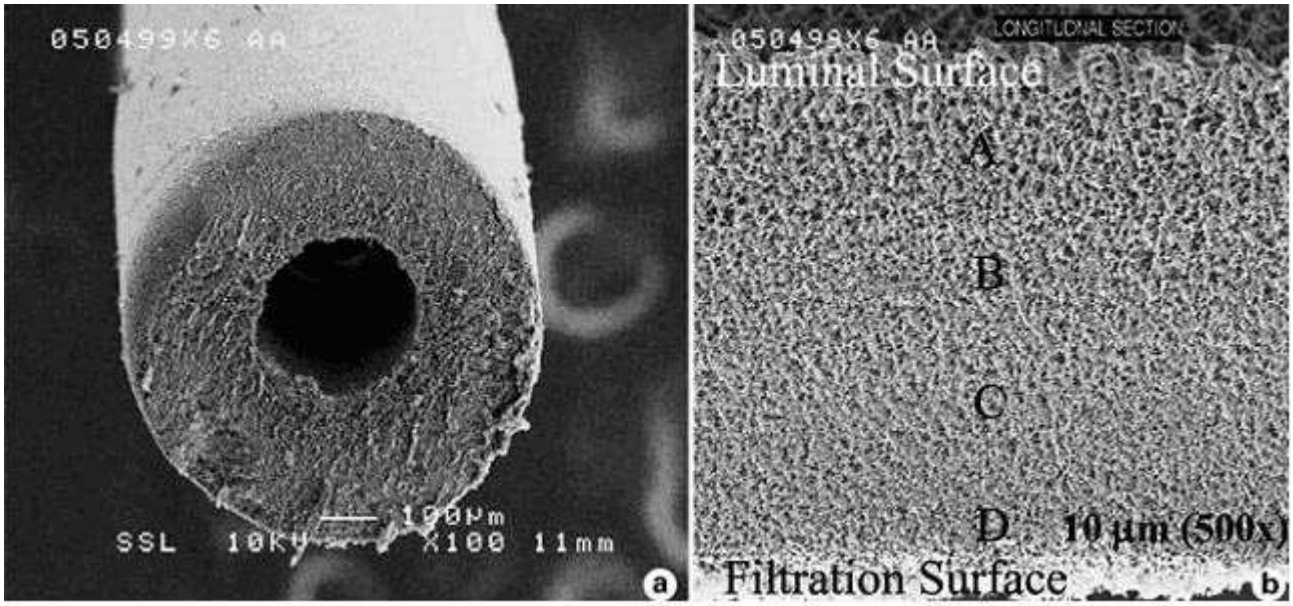


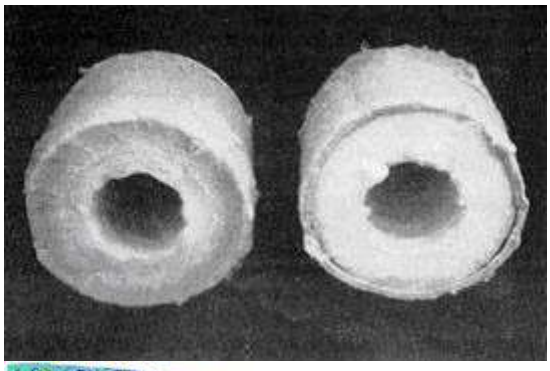
Le caratteristiche di questi tre tipi di membrana riguardano la capacità di attivazione del complemento e il coefficiente di ultrafiltrazione (in vivo definito come flusso di acqua per mmHg /h) meno di 8-10 ml per il cuprophan; laddove invece le membrane sintetiche mostrano una bassa attivazione del complemento e alti coefficienti di ultrafiltrazione maggiori di 20 ml/mmHg/h . Le membrane di cellulosa modificata comprendono un ampio range di caratteristiche biologiche e funzionali da una bassa e/o moderata attivazione del complemento e da un basso flusso di acqua per le membrane di acetato di cellulosa, mentre per le più recenti membrane di triacetato di cellulosa si osserva una bassa attivazione del complemento associato ad alti flussi di acqua intorno a 15 ml/mmHg/h. Questo importante studio condotto da Hakim e coll. (3) comprende un, osservazione variabile da un anno a tre anni su di un campione di 2410 pazienti . La proporzione delle membrane impiegate comprendeva 65.8% di cellulosa, 16.1% di cellulosa modificata e 18.1% di membrane sintetiche. Il rischio relativo di mortalità dopo aggiustamento per co-morbilita' era stato definito 1 per le cellulose naturali e 0.72 per i pazienti dializzati con membrane sintetiche, così pure 0.72 per quelli trattati con le membrane di cellulosa modificata, non dimostrando significativa differenza tra cellulosa modificata e quella sintetica . Aggiustando i dati anche per la dose di dialisi, età dei pazienti e co-morbilita', il rischio relativo di mortalita' appariva di 0.75 per le membrane sintetiche e 0.74 per la cellulosa modificata rispetto a 1 di quelle sintetiche . Ciò mostrava che il rischio di morte nei pazienti dializzati sia con cellulosa modificata sia con le forme sintetiche era inferiore del 25% rispetto ai pazienti dializzati con cellulosa naturale. Le possibili spiegazioni di queste differenze di rischio di mortalita' vanno ricercate nelle differenti biocompatibilita' di queste classi di membrane. E' stato infatti riscontrato in recenti studi che la migliore biocompatibilita' delle membrane comportava un migliore stato nutrizionale e una minore incidenza di infezioni

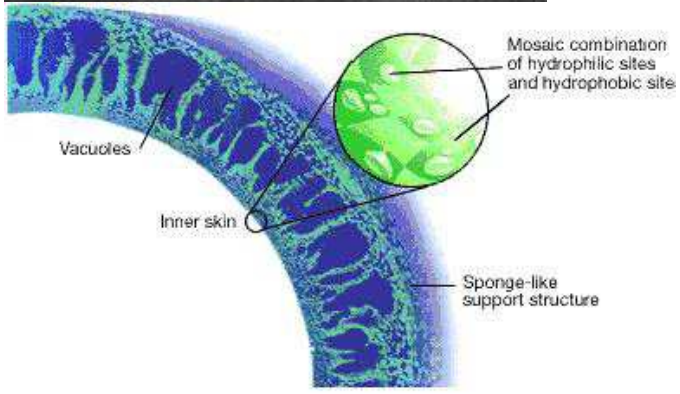


nei pazienti dializzati con membrane pi” biocompatibili. Era presente infatti una migliore risposta infiammatoria indice di un migliore assetto immunologico correlato alle caratteristiche di biocompatibilita’ delle membrane impiegate. Un’altra possibile spiegazione dell’effetto delle membrane sulla mortalita’, e’ stato invocato sulle differenze di clearance delle medio-molecole. E’ noto infatti che sia le membrane sintetiche che quelle di cellulosa modificata hanno una migliore clearance per queste molecole, di cui la beta2microglobulina sembra la più implicata come e’ anche confermato dallo studio di Locatelli e coll. sugli effetti di differenti membrane e tecnologie dialitiche nella tolleranza e nei parametri nutrizionali dei pazienti. Per quanto riguarda le membrane ad alta permeabilità con alto coefficiente di ultrafiltrazione, il ridotto rischio relativo di mortalita’ può essere correlato alla minore attivazione del complemento. E’ noto altresì che le membrane sintetiche con maggiori flussi di transmembrana, richiedano apparecchiature con ultrafiltrazione controllata. In questi casi la conduzione della dialisi si attua esclusivamente presso centri dove viene effettuato un migliore trattamento nella preparazione dell’ acqua, una più efficiente assistenza da parte dello staff medico infermieristico con migliori risultati complessivi finali nella sopravvivenza dei pazienti. I vari trials fino ad ora condotti, hanno dimostrato come l’impiego delle membrane di cellulosa modificata e sintetiche a costi sensibilmente più elevati, consentano trattamenti dialitici con minore incidenza di complicanze acute intradialitiche quali ipotensione dialitica, vomito, nausea, crampi muscolari e croniche quali anemia, dislipidemia, alterazioni del metabolismo calcio fosforo, accumulo di beta2microglobuline, cachessia, ecc. La migliore performance di queste membrane e’ sicuramente da ascrivere alla superiore biocompatibilita’. Secondo un recente studio di Van Ypersele de Strihou sarebbe dovuta alla minore attivazione del complemento, minore reazione di ipersensibilità, bassi livelli di beta2microglobuline e migliorato profilo lipidico, tuttavia e’ noto che i costi economici nell’impiego di queste membrane sono sensibilmente più elevati rispetto a quelle convenzionali di cellulosa . Inoltre la dotazione di apparecchiature con sistemi sofisticati di monitoraggio della seduta dialitica

forniscono dati in tempo reale di adeguatezza dialitica . Il quesito che ci si pone quotidianamente e': quale tipo di dialisi con la tecnologia che cresce e le risorse che calano? Quale sarà il futuro per il paziente in dialisi? La risposta potrà provenire solo da una scelta economica del Sistema Sanitario riguardo al budget che verrà destinato alla dialisi in tutto il territorio nazionale e alle relative quote regionali . Sulla base della disponibilità delle risorse economiche del budget di ciascun centro, il nefrologo potrà impostare programmi dialitici acquisendo sia apparecchiature che materiale di consumo in grado di attuare un trattamento dialitico adeguato.







Autore Roberto Pioppo

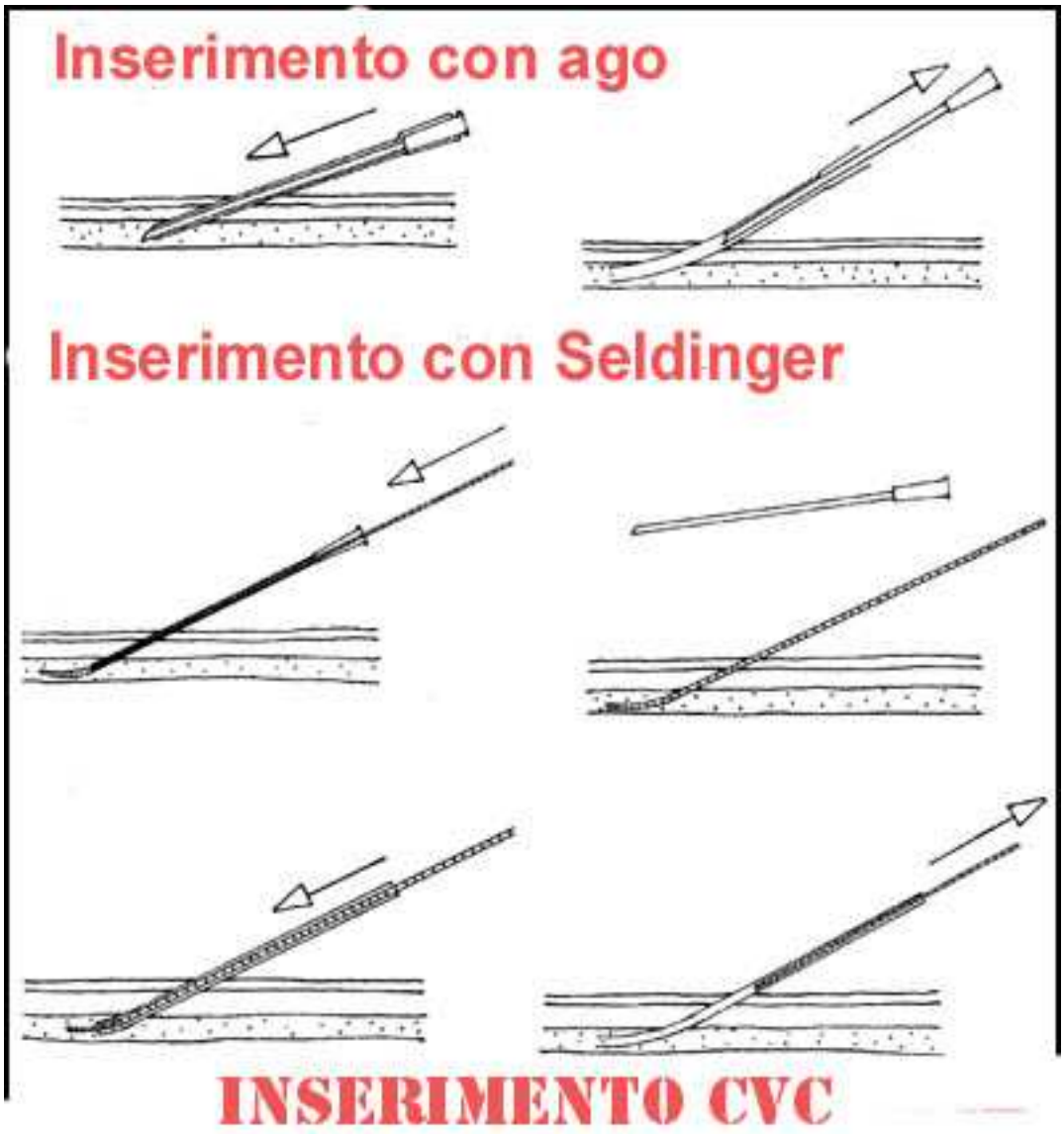
CATETERI VENOSI CENTRALI

L'impiego del catetere venoso centrale (CVC) quale accesso vascolare per l'emofiltrazione, rappresenta un approccio obbligato verso il paziente che si deve trattare.
Il ricircolo è la quota di sangue depurata dal circuito extra-corporeo che ritorna al filtro senza passare attraverso il sistema dei capillari del circolo sistemico. Dal punto di vista clinico assume particolare importanza in quanto riduce la rimozione dei soluti e pertanto determina una diminuzione dell'efficacia del trattamento.
Sono stati dimostrati due tipi di ricircolo: il ricircolo dell'accesso vascolare ed il ricircolo cardio polmonare. Nel cvc, non esiste la quota cardio polmonare (come nel caso di una fistola dialitica) mentre assume particolare importanza il "design" ed in particolare la distanza fra i due lumi del catetere. In genere nei cvc di terza generazione, come in quelli ad uso permanente i valori di ricircolo sono inferiori al 3% e pertanto di scarso significato clinico in termini di efficienza.
Il problema del ricircolo con i cvc assume importanza in termini di efficienza emofiltrative qualora il lume arterioso venga utilizzato come rientro venoso e il lume venoso come aspirazione. Questa è una evenienza abbastanza frequente e può essere il risultato di una necessità clinica. (la linea arteriosa non consente flussi adeguati), oppure di un errore tecnico da parte del personale.
Twardowski ed al. Nel 1993 hanno dimostrato, su 18 cvc in succlavia e giugulare, che l'inversione è dovuta a necessità cliniche, e quindi il cvc è mal funzionante il ricircolo sarà intorno al 7%, mentre se è dovuto ad un errore umano (cvc ben funzionante) il ricircolo sarà di oltre il 12%. Tale esperienza è stata recentemente confermata da Level ed al. I quali hanno documentato un ricircolo del 12±9% in cvc con linee invertite.
Un altro aspetto importante riguarda la sede del cvc. In tal senso Leblanc ed al. Su 50 cvc (succlavia e femorale) relativi a 38 pazienti, hanno dimostrato che, nel caso si utilizzi la vena femorale, e quindi un approccio venoso basso,a parità di lunghezza del cvc determina un ricircolo quattro volte superiore a quello che si ottiene in succlavia.
Lo stesso autore ha documentato a livello femorale, con cateteri di lunghezza di 15 cm un ricircolo due volte superiore nei confronti dei cateteri di lunghezza maggiore di 19 cm.
Alla luce di tali esperienze può essere suggerito di utilizzare cateteri di almeno 19 cm quando si utilizza la sede femorale.

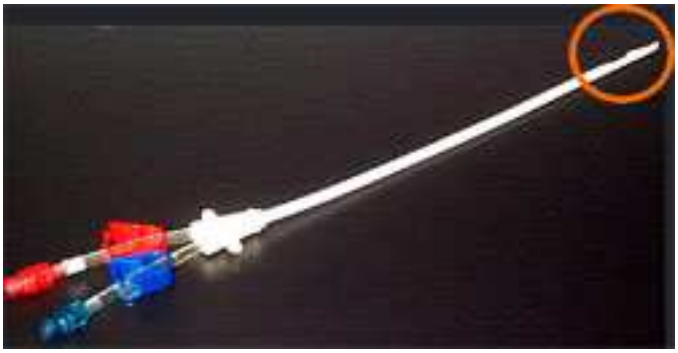
Autore Roberto Pioppo

Diversi sono i fattori che spiegano la di manica di funzionamento dei flussi all'interno di un catetere. La portata viene descritta attraverso la legge di Hagen-Poiseuille. Dipende in modo diretto dalla sezione interna e dalla differenza di pressione tra l'ingresso e l'uscita della cannula, in modo inverso alla viscosità ematica e dalla lunghezza della cannula.
Per quanto riguarda la sezione, i cvc presentano un diametro interno di 2 mm, la caduta di pressione, nei cvc, come dimostrato in modo sperimentale da Pollaschegg, avviene nel punto di connessione tra la cannula e le linee del circuito extracorporeo e particolare importanza assume il "design" del cvc. La viscosità ematica, si correla in modo esponenziale con l'ematocrito. In tal senso, l'utilizzo di anticoagulanti può essere di grande aiuto, se non risolutivo per rendere il sangue più fluido.

Autore Roberto Pioppo



Per quanto riguarda la lunghezza, in teoria, più un catetere è corto, migliore sarà la sua portata. Tale aspetto tuttavia si scontra con la realtà clinica, in quanto per motivi anatomici, per ottenere dei flussi adeguati in femorale, è necessario utilizzare cateteri di almeno 20 cm e in giugulare molte volte è necessario posizionare la punta del cvc in prossimità dell'atrio.
Il flusso ematico rappresenta uno degli aspetti fondamentali per ottenere una emofiltrazione adeguata, in quanto da esso dipende in modo esponenziale la clearance del filtro.



Autore Roberto Pioppo

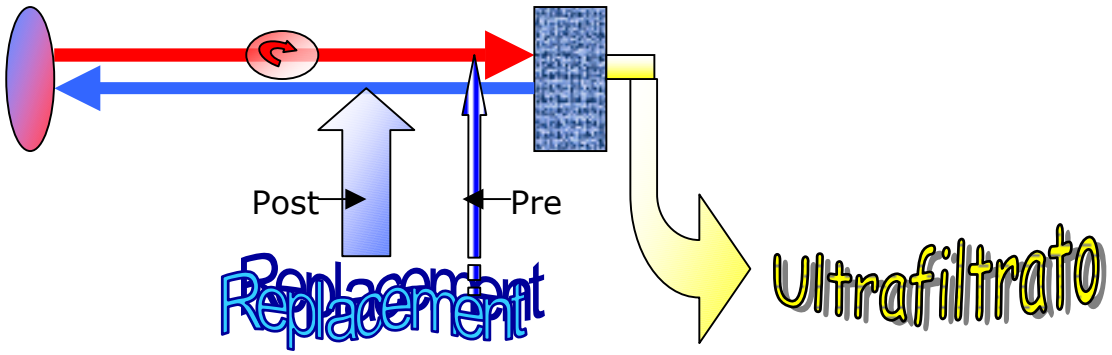
Il problema dei flussi con i cvc diventa ancora più importante se consideriamo il flusso ematico effettivo, in altre parole la quota di sangue che effettivamente raggiunge il filtro. Quest'ultima dipende in modo diretto, dalla portata dell'accesso, in modo diverso dalla quota di ricircolo e dalla pressione di aspirazione del circuito extracorporeo.
I numerosi cateteri a doppio lume presenti sul mercato, in base a quanto dichiarato dalle ditte, sono in grado di garantire flussi ematici di 400 ml/min con pressioni di aspirazione tra i 150 ed i 200 mmHg. Tali dati erano stati confermati dalle prime esperienze4 cliniche, specie americane, ove bnel 80/90% dei pazienti veniva riportata la possibilità di ottenere dei flussi ematici superiori ai 400 ml/min.
Tuttavia nella pratica clinica raramente è stato possibile ottenere tali valori.
Per un cvc si definisce adeguato un flusso ematico superiore ai 250 ml/min in corso di trattamento emodialitico. Un flusso inadeguato predispone ad una maggiore incidenza di problematiche legate a probabile clotting del filtro, ed a situazioni di sotto purificazione.
In accordo con Leblanc M. ed al, le cause di flusso ematico inadeguato, possono essere distinte in precoci e tardive.
Le cause precoci sono quasi sempre secondarie a problemi meccanici, e quindi a problemi di posizionamento, quali una piegatura o a una inadeguata sede della punta, tuttavia non si può escludere a priori un precoce deposito di fibrina.
Le cause tardive sono invece dovute a problemi di gestione e quasi sempre ai problemi di tipo trombotico. Il tal senso occorre ricordare che il trombo può essere all'interno del lume, all'interno del vaso venoso sia a monte che a valle del cvc., ma molte volte è rappresentato da un manicotto di fibrina intorno al cvc. Molti cvc, specie dopo l'impianto presentano un avvio difficoltoso, e in mancanza di problemi meccanici o depositi di fibrina, si ipotizza che il distretto venoso che ospita il catetere debba, in un certo senso, adattarsi alla nuova presenza.
L'esperienza clinica insegna che molti cvc presentano dei flussi inadeguati, sebbene posizionati in modo corretto e in assenza di apparenti fenomeni trombotico. Al fine di poter spiegare questo fenomeno, alcuni autori hanno fatto uno studio dividendo alcuni pazienti in due gruppi in funzione del Qb, il primo con Qb<280 ml/min, il secondo con Qb >280 ml/min.
Fra i due gruppi nessuna differenza è emersa negli esami ematochimici (viscosità) e nei valori di pressione arteriosa del paziente, a inizio e fine trattamento. La terapia con antiaggreganti non è sembrata influenzare l'efficienza del cvc. I pazienti del secondo gruppo avevano avuto minor numero di infezioni.
Il dato più significativo era tuttavia dato dalla sede della punta del CVC, in particolare nei pazienti ove la punta era localizzata in prossimità dell'atrio destro, i flussi erano significativamente più elevati (287 ml/min circa) nei confronti dei pazienti con punta del cvc posizionata in cava superiore (268 ml/min circa). I pazienti con cvc situato in femorale presentavano i flussi peggiori (244 ml/min circa).
Il posizionamento di un cvc per emofiltrazione deve rappresentare un momento importante nell'iter tecnico di una emofiltrazione.

Autore Roberto Pioppo

E’ importante sapere bene le caratteristiche di ogni catetere, della conformazione interna, delle vene in cui esso dovrà inserirsi, il tempo di localizzazione ed i flussi che vorranno ottenersi, ma, soprattutto la gestione post seduta del catetere che deve essere ineccepibile e seguire i più rigorosi schemi e protocolli certificati.
Un altro componente essenziale dei materiali per eseguire una seduta di crrt è **la linea**. Ovviamente la linea è strettamente dipendente dal tipo di apparecchiatura che stiamo utilizzando.
Ovviamente, nel raro caso si opti per una CAVH o una SCUF non c’è necessità di apparecchiatura e quindi ci basterà un circuito afferente ed uno efferente.
Invece nel caso di una CVVH, l’obbligo di utilizzo di una pompa peristaltica, di una pompa per l’infusato e per l’eparina, ed eventualmente una per l’ultrafiltrato ci porta alla scelta di circuiti particolari.
Tolti da questa citazione quelli all-in-one nel quale alcune apparecchiature hanno la peculiarità di utilizzare un circuito già preassemblato, andremo ora ad analizzare un circuito standard che ci può servire in corso di CVVH.

- Un circuito “arterioso” di uscita dal paziente che vada verso la pompa peristaltica con spezzone per rotore incluso.
- Un circuito venoso di rientro che dal filtro arrivi al paziente
- Un circuito per il liquido di replacement con attacco luer-lock
- Un circuito per l’ultrafiltrato.
- Un circuito per l’eparina (opzionale, nel caso si volesse utilizzare una normale prolunga connessa ad una pompa siringa a parte)
- Un emofiltro (la scelta dipende dai risultati che si vogliono ottenere)
- Una sacca di raccolta per l’ultrafiltrato
- Una sacca di replacement
- Raccorderia varia

In sostanza quelle sopra citate sono le occorrenze basi per procedere ad un trattamento con una linearità come in sequenza:



Autore Roberto Pioppo

Tipi di apparecchiature

Nursing al paziente scoagulato

Una precisazione in più si può fare sulle problematiche del paziente scoagulato. Per quanto riguarda l'assistenza infermieristica la coagulazione, benché possa non essere il problema primario del paziente, assume talvolta un'importanza predominante nell'impostazione del nursing quotidiano.
In sintesi, per il paziente coagulato, l'assistenza è rivolta a :

- Prevenzione
- Monitoraggio

Controllo dei sanguinamenti.
L'infermiere deve accertarsi che il paziente abbai già eseguito la determinazione del gruppo sanguigno ed abbia già assegnata una sufficiente quantità (su indicazione medica) di un numero minimo di emoderivati (in emergenza si può utilizzare il cosiddetto "carico frigo", solitamente giacente in emoteca).

Ogni sei ore viene di prassi eseguita la determinazione di ematocrito e ogni dodici ore l'emocromo.
La parte più impegnativa dell'assistenza al paziente coagulato è sicuramente legata alla prevenzione (durante tutte la manovre di nursing) di eventuali sanguinamenti e all'attento monitoraggio di questi.
Ogni sede di sanguinamento va segnalata sulla cartella infermieristica e al medico di guardia nei suoi aspetti quantitativi e qualitativi.

A) cavo orale e retrobocca.

Come per tutti i pazienti in Rianimazione, la pulizia del cavo orale deve essere una manovra molto delicata per non creare lesioni alle mucose.
In molti casi la lingua tende a protrudere e a restare schiacciata contro i denti ovvero ad essere morsicata dal paziente stesso.
Bisogna impedire questa evenienza distanziando le arcate dentali con due rotoli di garza ricoperti di Connettivina o garza grassa.
Un altro fattore di rischio è la presenza del tubo orotracheale che può decubitare e ledere mucose e lingua.
E' quindi indispensabile spostarlo da un lato all'altro della bocca ogni 12 ore.

B) Stomaco

Il sondino naso gastrico deve essere sempre in silicone.
Se il paziente giunge da un altro reparto ed è portatore di un sondino di un altro materiale è sempre meglio valutarne la sostituzione prima di iniziare le sedute di CRRT.
E' compito medico prescrivere una corretta protezione farmacologia per le mucose gastriche, come appare logico, il controllo del pH gastrico ed eventuale correzione.
In caso di sanguinamento possono essere eseguiti dei lavaggi con acqua fredda.

C) bronchi

Le manovre di broncoaspirazione e broncolavaggio sono potenzialmente a rischio in quanto le lesioni traumatiche della mucosa tracheale possono provocare emorragie difficilmente controllabili.
Queste manovre devono essere rapide ed al tempo stesso molto delicate.
Particolare attenzione deve essere posta nel non eccedere mai la lunghezza del tubo o della cannula tracheostomica, per ridurre al minimo i rischi di provocare lesioni da suzione.

D) vescica

Il catetere vescicole deve essere sempre in silicone.
E' molto importante ai fini della prevenzione di possibili sanguinamenti che il catetere non venga mai trazionato. A questo scopo è necessaria la massima attenzione durante tutte le manovre di nursing ed un corretto fissaggio alla cute della coscia, anche con appositi detentori, per evitare che il peso del tubo di raccordo possa trazionare il catetere.
Se si verificasse un sanguinamento si provvederà, su prescrizione medica, all'esecuzione di lavaggi vescicali con tecnica asettica.

E) punti di inserzione di cateteri vascolari

La sede più tipica di sanguinamento è il punto di inserzione dei cateteri vascolari ma un'attenta prevenzione può notevolmente ridurre tale evenienza.

Tutti i punti di inserzione vanno medicati quotidianamente, o qualora ve ne fosse la necessità, senza mai togliere i coaguli ed evitando cerotti troppo adesivi (ottime le medicazioni trasparenti che fanno vedere lo stato del sito)
I cateteri vanno fissati alla cute in almeno due punti non rettilinei in modo da evitare trazioni sul punto di inserzione durante qualsiasi manovra.
Va inoltre posta attenzione all'esecuzione delle terapie, non devono essere effettuate punture intramuscolari e deve essere costantemente monitorata la velocità della pompa eparina e lo stato di coscienza del paziente merita particolare attenzioni (emorragie cerebrali, etc).

Liquidi di replacement

Il volume del sangue depurato è, alla fine del trattamento molto elevato.
Facendo un ovvio e rapido calcolo di un Qb medio di 150 ml/min si hanno 9000 ml/h e 180.000 ml/20 ore di trattamento.
Di conseguenza si evince che l'ultrafiltrazione oraria sarà piuttosto elevata, di conseguenza la necessità di reinfondere il paziente con delle soluzioni bilanciate.
Infatti se noi calcoliamo una perdita ponderale di circa 2 Kg alla fine del trattamento, l'ultrafiltrazione totale sarà ben oltre questo limite (circa 2500 ml/h).

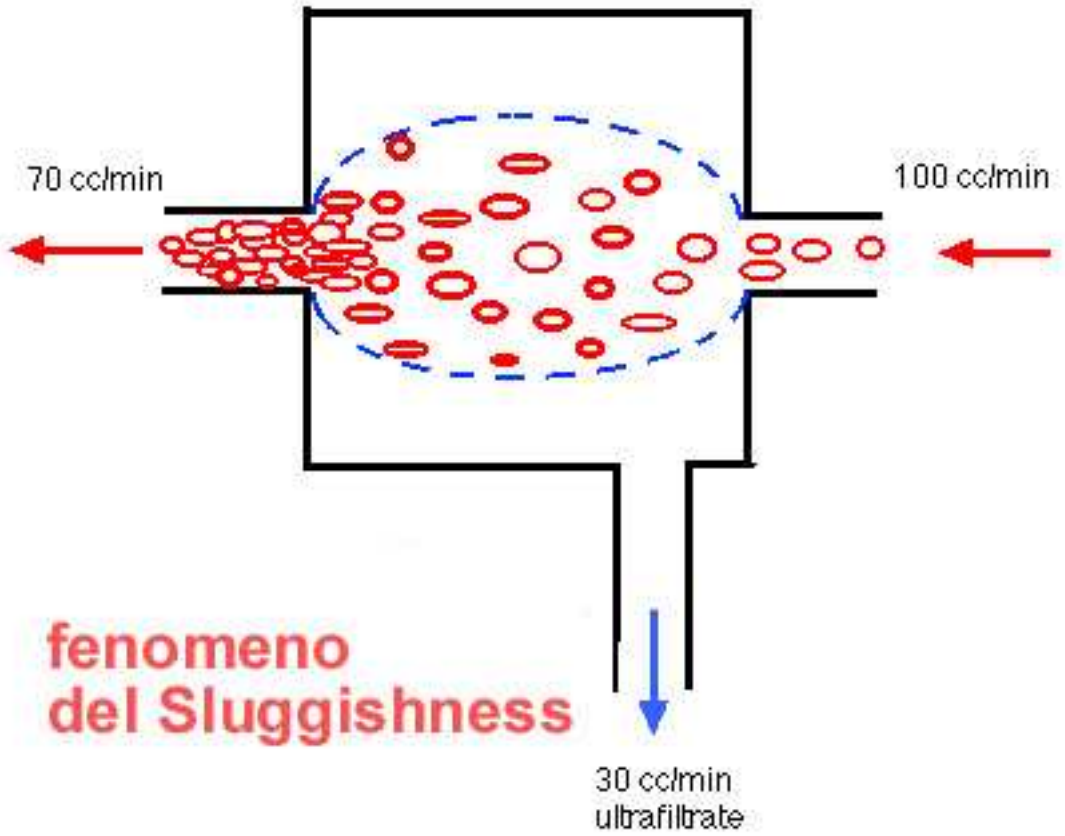
Na^+	K^+	Ca^{++}	Mg^{++}	Cl^-	$Acetato^-$	$Lattato^-$	Gluc. M g/l	MOsm/l
142	2	3.5	1.5	109	40	-	1	300.55
142	1.5	3.8	1.5	108.8	-	40	1	300
140	1.5	4.5	1.5	105.5	-	42	1	297.05
142	1	4	1.5	104	-	44.5	-	294.25
140	1	4.5	1.5	112	-	35	-	291
138	2	4	1.5	111.5	34	-	-	288.25
138	2	3.5	1	109.5	35	-	-	286.75
140	2	4.5	1	105.5	-	42	1	297.30
138	2	4	1	110	-	35	1	292.55
140	1	4	1	106	-	40	1	294.55

Composizione standard di alcuni preparati per replacement

In america non esistono liquidi di reinfusione appositamente studiati per questo scopo e quelle usate sono delle normali soluzioni Ringer lattato o Acetato.
Una soluzione Ringer Lattato media ha le seguenti caratteristiche:

- Na =130 mEq/lt
- K =4 mEq/lt
- Ca =3 mEq/lt
- Cl =109 mEq/lt
- Lattato=28 mEq/lt

In Europa invece, i preparati già pronti ed appositamente studiati per la CRRT sono molti e variano in base alle necessità del paziente.
La concentrazioni di Sodio dovrebbe essere mantenuta intorno a 140 mEq/lt.
La concentrazione del lattato, acetato o bicarbonato varia da 20 a 40 mEq(lt in base all'equilibrio acido- base.
L'infusione di tali preparati può avvenire con metodo di pre o post diluizione.
E' molto discussa la scelta dell'una o dell'altra metodica:
La prediluizione aumenterebbe la vita del filtro perché diluendo il sangue in entrata diminuirebbe l'ematocrito, ma questo farebbe scendere la quantità di sangue da filtrare ad ogni passaggio.
La post diluizione non avrebbe questo problema in quanto il sangue entrerebbe nel filtro nella sua interezza, ma creerebbe sluggishness e conseguente diminuzione della vita del filtro.



L'uso di anticoagulanti durante la CRRT

Durante le terapie continue sostitutive renali (CRRT) , l'uso di anticoagulanti si rende necessaria. Il principio degli anticoagulanti è la prevenzione del clotting del circuito e del filtro, aumentare la sopravvivenza delle linee e conseguentemente la perdita di sangue nel caso si dovesse eliminare tutto il circuito perché coagulato.
Un clotting prematuro può essere preventivato con una migliore strategia anticoagulante , ovviamente associata ad altre risorse tecnico-umane .

Autore Roberto Pioppo

Data	Esecutore Priming	Firma t1	Firma t2	Firma t3
Paziente	Medico	Emofiltro		
Start	Stop	Ore totali	Perdita/min	Perdita totale
Bolo iniziale NO SI……...ui/l	Salasso SI NO			

ORARIO (ora)	VALORE Aptt	Vel. eparina ml/h	Medico	Pa. inlet	Pv. outlet
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					
09					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					

Osservazioni:

_____

_____

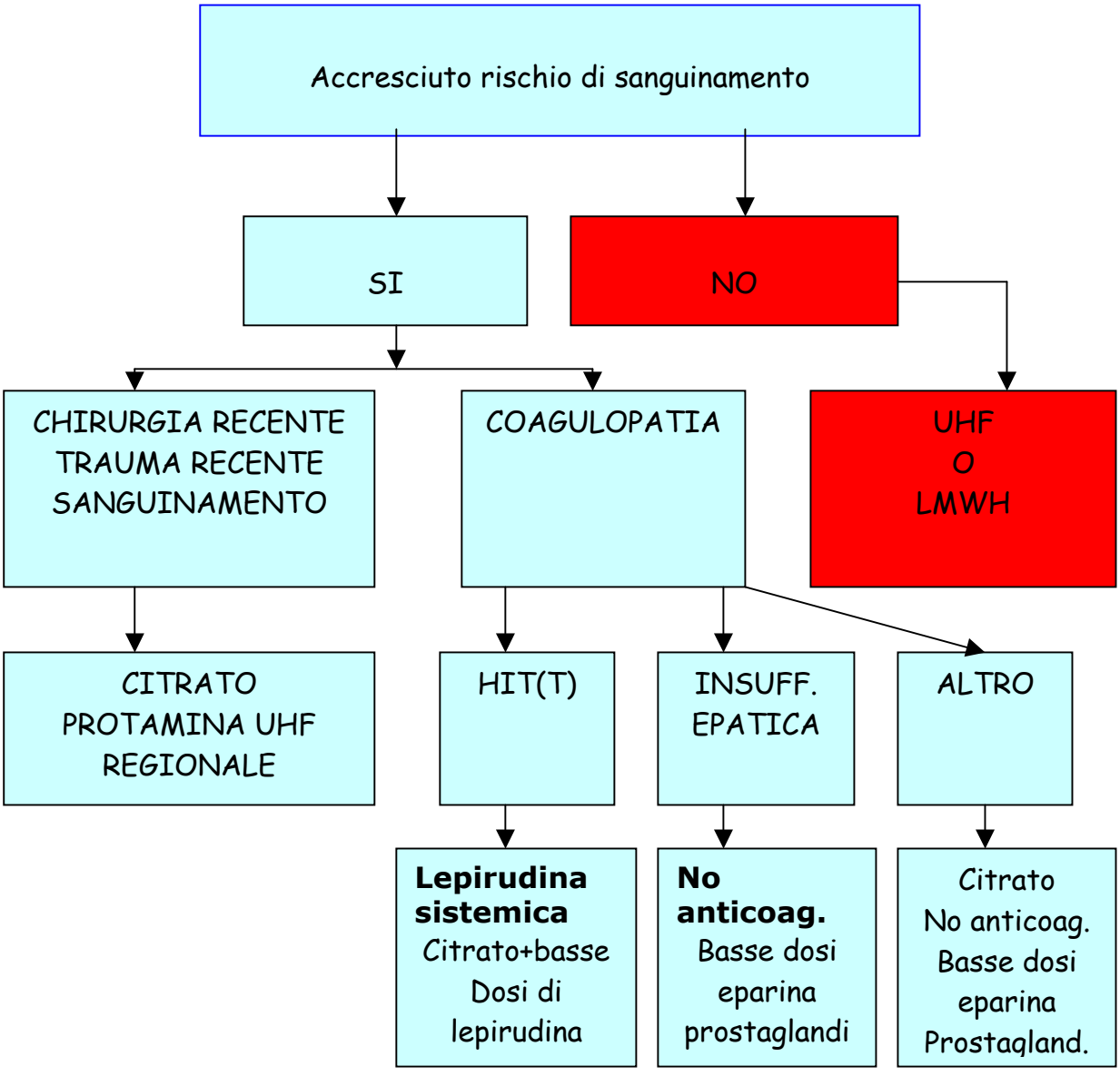
_____

_____

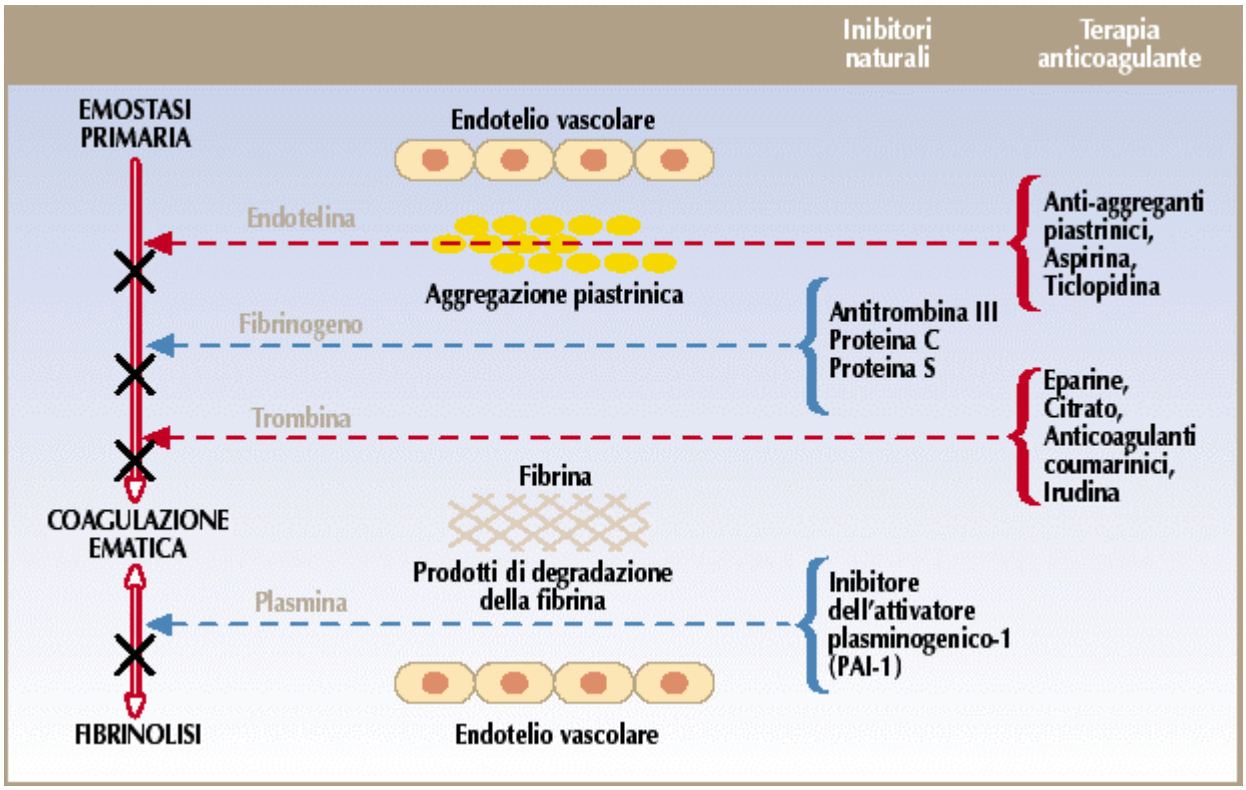
_____

_____

Tra queste il bilanciamento tra anticoagulanti e loro inibitori, flussi ridotti del catetere secondari a mal posizionamento, grandezza del lume e sito di inserzione, frazione di filtrazione e la prontezza nel risolvere gli allarmi.
La ripetuta interruzione del flusso sanguigno per intervento di allarmi di sicurezza blocca-flusso accresce sicuramente l'incidenza di clotting.
La prevenzione del rischio clotting deve essere sempre messa in raffronto al rischio di sanguinamento, seguente emotrasfusione e altri effetti sistemici dell'anticoagulante.



Autore Roberto Pioppo



Prima di giudicare l'effetto dell'anticoagulante , deve essere considerato un obbiettivo di sopravvivenza medio del circuito e del filtro.
Una coagulazione degli stessi oltre ad una perdita di sangue, è di conseguenza anche ad una perdita di tipo economico, con accrescimento del lavoro infermieristico.
Anche la sopravvivenza esagerata in termini di tempo del circuito aumenta il rischio di colonizzazione batterica. Un'altra ragione che dovrebbe limitare la sopravvivenza del circuito è che, l'integrita' degli spezzoni sottoposti a trascinamento (spezzoni pompa) sono garantiti per un massimo di 48/72 ore.
Gli studi internazionali comunque, consigliano di non fare superare le 24 ore di stress continuo.
Prima di scegliere una terapia anticoagulante, il rischio di sanguinamento del paziente deve essere valutato attentamente. Il sanguinamento durante la scoagulazione è riportata nel 5-25% dei pazienti. L'incidenza dipende sul criterio utilizzato per la valutazione del sanguinamento e la scelta del tipo di paziente (chirurgico, traumatico, etc).
Il sanguinamento può accrescere la morbidita' e la mortalita'. Se tale episodio sia legato direttamente all'anticoagulante o a fenomeni ad esso correlati, non è comunque chiaro.
Se il rischio di emorragie non è accresciuto, l'eparina non frazionata (UFH) o l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) sono gli anticoagulanti di prima scelta.
L'esperienza clinica sull'uso di entrambe i tipi di eparina è molto consistente, e quindi, anche le misure cautelative. i vantaggi dell'una o dell'altra non hanno

grosse differenze . L'effetto principale di entrambi i farmaci è la scoagulazione sistemica con le possibili complicanze che un tale trattamento conferisce.

Eparina non frazionata PRO - scoagulazione efficace - emivita breve - il livello di scoagulazione puo' essere monitorizzato - antagonista effettivo la protamina - larga esperienza clinica - poco costosa	CONTRO - sanguinamento sistemico - emivita prolungata in certe patologie - farmacocinetica a volte poco chiara - valutabile con APTT ma non predit-torio di sanguinamento - attivazione piastrinica , HIT - antitrombina dipendente
Eparina a basso peso molecolare PRO - scoagulazione effettiva - farmacocinetica stabile - minor impatto piastrinico - semplice nell'uso (aptt non necessario)	CONTRO - Sanguinamento sistemico - Antagonismo parziale con protamina - HIT, ma meno immunogenica della uh - Anti -Xa non disponibile nella pratica quotidiana

La relazione tra sanguinamento con eparina e il suo quantitativo è complessa. Ciononostante, l'allungamento dell'APTT o le alti dosi di UHF o LMWH , l'alto rischio di sanguinamento sono a se stanti e predittivi della vita del circuito. Comunque, anche con un APTT normale, l'eparina può aumentare il rischio di sanguinamento.

Dosi raccomandate di UFH e LMWH durante crrt:

UFH:	Carico	2000-5000 IU
	Mantenimento	5-10 IU/kg/u
	Obbiettivo	APTT da 1 a 1.4 volte quello basale
LMWH:	Carico	15-25 IU/kg
	Mantenimento	5 U/kg/

Monitoraggio degli antiXa non è necessario

Scoagulazione con citrato

Il rischio di sanguinamento può essere accresciuto come risultato di un intervento chirurgico recente , trauma, ulcerazioni delle mucose oppure se il paziente stesso ha una emorragia in atto oppure se presenta unna coagulopatia.
Se il rischio di sanguinamento è accresciuto come risultato di un trauma, la prevenzione del sanguinamento usando il citrato è raccomandato.

Autore Roberto Pioppo

Il citrato infuso pre filtro, previene la coagulazione chelando il calcio ionizzato ed inducendo ipocalcemia nel filtro. Parte del complesso calcio-citrato è eliminato dal filtro stesso mentre il resto entra nel circolo. Il citrato produce bicarbonati se metabolizzato nel circuito dell'acido citrico nel fegato, nei muscoli scheletrici e nella corteccia renale. Come risultato, il citrato provvede ad una adeguata scoagulazione regionale senza gli effetti sistemici della scoagulazione tradizionale.
Fino a che il citrato funge da tampone, il fluido di replacement deve essere adattato. Vi sono differenti sistemi con differenti opzioni per pre e post diluizione. Nella modalità post diluizione, il trisodio citrato è infuso in una soluzione separata prima del filtro e il liquido di replacement in postdiluizione contiene poco sodio e nessun tampone o poco tampone. Nella modalità di prediluizione il citrato è addizionato al liquido di replacement che non contiene calcio o altre sostanze tampone. In alternativa una combinazione di citrato e bicarbonato, oppure una soluzione separata di trisodio acetato è somministrata prima del filtro in combinazione al flusso di replacement. In entrambe le modalità, il calcio è somministrato da un'infusione separata. Un buon controllo metabolico è facilmente ottenibile è la vita del circuito è buona.
In patologie epatiche critiche, ed in un quadro di ipossia muscolare, la scoagulazione con citrato non può trovare applicazione. Se e quando il medico e l'infermiere sono opportunamente formati, il metodo è guidabile da protocolli standard e l'accumulo del citrato è monitorizzato.
Scoagulazione regionale con UFH- Protamina
La scoagulazione regionale può essere controllata con l'infusione di protamina dopo il filtro nella misura in cui l'UFH è somministrata prefiltro.
L'equilibrio della costante UFH-Protamina può essere aggiustato in accordo al APTT sistemico, che deve discostarsi poco dal APTT pre trattamento. Un APTT che si mantiene costante senza grosse variazioni è indicativo di un buon bilanciamento dell'antagonista specifico. Il metodo di applicazione è relativamente semplice, ma d'altro canto può risultare complesso perché oltre ad avere gli effetti indesiderati dell'eparina abbiamo anche quelli della protamina.
L'infusione continua di protamina ha il feedback teorico di attivare la cascata complementare , l'istamina, il trombossano e l'ossido nitrico; può dare anche delle disfuzioni delle piastrine causando ipotensione sistemica e ipertensione polmonare.
Gli effetti indesiderati sono meno evidenti se l'infusione è a basso flusso. Può comunque incorrere nel peggioramento di un quadro di MODS con difficoltà interpretativa del quadro clinico.
In uno studio randomizzato, l'eparinizzazione regionale durante CRRT è stata associata ad un allungamento di vita del circuito rispetto all'eparina a bassa dose (40.5 ore contro 31.4 h)., comunque la differenza non è stata significativa. In uno studio retrospettivo il pazienti critici che presentavano ARF, trattati con CVVH la sopravvivenza del circuito è stata lunga con l'eparinizzazione regionale (circa 23 ore) rispetto a quella con eparina sistemica (17 ore circa) o senza anticoagulanti (15 ore). Le differenze furono significative.

Autore Roberto Pioppo

Studi importanti riportano la flessibilità e la sicurezza dell'emofiltrazione senza anticoagulanti in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. Molti dei pazienti avevano diversi gradi di coagulopatia. La vita del circuito è stata soddisfacente anche a dispetto dell'uso di eparina senza coagulopatia.

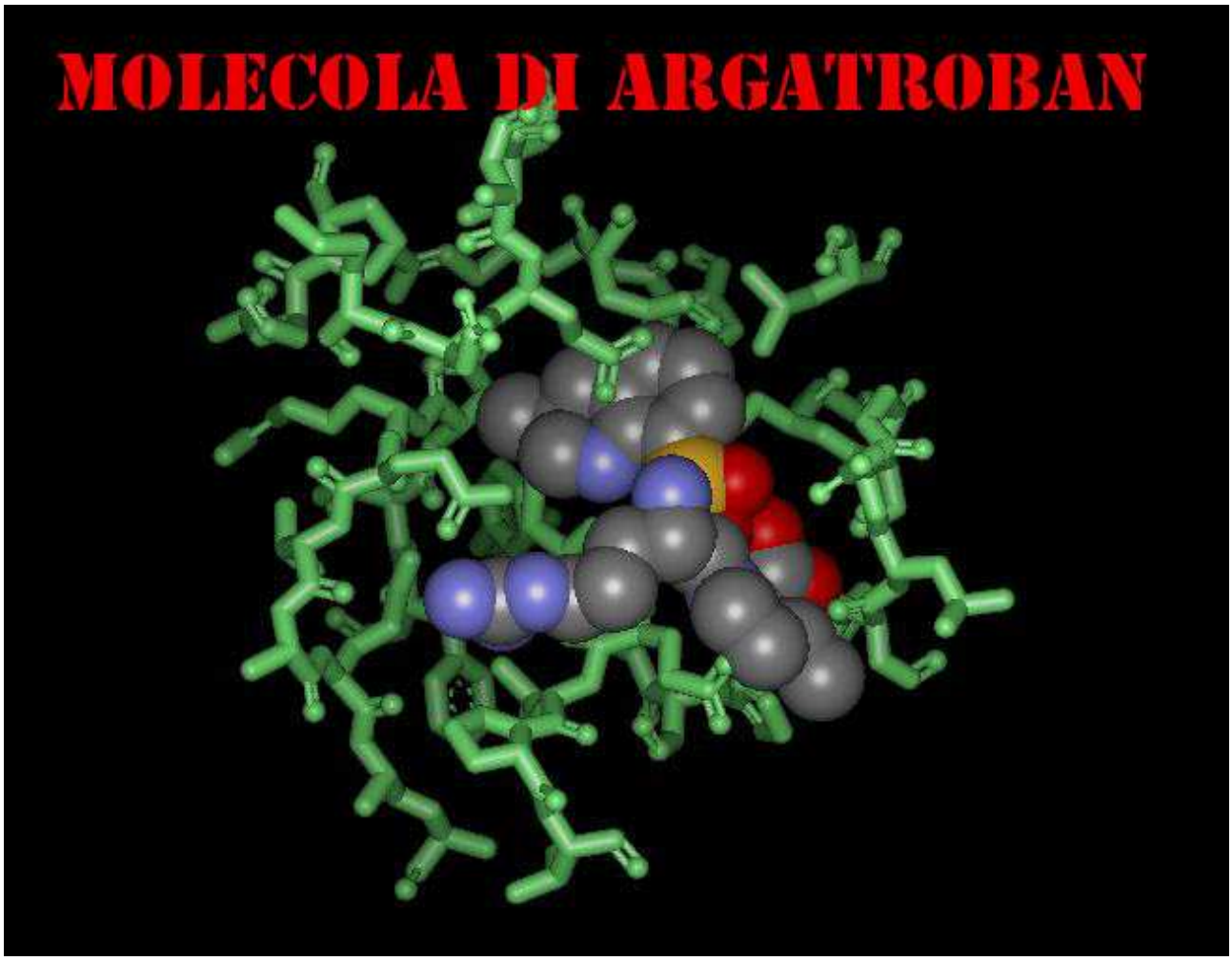
Trombocitopenia indotta da eparina (HIT) e trombosi HIT(T)

L'uso di eparina può indurre a trombicitopenia ed a uno stadio pre-coagulativo, complicata da trombosi artero venosa, HIT(T). Nei pazienti con sospetto HIT(T) tutti i tipi di eparina devono essere sospesi. In contraddizione, altri anticoagulanti devono essere somministrati per far fronte allo stato coagulopatico maligno eparino-indotto. Allo stesso tempo, i pazienti critici con HIT(T) hanno uno sproporzionale rischio di sanguinamento.

Le alternative sono due: LEPIRUDINA (irudina ricombinante) e DANAPAROIDI. La lepirudina è preferibile perché la reazione ai danaparoidi con gli anticorpi piastrine-anti eparina fattore 4 è stato rilevato nella misura del 5-10%.

L'emivita dei danaparodi può essere prolungato in pazienti con ARF e la monitorizzazione degli antiXa non è di facile impiego nella pratica quotidiana. La Lepirudina è un inibitore diretto della trombina, e può essere monitorata con l'APTT. Dato che l'eliminazione di tale farmaco è essenzialmente renale deve essere ridotta durante la CRRT. Nel futuro l'ARGATROBAN, un nuovo diretto inibitore della trombina, può essere utilizzato in alternativa.

Autore Roberto Pioppo



I pazienti con insufficienza epatica generalmente hanno coagulopatie severe, ma lo stato coagulativo può essere presente lo stesso, necessitando quindi di scoagulazione del circuito extracorporeo. Come scoagulazione è sconsigliato il citrato perché l'insufficienza epatica può indurre ad un'errata metabolizzazione. Sotto stretta sorveglianza può essere usato comunque, con una infusione discontinua per evitare l'accumulo. L'alternativa valida è l'astinenza, ovvero la "non-anticoagulazione", una bassa dose di UH o LMWH, o le prostaglandine. In pazienti con insufficienza epatica e renale, il numero di episodi emorragici è diminuito con la prostaciclina a 2-5 ng/kg/min che con l'eparina.
In pazienti con una coagulopatia non HIT o epatica, il citrato sembra la miglior scelta per la scoagulazione. Nel caso questo non fosse possibile, le possibili alternative sono rappresentate dai punti espressi in precedenza. La scoagulazione regionale con UFH in combinazione alla protamina può innescare la cascata coagulativa difficile poi da gestire a livello sistemico. Le prostaglandine possono essere una alternativa, se i costi non sono un fattore limitante.
Prostaciclina (PGI2) e prostaglandina-E1(PGE1)
L'uso dell'eparina nella CRRT può aumentare l'aggregazione piastrinica, causando un consumo delle piastrine ed inducendo trombocitopenia. L'aggiunta di PGI2 o PGE1 (5 ng/kg/min) alla UFH oppure basse dosi di enoxaparina aumenta la vita del circuito senza avere effetti emodinamici lesivi.

Autore Roberto Pioppo

In alcuni studi di pazienti critici con ARF si è evidenziato che l'aggiunta di PGI2 o PGE1 alla UFH nel circuito CVVH ha aumentato il sanguinamento in vitro locale, senza però agire a livello sistemico. E' stato rilevato come la PGI2 e la PGE1 inibiscono la reattività delle piastrine, misurata dal fattore piastrinico 4 e che la reversibilità della PGI2 inibisce l'espressione dei recettori del fibrinogeno sulle piastrine e la P-selettina durante il passaggio extracorporeo riducendo anche l'aggregazione Leucociti-Piastrine .
La prostaciclina non ha effetto sulle funzioni chiave della PMN (recettori CD11b). Una ipotensione improvvisa è velocemente reversibile , perché la emivita è di circa 2 minuti.
PGE1 è escreta dall'ultrafiltrazione e eliminata dal polmone.

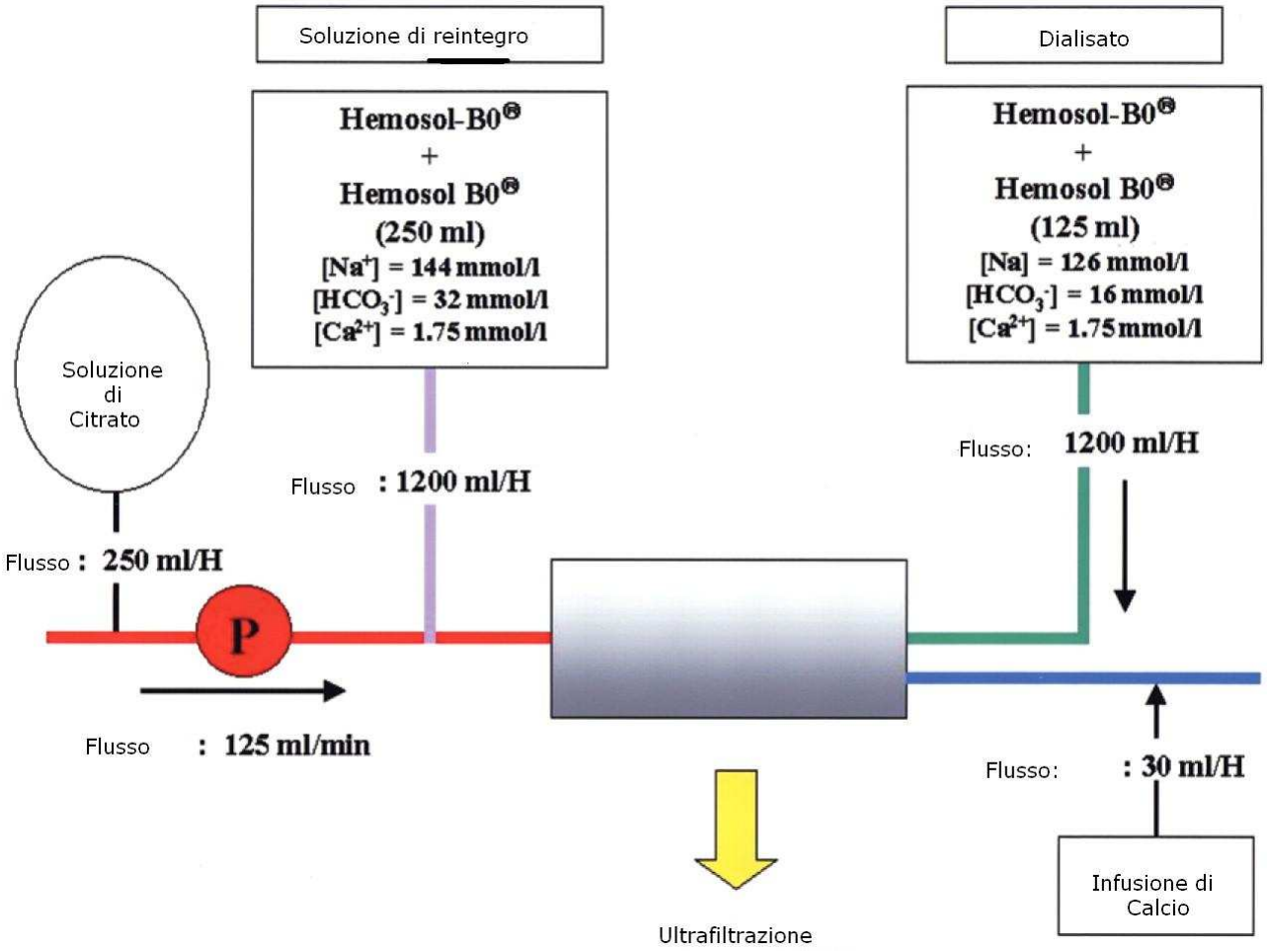
Autore Roberto Pioppo

Scoagulazione Regionale con Citrato durante CRRT

Il trattamento con Citrato trisodico provvede ad una effettiva coagulazione regionale durante i trattamenti CRRT .
L'uso di questi farmaci devono essere sempre rapportati alla loro effettiva efficacia, al minor numero di effetti collaterali, e, non ultimo al loro costo.
Sottopongo ora uno studio effettuato dal Dipartimento di Nefrologia dell'ospedale di Tolosa sull'uso del ACDA-a541.
Questa soluzione contiene 112.9 mmol/l di citrato disodico (3.22%) ad una infusione media di 260 (190-280) ml/h prefiltro,utilizzando un emofiltro AN69, aggiustando il flusso per mantenere il Calcio ionizzato post-filtro (iCa2+) tra 0.25 e 0.4 mmol/l.
Il livello plasmatici di iCa2+ è stato mantenuto maggiore di 1.1 mmol/l per infusione di calcio cloridrato ad un flusso medio di 1.70 (1.36 – 2.27) mmol/l.
Il dialisato è stato facilmente modificato in base all'equilibrio acido-base.
Il liquido di sostituzione è stato mantenuto a 1200 ml-h . Ogni sessione è stata monitorata per 48 ore ed i parametri vitali presi ogni 6 ore.
Il risultato è stato che l'emofiltro è sopravvissuto per circa 39-+11 h (media di 41.5 ore, range 13-48 h) Si è osservato clotting nella misura del 18%. Non ci sono state modificazioni dei parametri emocoagulativi serici.
La soluzione di citrato ed il liquido di sostituzione sono derivati da soluzioni normalmente in commercio. La soluzione di replacement conteneva calcio. Il costo extra della tecnica è stata di circa 25 Euro al giorno comparata alla coagulazione con eparina.
In conclusione il trattamento regionale si è dimostrato molto efficace, ma dato l'elevato costo del trattamento deve essere riservato solo ai pazienti con effettivo alto rischio di sanguinamento.
Le CRRT sono usate solitamente per il trattamento delle insufficienze renali acute in pazienti critici con instabilità emodinamica, e nei casi in cui, il trattamento dialitico tradizionale sia impossibile da attuare.
Un grosso svantaggio della CRRT è l'obbligo della eparinizzazione generalizzata atta a prevenire il clotting del filtro con sospensione del trattamento. L'eparina è il farmaco più usato per questo compito ma è associato a sanguinamento con una percentuale che varia dal 3 al 40%. D'altronde l'eparina non provvede ad una coagulazione ideale in pazienti che hanno il sistema coagulativo intrinseco attivato, deficit di Antitrombina III o coagulazione intravasale disseminata (CID). Occasionalmente si è anche evidenziato una trombocitopenia eparina-indotta (1-3%), che preclude l'uso di eparina in questi casi. Sono stati utilizzati svariati sistemi comparati come l'eparinizzazione distrettuale, eparine a basso peso molecolare, flusso salini, prostacicline, l'inibitore serico della callicreina (nafamostat, che agisce sulla conversione della callicreina, fatt. VIII della cascata coagulativa), irudina e la coagulazione con citrato.
Il citrato esercita la coagulazione attraverso la chelazione del calcio nel circuito extracorporeo. Una porzione maggiore del calcio-citrato è filtrata. La frazione non utilizzata è diluita dal volume sanguigno totale ed è rapidamente metabolizzata dal bicarbonato dalla via tricarboxilica del fegato e degli altri tessuti, inclusi i reni ed i muscoli scheletrici. La rapida metabolizzazione del citrato a bicarbonato rilascia calcio ma, nel contempo non interferisce con il sistema coagulativo generale. I pazienti con insufficienza epatica severa e

acidosi lattica possono avere delle difficoltà nel metabolizzare il citrato, con il risultato di un accumulo e della conseguente tossicità. L'infusione di citrato trisodico ipertonico può portare ad ipernatremia e/o alcalosi a meno che non si usi un liquido di sostituzione altamente personalizzato.
Un bilancio di sodio e bicarbonato può essere mantenuto con una soluzione ipotonica calcica che è libera da bicarbonato. Sfortunatamente questo tipo di replacement non è disponibile in tutti gli stati europei (ad esempio in Francia).
Lo studio francese sottoposto è partito nel marzo 2001, i primi 17 pazienti richiedevano CVVHDF che sono stati ricoverati presso il dipartimento di Nefrologia e nell'Unita di terapia Intensiva dell'Ospedale Universitario di Tolosa dove sono stati trattati con il metodo descritto atto a stabilire un nuovo protocollo sulla scoagulazione regionale con citrato. Sono stati esclusi pazienti con severa insufficienza epatica (tempo di protrombina <30% ed il fattore V <20%), perché il citrato è metabolizzato dal fegato. Sono state registrate 22 sessioni, ed ogni sessioni aveva una durata di 48 ore.
Sorvolerei sull'uso della macchina dializzatrice, in quanto il funzionamento può essere sovrapponibile,ad altre simili in commercio. Comunque per completezza di argomentazione , mi sembra giusto citare che la macchina era una COBE PRISMA CFM (Hospal, France) con un filtro di acrylonite AN 69 pre-diluito (superficie effettiva di membrana 0.6 m2). Catetere coassiale a doppio lume da 12 French, inserito esclusivamente nella vena femorale per prevenire intossicazione cardiaco da acido citrico, non superando mai il livello di sierotossicità . Il flusso ematico di scambio iniziale era di 125 ml/min.
Come acido citrico si è usato l'A.C.D-A541® (Braun, France), già pronto all'uso, 1000 ml di soluzione che contiene 126.6 mmol/l di glucosio, 224.4 mmol/l sodio, 114.2 mmol/l di idrogenioni e 112.9 mmol/l di citrato (3.22%), che è stata infusa prefiltro, con una pompa indipendente ad un flusso iniziale di 250 ml/h. Il calcio ionizzato post-filtro (iCa2+) è stato misurato per valutare l'adeguadetezza della scoagulazione. La velocità di infusione del citrato è stata aumentata di 10 ml/h per mantenere l'iCa2+ tra 0.25 e 0.4 mmol/l. La perdita di calcio attraverso la membrana del dializzatore è stata compensata dall'infusione di calcio cloridrico. Un'aliquota di 1.83 calcio cloridrico (45.6 mmol/l) in un litro di soluzione isotonica di glucosio è stata inizialmente impostata ad una velocità di 30 ml/h (1.37 mmol/h) L'infusione di calcio è stata incrementata di 10 ml/h mantenendo l'iCa2+ plasmatici > 1.1 mmol/l.
L'emofiltro è stato preventivamente eparinizzato con un priming di 10.000 UI in 2000 ml di soluzione fisiologica.
La soluzione di replacement era composta da 4750 ml di Hemosol B0 (Hospal, France) combinata con 250 ml di Hemosol B0 5.88% HCO3Na (Hospal, Na 144 mmol/l, Bicarbonato 35 mmol/l, Ca 1.75 mmol/l, Mg 0.5 mmol/l, lattato 3 mmol/l), mandata ad una velocità di compensazione di 1200 ml/h.
Nella sacca del dialisato la composizione è stata adattata allo stato acido-base del paziente. Nel caso di acidosi metabolica (pH<7.2) il dialisato è stato creato da una miscela di HemosolB0 da 4750 cc ed una soluzione di 250 cc di Hemosol B0 5.88% HCO3Na. In assenza di acidosi, solo 125 cc di Hemosol B0 5.88% HCO2Na è stata addizionata. In questo caso la composizione del dialisato è stata modificata per contenere 126 mmol/l di sodio, 17 mmol/l di bicarbonato, 1.75 mmol/l di calcio, 0.5 mmol/l di Magnesio e 3 mmol/l di

Lattato. In caso di ipernatremia > 145 mmol/l o alcalosi metabolica (pH > 7.5 o/e HCO3>40 mmol/l), l'Hemosol B0 5.88% HCO3Na non è stato addizionato all'altra soluzione.
Il dialisato è stato mantenuto a 1200 ml/h. L'ultrafiltrazione netta è stata aggiustata in base alle condizioni del paziente adattando l'input dei fluidi totali.



Per ogni paziente, sono stati registrati i fattori demografici, la diagnosi medica, la presenza o l'assenza di insufficienza renale ed il punteggio SAPS II, con la misurazione della gravità della patologia al momento del ricovero. E' stato incluso anche il flusso di clotting del filtro, episodi emorragici (emorragia acuta che necessita di trasfusioni o con una caduta di emoglobina > di 2 g/die), la misurazione dell'APTT, e la conta piastrinica. E' stato rilevato il tasso di tossicità del Citrato nel sangue, nel bicarbonato serico, il pH del siero, l'iCa2+ serico e post filtro. Gli elettroliti , l'emogasanalisi,i livelli post filtro di iCa2+, conteggio piastrinico e APTT sono stati misurati come dato basale , a 2 ore ed a 12 ore, e successivamente ogni 12 ore. L'azotemia e la creatinina sono stati misurati dopo ogni sessione per valutare l'efficacia del trattamento extracorporeo.

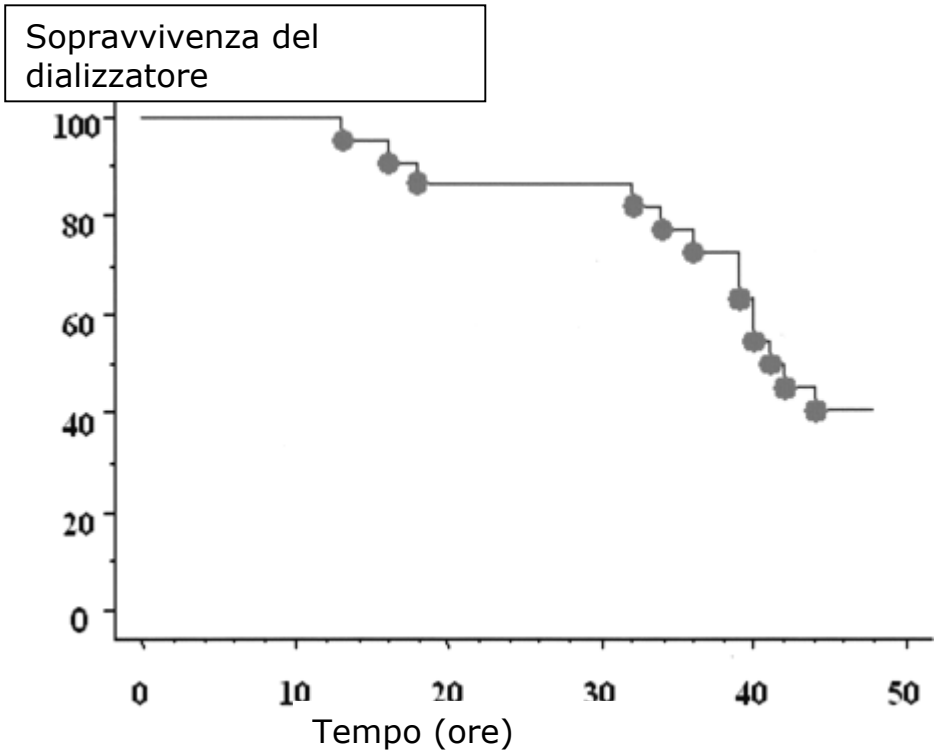
Nello studio sono stati compresi 12 maschi e 5 femmine. La loro età media era di circa 54 anni (range 24-77 anni)

Tutti i pazienti presentavano scompenso circolatorio adattato con vasopressori e ventilazione meccanica. 12 di questi pazienti (70%) presentava ARF. Tre avevano un elevato rischio di sanguinamento (pz. 6,14 e 16), Cinque pazienti sono morti durante l'ospedalizzazione. Questi decessi erano legati alle complicanze respiratorie (ARDS) , sirs incontrollabile e shock cardiaco.

Paziente	Diagnosi	Età	sesso	SAPS-II[a]	ARF	exitus
1	sirs	62	M	84	No	No
2	Endocardite	51	M	69	si	No
3	sirs	42	M	78	si	No
4	ARF/politraumatismo	52	M	84	si	No
5	sirs	44	F	54	si	No
6	ARDS	69	F	74	si	si
7	Pancreatite	64	M	69	si	No
8	Ascesso polmonare	61	M	75	si	No
9	Peritonite	49	M	38	No	No
10	sirs	71	M	78	si	si
11	sirs	72	F	84	si	si
12	ARF/sirs	77	M	84	si	si
13	ARDS/	33	F	47	No	No
14	ARDS/shock emorragico	46	M	77	si	No
15	Shock post IMA	70	M	67	si	si
16	ARDS	24	M	57	si	No
17	ARDS/polmonite	54	F	67	si	No

Durante lo studio sono state registrate 22 sessioni. Il clotting del filtro è stato registrato solo in 4 sessioni (18%) alla 13° ,18°, 40° e 41° ora. In una di queste quattro sessioni il paziente presentava disfunzione del catetere con una pressione venosa iniziale alta. In nove pazienti (41%), la CRRT è stata stoppata volontariamente non da problemi di clotting, ma da problemi come,

disfunzione del catetere, procedure diagnostiche, morte. La sopravvivenza media del filtro è stata di 39 ore ± 11 ore (media di 41.5 h). La vita del dializzatore è stata al 77% a 36 ore e 41 % a 48 h. L'infusione media di citrato atta ad ottenere una dose di iCa2+ post-filtro < 0.4 mmol/l è stata di 260 ml/h (range 190-280 ml/h) or 29.37 mmol/l(range 21.46-31.63 mmol/l)



Curva di Kaplan–Meier.

C'è stato un significativo decrescimento nell'azotemia e nella creatinina durante ogni sessione.
L'infusione media di calcio cloridrico necessaria a mantenere un livello plasmatici di iCa2+ >1.1 mmol/l è stata di 37.5 ml/h oppure 1.70 mmol/l di calcio elementare.
Non c'è stata differenza nel livello di calcio serico ionizzato durante le sessioni e i pazienti non presentavano problemi a livello muscolare o cardiaco relazionabili all'ipocalcemia (il più basso valore di iCa2+ è stato di 0.73 mmol/l). Come il calcio, il sodio medio durante la seduta di CVVHDF non è cambiato. Comunque un paziente ha sviluppato ipernatremia, due un aumentato pH sanguigno e due altri un aumento dei bicarbonato. In questi pazienti la composizione del dialisato è stata modificata nel modo seguente: Dal dialisato iniziale composto da 4750 ml di Hemosol B0 combinato con 250 ml di Hemosol B0 5.88% HCO3Na, è stato rimpiazzato da un dialisato di solo Hemosol B0.

	Basale	2 h dopo starting CRRT	12 h dopo starting CRRT	24 h dopo starting CRRT	36 h dopo starting CRRT	48 h dopo starting CRRT
Calcio Ionizzato Mmol/l	1.05 (0.75–1.33)	1.06 (0.73–1.34)	1.12 (0.9–1.33)	1.14 (0.92–1.38)	1.17 (0.86–1.41)	1.11 (0.96–1.31)
Sodio (mmol/l)	134.5 (116–149)	135 (124–148)	136 (122–145)	135 (119–143)	134 (120–140)	136 (115–138)
pH	7.42 (6.88–7.58)	7.39 (7.03–7.51)	7.39 (6.93–7.5)	7.42 (7.2–7.52)	7.42 (7.25–7.49)	7.43 (7.28–7.5)
Livello bicarbonati (mmol/l)	26.1 (12–32.5)	24.6 (13.7–37.8)	25.6 (16.4–32)	28 (16.4–32)	27.8 (19.4–31.8)	27.3 (16.2–32.6)

Nessuno dei pazienti ha mostrato sanguinamento, eccetto 1 (paziente 16) che era stato ricoverato per una frattura di femore e conseguente shock emorragico. Il sanguinamento è iniziato prima della CRRT ed è proseguito durante e dopo. Non c'è stata modificazione essenziale nella conta piastrinica dall'inizio (155x10(9)/l) alla fine della sessione (156.5x10(9)/l) . L'attività media della tromboplastina parziale è stata simile all'inizio ed alla fine della terapia (da 1.23 a 1.17).

Quando la tecnica della CVVHDF è stata usata nell'Ospedale interessato da questa ricerca, la soluzione usata è stata l'Hemosol ed l'emofiltro è stato l'AN69. L'uso di Epatina come anticoagulante costava circa 0.39 €/giorno. 11 sacche di A.C.D-A 541 costava 2.92€. La quantità media utilizzata è stata di circa 6.250 lt. Di conseguenza, il costo giornaliero di A.C.D.-A541 è stato di circa 20€. Il glucosio ed il calcio costava circa 5€/die. Alla fine il costo della coagulazione con citrato supera quello con eparina di circa 25€ al giorno. Se alla sacca di Hemosol non doveva essere aggiunto niente, di conseguenza nemmeno il costo subiva variazioni. Una singola sacca è abbastanza cara e si aggira intorno ai 12.2 €.

Nella pratica corrente, la CRRT è frequentemente usato per il trattamento della ARF in pazienti critici. Questa tecnica richiede la coagulazione regionale nell'idea di prevenire il clotting del filtro. In questo studio, è stata valutata l'efficacia, la sicurezza, la flessibilità ed il costo della coagulazione regionale con citrato usando confezioni presenti in commercio.

Parecchi metodi sono stai utilizzati pre prevenire il clotting del filtro durante le sessioni di CRRT. Quando la coagulazione sistemica con eparina convenzionale

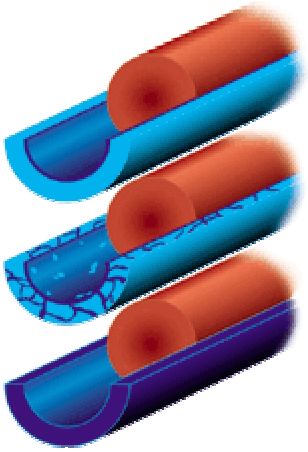
o frazionata era controindicata, come un grosso rischio di emorragie,trombocitopenia indotta, od altre rare patologie inclusa la dissezione aortica, altre misure sono necessariamente da utilizzare. Benché la CRRT possa essere fatta senza anticoagulanti, l'unica alternativa è rappresentata dalla massima prediluizione con soluzione saline ed alti flussi (come ad esempio in una HVVHF, in cui nessun o poco anticoagulante è utilizzato). L'eparinizzazione regionale è complicata a causa della difficoltà del determinare la giusta quantità di potramina necessaria a rendere inattiva l'eparina post filtro. La prostaciclina endovenosa è stata usata con successo in pazienti con ARF e insufficienza epatica . Questa molecola inibisce l'aggregazione piastrinica senza modificare i parametri emocoagulativi. Comunque anche questa tecnica da vasodilatazione accompagnata da ipotensione e costi elevati. Recenti studi hanno dimostrato l'efficienza della coagulazione con citrato.
In questo studio, è stato valutato un medito di coagulazione con citrato che utilizza esclusivamente preparati che si trovano in commercio. E' ovviamente difficile da comparare questi risultati con altri che utilizzano metodi diversi, includendo la CAVHD,la CVVHF. Ciononostante, una comparazione della sopravvivenza del dializzatore dopo 48 ore è del 70% negli studi di Kutsogiannis ed altri, e di Hofmann ed altri., 61% in uno studio di Tolwani ed altri, e del 15% in quello di Gabutti ed altri. Comparato col 48% di questo lavoro.
Il tempo di sopravvivenza in questo studio appare relativamente basso, ma anche perché è stato volontariamente stoppato a 48 ore, per permettere il cambio dell'emofiltro. In contrasto, il tempo di sopravvivenza è stato più lungo in quei pazienti in cui l'uso di eparina tradizionale era sconsigliato, od era necessariamente sottodosato .
L'incidenza del clotting del filtro in questo studio è stato basso (18%) che in altri riporti (Palsson ed altri- 25%; Kutsogiannis ed al. 38%);Mehta ed al. 49%). La media dell'infusione di citrato è stata modicamente alta rispetto ad altri studi , e questo potrebbe spiegarsi con l'uso di calcio nelle soluzioni di replacement, che non sono state usate altrove. Questo suggerisce che un replacement libero da calcio non è necessario per ottenere una bassa incidenza di clotting.

	Numero Di Sessioni	Tipo di CRRT	flusso (ml/min)	Infusione Di citrato (mmol/h)	Infusione Di Calcio Element. (mmol/h)	Incidenza Di clotting	Soprav Vivenza Del filtro
Palsson *et al.* [17]	17	CVVHF	180	18.6	2.8	24.7%	N/A
Kutsogiannis *et al.* [18]	9	CVVHDF	125	25	3.1	38%	70%
Tolwani *et al.* [19]	23	CVVHD	125–150	17.5	2.79	N/A	61%
Hoffman *et al.* [20]	58	CVVHF	125	23.1	N/A[a]	N/A	70%
Gabutti *et al.* [21]	12	CVVHDF	150	23	3.31	N/A	15%
Current study	22	CVVHDF	125	28.3	1.82	18%	41%[b]

L'incidenza di sanguinamenti durante la CRRT combinata con tutti i metodi di coagulazione, variava da un range del 10% ad uno del 50% e la mortalita' causata da emorragia è stata del 15%. Con l'uso del citrato la mortalita' variava tra 0% e 25%, ed un solo caso è stato riportato come emorragico prima, durante e dopo il trattamento.
L'infusione di citrato può esporre il paziente a complicazioni metaboliche, come ipernatremia, alcalosi e ipocalcemia. Metha ed al., riporta un alto tasso di alcalosi metabolica (4%) quando utilizzava soluzioni di citrato ipertoniche. Due metodi sono stati proposti per prevenire queste complicanze. La prima consiste nell'uso di una soluzione di replacement contenente una soluzione di citrato ipotonica. Nell'ordine di mantenere un adeguato flusso di citrato, la velocità dell'ultrafiltrazione non può essere modificata senza che sia stata modificata anche la concentrazione del citrato.
Il secondo metodo consiste in una modificazione del sodio e del bicarbonato nel dialisato . Pre prevenire l'iponatremia e l'alcalosi metabolica, è stato infusa un preparato di sodio citrato a parte prefiltro, che è usata solitamente per la plasmaferesi.

L'A.C.D-A541. è stata usata per diversi anni da Flannigan ed al. Pre la coagulazione regionale durante la dialisi. Le complicanze emorragiche erano più frequenti in pazienti che avevano una bassa dose di eparina piuttosto che quelli trattati con citrato. Le soluzioni di dialisato commerciali erano stato facilmente adattate ai bisogni acido-base dei pazienti. In questo studio, solo un paziente presentava una modesta iponatremia e altri due presentavano bicarbonato >35 mmol/l. In entrambi i casi è stato facilmente modificata la composizione del dialisato. Una ipocalcemia asintomatica in tre casi era presente. Il calcio ionizzato sanguigno è stato normalizzato con l'infusione di calcio elementare ad una velocità di 1.82±0.36 mmol/l. La necessità di infondere basse quantità di calcio è data probabilmente dal fatto che nella soluzione di replacement era già presente calcio.
La coagulazione regionale con citrato non è una metodica usata su larga scala perché è complessa e abbastanza costosa.
In conclusione, è stato testato semplicemente la coagulazione regionale con citrato in CVVHDF che usa citrato ipotonico presente in commercio. Questa tecnica è pratica, e può essere usata tranquillamente in pazienti critici, in particolare coloro che soffrono di problemi emorragici seri.

L'AN69® E I MECCANISMI DEPURATIVI



Convezione
La convezione è regolata da due caratteristiche della membrana, legate anche alla sua porosità:
• permeabilità idraulica, valutata col coefficiente di ultrafiltrazione Kuf

(misurato in ml/h • mmHg);
• permeabilità a determinati soluti (trasmittanza), valutata col coefficiente di sieving (S).
Di norma, in corso di dialisi, le proteine tendono a formare uno strato di delimitazione (boundary layer) che tende ad ispessirsi con il progressivo aumento della pressione trasmembrana (TMP), fino a formare una struttura geliforme definita "protein cake". Questo meccanismo causa una riduzione del coefficiente di sieving, direttamente proporzionale alla grandezza della molecola considerata.
L'AN69® presenta, in vivo, un coefficiente di sieving tale da consentire la depurazione convettiva di molte molecole senza significative perdite proteiche. Le prestazioni costanti di questa membrana sono dovute al minore adsorbimento di proteine, ed alla mancata adesione di macromolecole (es. leucociti).
Inoltre, i depositi proteici su AN69® hanno un carattere di reversibilità, e la sua porosità (pori fino a 55 Angstrom di diametro) è tale da permettere un'ottima depurazione di tipo convettivo. Il suo utilizzo è quindi particolarmente efficace in metodiche miste diffusivo-convettive, quali l'AFB.
Storicamente si è sempre ritenuto che una membrana ad elevato coefficiente di ultrafiltrazione fosse più adatta all'esecuzione di metodiche dialitiche miste diffusivo-convettive mentre, una membrana a basso Kuf era considerata più idonea all'emodialisi convenzionale. Inizialmente, il motivo era dovuto all'uso di macchine per dialisi senza controllo dell'ultrafiltrazione, con conseguente rischio di eccessivo calo ponderale del paziente.
In seguito all'adozione di macchine a controllo automatico dell'ultrafiltrazione, che permettevano di agire anche sulla pressione nel comparto dialisato, il rischio potenziale era quello della back-filtration, il retropassaggio di dialisato, potenzialmente contaminato, verso il comparto sangue. Attualmente, grazie alla ricerca e alla continua evoluzione delle macchine per dialisi si riesce ad ottenere un bagno di dialisi sempre più puro (v. scheda back-filtration), diminuendo fortemente il rischio di reazioni immunologiche legate alla back-filtration.

Diffusione
È il processo depurativo legato al gradiente di concentrazione transmembrana ed alla resistenza che comprende la resistenza di membrana. La formula che regola tale processo deriva dalla legge di Fick ed esprime il coefficiente di trasferimento di massa Ko. Il reciproco di Ko è definibile come coefficiente di resistenza al trasferimento di massa Ro. Avremo pertanto:

Ro = 1 / Ko = Rb + Rd + Rm

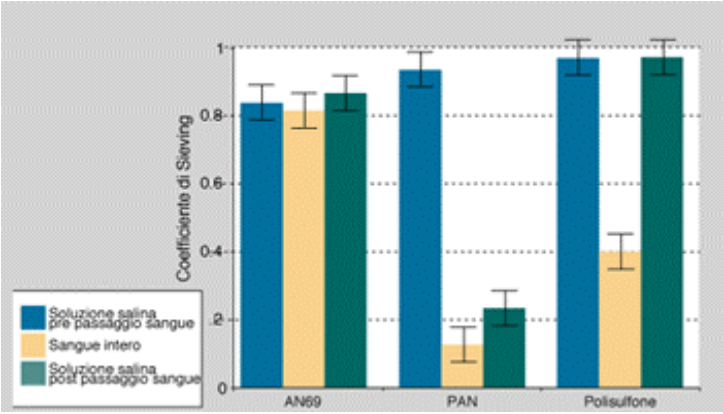
dove:
Ro coefficiente di resistenza al trasferimento di massa

Rb resistenza del compartimento sangue

Rd resistenza del compartimento dialisato

Rm resistenza di membrana

Quest' ultima è legata alla struttura e alla natura elettrochimica della membrana, al suo spessore, alla sua porosità. L'AN69® presenta un'ottima diffusività grazie alle seguenti caratteristiche:
• idrofilia, legata ai gruppi di metallilsulfonato presenti sulla sua superficie;
• porosità, dovuta alla presenza diffusa di pori con diametro variabile fra 25 e 55 Angstrom (media 29 Angstrom);
• simmetricità.
Tali proprietà permettono una costanza di prestazione nella diffusione delle molecole a basso peso molecolare, fra cui il bicarbonato



Anche l'adsorbimento è legato alle caratteristiche fisico-chimiche ed elettriche proprie di una membrana per dialisi, fra cui la polarità e la sua struttura. A seconda delle membrane e delle sostanze considerate, si avrà un diverso tipo di adsorbimento: adsorbimento di superficie di membrana, quando le molecole hanno una grandezza tale da potersi legare soltanto alla superficie della membrana; adsorbimento (su tutta la membrana) da parte della matrice, quando la molecola considerata può permearla.
A differenza delle membrane microporose, caratterizzate da una rete di pori all'interno di una struttura polimerica di bassa o nessuna permeabilità, la struttura idrogel e la capacità ionica dell'AN69® fanno sì che tutte le catene polimeriche siano accessibili. Si verifica quindi un notevole incremento delle capacità adsorbitive, poiché tutto lo spessore della membrana (non solo la sua superficie) è interessato da questo processo. Anche l'adsorbimento rappresenta un fattore di rilievo nell'ambito della biocompatibilità dell'AN69®, in quanto responsabile della sua biocompatibilità

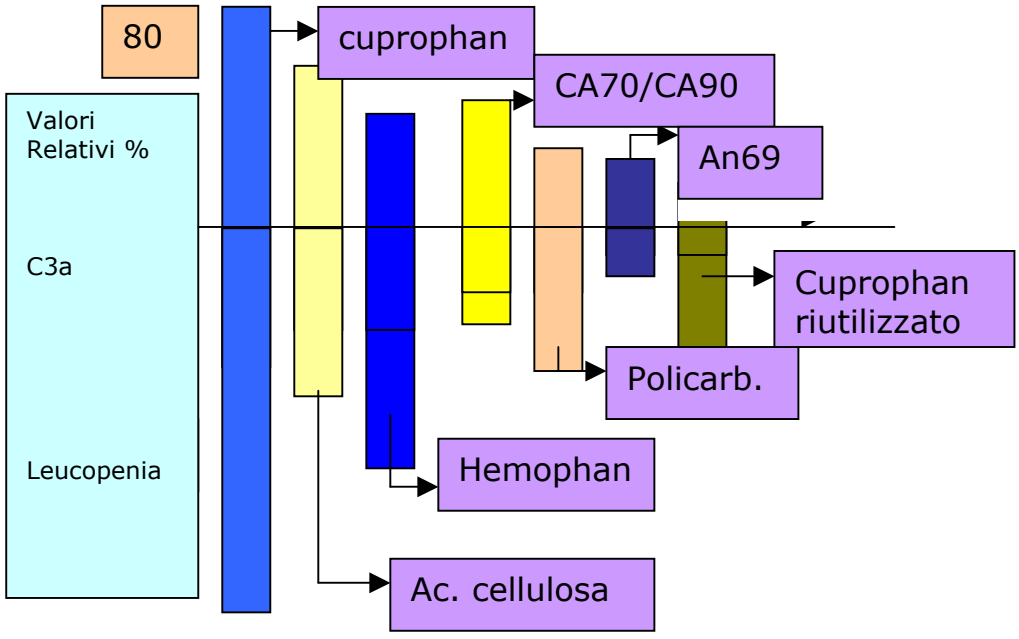
La biocompatibilità attiva

La biocompatibilità della membrana assume un'importanza rilevante nell'ambito della dialisi. Occorre precisare che, in realtà, la definizione di "membrana biocompatibile" non è del tutto corretta in quanto si dovrebbe parlare di membrane a bassa bioincompatibilità, in grado di stimolare solo minimamente il sistema immunitario del paziente dializzato. A questa funzione

è necessario aggiungere il concetto di biocompatibilità attiva, cioè la possibilità, da parte di una membrana, di adsorbire sostanze sia immunogene sia potenzialmente tossiche per l'organismo (v. scheda). Grazie alle sue caratteristiche chimico-fisiche, fra cui la presenza di cariche elettriche negative, l'AN69® è in grado di adsorbire sostanze quali la b2-microglobulina, il PTH e gli AGEs, contribuendo, insieme alle altre caratteristiche dell'AFB, a ridurre i rischi clinici correlati al loro aumento. Inoltre, l'adsorbimento di citochine e dei fattori attivati del complemento permette una ridotta risposta immunitaria. La biocompatibilità attiva dell'AN69®, in AFB, offre un contributo rilevante per il raggiungimento del benessere del paziente.

L'attivazione del sistema immunitario

Di norma, il contatto fra il sangue e un corpo estraneo può provocare fisiologicamente l'attivazione del sistema immunitario del paziente, in particolare del complemento, dei leucociti, delle piastrine e dei fattori della coagulazione. L'attivazione di fattori immunitari può causare sia la comparsa di reazioni acute, che



potrebbero sfociare in una crisi anafilattoide, sia un progressivo danno organico derivante dalla permanenza e dalla reiterazione dello stimolo flogistico. In dialisi, il contatto avviene con il circuito extracorporeo; poiché la sua superficie è rappresentata per oltre l'80% dalla membrana dializzante, questa dovrebbe presentare il maggior grado di biocompatibilità. Una volta attivate, le cellule leucocitarie rilasciano enzimi (es. elastasi) e

citochine, proteine che mediano e talvolta amplificano la reazione immunologica. Inoltre, possono rilasciare sulla loro superficie sia recettori per citochine o immunoglobuline, sia le molecole di adesione. Come vedremo più ampiamente nel capitolo IV dedicato alla biocompatibilità, queste molecole permettono alle cellule di interagire tra loro o di aderire alle pareti vasali.
Fra i principali parametri che definiscono la biocompatibilità di una membrana per dialisi vi sono l'attivazione del complemento e la leucopenia indotta.
In corso di emodialisi, il complemento è attivato tramite la via alternativa in cui, non essendo necessaria la mediazione del complesso antigene-anticorpo, viene direttamente attivata la frazione C3 del complemento. Anche in questa via, la catena di attivazione termina con il complesso C5b-C9, definito Membrane Attack Complex (MAC), il complesso di lisi delle membrane cellulari.
La leucopenia indotta è invece legata all'attivazione e ad un successivo sequestro dei leucociti, a livello del circolo polmonare.
Entrambi i parametri sono stati valutati in uno studio pubblicato da Henderson e Chenoweth nel 1987, che confrontava otto diversi tipi di emodializzatori per valutarne la biocompatibilità (v. fig. 3.8). I risultati hanno evidenziato come l'AN69® HF presentasse la minore induzione di leucopenia ed il minor rilascio di C3a rispetto alle altre membrane considerate.
Accanto a questi parametri, sono state valutate le variazioni indotte dalla membrana sul sistema della coagulazione, nonché il rilascio di sostanze quali elastasi, citochine e R.O.S. (Reactives Oxigen Species).
L'elevata biocompatibilità dell'AN69® è stata dimostrata anche in riferimento ad esse: uno studio in vitro (Herbelin et al., 1992) ha evidenziato come, utilizzando sia sangue in toto sia la sola frazione plasmatica, l'AN69® non induca un innalzamento dei valori delle citochine IL1, IL6, TNFa, la cui sintesi è mediata dal complemento.
Numerosi studi hanno dimostrato l'influenza della membrana sullo stato clinico del paziente, a parità di metodica dialitica. Lo studio multicentrico di Levin et al., eseguito nell'ambito dell'International Cooperative Biocompatibility Study, ha evidenziato gli effetti clinici (segni e sintomi), soggettivi ed oggettivi, legati al tipo di membrana utilizzata. Dal confronto fra sette tipi di dializzatori diversi, fra cui l'AN69® a fibre cave, si è rilevato che l'AN69® è una fra le migliori membrane per dialisi, in termini sia di biocompatibilità sia di tolleranza clinica.
Un rilevante contributo è dato dalla formazione, in corso di dialisi, di uno strato di delimitazione proteico (boundary layer) sulla membrana stessa. Questo ne diminuisce la reattività poiché permette il contatto del sangue con materiale autologo.
L'impiego dell'AN69® in una metodica quale l'AFB esalta la biocompatibilità della terapia dialitica, contribuendo al benessere clinico del paziente.

AN69®, AFB e paratormone (PTH)

Ripercorrendo i meccanismi depurativi (v.scheda), abbiamo visto l'importanza del processo di adsorbimento sia nell'ambito della depurazione del paziente dializzato, sia in quello della biocompatibilità della membrana. Fra le varie sostanze interessate, sono rilevanti le variazioni subite dal paratormone (PTH), in corso di dialisi eseguita con AN69®.
Il PTH, prodotto dalle ghiandole paratiroidee, ha il compito di regolare il

metabolismo calcio-fosforo, insieme alla vitamina D attivata (calcitriolo). In particolare, questo ormone aumenta il riassorbimento di calcio a livello del tubulo renale, incrementando parallelamente l'eliminazione di fosforo. Inoltre, è in grado di mobilizzare i depositi di fosfato di calcio, che rappresentano la maggior parte del calcio presente nell'organismo, nonché di stimolare indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio, mediante l'attivazione, a livello renale, della vitamina D. La sua secrezione è regolata essenzialmente da due fattori:

- concentrazione ematica di calcio ione (Ca++);
- concentrazione ematica di vitamina D attivata (calcitriolo).

Un'elevata concentrazione di calcio o di calcitriolo inibisce la secrezione di PTH che, viceversa, è stimolata in condizioni opposte.

Il PTH nativo (84 AA) si fissa a livello epatico e renale dove viene scisso nei frammenti NH2 terminale (NH2-PTH, primi 34 residui amminoacidici) e COOH terminale (COOH-PTH). Il frammento NH2-PTH si fissa a livello del tessuto osseo e del tubulo renale, dove svolge gli effetti fisiologici propri del PTH, mentre il frammento COOH-PTH viene eliminato tramite filtrazione a livello del glomerulo e, successivamente, tramite degradazione a livello del tubulo.

Nei pazienti in insufficienza renale cronica, l'alterata funzione renale fa sì che il fosforo non possa essere correttamente eliminato a livello tubulare e pertanto tenda ad accumularsi all'interno dell'organismo. Questo provoca un abbassamento dei livelli ematici di calcio, allo scopo di mantenere entro valori normali il prodotto calcio-fosforo. Inoltre, la vitamina D non può essere attivata nel paziente in insufficienza renale cronica avanzata, quindi funzionalmente anefrico. Le ghiandole paratiroidee recepiscono questa anomalia incrementando la produzione di paratormone; tale incremento può portare ad una patologia definita iperparatiroidismo secondario o, addirittura, all'iperparatiroidismo terziario se la situazione non fosse più controllabile dalla terapia medica. A questo si aggiunga che, proprio a causa dell'insufficienza renale, l'eliminazione del COOH-PTH è ridotta.

Fra le patologie associate che possono comparire c'è l'osteite fibrosa, le cui conseguenze possono provocare una progressiva demineralizzazione dell'osso, con conseguente rischio di fratture patologiche Altre patologie legate all'elevata concentrazione ematica di PTH sono la miopatia distale dei pazienti dializzati e le calcificazioni metastatiche. Per contrastare l'aumentata secrezione di PTH i pazienti affetti da insufficienza renale cronica sono frequentemente sottoposti a terapie di calcio, vitamina D o farmaci chelanti del fosforo. Nel corso della terapia dialitica il calcio viene somministrato al paziente per via diffusiva dal dialisato; qualora al termine della dialisi si verificasse un bilancio di massa del calcio negativo, si avrebbe uno stimolo alla secrezione del PTH.

Alcuni studi hanno dimostrato l'importanza della membrana nel determinare i livelli ematici di PTH, a termine dialisi. In particolare, (Bellazzi et al., 1994) si è visto che, anche in dialisi effettuate con bilancio di massa del calcio negativo e con membrana AN69®, si assisteva ad un decremento della concentrazione ematica di PTH, legato alle capacità adsorbitive proprie della membrana. È questo un fenomeno estremamente importante, considerati gli effetti patologici di cui è responsabile l'iperparatiroidismo (v. abstract).

Altri studi (De Francisco et al., 1994) hanno evidenziato come nei pazienti

dializzati con AN69® diminuiscano anche i livelli ematici della frazione carbossi-terminale del paratormone (COOH-PTH), che non possiede attività biologica, ma che potrebbe essere coinvolta negli effetti tossici da PTH. È questa un'ulteriore conferma delle elevate proprietà adsorbitive dell'AN69® (v. abstract). In questo caso si può dire che l'AN69® imita gli effetti del rene sul metabolismo del PTH in quanto il frammento COOH-PTH viene filtrato a livello del glomerulo e catabolizzato a livello del tubulo renale.
Anche nell'ambito del controllo della secrezione di PTH è evidente la condizione ottimale creata dall'unione di AN69® e AFB.
Infatti, grazie all'assenza di tampone in AFB, è possibile modulare la [Ca++] nel bagno dialisi senza il rischio di una sua precipitazione. Questa possibilità concorre a determinare il bilancio di massa del calcio del paziente e contribuisce, con la membrana, a ridurre il rischio di iperparatiroidismo secondario.

AN69® e b2-microglobulina

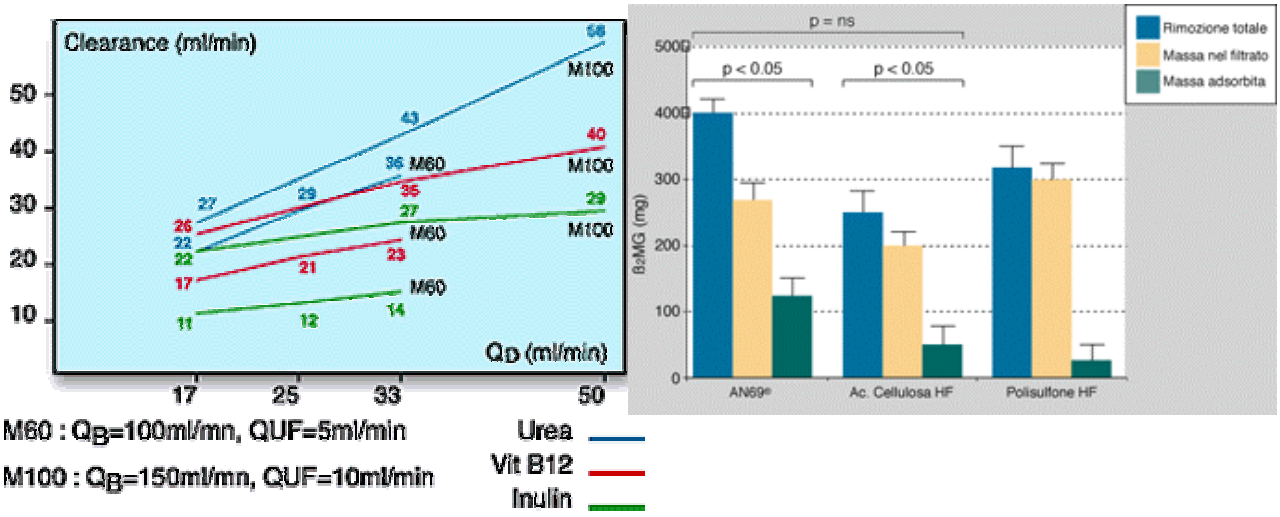
Nel complesso depurativo proprio di una membrana per dialisi, un aspetto fondamentale è rivestito dalla rimozione di sostanze tossiche ad elevato peso molecolare. Normalmente tali sostanze vengono rimosse non per via diffusiva, ma tramite convezione ed adsorbimento.
Una di queste sostanze è la b2-microglobulina, una proteina, di peso molecolare pari a 11.800 Dalton. Nei soggetti a funzione renale integra, questa proteina viene rimossa dall'organismo tramite filtrazione glomerulare e successivamente riassorbita a livello tubulare, ove viene metabolizzata senza dar luogo ad accumuli.
Nel paziente in insufficienza renale, invece, l'eliminazione di b2-microglobulina si riduce in proporzione al progredire della nefropatia, con conseguente possibilità di accumulo. Tale possibilità aumenta nei pazienti in dialisi, nei quali la ridotta eliminazione di questa proteina si accompagna ad una sintesi maggiore, dovuta alla cronica attivazione di leucociti per il continuo contatto con le membrane dializzanti.
La valutazione dei livelli di b2-microglobulina rientra quindi in una più ampia valutazione riguardante la biocompatibilità delle membrane.
Una delle patologie più frequentemente associate alla dialisi è la deposizione osteoarticolare di sostanza amiloidosica che può manifestarsi clinicamente con la comparsa di cisti ossee, fratture, TCS, ed essere invalidante per il paziente.
È stato dimostrato che il principale componente di questi depositi è la b2-microglobulina, precipitata in forma fibrillare.
Si è inoltre visto che, nei pazienti in insufficienza renale cronica, questa proteina può subire un processo di parziale glicosilazione e quindi rientrare nelle sostanze definite Advanced Glycation End products (AGEs).
Come vedremo più ampiamente nel capitolo IV dedicato alla biocompatibilità, queste sostanze sono oggi ritenute responsabili di una parte cospicua dei danni conseguenti all'uremia. In particolare, sia nel siero sia nei depositi di amiloide dei pazienti dializzati è stata trovata b2-microglobulina AGE-modificata, che presenta una forte attività immunogena.
Alcuni studi hanno dimostrato (v. abstract) l'esistenza di una correlazione tra membrana dializzante, età del paziente all'inizio della terapia emodialitica e

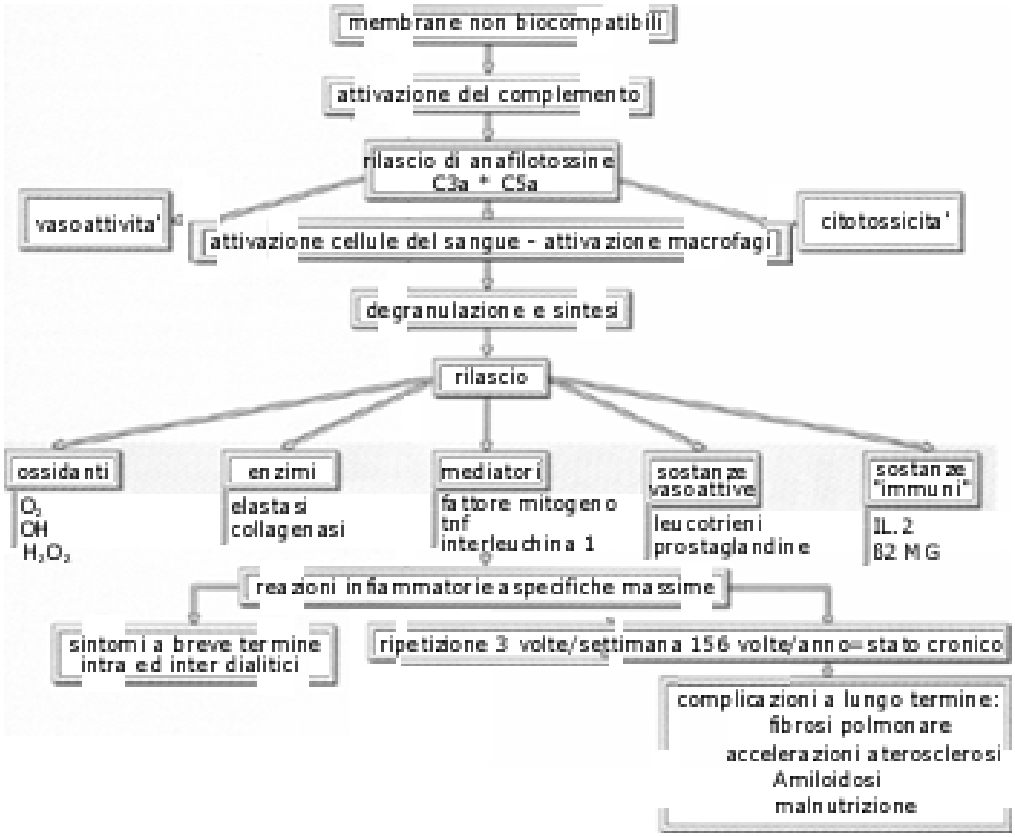
segni di amiloidosi da b2-microglobulina, confermando ulteriormente l'importanza della membrana nella comparsa di segni clinici correlati alla dialisi. L'AN69® è una membrana estremamente utile nella depurazione dell'organismo dalla b2-microglobulina, poiché ne permette, oltre alla convezione, anche un elevato adsorbimento. È stato dimostrato che, grazie alle caratteristiche chimico-fisiche proprie dell'AN69®, la quantità di b2-microglobulina presente nell'ultrafiltrato era inferiore a quella globalmente rimossa nel corso della procedura dialitica.
Il peso molecolare della b2-microglobulina (11800 D) è tale da consigliare, per la sua rimozione, l'uso di una metodica dialitica che comprenda anche il meccanismo convettivo, quale l'AFB. Vari studi dimostrano come l'utilizzo di metodiche diffusivo-convettive comporti una riduzione dei livelli di b2-microglobulina fino al 60% rispetto ai livelli iniziali.
L'interazione AFB-AN69®, associando le proprietà convettive e di biocompatibilità della metodica alle proprietà adsorbitive e di biocompatibilità della membrana, dispone dei requisiti fondamentali per il benessere clinico del paziente. Una conferma è fornita anche da uno studio di Emiliani et al. (1990) in cui è stata rilevata la rimozione di b2 microglobulina confrontando AFB, HDF (entrambe eseguite con l'AN69®) e PFD (eseguita con polisulfone + hemophan). I risultati hanno dimostrato che l'esecuzione della terapia in AFB con AN69® permetteva di ottenere la migliore depurazione di b2 microglobulina .

AN69® e Advanced Glycation End Products (AGEs)

Uno degli aspetti clinici a cui si è recentemente rivolta la ricerca scientifica, riguarda lo studio degli Advanced Glycation End products (AGEs).Queste sostanze derivano da una reazione non enzimatica su proteine a basso metabolismo. Tale reazione altera la struttura di queste proteine rendendole più lentamente metabolizzabili e potenzialmente più immunogene.
Agli AGEs, presenti in quantità particolarmente elevata nei pazienti diabetici e nei pazienti in insufficienza renale cronica, sono stati attribuiti molti effetti dannosi conseguenti all'uremia. Anche le lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoproteins, LDL), comunemente ritenute causa dell'aterosclerosi, possono subire questo processo di glicazione. Il rallentamento del loro metabolismo, produce un loro accumulo aumentando il rischio di aterosclerosi e, quindi, di malattie cardiovascolari.
Il peso molecolare medio-alto dei complessi AGE-peptide (PM 2000 - 6000 Dalton) li rende più facilmente rimovibili, in corso di dialisi, per via adsorbitiva/convettiva che non per via diffusiva. Uno studio recentemente pubblicato (Pereira et al., 1997) ha valutato gli effetti delle membrane sulla depurazione degli AGEs, prendendo in esame i complessi derivanti dalle LDL. Il confronto fra tre membrane (polisulfone a basso flusso, polisulfone ad alto flusso, AN69® ad alto flusso) ha evidenziato che quelle ad alto flusso sono maggiormente indicate alla rimozione degli AGEs e che l'AN69® presenta una tendenza ad un migliore adsorbimento, rispetto alle altre membrane per dialisi. Questi risultati evidenziano come, per la depurazione dell'organismo dai complessi AGE-peptide, sia consigliabile l'uso di una metodica mista diffusivo-convettiva, quale l'AFB, associata ad una membrana ad alto flusso, come l'AN69®.

Autore Roberto Pioppo





Autore Roberto Pioppo

APACHE II Score

Lo score APACHE II misura la severità della patologia sulle misure fisiologiche correnti e sulle previsioni di salute. Il punteggio può aiutare nel definire le strategie diagnostiche e terapeutiche

Componenti:

(1) acute physiology score (APS)
(2) score età
(3) score patologie croniche

Dati:

- I dati per l'APS sono presi durante le prime 24 ore dopo il ricovero
- L'involuzione è misurata per gradi

Acute Physiology Score (APS)

Parametro	Risultato	Punti	-1	1	2	3	4
Temp. rettale in C°	**>= 41**	**+4**					
	39-40.9	**+3**					
	38.5-38.9	**+1**					
	36-38.4	**0**					
	34-35.9	**+1**					
	32-33.9	**+2**					
	30-31.9	**+3**					
	<= 29.9	**+4**					
Press. Arteriosa mm Hg	**>= 160**	**+4**					
	130-159	**+3**					
	110-129	+2					
	70-109	0					
	50-69	+2					
	<= 49	+4					
Frequenza Cardiaca	>= 180	+4					
	140-179	+3					
	110-139	+2					
	70-109	0					
	55-69	+2					
	40-54	+3					
	<= 39	+4					
Frequenza Respiratoria	>=50	+4					
	35-49	+3					
	25-34	+1					
	12-24	0					
	10-11	+1					

	6-9	+2					
	<= 5	+4					
Ossigenazione	A-aDO2 >= 500 and FIO2 >= 0.5	+4					
	A-aDO2 350-499 and FIO2 >= 0.5	+3					
	A-aDO2 200-349 and FIO2 >= 0.5	+2					
	A-aDO2 < 200 and FIO2 >= 0.5	0					
	PaO2 > 70 and FIO2 < 0.5	0					
	PaO2 61-70 and FIO2 < 0.5	+1					
	PaO2 55-60 and FIO2 < 0.5	+3					
	PaO2 < 55 and FIO2 < 0.5	+4					
PH Arterioso	>= 7.7	+4					
	7.6-7.69	+3					
	7.5-7.59	+1					
	7.33-7.49	0					
	7.25-7.32	+2					
	7.15-7.24	+3					
	< 7.15	+4					
Sodio	>= 180	+4					
	160-179	+3					
	155-159	+2					
	150-154	+1					
	130-149	0					
	120-129	+2					
	111-119	+3					
	<= 110	+4					
Potassio	>= 7.0	+4					
	6.0-6.9	+3					
	5.5-5.9	+1					
	3.5-5.4	0					
	3.0-3.4	+1					
	2.5-2.9	+2					
	< 2.5	+4					
creatinina in mg/dl	>= 3.5 and not acute renal failure	+4					
	2.0-3.4 and not acute renal failure	+3					
	1.5-1.9 and not acute renal failure	+2					
	0.6-1.4 and not acute	0					

	renal failure						
	< 0.6 and not acute renal failure	+2					
	>= 3.5 and acute renal failure	+8					
	2.0-3.4 and acute renal failure	+6					
	1.5-1.9 and acute renal failure	+4					
	0.6-1.4 and acute renal failure	0					
	< 0.6 and acute renal failure	+4					
hematocrito in %	>= 60	+4					
	50-59.9	+2					
	46-49.9	+1					
	30-45.9	0					
	20-29.9	+2					
	< 20	+4					
Globuli bianchi in migliaia	>= 40	+4					
	20-39.9	+2					
	15-19.9	+1					
	3-14.9	0					
	1-2.9	+2					
	< 1	+4					
Glasgow Coma Score		15 - (Glasgow Coma Score)					

dove:

- Il punteggio per la creatinina è doppio se il paziente è in ARF
- Pressione arteriosa principale =((pressione arteriosa sistolica)+(2*(pressione diastolica)))/2

Se non c'è disponibilità di misurazione dei gas arteriosi dopo la somministrazione di bicarbonati:

Autore Roberto Pioppo

Parametro	valore	Punti	-1	1	2	3	4	5
Bicarbonati mmol/L	>= 52.0	+4						
	41.0 – 51.9	+3						
	32.0 – 40.9	+1						
	22.0 – 31.9	0						
	18.0 – 21.9	+2						
	15.0 – 17.9	+3						
	< 15.0	+4						

Eta'	**Score**
<= 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>= 75	6

Status del paziente	Stato di salute	**Score**
Paziente non operato	Storia di insufficienza organica severa **O** immunocompromissione	5
	Nessuna insufficienza organica **E** di immunocompromissione	0
Emergenza post operatoria	Storia di insufficienza d'organo severa **O** immunocompromissione	5
	Nessuna storia di insufficienza d'organo **E** di immunocompromissione	0
Paziente chirurgia elettiva	Storia di insufficienza organica severa **O** Immunocompromissione	2
	Nessuna storia di insufficienza organica **E** immunocompromissione	0

dove:

- L'insufficienza organica o l'immunocompromissione erano già presenti prima del ricovero
- Immunocompromissione se : (1) il paziente ha ricevuto terapie che abbassano le difese (chemioterapia, radioterapia, steroidi usati per lungo tempo) oppure (2) il paziente ha una malattia grave tale da compromettere le funzioni immunitarie come un linfoma maligno o l'aids
- Insufficienza epatica se: (1) la biopsia ha rilevato cirrosi (2) ipertensione portale (3) episodi di sanguinamento delle varici esofagee che fanno prospettare una ipertensione portale (4) episodi di coma epatico o encefalopatia.
- Insufficienza cardiovascolare se : NYHA ha dato classe IV
- Insufficienza respiratoria se: (1) ostruzione restrittiva cronica o patologia vascolare (2) ipossia ipercapnica documentata secondaria a ipertensione polmonare (3) dipendenza dal respiratore
- Insufficienza renale se: Dialisi cronica

APACHE II score = (acute physiology score) + (punteggio età) + (Score patologie croniche)
Interpretazione:
- minimum score: 0
- maximum score: 71
- All'incremento del punteggio equivale una percentuale di exitus maggiore.

Bibliografia:
Knaus WA Draper EA et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Critical Care Medicine. 1985; 13

Calcolo della predizione di exitus in pazienti acuti con lo score APACHE II

Con lo score APACHE II, può essere facilmente dedotta la clinica e l'evoluzione della criticità.

(R / (1 - R)) = (-3.517) + (0.146 * (APACHE II score)) + (0.603 se post emergenza chirurgica 0 se no) + (Score)

Gruppo	**Disturbo**	score
Ira	Asma o allergia	-2.108
	COPD	-0.367
	Edema polmonare non cardiogeno	-0.251
	Arresto respiratorio	-0.168
	aspirazione	-0.142
	intossicazione	-0.142
	Embolia polmonare	-0.128
	infezione	0
	neoplasia	0.891
Insufficienza cardiovascolare	ipertensione	-1.798
	Disturbi del ritmo	-1.368

	Insufficienza cardiaca congestizia	-0.424
	Shock emorragico	0.493
	Patologia coronarica	-0.191
	Sepsi	0.113
	ACC	0.393
	Shock cardiogeno	-0.259
	Aneurisma aortico dissecato	0.731
trauma	Politrauma	-1.228
	Trauma cefalico	-0.517
neurologico	Disordini psichici	-0.584
	ICH/SDH/SAH	0.723
Altro	overdose	-3.353
	Ketoacidosi diabetica	-1.507
	Emorragia gastroint.	0.334
Organi vitali	Metabolica o renale	-0.885
	respiratoria	-0.890
	neurologica	-0.759
	cardiovascolare	0.470
	gastrointestinale	0.501

Categoria diagnostica-chirurgica

Gruppo	**Disturbo**	Score
Operazione	Trauma multiplo	-1.684
	Patologia cardiaca cronica	-1.376
	Patologia vascolare periferica	-1.315
	Chirurgia valvolare	-1.261
	Craniotomia	-1.245
	Chirurgia renale	-1.204
	Trapianto renale	-1.042
	Trauma cefalico	-0.955
	Chirurgia toracica	-0.802
	Craniotomia per ICH/SDH/SAH	-0.788
	Laminectomia o chirurgia spinale	-0.699
	Shock emorragico	-0.682
	Sanguinamento gastroint.	-0.617
	Emorragia gastrica per neoplasia	-0.248
	Insufficienza respiratoria post chirurgica	-0.140
	GI perforation or obstruction	0.060
Complicazioni postoperatorie	Sepsi	0.113

Autore Roberto Pioppo

	Arresto cardiaco	0.393
	Arresto respiratorio	-0.168
NOS	neurologico	-1.150
	cardiovascolare	-0.797
	respiratorio	-0.610
	gastrointestinale	-0.613
	Metabolico renale	-0.196

References:
Knaus WA Draper EA et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Critical Care Medicine. 1985; 13 (Appendix pages 828-829)

Autore Roberto Pioppo

SEPSI

I pazienti sono spesso descritti come settici o sotto shock settico , e, questi termini sono usati per una larga scala di sintomi e affezioni, a volte discordanti su ciò che sia effettivamente trattato con tale terminologia, e, quindi, in grado di eseguire una corretta ed uniforme via terapeutica.
Per ovviare a questo problema ideologico-descrittivo, nel 1992 la sepsi e i nuovi termini ad essa correlati sono stati definiti.
Questa risultanza di fattorini evincono in cinque punti principali:

1—Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS)

E' la risposta ad una varietà di danni sistemici. La sua caratteristica è data dalla presenza di due o più dei seguenti fattori:
Temperatura rettale maggiore di 38 o minore di 36 gradi C.

Frequenza respiratoria maggiore di 20 /min o PaCO2 minore di 4.3kPa
Conta dei globuli bianchi maggiore di 12 x 10(9) /l

2—Sepsi

La sepsi è definita come SIRS in risposta ad una severa infezione

3—Sepsi severa

E' la definizione di Sepsi associata alle seguenti condizioni:
Disfunzione d'organo (funzione degli organi alterata che non può essere mantenuta senza un adeguato supporto rianimatorio
Ipotensione marcata (Pressione sanguigna sistolica minore di 90 mmHg o una riduzione maggiore di 40 mmHg in paziente senza altre concause apparenti
Ipoperfusione degli organi

4—Shock settico

Lo shock settico descrive la sepsi come ipotensione resistente ad un reintegro idrico adeguato

5—Sindrome da disfunzione organica multipla (MODS)

Dopo questi 5 punti sono stati internazionalmente riconosciuti, è ovvio, come la medicina moderna tenda anche ad assumere atteggiamenti di cura e sostegno che si fondino su di una radice comune.
Anche l'assistenza infermieristica che, anno dopo anno, si fa sempre più specialistica ed cattedraticamente formato, ha fatto propri modalità di esecuzione dei problemi utilizzati nei vari stati europei, se non addirittura mondiali.
Il trattamento dei pazienti critici include i seguenti punti:

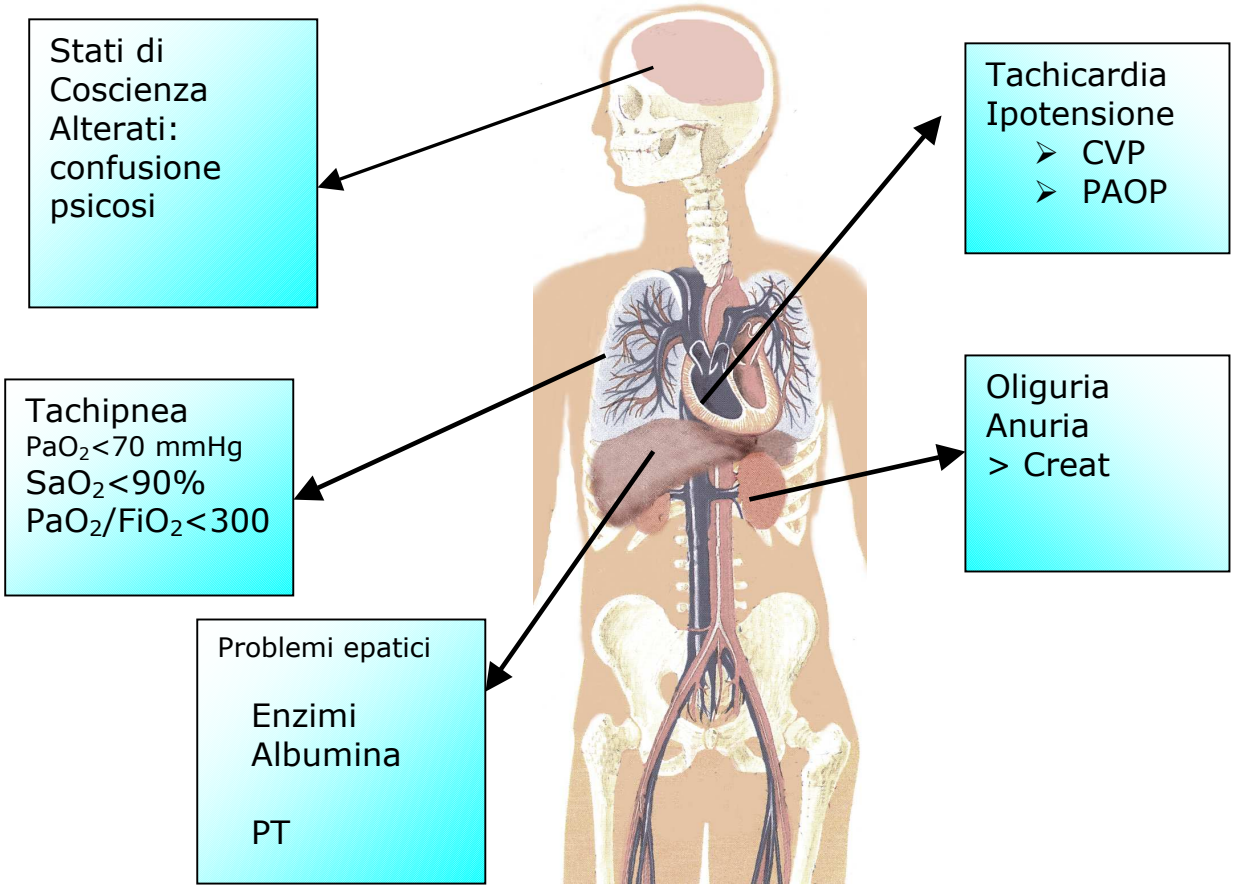
- Immediato supporto tramite ABC rianimatorio
- Una anamnesi il più possibile completa
- Esame rapido delle funzioni vitali
- Dopo l'ABC di base, è obbligatorio il continuum terapeutico con il supporto avanzato.

L'insufficienza respiratoria è molto comune nelle sepsi severe e deve essere trattato in maniera adeguata e per gradi. L'ostruzione delle prime vie aeree è data dall'incoscienza del paziente. L'infermiere deve saper riconoscere individui

che presentano stati alterati di coscienza e agire di conseguenza mettendo il paziente in posizione di sicurezza e aiutando il medico nel procedere all'intubazione. Segue di conseguenza il corretto collegamento al respiratore automatico.
Delle vie aeree pulite non necessariamente indicano un respiro sufficiente, e questo può essere evidenziato solo da un esame arterioso dei gas disciolti nel sangue e, in concerto, di un primo esame clinico per escludere traumi o ferite evidenti.
L'insufficienza respiratoria include diversi sintomi tra cui dispnea, aumentata frequenza respiratoria, uso dei muscoli accessori, cianosi, confusione, tachiaritmia.

L'uso di un monitor multiparametrico non potrà far altro che evidenziare tali status alterati, tra cui, importantissima la pulsiossimetria digitale.
Ovviamente non tutti i pazienti necessitano di un metodo invasivo di ventilazione con tutti i problemi correlati. Può essere di notevole aiuto la Pressione Positiva Continua (CPAP) che, tramite l'uso di scafandri o maschere può essere un primo input terapeutico di indubbia efficacia.
Nel caso l'intubazione si rendesse necessaria è sempre bene sapere che ci sono dei must a cui ci si deve attenere:

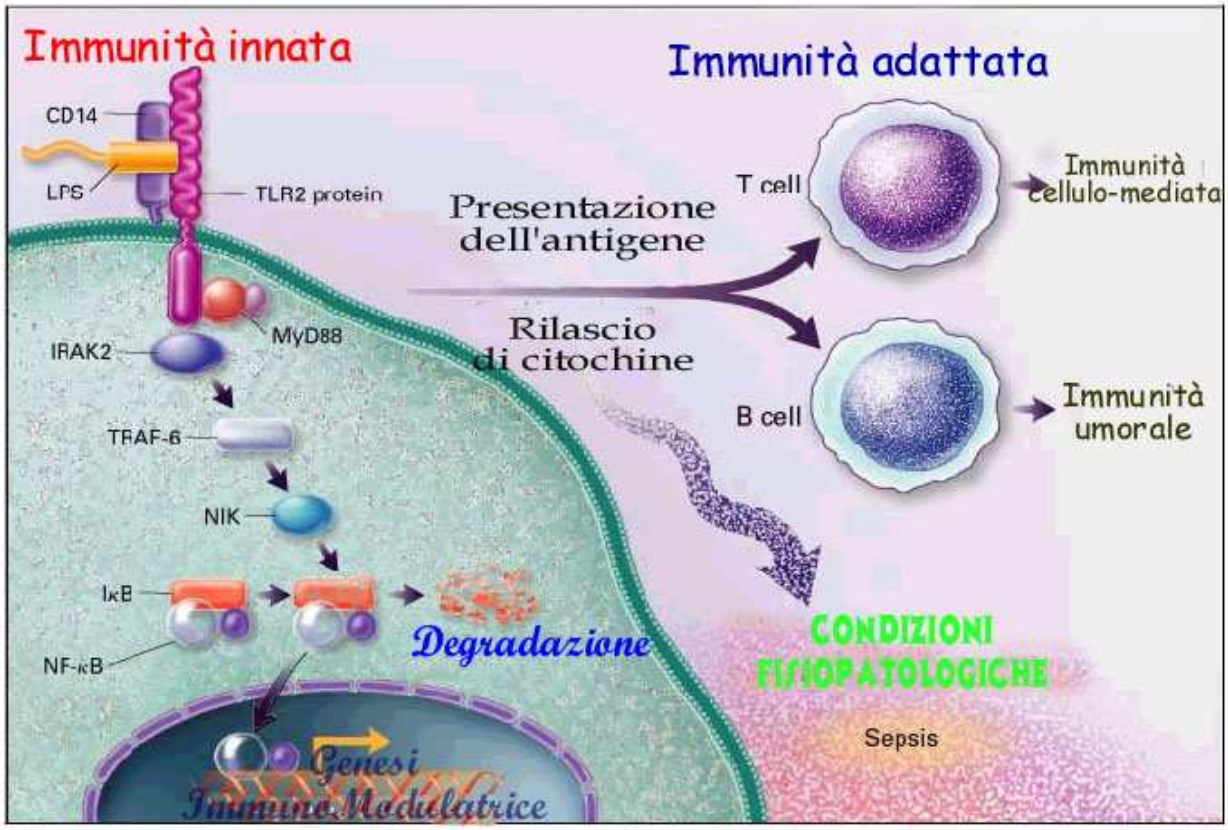
Una via venosa deve essere disponibile (14G o superiori) . Nel caso di shock conviene che il secondo anestesista provveda all'incannulamento di un catetere venoso centrale.
Non bisogna mai lasciare un paziente ipossico senza ossigeno nel mentre che si preparano gli strumenti per l'intubazione



Autore Roberto Pioppo

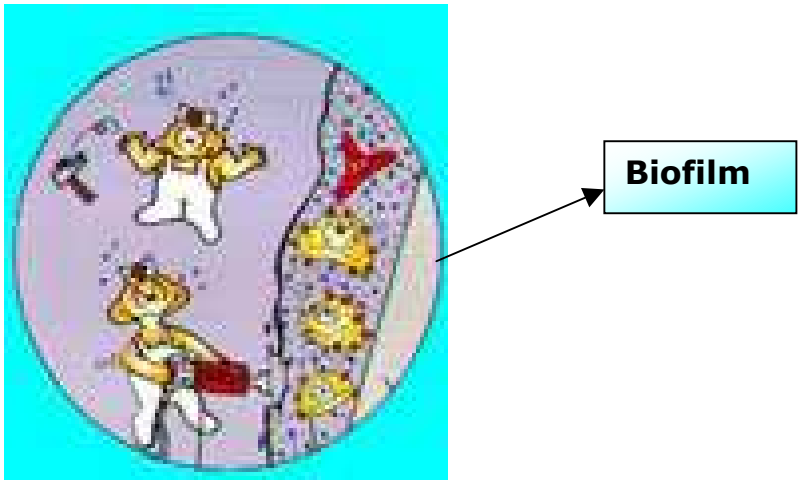
Un paziente settico è spesso in stato di shock e con problemi cardiovascolari. E' bene tenere a disposizione farmaci antiaritmici e di supporto cardiaco
Dopo l'intubazione, anche a causa di farmaci anestetici e della conseguente ri-ossigenazione, il paziente può presentare marcata ipotensione che deve essere trattata repentinamente con cristalloidi o colloidi, ed eventualmente con vasopressori.
Si può rendere necessario un proseguimento della sedazione post-intubazione, ed eventualmente della curarizzazione per permettere una meglio ventilazione
Subito dopo aver risolto l'emergenza ventilatoria si procede all'inserzione di sondino naso-gastrico.

La tachicardia e l'ipotensione sono segni caratteristici di sepsi, e derivano da diversi problemi cardiovascolari. Nelle setticemie al primo stadio, o in pazienti trattati rianimatoriamente, la pressione sanguigna bassa e la tachicardia sono associate ad un elevata gittata cardiaca ed una bassa resistenza periferica. Di contro, in pazienti che non sono stati trattati precocemente , hanno una bassa gittata cardiaca ed un aumento delle resistenze periferiche. Questi pazienti sono freddi agli arti, sudati, dispnea intensa, pulsazioni accelerate e flebili, e necessitano di rianimazione rapida.



E' di difficile gestione l'infusione di grosse quantità di liquidi in pazienti che hanno storia di cardiopatia o patologie renali. Essenziale in questo caso la misurazione della pressione Venosa Centrale (PVC) per ottimizzare al meglio l'infusione controllata di liquidi e farmaci, e la monitorizzazione della diuresi per un calcolo corretto Input- Output.

Si rende necessario a questo punto una valutazione più approfondita, ed eventualmente la programmazione di una seduta di CRRT secondo le modalità più appropriate.
Dopo l'iniziale bilanciamento della situazione respiratoria e cardiaca (intubazione e ventilazione sicura ed efficace, buon ritmo cardiaco, buona pressione arteriosa), si devono eseguire gli screening ematologici e culturali per meglio definire il quadro assistenziale/terapeutico:
Cercare una anamnesi più approfondita possibile da sanitari di altre Unità Operative, da parenti o conoscenti (allergie, precedenti ricoveri, Radiografie)
Esame obbiettivo più approfondito e richiesta di consulenze specialistiche
Esecuzione di esami colturali completi
Continuazione nella rianimazione



L'approfondimento deve riguardare tutte quelle situazioni non evidenziabili ad un primo esame, come complicazioni o focus primari addominali che devono essere chiariti con i chirurghi tramite ecoaddominale o radiografie.
L'utilizzo di uno screening microbiologico seguendo protocolli standardizzati ottimizza al meglio le risorse laboratoristiche:
Emocolture (al meglio se durante le puntate iperpirettiche, a distanza di 15 minuti, per tre volte)
Broncoaspirato
Urinocoltura
Esame del liquor
Tamponi dei siti sospetti di infezione
Tampone vaginale alto
Determinati siti di infezione potrebbero vedersi solo sotto guida ecografia. Prelevare dei campioni tramite agoaspirato.

La monitorizzazione continua di questi pazienti è costosa, richiede una unità di rianimazione completa, avanzata e con personale infermieristico dedicato e adeguatamente formato. Tutti i parametri vitali devono essere presi ogni trenta minuti ed ogni variazione deve essere registrata manualmente, o, dove possibile, registrata in automatico.
La prognosi dipende ovviamente dallo stato iniziale in cui il paziente si trovava al momento del ricovero, dall'adeguato supporto terapeutico (antibiotici mirati compresi), fisioterapia respiratoria con variazioni posturali (prono supinazione).
Il trattamento delle infezioni coinvolge:
Terapia antibiotica : Tale terapia deve coprire, in assenza di un antibiogramma specifico il maggior numero di agenti patogeni possibili, ma, nel contempo non deve essere così forte da procurare delle resistenze.
Trattamento chirurgico: Il drenaggio delle cavità ascessuali (ascessi, empiemi), tessuto necrotico o infetto è essenziale, ancor prima del trattamento antibiotico. Il team chirurgico dovrebbe trattare il paziente il prima possibile.

Il non funzionamento degli organi è dato dall'inadeguata ossigenazione data da una insufficiente per fusione.
Un trattamento di tipo rianimatorio generale, oltre a cercare di mantenere una omeostasi deve riguardare nello specifico ogni singolo apparato.
L'ossigeno rilasciato ai tessuti (DO2) è dato dalla seguente formula:
DO2 = gittata cardiaca x livello di emoglobina x saturazione di ossigeno
Nella SIRS la gittata cardiaca può essere bassa, normale o alta. Il mantenimento di una buona pressione arteriosa è di conseguenza essenziale al fine di ossigenare, come detto in precedenza ogni singolo organo, al fine di preservare gli stessi da danni irreversibili.
Organi sensibili come cervello, cuore, polmoni , fegato e reni risentono immediatamente della mancanza di ossigeno, quindi una corretta monitorizzazione dei parametri vitali e degli esami sanguigni potranno indirizzarci verso strategie terapeutiche più mirate.
In questa sede, si deve arrivare a capire come una CRRT precoce possa essere di valido aiuto nell'evitare complicazioni critiche e MODS.
Il primo trattamento per mantenere la funzione cardiovascolare è la correzione dell'ipovolemia . La vasodilatazione causa sequestro sanguigno in periferia ed anormale permeabilità capillare con il risultato di liquidi ceduti nel terzo spazio. Questi scambi decrescono il volume di sangue relativo (da vasodilatazione) ed assoluto (da edema) causando una caduta del precarico e della gittata. Quello che ci può far capire di essere nella giusta via nel trattamento dello shock è la discesa della frequenza cardiaca, nel rialzo della pressione, nella diminuzione nel tempo del riempimento capillare ed il miglioramento funzionale di tutti gli organi. Un catetere venoso centrale può essere di aiuto se il quadro clinico del paziente è grave o se preesistono delle patologie cardiache.
I benefici dei colloidi a rispetto dei cristalloidi non è dimostrato, ma, sembra che i cristalloidi ridistribuiscano rapidamente il volume extracellulare (circa 14 litri in un paziente di 70 kg). In pazienti anemici questo tipo di terapia è spesso obbligatoria.

Autore Roberto Pioppo

Gli inotropi devono essere infusi in una vena centrale e la misurazione della pressione arteriosa cruenta è preferibile e più accurata.
La maggior parte dei pazienti con sepsi severa richiede intubazione e ventilazione e più del 50% presenta problemi di scambio a livello gassoso. I problemi polmonari associati a SIRS vengono denominati come Danno Polmonare Acuto (ALI). La sindrome da di stress respiratorio (ARDS) è sicuramente più grave della semplice ALI, ma in entrambi i casi i polmoni diventano edematosi e danneggiati e sono vengono meno alla loro funzione di dare ossigeno ai tessuti e di eliminare CO2.
L'ALI può essere risolta trattando le cause di SIRS, che può comunque progredire in una forma fibrotica.
Nei pazienti con ALI i respiratori automatici devono essere adattati nel miglior modo possibile per prevenire ogni forma di stress, evenienza che, purtroppo non è sempre possibile prevenire.

Le polmoniti associate a ventilatore (VAP) sono una causa frequente di complicanza. E' da ritenersi essenziale lo studio microbiologico del broncoaspirato e del materiale rigurgitato dallo stomaco (micro aspirazione intorno alla cuffiatura del tubo). Le tecniche che sono pensate per ridurre l'incidenza di VAP includono:

- Tecniche di asepsi durante le broncoaspirazioni (utilizzo di circuiti chiusi)
- Prono supinazione dei pazienti e utilizzo dei decubiti laterali
- Evitare l'uso di inibitori della pompa protonica o di H2-antagonisti che favoriscono la crescita batterica nello stomaco con la perdita di acidità. Iniziare una nutrizione entrale il più presto possibile.
- Assicurarsi che la cuffiatura del tubo endotracheale sia nei range stabiliti
- Evitare le reintubazioni e qualsiasi manipolazione dei circuiti respiratori.

Recenti studi dimostrano che la trasfusione di sangue in pazienti critici al fine di aumentare l'emoglobina sopra i 10 g/dl non migliora la prognosi dei pazienti. Con i molteplici potenziali problemi associati ad una trasfusione, in assenza di ischemia cardiaca, è ragionevole solo se l'emoglobina scende sotto gli 8 gr/dl.
La secrezione di insulina è ridotta dallo stress dalla gravità della malattia mentre il cortisolo e l'ormone della crescita sono aumentati. Una infusione lenta di insulina endovenosa (1 UI per ml) può rendersi necessaria per mantenere un livello normale di glucosio (da 5 a 9 mmol/l), sicuramente più

maneggevole che non l'infusione sottocutanea. Il controllo del glucosio con hemoglucotest ad intervalli regolari è da preventivare.
Durante una patologia lunga che richiede un allettamento prolungato i bisogni metabolici saranno accresciuti dagli effetti di febbre ed infezioni, quindi i pazienti diventeranno catabolici con distruzione tissutale (nello specifico il muscolo) per l'abuso di un carburante metabolico. Questo processo non è reversibile ma può essere limitato nell'estensione somministrando una appropriata quantità di energia (nella forma di grassi e carboidrati), nitrogeno (nella forma di proteine, peptici ed aminoacidi), minerali e vitamine. L'alimentazione tramite sondino è preferibile ; i benefici di tale scelta si evidenziano da un diminuito rischio di ulcere, preservazione della mucosa gastrica e riduzione del movimento di batteri dal circuito intestinale alla circolazione ematica. Qualche situazione preclude l'uso di nutrizione entrale (recente gastectomia) che può essere ovviato tramite una sonda nasodigiunale o di un accesso percutaneo.
La nutrizione parenterale totale (TPN) può essere utilizzata se quella entrale non è possibile, ma è costosa ed associata a numerose complicanze (infezioni, le più rilevabili)
L'intestino può apparire come il motore della MODS per traslocazione batterica nel letto vascolare la cui integrità è danneggiata dall'ipossia , ed una nutrizione entrale può diminuire notevolmente questa possibilità.
Gli H2 antagonisti e gli inibitori della pompa protonica sono stati usati per ridurre il danneggiamento mucoso in coloro che non sono stati alimentati per via entrale. Questo svantaggio è dato dal fatto che questi farmaci,riducendo l'acidità' gastrica favoriscono la proliferazione batterica con conseguente possibilità di VAP.
Il Sucralfato è la via meno cara per diminuire il danneggiamento della mucosa, lasciando inalterato il ph gastrico.
Nella fase acuta della sepsi (tra le 24 e le 48 ore) il fegato può essere danneggiato da pressione arteriosa bassa, riflettendosi nel rilascio in circolo di enzimi epatici (lattato deidrogenasi, aspartato e alanina) Con un'adeguata rianimazione questo danno è autolimitante e reversibile. Il mantenimento della funzione epatica dipende da una rapida rianimazione, rapida rimozione del focus settico, appropriata terapia antibiotica, precoce nutrizione entrale e prevenzione dei danni futuri. Il danno epatico può causare encefalopatia, coagulopatia e ipoglicemia.
Il canale degli ioni nell'epitelio tubulare della midollare renale è energia-dipendente e molto sensibile agli episodi di ipotensione e ipossia. Al di sopra del 65% dei pazienti settici presenta anomalie della funzione renale e, la terapia di replacement renale (emofiltrazione nella fattispecie) si rende necessaria per prevenire la mortalita' alta, come evento finale.
Le indicazioni alla CRRT sono le stesse di quelle trattate in precedenza e gli studi recenti dimostrano come un trattamento sostitutivo precoce possa prevenire sovraccarico cardiaco, e diminuire, nel contempo l'acidosi in corso di sepsi.
Se il paziente è oligurico , c'è da considerare i seguenti aspetti:
Escludere le cause occlusive lavando asetticamente il catetere vescicole, escludere traumi addominali e vescicali

Autore Roberto Pioppo

La riduzione del volume sanguigno implica il rilascio di renina, ormone antidiuretico e l'attivazione del sistema nervoso simpatico, riducendo cosi il volume delle urine prodotte dal rene. Questi effetti possono essere reversibili infondendo il paziente con adeguati liquidi usando un catetere venoso centrale.
Il rene autoregola la pressione di filtrazione nei glomeruli alterando la resistenza delle arterie afferenti ed efferenti. L'autoregolazione viene meno se la pressione arteriosa scende sotto i 60 mmHg
L'uso di diuretici come la furosemide può stabilire una buona diuresi, solo dopo aver ristabilito la volemia.
Se, dopo aver usato queste accortezze la diuresi non dovesse riprendere, andremo incontro ad un'insufficienza renale acuta, che in molti casi è reversibile. Il tempo di ripresa renale è variabile (da pochi giorni ad alcune settimane) e l'interazione tra le CRRT, controllo della volemia, acidosi, iperkaliemia ed azotemia deve essere costante.

Complicazione della ventilazione meccanica	*-Polmonite* *-Pneumotorace* *-Danneggiamento corde vocali* *-Stenosi tracheale* *-Difficoltà di adattamento al respiratore*
Infezioni nosocomiali	*-Infezioni dell'inserzione del sito* *-arterioso o venoso* *-Infezioni del tratto respiratorio* *-Infezioni del tratto urinario* *-Infezioni da virus HIV, HCV, etc*
Complicazioni legate all'immobilità ed a patologie gravi	*-Lesioni da decubito* *-Schiacciamento nervi periferici* *-Abrasioni corneali* *-Embolia polmonare o trombosi venose profonde* *-Malnutrizione*
Intossicazioni farmacologiche	*-Danneggiamento renale*
Disturbi del ritmo sonno/veglia	

Autore Roberto Pioppo

Il fallimento delle strategie terapeutiche ad ogni stadio può compromettere la ripresa del paziente. Riconsiderare eventualmente se la diagnosi iniziale sia corretta eventualmente integrandola con una più aggiornata aggiungendo referti degli esami compiuti.
I segni di deterioramento includono:

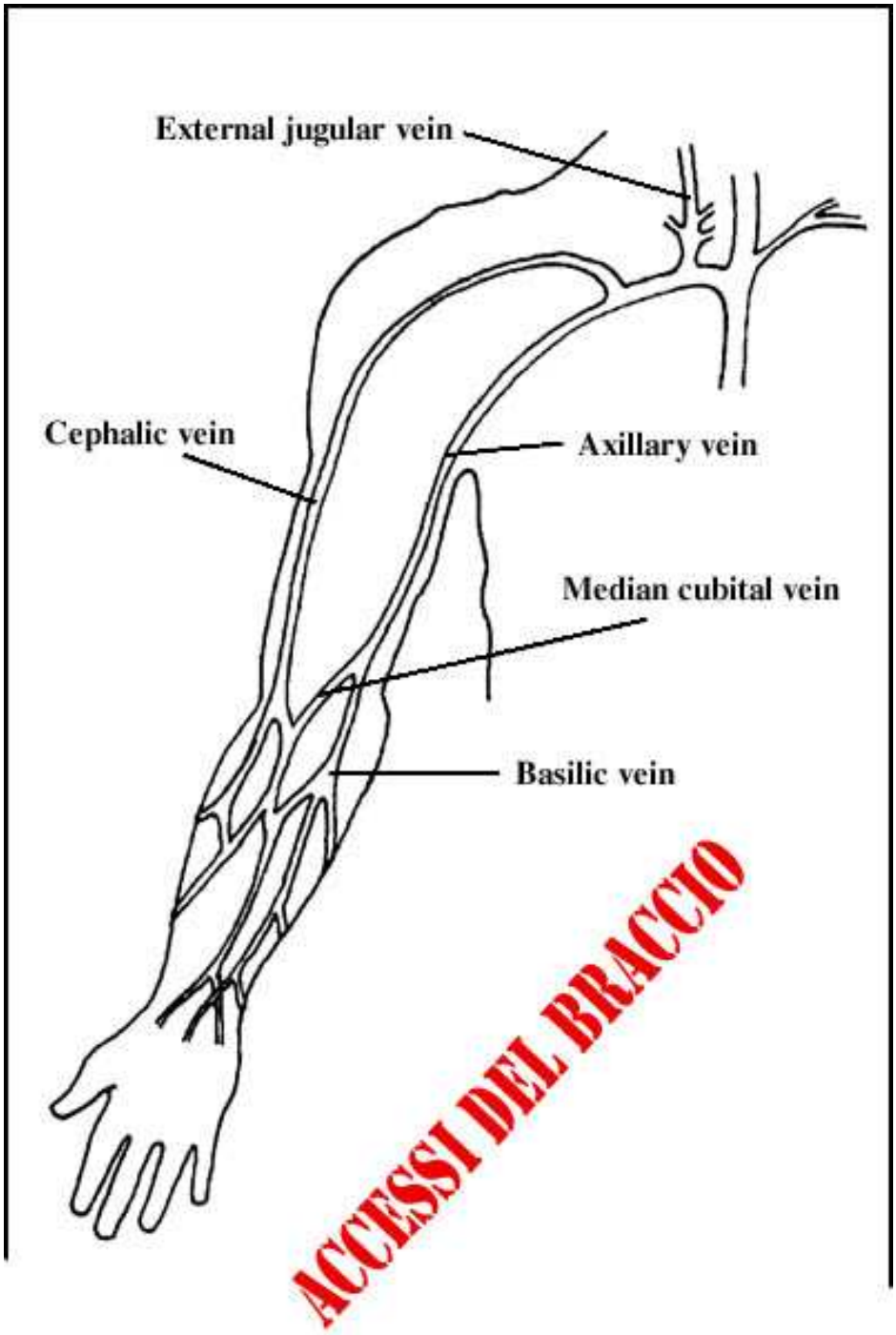
Persistenza di alta temperatura
Persistenza di tachicardia
Incremento dei globuli bianchi e della proteina C-reattiva
Caduta della Pressione arteriosa o la necessità di mantenere farmaci vasopressori per stabilizzare la pressione
Deterioramento della funzionalità renale
Deterioramento del livello di coscienza
Deterioramento della funzionalità respiratoria

I pazienti con SIRS possono soffrire di immunodeficienza anche secondaria a manovre invasive che fanno scendere le difese naturali dell'organismo (p. e. intubazione, cannule periferiche o centrali, etc)
Lo staff medico è implicato come diretto portatore delle infezioni da un paziente ad un altro. Il personale deve lavarsi le mani ogni qualvolta lasci un paziente e anche quando gli si avvicina nuovamente. I presidi (stetoscopi, termometri, etc) non devono essere usati per più pazienti, e nel caso questo non fosse possibile, devono essere attuate le manovre di disinfezione seguendo linee guida e i dettagli tecnici di ogni disinfettante in uso. I visitatori non devono muoversi eccessivamente nella stanza e da un paziente all'altro. Medicare i siti di inserzione dei drenaggi, delle cannule seguendo un protocollo attuativo secondo le linee guida dei CDC di Atlanta, riconosciute dall'OMS. I cateteri vascolari e quello vescicale devono essere rimossi il più presto possibile.
I pazienti immobilizzati e sedati sono vulnerabili alle complicazioni che possono essere prevenute da una buona assistenza infermieristica. I danni da decubito possono essere ovviati mobilizzando i pazienti su più lati ed utilizzando i presidi più opportuni (materassi a pressione alternata, placche di collagene sulle prominenze ossee, etc) . Il danneggiamento oculare può essere prevenuto con l'applicazione di pomate oftalmiche non antibiotiche e dalla chiusura degli stessi con bendaggi morbidi. Diminuire gli edemi periferici ponendo gli arti in scarico ed effettuando ginnastica passiva. E' essenziale la presenza di una fisioterapista in reparto che segua gli svezzamenti respiratori e le mobilizzazioni.
Non esistono tabelle specifiche che possono indicare una prognosi certa o un tempo di degenza determinato. La sopravvivenza da una SIRS dipende dall'età del paziente, dall'assenza di problemi prima del ricovero, e dal tempo trascorso prima delle cure rianimatorie.

Autore Roberto Pioppo

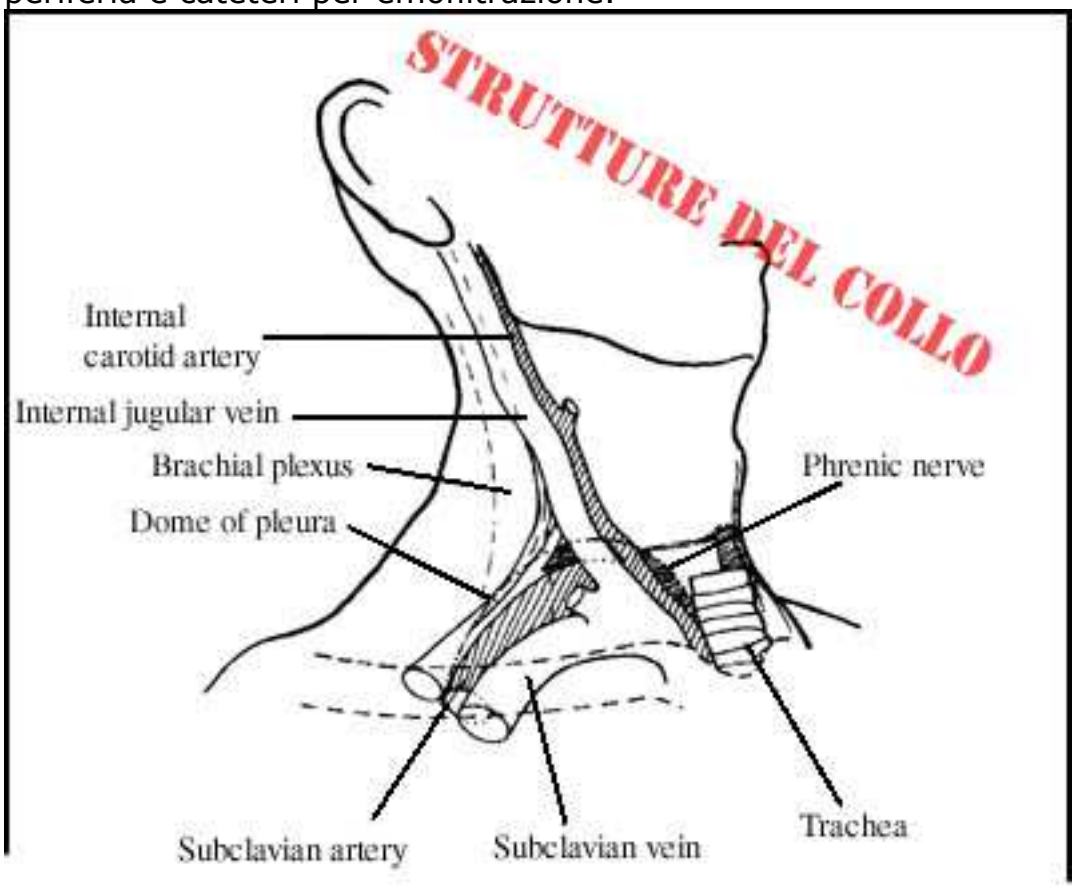
Inserimento del catetere venoso centrale e suo mantenimento

Il catetere venoso centrale è comunemente utilizzato per l'infusione di farmaci che altrimenti non potrebbero essere infusi per via periferica. Frequenti nelle ICU, svolgono un ruolo vitale nel management del paziente critico.
Per definizione questi apparati sono costituiti da cateteri vascolari di grosso calibro inseriti in una grossa vena centrale.



Siti di inserzione tipica includono la vena giugulare interna, la succlavia e la vena femorale. L'utilizzo è rivolto a parecchie tipologie di pazienti critici nei

quali l'uso di vasopressori, farmaci vasoattivi, infusione ad alti dosi o monitoraggio emodinamico. Ci sono diversi tipi di CVC presenti sul mercato, che includono introduttori, cateteri multilume, Cateteri centrali inseriti in periferia e cateteri per emofiltrazione.



Dato il loro lume e locazione, i cvc sono anche fonte di batteriemia in proporzione crescente rispetto agli ago-cannula periferici. Quando un flusso batterico (BSI-bloodstream infection) interessa un paziente già compromesso i costi per le cure supplementari, ed il rischio di morte del paziente stesso, crescono in maniera vertiginosa.
In molti casi, episodi di batteriemia correlata al catetere, non segue una traccia rettilinea e sempre ben definibile. Di contro, queste infezioni sono viste come il risultano di una esposizione cumulativa ad una serie di rischi potenziali conosciuti. Questi fattori di rischio possono essere catalogati in accordo alle due fasi di cura del CVC: Inserimento e cura giornaliera. Queste linee guida devono seguire dei protocolli ben definiti, di fattura mondiali, e, dove non possibile, almeno di criterio nazionale, con documentazione clinica ben evidenziata.
Alcuni organismi sono responsabili delle infezioni del CVC. Molti di questi, risiedono sulla superficie cutanea. Infatti, lo stafilococco coagulasi-negativa è il germe più comune .

Autore Roberto Pioppo

Stafilococco coagulase negativo	37 %
Gram negativi Escherica Coli	14% 2%
Stafilococco aureus	13%
Enterococcus	13%
Candida spp	8%
Enterobacter Pseudomonas aeruginosa	5% 4%
Klebsiella pneumoniae	3%

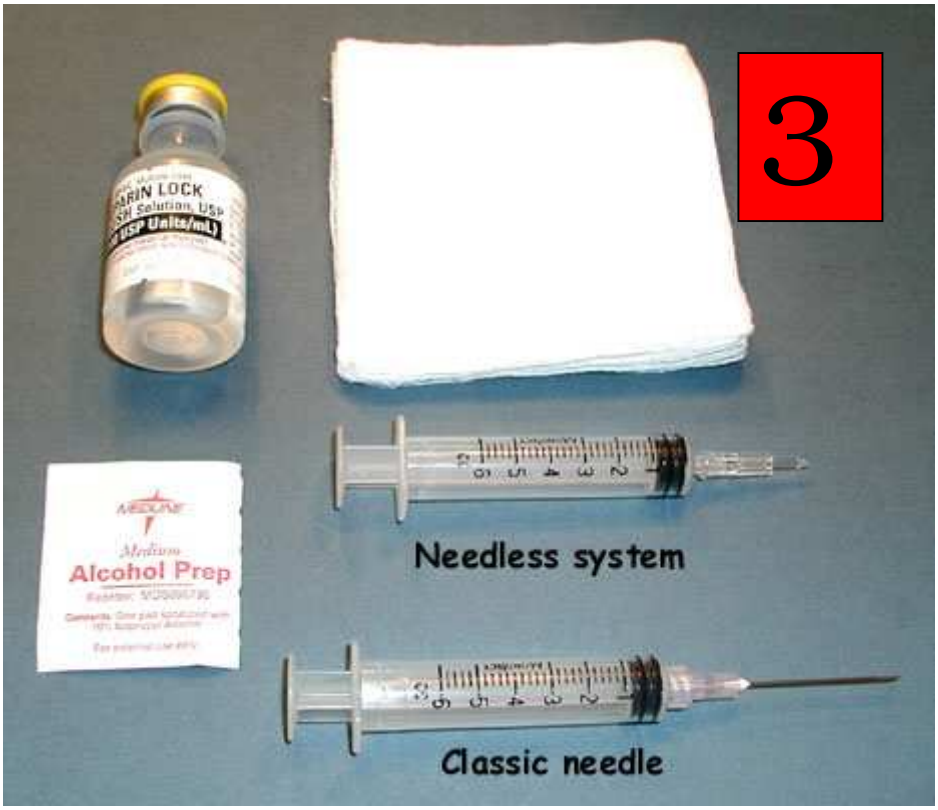
Il lavaggio delle mani è una via estremamente efficace per prevenire le infezioni nosocomiali , ma negli spazi interdigitali la presenza di microrganismi tende a rimanere anche dopo un accurato lavaggio, se non eseguito ad arte. Bracciali, unghie finte hanno la tendenza a trattenere i microrganismi patogeni. Per questa ragione le associazione degli infermieri di molti stati hanno ufficialmente bandito le unghie finte dalle sale operatorie e dalle icu. In generale, la cura della salute da molta importanza alla cura delle unghie che devono essere corte, ben curate e spazzolate con antisettico cutaneo per rimuovere anche la benché minima traccia di microbi.
Una buona igiene eseguita prima dell'inserzione di un CVC è importante per ridurre le infezioni-correlate. Il lavaggio delle mani è importante anche se si utilizzano i guanti. L'uso di un gel senza l'aggiunta di acqua, a base alcolica è un buon preparato che può sostituire acqua e sapone.
Il sito di inserzione del catetere venoso centrale influenza direttamente il rischio di infezioni correlate. La densità della flora batterica sul sito di inserzione è un fattore di rischio aumentato per le BSI. I cateteri inseriti nella giugulare interna sono associati ad un alto rischio infettivo rispetto ad una succlavia.
Recenti studi hanno suggerito che l'incannulamento della femorale è associato ad un alto rischio di trombosi venosa, rispetto ai siti citati in precedenza.
In generale, la succlavia è raccomandata per meglio monitorare le infezioni. D'altro canto però, va tenuta in considerazione lo stato generale del paziente, il suo confort, le deformità anatomiche e le complicazioni (p.e. il pneumotorace).
Alcuni studi hanno appurato che il rischio di infezioni o di complicazioni meccaniche accrescono quante più volte si è tentato di pungere il paziente nel tentativo di reperire la vena. Se dopo alcuni tentativi, non si riesce a prendere la vena, forse è meglio rinunciare e provare in altri siti, piuttosto che insistere in uno stesso accrescendo in modo esponenziale il rischio infettivo.
E' fondamentale sempre, cercare di colmare le paure e l'ansietà' dei pazienti verso la possibilità di questi insuccessi. Un paziente tranquillo, è sicuramente più propenso ad effettuare nuovi tentativi.

Autore Roberto Pioppo

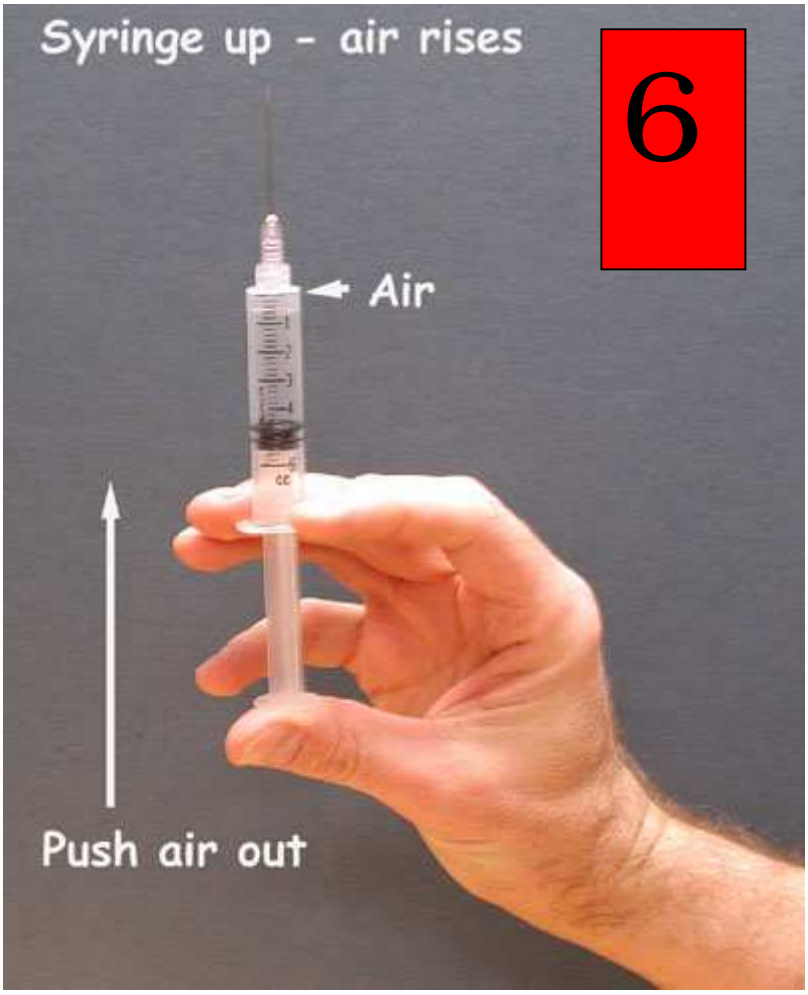
Molte volte l'inesperienza può complicare l'inserzione del cvc, e il malposizionamento del paziente è uno di questi. Bisogna assicurarsi che il paziente sia comodo, ben sdraiato supino, o eventualmente in posizione di Trendelemburg. Nel caso si trattasse di una succlavia è bene posizionare un lenzuolino arrotolato sotto le spalle al fine di esporre meglio la zona succlavia.
Si deve procedere nell'informare il paziente di ogni passo, somministrare eventuale sedazione ed eseguire una corretta anestesia locale.
Le luci devono essere della giusta intensità e la loro posizione non dovrebbe variare durante la manovra (molte volte questi cateteri vengono inseriti in corsia, e non sempre si dispone di una piccola scialitica).
L'antisepsi della cute dovrebbe essere effettuata con Povidone iodato (betadine), che è l'antisettico cutaneo maggiormente utilizzato, ma l'uso di una soluzione acquosa di Clorexidina gluconato è fortemente raccomandato e riduce notevolmente l'incidenza di BSI. Se il paziente è allergico alla clorexidina, su può usare come seconda scelta il Betadine. Aspettare che la cute sia completamente asciutta prima di procedere all'inserzione del catetere.
Se è necessario effettuare una tricomotomia perizonale, è meglio utilizzare gli appositi apparecchi, ed evitare l'utilizzo di rasoi che causano abrasioni locali che accrescono il rischio di infezione.
Comparato con i cateteri venosi periferici, i CVC portano un alto rischio di infezione; quindi i cateteri venosi centrali e le loro linee dedicate, DEVONO essere applicati usando la massima cura indossando vestiario sterile (maschere, cappelli, cappe, guanti sterili ed un grosso telino sterile fenestrato). Gli studi hanno consistentemente dimostrato che l'uso di questi presidi riducono notevolmente l'incidenza di BSI quando comparate alle giuste precauzioni . Bisogna obbligare chi assiste alla procedura che utilizzi anch'esso maschere protettive. Tutti questi accorgimenti devono essere applicati anche quando si sostituisce un catetere preesistente.
La profilassi con Vancomicina endovenosa o Teicoplanina durante l'inserzione del CVC non si è dimostrata efficace al fine di ridurre l'incidenza di infezioni. L'uso indiscriminato di antibiotici ha portato alla creazione di ceppi sempre più selezionati e resistenti a moltissimi tipi di antibiotico.

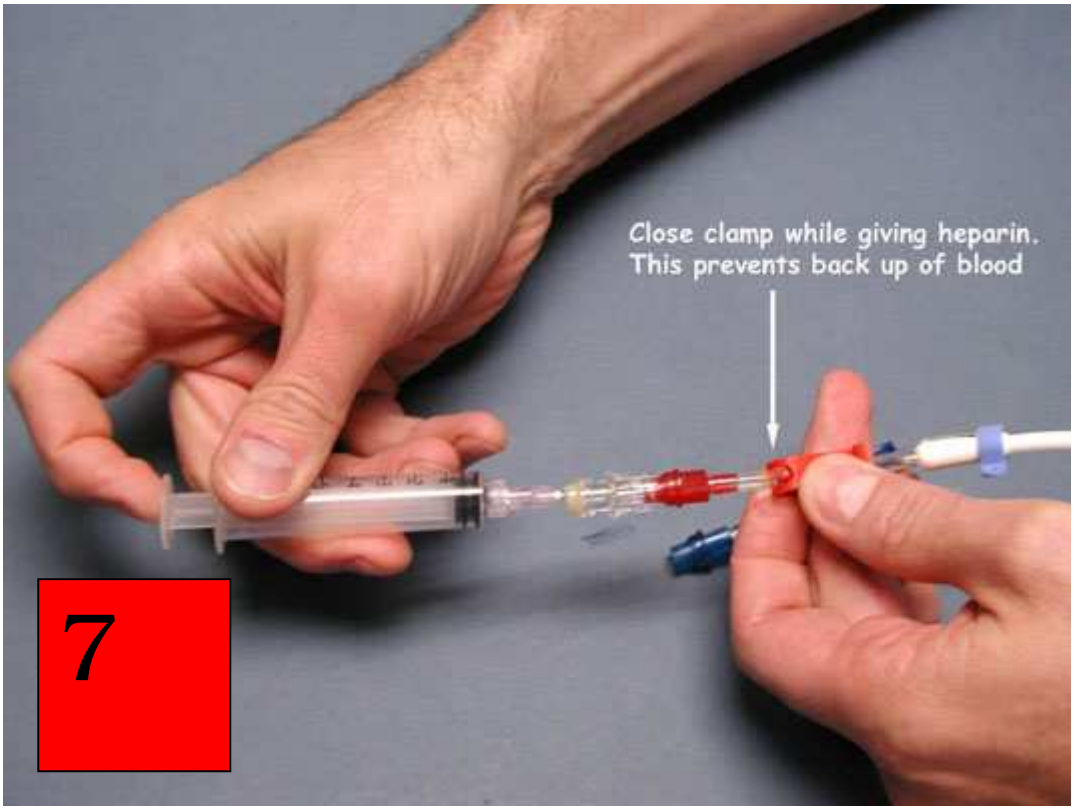
Autore Roberto Pioppo

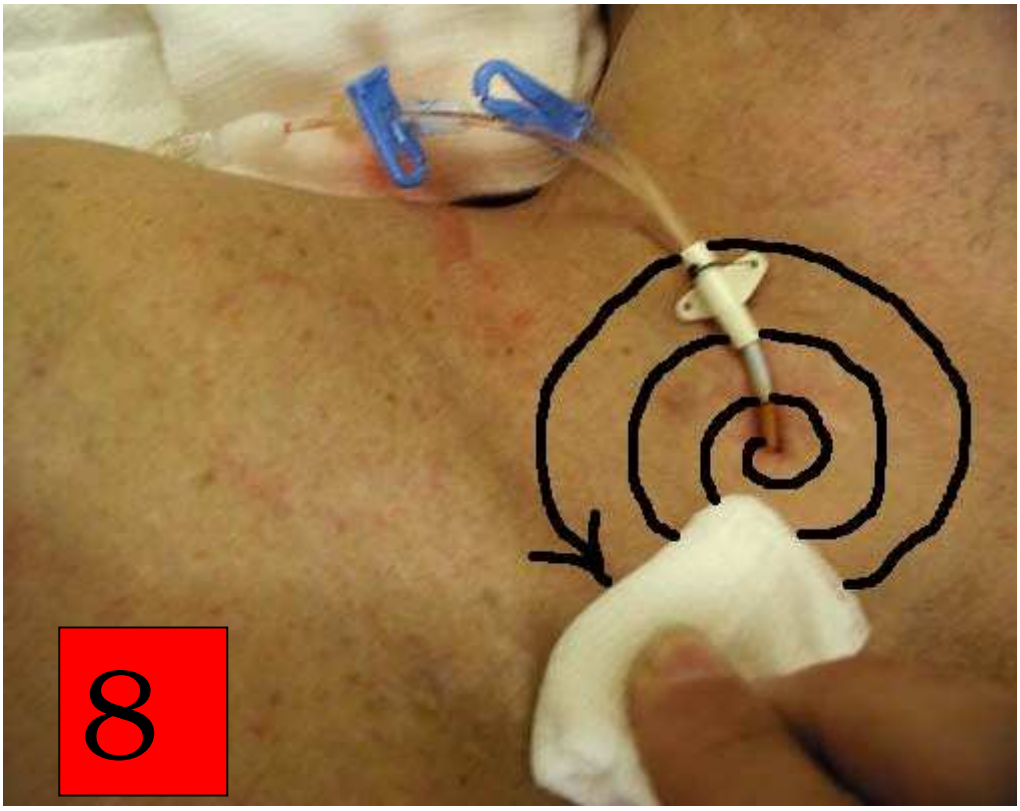
Autore Roberto Pioppo



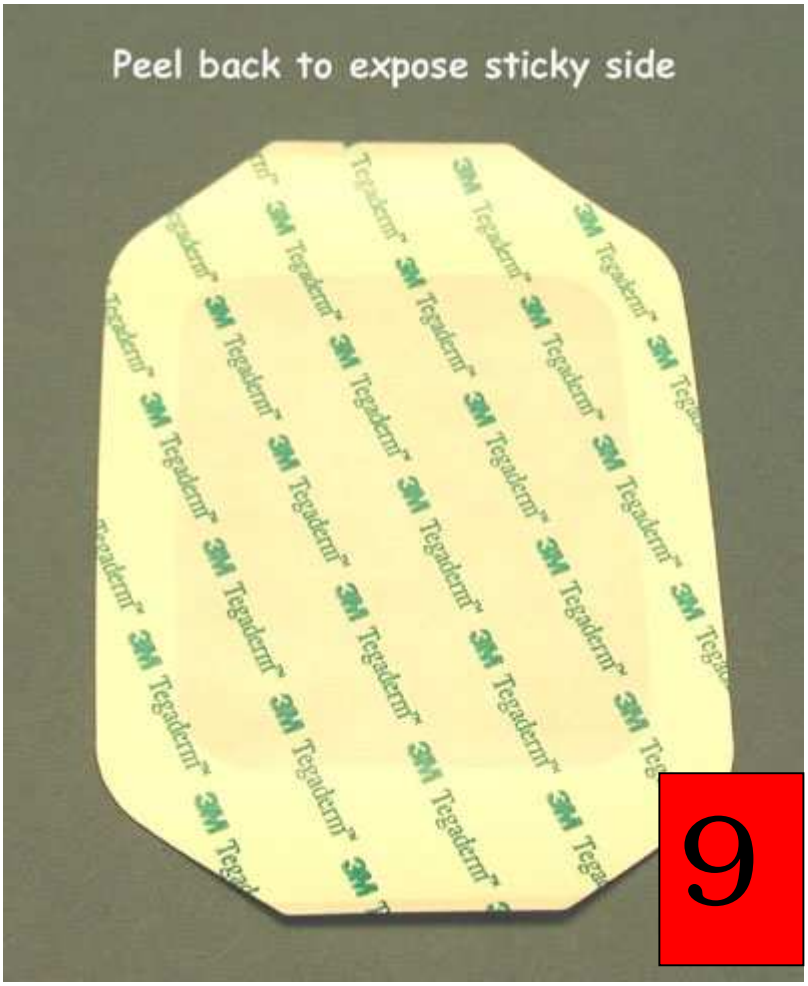
Autore Roberto Pioppo

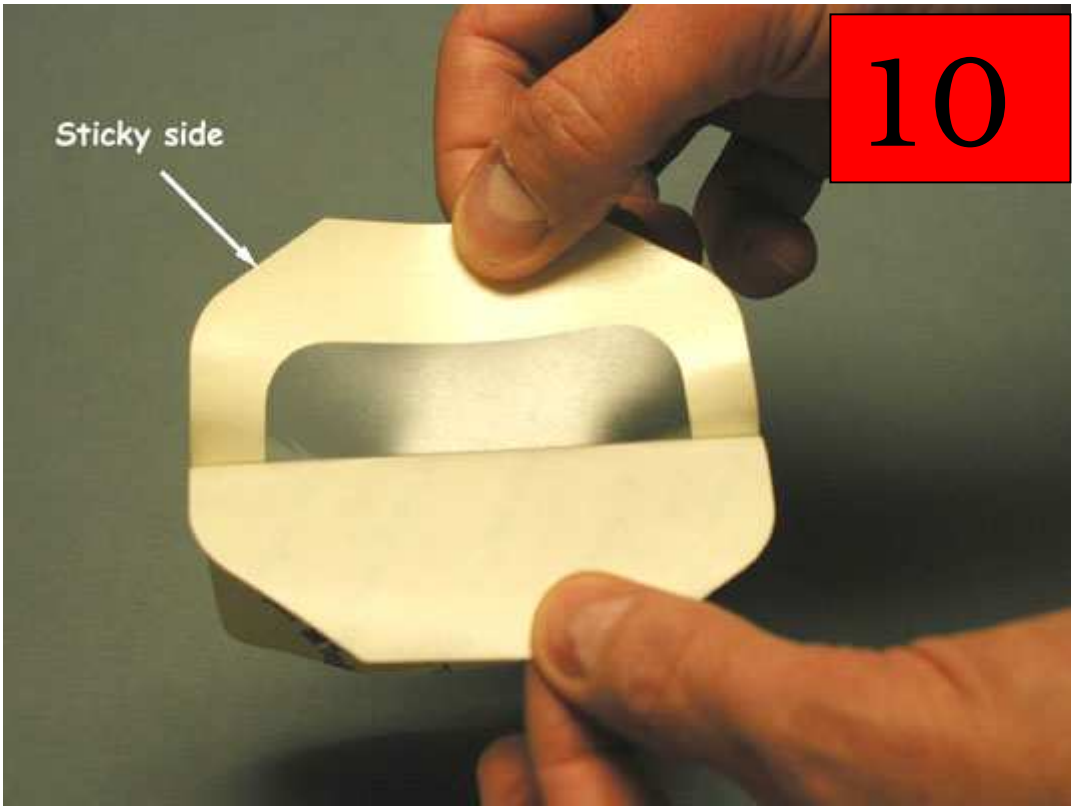


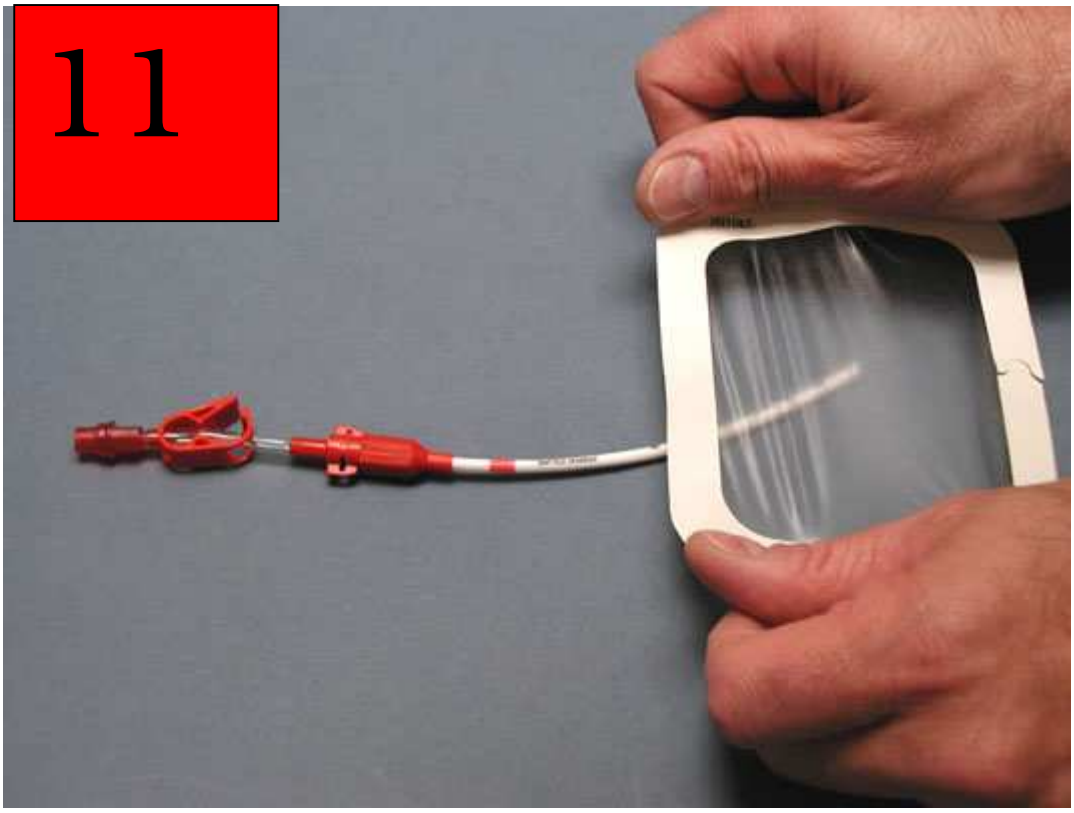

Close clamp while giving heparin.
This prevents back up of blood
7

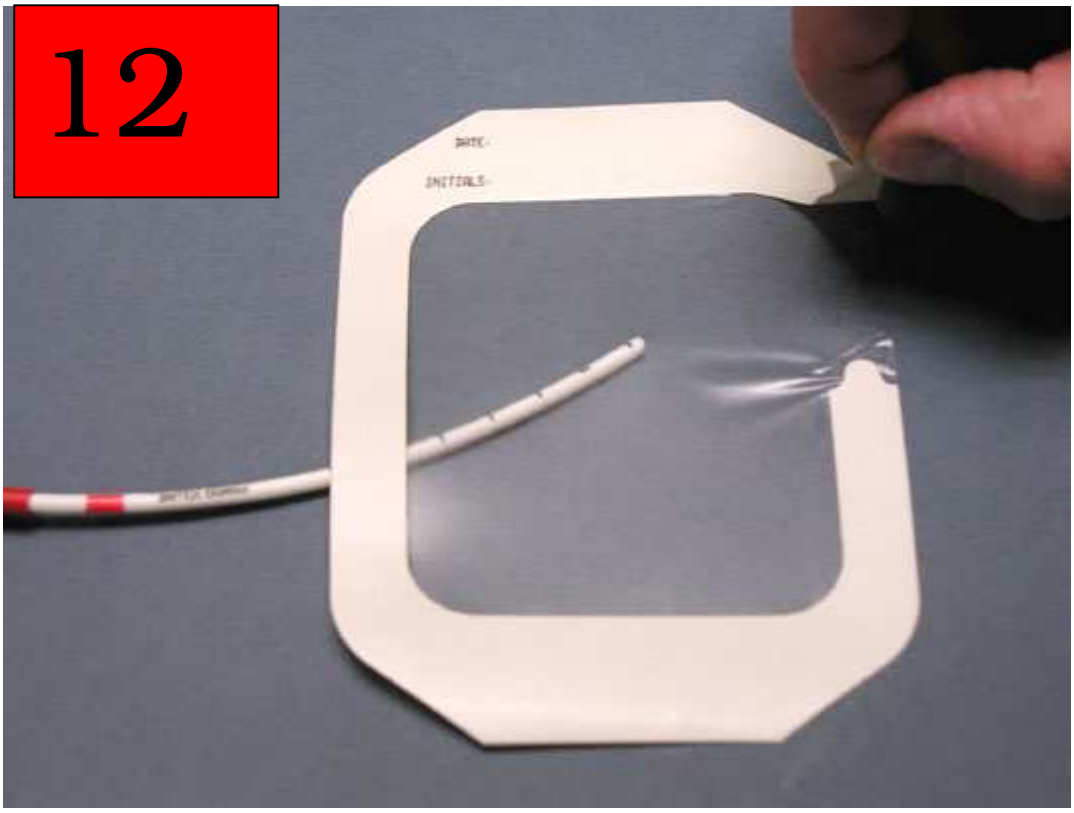

8

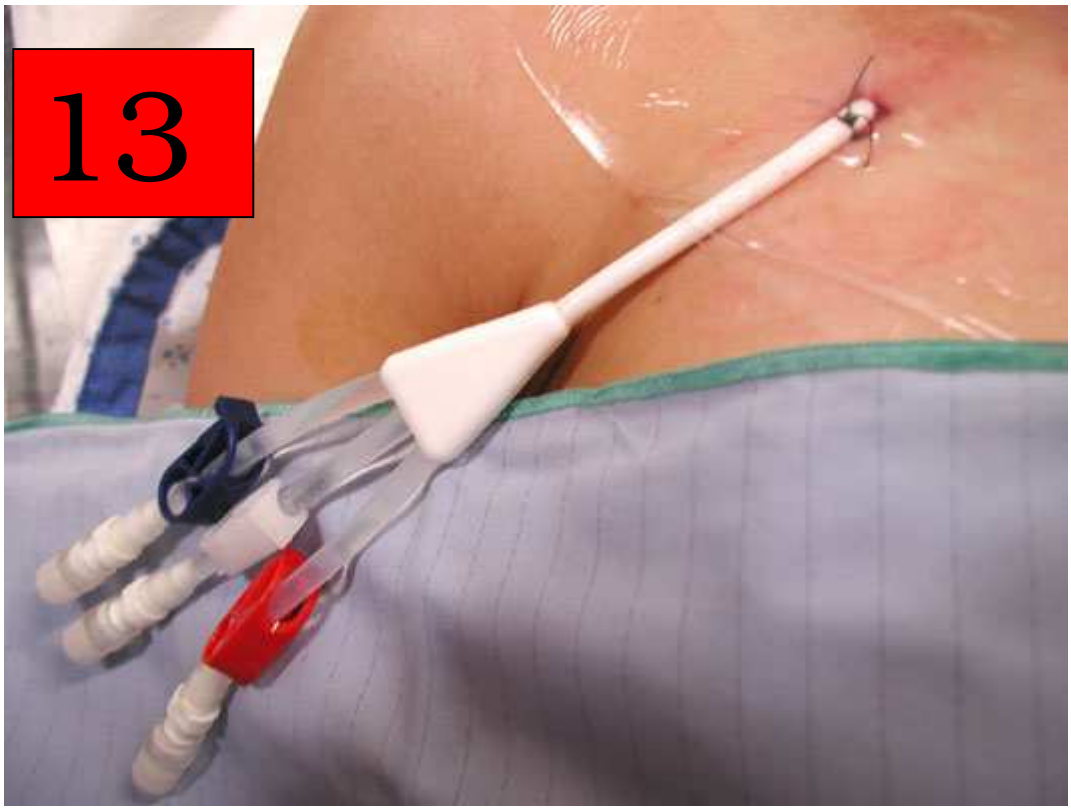
Autore Roberto Pioppo






11


12
DATE
INITIALS


13

14

Uno studio randomizzato ha notato che l'applicazione di pomata di betadine riduce le infezioni del catetere, così anche l'applicazione di round spugnoso imbevuto di clorexidina intorno al sito di inserzione. L'utilizzo inoltre di medicazioni trasparenti, ha fatto si che lo stato della cute sia facilmente ispezionabile tutti i giorni, e la medicazione possa essere cambiata solo se necessario (ancestrale ormai il retaggio che voleva il cambio della medicazione giornaliera, così anche delle vie accessorie, che devono essere sostituite, salvo controindicazioni, trascorse le ore massime di uso).

Comunque sia utilizzato un medicamento sul sito di inserzione,e quindi, sul catetere stesso deve essere compatibile col materiale con cui viene a contatto.
L'eccessiva manipolazione del catetere accresce il rischio di batteriemia, probabilmente perché si va a rimuovere il film idrolipidico che si è formato intorno al sito di inserzione, come risposta dell'organismo alla soluzione di continuo della cute. Dove possibile è bene minimizzare queste manovre. L'utilizzo di vie accessorie distali dalla cute, può allontanare, anche se in minima parte il rischio di contaminazione.
Purtroppo, anche se non è giustificativo, l'utilizzo del personale infermieristico sottostimato nella misura di 2 pazienti per infermiere nelle icu, ha dimostrato come a volte, si saltino dei passaggi di sicurezza base tra un paziente ed un altro. Toccare anche solo le suppellettili, i tasti dei monitor, dei respiratori senza lavarsi le mani da un paziente all'altro accresce notevolmente l'incidenza di BSI.
Il catetere deve essere ancorato in maniera ottimale dopo l'inserzione. Sfortunatamente molti dimenticano l'importanza di questo step . Un'ancorazione poco efficace, fa muovere il catetere intorno al sito, e, otre a causare dolore, mette a rischio il paziente di infettarsi per ingresso di germi patogeni.
La medicazione deve essere di tipo trasparente (semipermeabile), anche se recenti studi non hanno dimostrato una relazione migliorativa tra la classica medicazione con garza sterile ,fissaggio con tessuto-non tessuto adesivo e le medicazioni trasparenti.
Entrambe le medicazioni hanno avuto una eguale incidenza di BSI, e l'uso dell'una o dell'altra metodica varia solo in base alle scelte tecniche personali.

Se c'è un sanguinamento, ovviamente è preferibile l'utilizzo del bendaggio con garza.
In generale la medicazione dovrebbe essere cambiata ogni tre giorni. La medicazione trasparente ogni 7 giorni. Studi hanno dimostrato che cambi frequenti non giovano nel ridurre le BSI, e, se, la medicazione appare pulita e perfettamente occlusiva, si può lasciare in situ fino alla scadenza successiva. Le date di cambio devono essere segnalate in cartella infermieristica e su di una tabella facilmente consultabile. Un monitoring sistem computerizzato può facilitare l'impresa.
Un catetere in una vena periferica ha un rischio di infezione basso rispetto ad uno inserito in una vena centrale. Infatti la maggior parte delle infezioni relative al catetere provengono da grossi cateteri e non da vie periferiche.

Finché un cvc rimane in sede, il rischio potenziale di infezione è direttamente proporzionale al tempo trascorso tra l'inserzione e la data attuale. Se la cateterizzazione centrale non è più necessaria, e sono disponibile buone vene periferiche è meglio optare per questa seconda scelta.
Il sito di inserzione deve essere palpato giornalmente, con ispezione approfondita per vedere segni di arrossamento,raccolta di pus o stravaso di liquidi infusionali. Se vi sono segni purulenti, si rende necessaria la sostituzione del catetere in altro sito, oppure, ove non possibile con un nuovo catetere riprendendo la via con il filo guida Seldinger.
Una strategia di rimpiazzo catetere ad intervalli regolari, non diminuisce il rischio di batteriemia. Se non vi sono segni di infezione, la sostituzione del catetere può essere obbligata solo nel caso di malfunzionamento del catetere stesso .
E' logico preservare il paziente dal rischio di embolia gassosa, riempiendo tutte le linee di fisiologica sterile . Quando invece si rimuove un cvc, se il paziente è cosciente, bisogna istruirlo a fare un respiro profondo, ed estrarre il catetere quando espira.
Applicare una compressione importante per almeno 10 minuti, fin quando non ci sarà più sanguinamento. Di seguito medicare secondo i protocolli in uso.
Gli studi hanno dimostrato come una provvidenziale formazione del personale medico ed infermieristico possa migliorare la sorte infettiva dei pazienti sottoposti a cateterizzazione vascolare centrale.
Vi sono dei punti, che devono essere chiari a tutti:
I cateteri inseriti con inesperienza…….**elevano** il rischio di BSI
I cateteri mantenuti con inesperienza…….**elevano** il rischio di BSI
L'educazione sanitaria continua……....**decresce** il rischio di BSI
L'uso di tecniche standard e protocolli…..**decresce** il rischio di BSI
Uno Staff specialistico dedicato……**decresce** il rischio di BSI
L'utilizzo di una scheda di valutazione nursing può e deve essere un valido aiuto nella monitorizzazione dello status di rischio a cui viene sottoposto il paziente, in base al quale può essere stabilito un piano assistenziale idoneo.

Autore Roberto Pioppo

Data: _____ time start (prima iniezione)_____
Firma:_____time stop (sutura catetere)_____

Tipo di catetere:	**Sito inserzione**	**Lato**	**barrare se:**
Triplo lume	giugulare interna	dx	Consenso
Introduttore	Succlavia	sn	
Swan.Ganz	Femorale		Cambio
	Altro_____		catetere

Giugulare interna dx Succlavia dx Femorale Dx Altro_____
Giugulare interna sn Succlavia Sn femorale Sn

Lavaggio delle mani prima dell'intervento si no
Lavaggio delle mani immediatamente prima dell'intervento si no
Ha inserito solo 5 cateteri precedentemente si no *
Se "no", qualcuno ha supervisionato eventuali altre inserzioni?
si no
Precauzioni
guanti sterili camice sterile maschera Telini sterili lenzuolo sterile
Livello di preparazione dei medici
Studente di medicina Specializzando Anzianità <5 anni Anzianità >5 anni

Numero di punti di sutura
1 2 3 4 5 6 Sconosciuto

Il telo sterile è stato mantenuto durante tutto il tempo? si no

Premedicazione:

Alcool Betadine Clorexidina Altro _____
Status della situazione
Emergenza Routine
Controllo Rx Si No

Tipo di medicazione:

Bio-occlusiva Garze sterili Altro _____

Medicazione applicata da:

Infermiere medico insertore Altro _____
Il pz. Ha tollerato la procedura? si no
Complicazioni si no Altro _____

Esempio di chek-list al momento dell'inserzione di un Catetere venoso centrale

Autore Roberto Pioppo

Studi importanti hanno dimostrato che l'uso di CVC impregnati di sostanza antibiotica o disinfettante riduce significativamente il rischio di BSI in catetere a permanenza ridotta.
Vari tipi sono disponibili , la rifampicina-minociclina e la clorexidina-sulfadiazina che impregnano il lume esterno del catetere sono i più popolari.
Uno di questi cateteri costa approssimativamente tre volte tanto rispetto ad un catetere tradizionale. In aggiunta però, questo costo è ben distribuito se serve a ridurre l'incidenza di infezioni, con tutti i problemi ad esse correlate.
Gli esperti però consigliano l'uso di questi cateteri solo se il personale medico ed infermieristico è poi in grado di effettuare un corretto uso dei presidi e del loro mantenimento nel tempo.

Autore Roberto Pioppo

CRRT pediatrica

Mentre i principi di base dell'emofiltrazione continua sono simili tra adulti e bambini, l'applicazione di queste modalità nei bambini richiede conoscenza specifica dei trattamenti pediatrici.
Attenzione specifica ai dettagli come, volume di sangue extracorporeo/priming sanguigno (specialmente in pazienti inferiori ai 10 kg), nutrizione tissutale, differenti eziologie nei processi degenerativi, accessi, scelta delle linee e delle membrane.
La CRRT è indicata nella popolazione pediatrica che:

- è affetta da ARF
- da disturbi idro elettrolitici
- pazienti catabolici che necessitano di un surplus nutrizionale
- sepsi
- avvelenamenti (occasionalmente combinata a tecniche miste)
- errori gravi del metabolismo
- ipervolemia non rispondente ai diuretici
- coma epatico
- traumi

In aggiunta la CRRT può essere utilizzata con l'ossigenazione membranosa extracorporea (ECMO), ai pazienti con cardiomiopatia assistiti da un device ventricolare destro (LVAD) e nei trattamenti epatici sostitutivi (MARS).
Una macchina base include una pompa peristaltica ed un detector per l'aria. Ma risulta anche importante il riscaldamento del circuito e un controllo attento nella filtrazione.
Gli apparecchi in commercio sono molti ed offrono una varietà di BFRs, sistemi di riscaldamento, controlli accurati sull'ultrafiltrazione, monitoraggio delle pressioni artero-venose e capta bolle.
La scelta di un apparecchio che possa essere versatile nel trattamento pediatrico così altamente personalizzato deve stimolare anche la formazione medica, e soprattutto infermieristica nello specializzarsi verso queste tecniche altamente impegnative.
La scoagulazione pediatrica può essere visualizzata in tre tempi diversi. Dobbiamo farci anche la domanda se effettivamente il paziente necessita di essa. Spesso pazienti con MODS hanno una naturale scoagulazione data dalla patologia (sepsi con DIC). Questi pazienti possono avere un "naturale ACT" che può essere nel range, e quindi, non necessitano di ulteriore trattamento. In questi pazienti ottenendo un alto BFR con un buon accesso venoso può risultare sufficiente a mantenere un buon livello di CRRT senza anticoagulanti.
La maggior parte degli studi hanno dimostrato che l'eparina è relativamente efficiente nei bambini. L'uso di eparina nella ragione di 10/20 ui /kg come bolo iniziale e 10/20 ui/kg/h come mantenimento ha dimostrato un ACT di 180/240 secondi che è solitamente adeguato nella maggior parte dei pazienti. Il

sanguinamento secondario dopo eparinizzazione generale è una complicanza piuttosto importante.
La scoagulazione con citrato è ottenuta aggiungendo citrato al sangue come esce dal paziente e va verso il filtro. Il risultato è un calcio ionizzato di .35 a .45 mmol/l. Una infusione di calcio al paziente indipendente dal circuito CRRT, mantiene livelli di calcio ionizzato tra 1.1 e 1.3 mmol/l.
Il risultato è una scoagulazione del circuito senza una scoagulazione generalizzata.
La scoagulazione con citrato necessita di un bagno di dialisi senza calcio nel tentativo di prevenire ogni potenziale legame calcico ed ogni potenziale rischio di coagulazione intracircuito.
Il citrato necessita inoltre di una linea centrale accessoria per l'infusione separata di calcio.
Negli studi di Zimmermann ed al. negli adulti si è visto che sia il lattato, quanto il bicarbonato risultino nello stesso grado di clearance effettiva, ma il livello plasmatico di lattato era alto in pazienti con soluzioni basiche di lattato. Elevati livelli di lattato possono dare informazioni confuse al medico nello studio evolutivo della clinica, specialmente nel targeting della sepsi e negli organi ipoperfusi.
Inoltre , i pazienti con disfunzione epatica non sono capaci di convertire il lattato in bicarbonato, e l'uso di lattato può produrre un'esacerbazione di acidosi lattica. Le soluzioni di bicarbonato sono preferite negli epatopatici.
Essenzialmente l'uso di soluzioni con lattato possono essere considerate storicamente e potenzialmente deleterie per i bambini che necessitano di una CRRT.

Le soluzioni per CVVH possono essere composte da soluzione saline, ringers,TPN, fluidi generici endovenosi o di tipo composto. I programmi che utilizzano soluzioni saline o lattate di ringers sono relativamente poco costose per lunghi cicli di replacement.
La decisione di usare fluidi di replacement è spesso basata dal soluto complessivo e dalla clearance ultrafiltrativa del paziente.
Classicamente la prescrizione di una CRRT è secondaria ad un quadro di ARF. Se il trattamento rientra negli standard classici, il BFR in CVVH dovrebbe aggirasi intorno ai 4-6 ml/kg/min tendendo una pressione venosa di rientro inferiore ai 200 mmHg.

Autore Roberto Pioppo

Non ci sono dati certi sul quantitativo di replacement o di dialisato da somministrare. Solitamente si utilizza un flusso di 2000 per 1.73 m2/h . questo in bambini che pesano 11 kg e che hanno una superficie corporea di .5 m2, il dialisato o il replacement dovrebbe essere intorno ai 700 ml/h.
Uno sguardo ai bisogni nutrizionali del piccolo paziente è d'obbligo, soprattutto durante CRRT in quanto la quota di aminoacidi sottratti dal filtro è importante. In corso di ARF non trattata la raccomandazione standard di proteine è nel range di 1.5 gr/kg/die. In pazienti con CRRT, nell'ordine di mantenere un adeguato bilancio azotato, le proteine dovrebbero aggirarsi intorno ai 3-4 gr/kg/die. le soluzioni di dialisato povere di fosforo, portano ovviamente ad una ipofosforemia, che necessitano di una infusione separata o aggiunta alla TPN.
Uno studio retrospettivo di Goldstein ed al. ha esaminato 22 pazienti pediatrici che hanno utilizzato CVVH(D) e catalogati in base alla gravità della patologia usando il punteggio del rischio di mortalita' pediatrico (PRISM). Delle variabilità cliniche studiate , solo il grado di percentuale dei liquidi in eccesso all'inizio del trattamento CRRT ha fatto una differenza tra i sopravvissuti ($16.4 \pm 13.8\%$) e non sopravvissuti ($34.0\% \pm 21\%$). Molti studiosi hanno affermato che lo score PRISM non è predittivo in modo univoco.
Le complicazioni che possono intervenire durante un trattamento CRTT pediatrico sono molte. Legate allo stato clinico del paziente, delle patologie e delle infezioni concomitanti che solitamente sono molto demolitive e non reversibili in pazienti inferiori ai 10 kg.
Una complicanza purtroppo presente, legata al fattore umano è l'ultrafiltrazione eccessiva quando è in uso una pompa peristaltica. L'unica via per prevenire l'errore ultrafiltrativo è il controllo dello stesso tramite una pompa dedicata. Sicuramente non libera dall'errore totalmente, ma sicuramente ne diminuisce l'incidenza.
Alcune membrane, nonostante l'alta biocompatibilita' è stata causa di sindrome da rilascio di bradichine in pazienti che presentavano acidosi all'inizio del trattamento o in bambini che necessitavano di un quantitativo di priming ematico nelle camere di questi filtri.
Queste membrane in interazione con un plasma acidosico generano bradichinine che si evolvono da semplici nausee a shock anafilattico mortale. Le membrane AN-69 sono di nuove generazione e sembrano ovviare a questo problema.
Nello stesso tempo in questi pazienti che necessitano di un priming ematico si trasfonde sangue subito dopo il filtro con l'aggiunta di una generosa somministrazione di sodio bicarbonato, oppure utilizzando un mix di priming di 75cc PRBC, 75 cc di sodio bicarbonato, e 300 mg di calcio gluconato che impedisce virtualmente l'avvento di questa reazione.
L'ipotermia è un problema frequente, ovviato recentemente dai riscaldatori termici annessi nell'apparecchiatura principale o come accessori esterni. Nei bambini piccoli in trattamento con CRRT un riscaldatore termico può portare il paziente in eutermia, ma che può mascherare una febbre . Dato che deve essere analizzato se vi sono segni di SIRS in assenza di temperatura.

Compagnia	***Apparecchio***	***Tipologia di trattamento***
Edwards **Lifesciences**	**Aquarius**	**Adulto/pediatrico (in realizzazione)**
Gambro	**Prisma**	**Adulto/pediatrico (in realizzazione)**
Baxter	**BM 11*** **BM 11 a*** **BM 25** **Accura**	Adulto/pediatrico
Fresenius	**2008**	**Adulto/pediatrico**
Bbraun	**Diapact**	**Adulto/pediatrico**

- solo pompa sangue, necessita dell'addizionale BM 14

Proprietà di alcuni filtri pediatrici

Emofiltro	***Proprietà della superficie***	***Volume di priming***
Amicon **Minifilter Plus**	**Polysulfone 0.07 m2**	**15 cc**
Renaflo II **HF 400** **HF 700** **HF 1200**	**Polysulfone** **0.3 m2** **0.7 m2** **1.25 m2**	**28 cc** **53 cc** **83 cc**
Gambro **Multiflow 60** **Multiflow 10**	**AN-69** **0.6 m2** **0.3 m2**	**44 cc**
Asashi PAN **0.3** **0.6** **1.0**	**PolyAcrylonitrile** **0.3 m2** **0.6 m2** **1.0 m2**	**33 cc** **63 cc** **7 cc**

Misura suggerita e scelta del sito vascolare in pazienti pediatrici

Peso del paziente	***Grandezza del catetere***	***Sito di inserzione***
Neonato	**Lume singolo 5 fr** **Doppio lume 7.0 fr**	**Arteria femorale o vena** **Giugulare int/est**

		Succlavia o femorale
3-6 kg	**Doppio lume 7.0 fr** **Triplo lume 7.0 fr**	**Giugulare int/est** **Succlavia o femorale** **Giugulare int/est** **Succlavia o femorale**
6-30 kg	**Doppio lume 8 fr**	**Giugulare int/est** **Succlavia o femorale**
>15 Kg	**Doppio lume 9 fr**	**Giugulare int/est** **Succlavia o femorale**
>30 Kg	**Doppio lume 10 fr** **Triplo lume 12.5 fr**	**Giugulare int/est** **Succlavia o femorale**

Evidenziamo ora un possibile protocollo per l'uso degli anticoagulanti durante CRRT pediatrica.
Prima di iniziare il trattamento:

- Eseguire PT,PTT, conta piastrinica, ACT
- In assenza di coagulopatia (ACT <150), fare un bolo di 25 UI di eparina/Kg, e ritestare l'ACT. Ripetere il bolo ed il controllo finché l'ACT >180

Durante il trattamento:

- Infusione di eparina : quando l'ACT >180, iniziare infusione con 10 UI/ml nel circuito CRRT a 10 UI/Kg/h Controllare ACT
- Tarare l'infusione al fine di ottenere un ACT post filtro di 180-220 sec

. Se l'ACT <180 aumentare l'eparina di 1UI/kg/h

. Se l'ACT <220, diminuire l'eparina di 1 ui/Kg/h

Al cambio di ogni circuito oppure quando sangue e piastrine sono somministrate al paziente, eseguire ACT ogni 20 minuti finché stabilizzato.
Controllare ACT ogni 20-30 minuti per un'ora dopo ogni cambio di velocità dell'eparina
Controllare ACT ogni 4 ore una volta stabile

Autore Roberto Pioppo

EMOFILTRAZIONI AD ALTI VOLUMI

Per definizione la cvvh, è generalmente ottenuta con una ultrafiltrazione tra 1 e 3 litri/ora.
Sopra il valore di 75 litri al giorno, la quantità di ultrafiltrato inizia ad essere notevole ed il trattamento può essere definito come High volume hemofiltration (HVHF), ovvero emofiltrazione ad alto volume.
Ci sono convenzionalmente due vie per ottenere una HVHF:
Il trattamento standard di emofiltrazione viene mantenuto tutto il giorno con una ultrafiltrazione maggiore di 3-4 litri/ora.
La terapia cvvh standard viene mantenuta tutta la notte, ma durante qualche ora del giorno, una grossa quantità di ultrafiltrazione è prodotta a ritmi maggiori di 8 litri/ora.
In entrambi i casi l'ammontare dei liquidi scambiati durante il giorno supera gli ottanta litri e può raggiungere quote di 100 o 120 litri.
Gli accessi vascolari standard utilizzati per la crrt a volumi normali non sono adeguati per i trattamenti high.
In molti casi, i cateteri bilume danno problemi di ricircolo e di insufficiente portata ematica.
La resistenza del lume arterioso del catetere, anche se coassiale e ben posizionato, crea una pressione negativa prima della pompa. Nei casi di flussi sanguigni sopra i 300 ml/min questa pressione supererà i –300 mmHg.
Lo stesso tipo di pressione si troverà anche nel lato venoso, con elevate pressioni positive. Addirittura potrebbe essere maggiore a causa della emoconcentrazione che interviene quando grossi quantitativi di ultrafiltrazione netta sono presenti.
Nella emofiltrazione, mentre l'ultrafiltrazione di transmembrana rappresenta il superamento dei fluidi rimossi dal filtro, l'ultrafiltrazione netta rappresenta il reale quantitativo di fluidi rimossi dal paziente dopo la reinfusione del liquido di replacement.
In molti casi, quando la HVHF è utilizzata secondo la seconda metodica, nonostante alti volumi di scambio, l'ultrafiltrazione netta è mantenuta bassa più possibile verso un bilancio "0".
Quando alti flussi sanguigni sono richiesti, due cateteri separati possono essere indicati per permettere una riduzione delle resistenze del flusso inlet e outlet, e per ridurre al massimo il fenomeno della ricircolazione.
Questi cateteri possono essere posizionati nella giugulare e nella vena femorale senza grandi complicazioni.
Quando sono utilizzati alti flussi sanguigni, gli anticoagulanti diventano meno critici fino a ché il contatto tra il sangue e le superfici circuitali è ridotto.
C'è da ricordare che la viscosità e l'ematocrito saranno molto elevati quando si passerà da alti volumi a volumi normali: in questo caso il protocollo anticoagulativo sarà essenziale, se non obbligatorio per preservare un clotting precoce.
L'emofiltrazione ad alti volumi richiede grossi emofiltri che possano accogliere elevate quantità di fluidi durante tutto il giorno con una media di 100 litri.
Comunque, nel primo trattamento menzionato l'emofiltro da 1 m/2 può trovare accoglimento, nel secondo trattamento, i filtri devono avere una capacità di almeno due metri quadri. Le membrane devono essere quelle ad alto flusso.

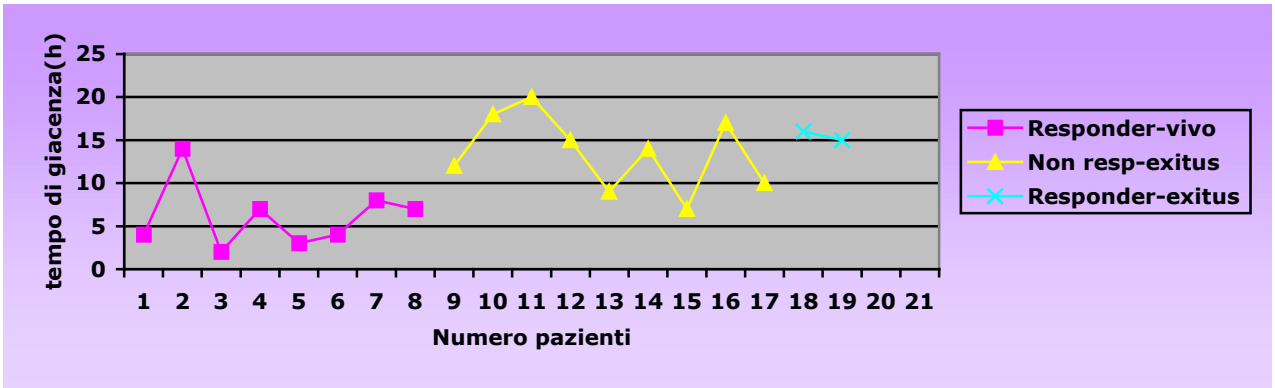
Autore Roberto Pioppo

AN69,Polisulfone o Polyamide sono membrane generalmente utilizzate con un coefficiente di permeabilità tra 30 e 40 ml/h/mmHg x m2.
Queste membrane hanno coefficienti di filtraggio di 1 con un ampio spettro di pesi molecolari. Dunque, in molti casi la valutazione della clearance si rifà all'ammontare della ultrafiltrazione ottenuta. Ci possono essere delle eccezioni a questo ruolo. Un caso è quando il coefficiente di filtraggio è meno di uno dei soluti restituiti. In altri casi, ci possono essere delle riduzioni nella permeabilità delle membrane date dalla polarizzazione e secondariamente dalla agglomerazione delle proteine.
Infine,, la clearance può essere ridotta dalla presenza della prediluizione nel caso di un replacement prefiltro.
Questo riduce la pressione oncotica delle proteine plasmatiche e accresce l'ultrafiltrazione, ma l'efficienza del sistema può essere ridotta dalla riduzione parallela nella concentrazione dei soluti nell'inlet.
Un aspetto importante è rappresentato dalla possibilità del raggiungimento di una pressione di filtrazione di equilibrio all'interno dell'emofiltro.
Come il flusso sanguigno nelle fibre l'acqua è rimossa per ultrafiltrazione. Come conseguenza, la concentrazione delle proteine aumenta e così la pressione oncotica.
Ci può essere un punto nel filtro dove la pressione oncotica è uguale alla pressione idrostatica e la filtrazione cessa. Tra questo punto la filtrazione non ha luogo ma un aumentata viscosità sanguigna all'interno delle fibre crea una enorme resistenza.
Questo fenomeno può essere ridotto o eliminato aumentando il flusso sanguigno e riducendo la frazione di filtrazione, Questo può essere ottenuto modificando la geometria del percorso sanguigno del filtro.
Nel passato, erano utilizzati emofiltri corti con una grossa area distributiva, e fibre con un accresciuto diametro interno per l'utilizzo con CAVH.
L'avvento della CVVH non ha portato eccessivi cambiamenti ai filtri, mentre l'utilizzo delle filtrazioni a volumi alti ha portato sicuramente all'immissione sul mercato di emofiltri di grosse dimensioni ad alta capacitanza.
Nella HVHF i liquidi replacement sono a base lattato o bicarbonato come nella CVVH, con l'unica differenza che l'uso di un riscaldatore è obbligatorio in quanto lo scambio termico negli alti volumi è elevato e può portare anche a severe ipotermie.
La mortalità dei pazienti che accusano shock settico è molto elevata, tra il 40% e l'80%, ed anche più alta nello shock settico refrattario.
Non tutti i pazienti rispondono alle terapie convenzionali, che consistono in una stabilizzazione emodinamica con un reintegro della pressione sanguigna, ottimizzazione dello scambio di ossigeno, somministrazione di antibiotici e rimozione del focus settico.
Studi clinici sui pazienti settici con ARF hanno indicato che l'emofiltrazione non solo controlla l'azotemia ed il bilancio dei fluidi ma può anche eliminare i mediatori infiammatori e può migliorare la funzione cardiopolmonare indipendentemente dal bilancio idrico.
Nell'emofiltrazione animale aumenta la pressione sanguigna, l'otput cardiaco e migliora la vascolarizzazione della rete arteriosa epatica in caso di shock.

Autore Roberto Pioppo

Nello studio Honore ed al. hanno studiato 20 pazienti sofferenti di insufficienza cardiovascolare refrattaria come complicazione di uno shock settico che ha resistito ai trattamenti tradizionali.
Sono stati trattati con la Shor term High Volume Hemofiltration (STHVHF; rimozione di 35 litri di ultrafiltrato sopra le quattro ore con un bilancio neutro) seguita poi da CVVH convenzionale, che è stata continuata per un minimo di quattro giorni.
L'indice cardiaco, la pressione arteriosa principale, le resistenze vascolari sistemiche, la resistenza vascolare polmonare, la cessione di ossigeno, la saturazione mista venosa di ossigeno, il pH arterioso ed i lattati sono stati misurati ad intervalli regolari. I punti terapeutici durante la STHVHF sono stati i seguenti:

≥maggiorazione del 25% nella saturazione d'ossigeno venoso dopo 2 ore
Accrescimento del Ph a>7.3 dopo 4 ore
≥ riduzione del 50% della dose di epinefrina dopo 4 ore
Tutti pazienti che hanno avuto beneficio nei quattro punti elencati sono stati classificati come rispondenti emodinamicamente (11 pazienti su 20), gli altri come non-rispondenti (9 pazienti).
Probabilmente , il dato più significativo è stata la migliore sopravvivenza dei pazienti che hanno risposto al trattamento. Negli altri l'exitus è avvenuto dopo le 24 ore di inizio della STHVHF. Nove degli undici pazienti rispondenti sono sopravvissuti per un tempo maggiore ai 28 giorni.
C'è stata una correlazione significativa tra i responder ed il tempo di ritardo (l'intervallo dalla ammissione alla terapia intensiva all'inizio della CRRT).
Nei non responder il tempo di ritardo è stato significativo, ed i due pazienti deceduti nei responder hanno avuto tempi di ritardo sovrapponibile ai non responder.

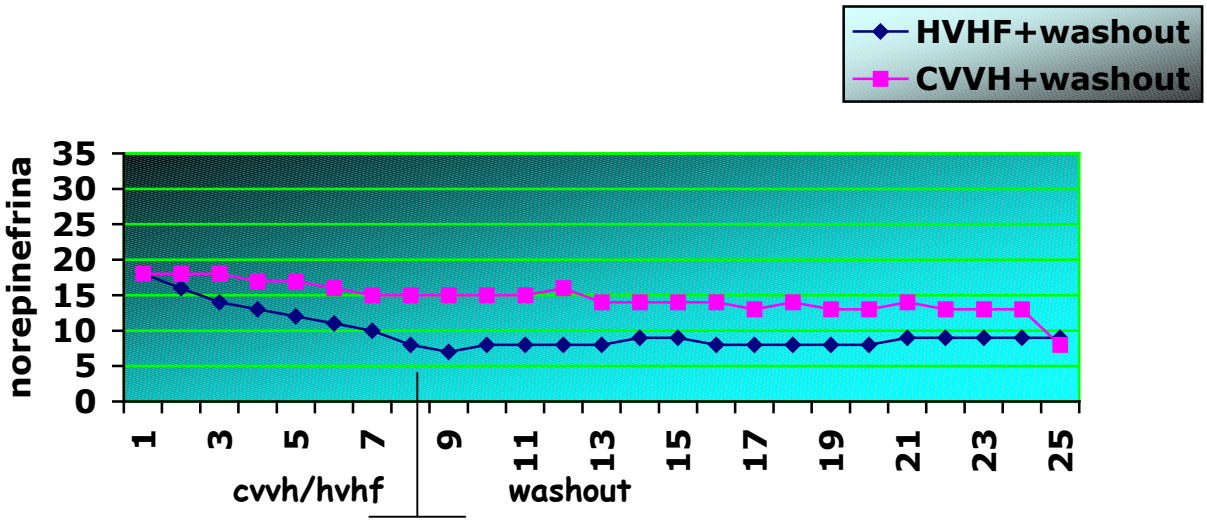


E' anche stato dimostrato una significativa correlazione tra il tipo di risposta , il peso corporeo e la dose di ultrafiltrazione.
Come i pazienti con un basso peso corporeo, hanno anche avuto un tempo di giacenza tra il ricovero ed il trattamento relativamente basso, senza però avere un nesso di causalità chiaro.
In aggiunta, nel gruppo dei responder si è osservato un significativo incremento nelle variabili emodinamiche come l'indice cardiaco, la pressione

arteriosa principale, l'indice di lavoro del ventricolo sinistro o della saturazione venosa mista di ossigeno nel corso delle prime due ore di STHVHF.
C'è stato una significativa diminuzione nelle resistenze polmonari e la dose di epinefrina è stata ridotta.
Nel gruppo dei non responder non sono state notate significative differenze.
Dodici ore dopo l'inizio della STHVHF, la pressione arteriosa principale dei responder ha toccato i ≥ 70 mmHg. Dopo 36 ore l'indice cardiaco era ≥ 3 l/min/m2 e l'epinefrina come la noriepinefrina/dobutamine è stata diminuita.
I cambi metabolici sono stati osservati nel gruppo dei responder.
C'è stato un significativo incremento nella cessione di ossigeno e nel suo consumo nelle prime due ore e nel pH nel corso delle prime quattro ore di STHVHF, mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo dei non-responder. Non c'è stato cambiamento nel lattato serico ne nei responder ne nei non –responder.
Si è evinto che l'emofiltrazione ad alti volumi a basso termine, che è stata iniziata precocemente è sembrata migliorare immediatamente l'emodinamicità e le variabili metaboliche nei pazienti con shock ipodinamico che non rispondevano ai trattamenti classici.
Questo spiega parzialmente nel trovare una risposta nell'eliminazione delle citochine preinfiammatorie ed altri markers infiammatori che sono sovrastimolati in caso di infezioni severe risultanti da una insufficienza multiorgano.
La filtrazione delle sostanze deprimenti il miocardio hanno dato un sollievo a livello cardiaco, nella cessione e nel consumo di ossigeno.
Nella casistica di questo studio comunque, alcuni meccanismi secondari non sono stati chiariti in maniera definitiva, ma si è visto come la STHVHF sembra avere un posto significativo nel trattamento degli stati settici in quei pazienti refrattari alle terapie convenzionali.
Il ruolo di una purificazione ematica extracorporea nel management dei pazienti con shock settico è ancora controversa.
L'emofiltrazione continua si è dimostrata efficace nel contribuire al miglioramento emodinamico sia negli animali che negli esseri umani. L'hf con uno scambio di 1-2 lt/h ha avuto come risultato un miglioramento della funzione cardiopolmonare nei pazienti settici, indipendentemente dal bilancio dei fluidi.
Cole e al. hanno comparato gli effetti della CVVH con uno scambio di 1 l/h in prediluizione con una HVHF (2 lt/h in prediluizione e 4 lt/h in post diluizione). Essi hanno ipotizzato che un maggior scambio nell'acqua plasmatica ha benefici emodinamici in pazienti con shock settico e che le citochine e le anafilotossine possono essere eliminate maggiormente con un trasporto convettivo.
Per testare questa ipotesi, gli autori hanno iniziato uno studio randomizzato.
Undici pazienti con shock settico e Insufficienza multi organo sono stati assunti nello studio e assegnati randomizzati a 8 ore di HVHF o 8 ore di CVVH. Queste otto ore di trattamento sono state seguite da un wash-out notturno nella quale l'emofiltrazione è stata continuata con 2 l/h (prefiltro) in tutti e due le tipologie di studio.

Autore Roberto Pioppo

La cvvh è terminata alle ultime tre ore prima dello start del trattamento alternativo del giorno seguente.
La pressione arteriosa sistemica (MAP), la pressione atriale destra (RAP), la pressione occlusiva dell'arteria polmonare (PAOP), l'indice cardiaco (CI), e la dose di norinefrina necessaria a mantenere la MAP sopra i 70 mmHg sono state rilevate allo start (valore base) ed a intervalli di 4 ore.
In ogni seduta, il sangue e l'ultrafiltrato sono stati prelevati dopo 2,6 e 8 ore per la misurazione dei mediatori (Frazioni attivate del complemento C3a e C5a, interleuchina (IL) 2,6,8 e 10, Interferone (IFN)γ e il Tumor necrosis factor (TNF)).
Come parte della strategia di trattamento nel variare le dosi di noriepinefrina atte a mantenere una Map > 70 mmHg, non sorprende che gli autori non abbiano riscontrato effettivi cambi in MAP ne durante la CVVH ne durante la HVHF.
C'è stato un grosso decremento nella dose di noriepinefrina necessaria per mantenere questo target di MAP durante VHF e CVVH (mediamente 10.5 μg/min vs 1.0μg/min.)



Gli autori non hanno trovato una significativa associazione ne tra la dose di noriepinefrina e la temperatura corporea, ne tra la dose di noriepinefrina e il bilancio dei fluidi. Il cambio nella temperatura corporea e del bilancio dei fluidi durante il trattamento non si sono rilevate differenze ne tra la cvvh ne tra la hvhf.
La concentrazione plasmatica di C3a, C5a e IL-10 si è evidenziata nelle due metodiche , mentre IL-8 e TNF-α sono cambiati solo durante HVHF. Le variazioni sono state più evidenti nelle prime due ore di trattamento.
Non ci sono state differenze significative nell'estensione del decremento proporzionale delle citochine tra i due tipi di trattamento, tranne che nella HVHF nella riduzione del C3a C5a.
Dopo un iniziale decremento del C5a abbastanza elevato, la concentrazione è rimasta bassa nella HVHF, con accrescimento nella CVVH.

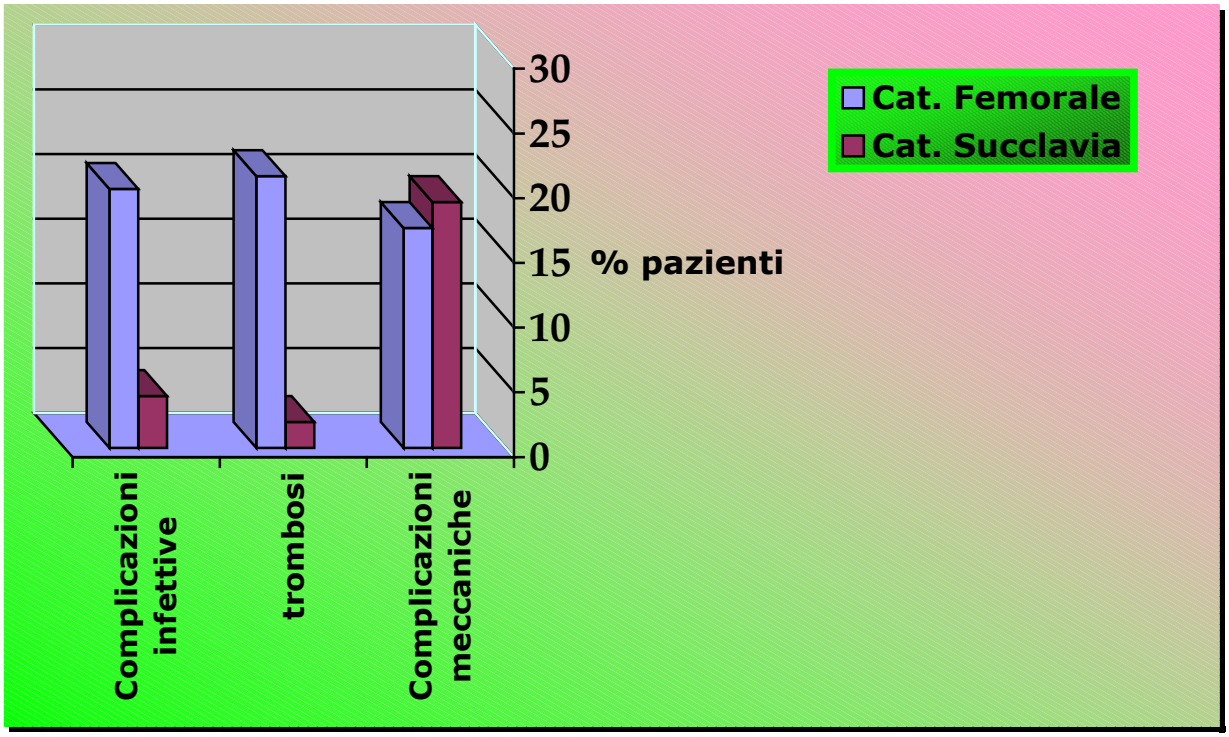
Autore Roberto Pioppo

Gli autori hanno dimostrato nei controlli randomizzati su pazienti con shock settico un aumentato beneficio con HVHF in comparazione con la CVVH in termini di necessità di vasopressori.
Le frazioni attivate del complemento C3a e C5a sono state meglio eliminate con la HVHF che con la CVVH . Come il C3a ed il C5a possono avere effetti vasodilatatori, di conseguenza anche la necessità di infusione di noriepinefrina.
I pazienti critici spesso necessitano di un catetere venoso centrale.
In qualche caso la cateterizzazione ha portato a complicanze meccaniche, infettive o trombotiche, che hanno richiesto trattamenti aggiuntivi.
L'incidenza ed il tipo di complicazioni possono essere influenzate dalla scelta del sito di inserzione.
Studi recenti hanno indicato che la percentuale di complicazioni è più alta se il CVC è stato inserito nella femorale piuttosto che nella succlavia.
Comunque, la cateterizzazione centrale della vena succlavia necessita di personale esperto e preparato.
Studi precedenti possono essere stati pregiudizievoli includendo nelle casistiche cateteri inseriti in emergenza.
Per evitare questi pregiudizi, Merrer e colleghi hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato in pazienti ricoverati nelle ICU. I risultati di questo studio sono stati comparati con la percentuale d'incidenza delle complicazioni meccaniche (p.e. puntura arteriosa, pnx, dislocazione del catetere), delle complicazioni infettive (Contaminazione batterica del catetere con o senza sepsi) e complicazioni tromboemboliche (trombosi del catetere vista con doppler ultrasonografico nel giro di 4 giorni dopo la rimozione del CVC) , evidenziando differenze tra i siti femorali e succlavi.

Ratio →	Rischio complicanze Infettive	Complicazioni Trombotiche	Complicazioni meccaniche
Inserzione alla vena femorale	**4.83(1.96-11.93) p < 0.001**	**14.42 (3.33-62.57)**	**n.s.**
Somministrazione di antibiotici via catetere	**0.41 (0.18-0.93) p < 0.05**	**n.s.**	**n.s.**
Durata di inserimento del catetere	**n.s.**	**n.s.**	**1.05(1.03-1.08)**
Inserimento nei due siti	**n.s.**	**n.s.**	**4.53 (1.81-11.23)**
Inserimento durante la notte	**n.s.**	**n.s.**	**2.06 (1.04-4.08)**

Gli autori hanno osservato infezioni correlate al catetere in una popolazione significativamente alta incannulata per via femorale rispetto a quelli incannulati per via succlavia (19.8% vs 4.5%).
L'inserzione alla vena femorale ha rappresentando un aumentato rischio nel caso in cui il catetere stesso non venga utilizzato per la somministrazione di antibiotici .

Autore Roberto Pioppo



Le trombosi del catetere sono state osservate maggiormente nei pazienti con catetere femorale rispetto ai CVC in succlavia (21.5% vs 1.9%).
L'inserzione del catetere nel sito femorale è stato identificato dalla regressione logistica multifattoriale con il rischio tromboembolico. In contrasto , non ci sono state differenze significative nelle complicanze di tipo meccanico tra i CVC in succlavia ed i femorali (17.3 vs 18.8 %).
Il complesso infiammatorio è imponente, sinergico e si attiva a cascata.
Esso include mediatori con azione autocrina e paracrina, come i componenti cellulari ed extracellulari.
Molte sostanze hanno un ruolo imponente nella cascata. Per esempio il Tumor Necrosis Factor (TNF-α),IL-1β e IL-6 , ossido nitrico, fattore-κB e molti altri. La HVHF può antagonizzare questi fattori o meno, ma sicuramente diminuisce la mortalità nei pazienti settici.
Abbastanza parallelamente all'insorgere dei mediatori pro-infiammatori, compaiono le sostanze antinfiammatorie che causano una immunoparalisi . Entrambi i lati pro-infiammatori e anti-infiammatori diventano iperstimolati e interagiscono fra loro, e ogni intervento atto a favorire o rallentare l'uno o l'altro lato è pericoloso, perché senza misure "on-line" dello status infiammatorio l'intervento è sicuramente alla cieca.
L'emofiltrazione continua è stata usata con successo per il trattamento dell'ARF per anni. Vantaggi addizionali nella cura della sepsi comprendono in un largo spettro, miglioramenti emodinamici, nel quadro ematochimico, e nell'eliminare le varie sostanze che interagiscono fra di loro nel quadro assai complesso della sepsi.
Le tossine uremiche sono un preciso target di eliminazione nell'ARF, così come i mediatori pro e anti-infiammatori nella sepsi.

Autore Roberto Pioppo

I processi di eliminazione per convezione e adsorbimento sono raggiungibili in poche ore. Un aumento nell'eliminazione può essere cercato accrescendo la superficie della membrana e della velocità dell'ultrafiltrazione. L'accrescimento dell'efficacia del trattamento è possibile grazie ad un alto flusso con i filtri a nostra disposizione e/o alternandone le proprietà chimico-fisiche.
In uno studio randomizzato controllato su 425 pazienti critici con ARF ha dimostrato che la dose di ultrafiltrazione è strettamente correlata alla sopravvivenza. Con una dose di ultrafiltrazione di 20 ml/kg/ora, la mortalità è stata del 59%. Questo compara con il 43% di mortalità con 35 ml/kg/ora ed il 42% di mortalità con 45 ml/kg/ora.
Questi totali, da ultrafiltrazione maggiori di 2 lt/ora, possono essere visti nell'ottica di una HVHF.
In ogni gruppo randomizzato , l'11-114% dei pazienti era settico; ed in questo sottogruppo c'era diretta correlazione tra la dose del trattamento e la sopravvivenza, fino alla dose di 35 ml/kg/ora, in contrasto con l'intero gruppo dove un plateau di sopravvivenza è stato raggiunto a quella dose.
Questa osservazione porta al concetto che una "dose-sepsi" di emofiltrazione nei pazienti settici, deve essere maggiore di una "dose-ARF" nei pazienti critici senza una sepsi sistemica. Nella sepsi, l'ultrafiltrazione alla velocità di 2 lt/ora, anche se applicata precocemente, non sembra sufficiente.
Recenti studi hanno testato la "dose-sepsi" dell'ultrafiltrazione nel range di 3.8-6 lt/ora, ha dimostrato una sopravvivenza maggiore ed ha richiesto un minor uso di vasopressori. In uno studio di 20 pazienti con shock cardiocircolatorio refrattario, una STHVHF (35 l/4 ore) ha evidenziato un miglioramento dei parametri emodinamici e della sopravvivenza . I pazienti con un alto peso corporeo hanno dimostrato meno benefici, probabilmente perché essi hanno ricevuto una dose di ultrafiltrazione bassa rispetto al loro peso.
I mediatori circolanti dell'infiammazione (IM) che partono dai siti infiammatori originari sono considerati la sorgente dell'offesa tissutale remota e sono associati alla disfunzione multiorganica nella sepsi.
L'emofiltrazione è stata proposta come una terapia per la sepsi basata sulla sua abilità nel rimuovere gli IM circolanti per setacciamento o adsorbimento, o entrambi. Le macchine e le metodologie per la terapia della sepsi richiedono l'ottimizzazione di questi due meccanismi.
Kellum e Dishart riportano gli effetti relativi al setacciamento e all'adsorbimento del IL-6. Gli autori concludono che l'emoadsorbimento è il principale meccanismo di eliminazione e quindi alcune specifiche tecniche dei filtri.
L'emoadsorbimento è dipendente dal materiale della membrana e dai parametri di filtrazione, chiamati effetti sinergici.
Se l'emofiltrazione è una effettiva terapia nella complessità della sepsi, i materiali e le metodologie devono seguire rigori ben precisi.
L'adsorbimento delle proteine al materiale della membrana è ben riconosciuta nell'assemblamento farmaceutico e nella filtrazione medica. Il tipo di estensione dell'adsorbimento proteico dipende dal materiale della membrana, dal pH, dal spettro ionico, e dal tipo di citochine adsorbite. I dati in vitro hanno dimostrato che l'adsorbimento del TNF è stato del 30-32% per la polyamide e per l'AN69, dello 0% per l'acetato di cellulosa ed il polisulfone.

L'adsorbimento del IL-1 è stata del 40% per la polyacrilonite, dello 0-11% per il polysulfone , del 2& per l'AN69 e dello 0% per la polyamide.
L'adsorbimento totale delle proteine è stato negativamente correlato con l'adsorbimento delle proteine con un peso molecolare di 65 kDa.
L'imbibizione della soluzione di pH e degli ioni ha rafforzato fortemente l'adsorbimento e la polarizzazione, come dimostrato in vitro. Al pH di 4.8, il sieving coefficent (SC) dell'albumina e delle IgG è stato di 0.45 e 0 rispettivamente.
Al Ph di 7.4 questi coefficienti erano 0.38 e 0.85, un sostanziale rovesciamento. Ad eguale concentrazione, mix di igG ed albumina riducono il flusso di filtrazione e della diffusività delle proteine più delle soluzione pure.
Le membrane con un cut-off ad alto peso molecolare (MWCO) adsorbono più proteine che una bassa membrana MWCO. Il passaggio di albumine radiostimolate in una MWCO di 100 kDa in polysulfone è stata vicina al doppio rispetto ad una da 30 kDa. Il passaggio proteico avviene preferibilmente in membrane con pori larghi.
Il setacciamento molecolare nell'AN69 è stato caratterizzato usando dextrane prima e dopo il contatto con il sangue. Il SC per il dextrane del peso molecolare di 5 kDa si è ridotto del 14% ed il SC per 20 kDa si è ridotto del 60%.
L'adsorbimento delle proteine (incluse le citochine) e la polarizzazione delle membrane di filtrazione sono state studiate sotto vari aspetti. Alcuni elementi di design importanti per l'adsorbimento sono stati fissati con un sistema meccanico (p.e. materiale delle membrane, morfologia e area di contatto), ed altri non hanno permesso manipolazione (p.e. la composizione delle proteine plasmatiche, pH e la forza ionica).
Comunque l'adsorbimento della membrana è stato rapidamente raggiunto (da 30 a 50 minuti).
Il progetto della filtrazione plasmatica nei focus settici su queste caratteristiche di emofiltrazione permettono un buon controllo della sepsi con una buon flessibilità ovviamente legata, come spiegata in precedenza, al peso del paziente.
Una analisi retrospettiva dello studio di Honore ed al. ha rivelato che i pazienti responder erano di peso inferiore (66.2±8.4 kg) di quelli non responder (82.6±13.4 kg) ed hanno ricevuto una dose abbondante di ultrafiltrazione (0.53 l/kg per 4 ore).
Questo suggerisce che una dose sufficientemente alta incrementa la sopravvivenza all'82%.

Autore Roberto Pioppo

Sieving coefficients di a membrana con pori larghi e membrane convenzionali

		Citochine					
Membrana	Caratteristiche operative	IL-8 (MW = 8 kDa)	TNFα (MW = 17 kDa)	IL-1 (MW = 17 kDa)	IL-10 (MW = 17 kDa)	IL-6 (MW = 26 kDa)	Albumin (MW = 69 kDa)
100 kDa polyamide	**1 l/h**	**0.31**	**0.27**	**0.81**	**0. 56**	**0.73**	**0.06**
	6 l/h	**0.19**	**0.09**	**0.75**	**0. 56**	**0.32**	**0.0**
Polyamide*	**Variabile**	**0.25**	**0**	**0.18**		**0**	
Polysulfone*		**0.12**	**0.22**	**0.42**	**0**	**0.04**	
AN69**		**0.08**	**0.16**	**0.22**	**0**	**0.18**	

TNFα, tumor necrosis factor alpha; MW, molecular weight. Mean molecular weight cut-off (MWCO) di 30 kDa è segnato come * e l' MWCO di 50 kDa è segnato con **.

Proseguiamo ora con un altro studio di HM Oudemans. van Straaten ed al. che a avuto come obbiettivo la valutazione dell'intervento e dell'esito in pazienti critici trattati con emofiltrazione ad alti volumi (HVHF).

Nello studio sono stati presi in considerazione 18 letti di ICU di un ospedale universitario

Le misure di intervento ed i risultati sono stati: Dati clinici e di filtrazione, APACHE II, SAPS II,Madrid ARF score e la mortalità predetta. Un totale di 306 pazienti sono stati emofiltrati (140 medici, 166 chirurgici), dove il 52% erano oligurici. Lo score principale APACHE II è stato 31 e il SAPS II 60.

Il flusso ultrafiltrativo principale è stato di 63 ml/min. Una media totale di 160 litri è stata filtrata per paziente. La mortalità è stata del 33%, la mortalità ospedaliera del 40% e lo score della predizione di morte è stata del 67%.

La mortalità dei pazienti della chirurgia non cardiaca è stata del 47%, del 73% predetto da APACHE II e del 67% da SAPS II.

Questo studio ha portato alla conclusione che la mortalità in HVHF è stata più bassa in quei pazienti che avevano uno score predittivo alto. Il trattamento con HVHF appare quindi sicuro e flessibile.

Il trattamento emodinamico in primis trattava l'ipervolemia. In aggiunta inotropi (dopamina, enoximone) e vasodilatatori (nitroglicerina, ketanserin) sono stati utilizzati per ottimizzare il flusso, la noradrenalina per la pressione, e, dove necessario, un contropulsatore aortico.

Quando gli scambi gassosi erano bassi, la posizione prona è stata eseguita. Tutti i pazienti hanno ricevuto una decontaminazione del tratto gastroenterico. Nella fase acuta dello shock, è stato somministrato desametasone 1mg/kg in bolo, e se seguitava SIRS si è somministrato steroidi secondo protocollo.

Per il trattamento HVHF è stato utilizzato un catetere a doppio lume da 11.5 fr lungo 15 cm, un emoprocessore sartorius 40020 GS ed un emofiltro di

triacetato di cellulosa (area di superficie 1.9 m2) con un coefficiente di setacciamento della β-2microglobulina >0.7.
E' stata applicata una postdiluizione in modalità di pressione controllata. Il flusso sanguigno era di 200 ml/min con una pressione di filtrazione di 75 mmHg ed una ultrafiltrazione di 5 lt/ora gradualmente diminuita a 3 lt/h.
L' HVHF è stata applicata in regime di risultato di 100 lt di scambio.
Lo stop del trattamento è stato prematuramente stoppato quando la frazione di filtrazione scendeva sotto del 20%.
Il fluido di replacement è stato riscaldato a 39°C. la formula standard è stata di una soluzione a base lattato. In pazienti con acidosi lattica è stato addizionato una soluzione di bicarbonato.
Come anticoagulante, nadroparina con un dosaggio di 2859 anti-Xa UI seguita da 400 UI/h. La dose è stata aumentata in caso di clotting prematuro e ridotta in caso di sanguinamento attivo.
Le indicazioni alla HVHF erano:ARF con edema polmonare e/o shock, ARF non oligurica con sovraccarico idrico che necessitava di ventilazione meccanica, shock circolatorio severo o edema polmonare con persistente scambio gassoso povero.
Dopo ogni trattamento si è sostituito il circuito ed il filtro se il paziente necessitava di un continuum di HVHF .
I pazienti in dialisi cronica sono stati inclusi nell'analisi.

Flusso di ultrafiltrato	**63ml/min**
Volume UF totale	**160 l**
Numero di run	**2**
Durata del trattamento HF	**3 gg**
Kt/Va **tempo Hf <=3 gg** **tempo HF > 3 gg**	**0.86** **1.1** **0.68**
Durata del trattamento ICU	**9 gg**

Età(anni	**69**
Maschi/femmine	**184/122**
Pz. Medici Chirurgia cardiaca Altro	**140** **57** **83**
Chirurgici Chirurgia cardiaca Altro	**166** **115** **51**
Severità della patologia	

Autore Roberto Pioppo

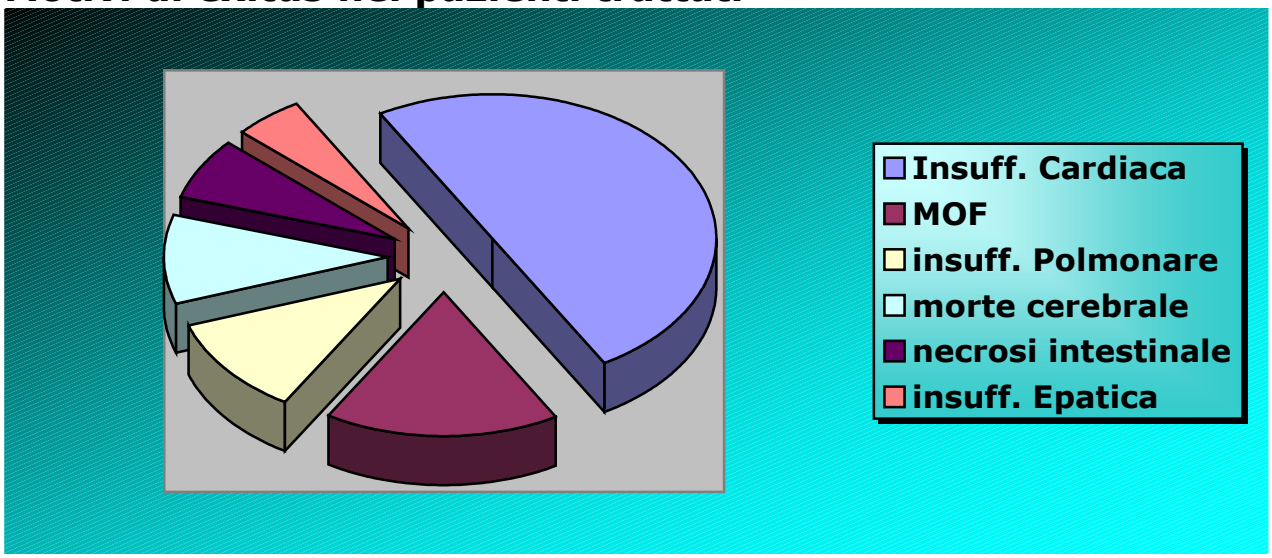
APACHE II score	**31**
SAPS II score	**60**
Severità della patologia allo start della HVHF	**0.67**
MARF score	**8**
Multiple Organ Failure score	
Patologia renale allo start della HVHF	
ARF	**285**
Dialisi dipendente	**5**
Insuff. Renale severa acuta o cronica	**6**
No ARF	**10**
Oliguria	**165**
Creatinina (mg/dl)	**2.2**
Urea (mg/dl)	**73**

Nel periodo di 30 mesi, 306 pazienti (6.5% di tutte le ammissioni in ICU) sono stati trattati con HVHF.
ARF era presente nel 93%. E' stata causata da una sepsi batterica nel 31%, da shock senza sepsi nel 67% e da nefrite in seguito ad insufficienza multiorgano nelle altre.
L' HVHF è cominciata nel giro di 2 giorni dall'ammissione in ICU nel 75% dei pazienti. Il 60% del fluido di replacement era una soluzione tamponata di bicarbonato. Non c'è stata differenza nella durata della HVHF o del trattamento ICU tra pazienti oligurici e non oligurici. Nei pazienti oligurici l'HVHF è stata iniziata precocemente ad una concentrazione dell'azotemia bassa. Non c'è stata differenza negli scores prognostici tra pazienti che hanno ricevuto un solo run di HVHF e più di uno.
In vivo il sieving coefficent dell'urea è stato di 0.97, di 1.01 per la creatinina e di 0.9 per la vancomicina.
La temperatura corporea aumentava in ipotermia e diminuiva in ipertermia, con uno scambio assoluto di 0.63°C. la temperatura principale del sangue nella linea venosa vicina al paziente è stata di 0.46°C più bassa di quella misurata nel settore arterioso.
In un sottogruppo di 43 pazienti con shock persistente dopo la terapia convenzionale, l'emodinamica e gli scambi gassosi sono stati misurati prima e dopo il primo run di HVHF . Di questi, 16 pazienti avevano una sindrome da bassa portata (LCOS, indice cardiaco <2.51 lxmin-1m-2) e 21 pazienti avevano un alto indice di gettata cardiaca (HCOS). In LCOS, l'indice cardiaco maggiore, l'indice di stroke e la pressione arteriosa è migliorata significativamente senza significative differenze nella somministrazione di inotropi.
In HCOS , le resistenze vascolari sistemiche sono aumentate da 1255 a 1534 dynxcm-5m2 mentre la dose di dopamina è stata diminuita da 32.9 a 25.9 μg/mijn-1/m-2 e la dose di noradrenalina è tesa a decrescere.
La tensione di ossigeno arterioso/ ratio di ossigeno inspirato è migliorata significativamente.

Autore Roberto Pioppo

La mortalità in ICU è stata del 33%, la mortalità ospedaliera del 40%. La mortalità nell'intera popolazione sottoposta a HVHF è stata la stessa della mortalità dei pazienti ARF.

Motivi di exitus nei pazienti trattati



Fattori demografici **età** **maschi/femmine(%)**	 **61** **73/27**	 **67** **77/23**
Tipo di ricovero **- medico/chirurgico**	 **63/28**	 **45/55**
Cause di ARF(%) **settiche** **non settiche**	 **36** **64**	 **29** **71**
Severità ARF **oliguria(%)** **urea(mg/dl)** **creatinina(mg/dl)**	 **60** **78** **3.0**	 **49** **73** **3.7**
Severità della patologia **Acute physiology score**	 **25**	 **21**

Press. sistolica più bassa(mmHg)	**65**	**79**
GCS	**13**	**13.7**
Ventilazione meccanica(%)	**100**	**95**
PaO2Fio2-ratio	**158**	**175**
Bicarbonati (mmol/l)	**17**	**18**
Bilirubina (μmol/l)	**41**	**28**
Trattamento		
Start HVHF(in gg dal ric. in ICU)	**1.9**	**1.6**
Volume totale scambiato	**208**	**255**
Numero di runs di HVHF	**2.9**	**2.9**
Dipendenza dalla HVHF	**7.1**	**6.1**
giorni in icu	**14.2**	**14.5**
Scores prognostici		
APACHE II score	**36**	**30**
APACHE II mortalità predetta(%)	**79**	**68**
SAPS II	**70**	**61**
SAPS II Mortalità predetta(%)	**74**	**60**
Madrid ARF score	**71**	**65**

Comparazione tra sopravvissuti e non. I valori sono in % o proporzionali

	Num.	**%morte predetta**	**%mortalità osservata**
ARF	**285**	**67 (media)**	**40(media)**
Chirurgia cardiaca	**109**	**66**	**29**
Altra chirurgia	**49**	**65**	**35**
Patologia cardiaca	**57**	**70**	**49**
Altra patologia	**70**	**69**	**53**

Mortalità predetta usando il Madrid ARF all'inizio dell'hf in pazienti con ARF

	Num pazienti	**APACHE II score(media)**	Mortalità predetta		**Mortalità osservata(%) Media**
			APACHE II (media)	**SAPS II (media)**	
Totale	**191**	**33**	**73**	**67**	**47**
Chirurgico	**51**	**29**	**69**	**63**	**37**
Medico	**142**	**34**	**74**	**68**	**49**
Oligurico	**105**	**34**	**75**	**74**	**51**
Non oligurico	**86**	**32**	**70**	**58**	**41**
SIRS	**91**	**33**	**76**	**71**	**47**
Non settici	**100**	**32**	**70**	**63**	**46**

Età>70aa	**106**	**34**	**77**	**71**	**51**
Età<70aa	**85**	**31**	**68**	**63**	**41**

APACHE II SCORE, APACHE II e SAPS II mortalità predetta

Un numero di fattori possono aver contribuito alla sopravvivenza in questo studio. Questi fattori possono essere relazionati all'utilizzo della HVHF , come anche la presenza continua dell'intensivista al letto dei pazienti.
Fattori positivi del trattamento HVHF possono essere l'utilizzo di membrane altamente biocompatibili, la modalità hf stessa, la porosità del filtro, il flusso dell'ultrafiltrato ed il tempo di intervento.
In primis la biocompatibilità delle membrane può causare danni renali e atti catabolici dovuti all'attivazione della cascata complementare e all'induzione delle citochine.
L'uso di membrane più biocompatibili sembra migliorare il ripristino della funzionalità renale e la possibile sopravvivenza. In sostanza i pazienti critici e cardiopatici tollerano sicuramente meglio un trattamento di HVHF rispetto ad una dialisi convenzionale.
Infine i fattori relativi al trattamento intensivo possono aver influenzato la sopravvivenza. E' stato specificatamente menzionato l'applicazione della decontaminazione selettiva del tratto digestivo. Una recente meta-analisi suggerisce che la profilassi antibiotica con la combinazione di farmaci topici e sistemici possono ridurre la mortalità dei pazienti critici. I pazienti con ARF hanno gravi alterazioni nelle loro difese immunitarie con le infezioni batteriche.
Alcuni studi hanno riportato che la sepsi è la causa più comune di morte in questi pazienti. Può darsi che i pazienti che si sottopongono a trattamenti di HVHF beneficino di una decontaminazione selettiva.
Comunque il flusso durante la HVHF è alto ed un filtro biocompatibile risulta una risorsa unica e fondamentale nella riuscita del trattamento, anche a costi accettabili.
Alcuni svantaggi della HVHF sono comunque soppesati e controvertiti dai benefici della stessa. Tra questi sono gli anticoagulanti, l'attivazione dei mediatori nel circuito e la rimozione di sostanze non tossiche. L'HVHF è stata applicata ad intermittenza. Dopo uno scambio di 75 lt di media in circa 24 ore, il circuito è stato disconnesso. Il run successivo è coinciso solo se lo scambio gassoso si deteriorava. In caso negativo, si attendeva. L'intervallo tra un run e l'altro aumentava nel caso il paziente migliorasse. Questa strategia minimizza la terapia superflua, riduce il volume totale scambiato, riduce l'uso di anticoagulanti e ottimizza l'uso della macchina.
Resta il fatto comunque, che la precocità nell'impiego della HVHF resta importante come terapia d'attacco preventiva.
Durante le sedute di HVHF sono anche da tenere in considerazione le perdite proteiche e di aminoacidi, che sono già alte in pazienti critici con ipercatabolismo. Queste perdite variano circa dal 2% al 11% di quelle introdotte con la dieta.
In uno studio di Ruany ed al. sono stati prelevati campioni di sangue e di ultrafiltrato durante una seduta di HVHF in 41 pazienti da luglio 2002 a maggio 2003. i campioni sono stati prelevati a 1 ora,6,12,24,36 e 48 ore, in totale 6 campioni di siero e ultrafiltrato.

Il flusso sanguigno è stato di 200 ml/min in tutti i pazienti. E un flusso di ultrafiltrato di 35 lt/h. Cinque pazienti non hanno ricevuto alimentazione. Quattro hanno ricevuto una dieta oligomerica, un paziente iperalimentazione endovenosa, e gli altri diete polimeriche. Le proteine date sono state 1.3-1.7 gr/kg. Le calorie totali 22-25 Kcal/Kg.
I pazienti avevano un'età media di 73 anni ed un APACHE II score di 18.37 medio. I prelievi sono stati eseguiti su 41 pazienti e sono stati analizzati 23 aminoacidi:(mmol/l):

Acido aspartico

Acido glutaminico

Alanina

Arginina

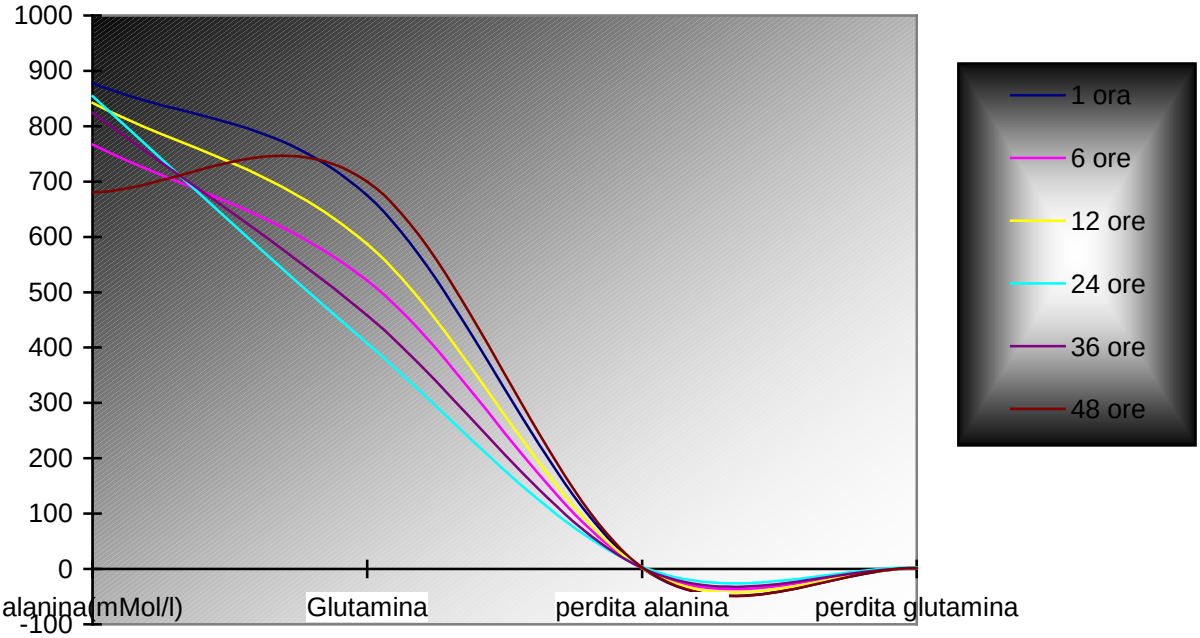
Asparagina

Cistina

fenilanina
glicina
glutamina
idrossiprolina
istidina
isoleucina
leucina
lisina
metionina
ornitina
prolina
serina
taurina
tirosina
treonina
triptofano
valina

In conclusione la perdita di aminoacidi è più evidente con quelli aminoacidi che sono più rappresentativi nel plasma come la glutamina, alanina, glicina, acido glutaminico.

Autore Roberto Pioppo



Le applicazioni delle filtrazioni ad alti volumi sono molteplici, e, come abbiamo visto, sembrano avere un importante ruolo nelle infezioni. Di seguito si riporta uno studio cinese degli effetti della HVHF su infezioni polmonari gravi con ARDS in pazienti trapiantati di rene.
Sono stati presi in considerazioni dieci pazienti trapiantati con ARDS, di cui 9 maschi ed una femmina, con un range di età tra 41±11 (28-54) anni.
Questi pazienti dopo l'intervento hanno contratto una sindrome da distress respiratorio (ARDS) e sono stati trattati con CHVHF. La CHVHF è stata mantenuta continuativamente per 72 ore, con un filtro AN69 (1,2 m^2) e il flusso di ultrafiltrazione (UF) è stato di 6 lt/h. Il Qb era di circa 250-300 ml/min e il fluido di replacement è stato somministrato in via prediluizione.
L'eparina a basso peso molecolare o il citrato sono state le scelte per la scoagulazione. L'emofiltro è stato sostituito con uno nuovo ogni 24 ore eccetto in caso di clotting.
Le misurazioni cliniche hanno incluso pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea ogni 30 minuti. Emogasanalisi, proteina C-reattiva, IL-6 e IL-10 ogni 12 ore dopo l'inizio dei trattamenti. APACHE II è stato valutato ogni 12 ore.
I risultati: La CHVHF è stata ben tollerata in tutti i pazienti. Eccetto un paziente che ha sospeso la terapia alla 53_a ora, tutti gli altri hanno completato il ciclo delle 72 ore.
In questi nove pazienti, sei morirono (tasso di mortalità del 67%) e 6 pazienti sopravvissero a distanza di 15 giorni dalla fine del trattamento (tasso di sopravvivenza del 67%).
Tutti i pazienti avevano mantenuto una pressione sanguigna stabile, così come la frequenza cardiaca. ARF era presente in 8 pazienti prima della CHVHF, e alla fine si risolvette, Comparata con il pre-trattamento l'APACHE II score è stato significativamente migliorato a 48 di HVHF (14.9 contro pretrattamento di 18.1) e migliorato ulteriormente a 60 ore e a 72.

La PaO_2 /FiO_2 è stata trovata migliorata in 5 pazienti dopo il trattamento, e 4 di essi sono sopravvissuti. Un decremento della PCR è stato osservato alla 72° ora (49.0 mg/l contro 137 pretrattamento) e a 96 ore (53.5 mg/l contro un pretrattamento di 137). IL-6 è diminuito a 12 ore (183.6 pg/ml contro un pretrattamento di 773) e mantenuto ad un livello stabile durante il rimanente tempo di CHVHF.
I livelli serici di IL-10 hanno avuto un andamento altalenante.
In conclusione la terapia con CHVHF ha apportato un indice di sopravvivenza del 44% e la sopravvivenza a quindici giorni del 67% nei pazienti trapiantati di rene con ARDS causata da una infezione polmonare grave, aumentando la risposta del paziente agli insulti infiammatori (riducendo i livelli di PCR e IL-6).
Mediatori della sepsi correlati ad ARF:
Il coinvolgimento renale nella sepsi è secondario all'azione flogistica sistemica "a cascata" indotta dai lipopolisaccaridi di membrana dei gram negativi o dai polisaccaridi dei gram positivi che, analogamente a quanto avviene negli altri organi, provocano anche a livello renale una serie di lesioni anatomofunzionali. La localizzazione renale della sindrome settica si esprime clinicamente come insufficienza renale acuta oligoanurica da ipoperfusione parenchimale.
La lesione ischemica produce una serie di lesioni glomerulari o tubulointerstiziali in cui la contrazione del flocculo glomerulare e le lesioni necrotiche dell'epitelio tubulare rappresentano l'espressione istopatologica principale. Analogamente alle altre forme di IRA, anche nelle forme secondarie a sepsi il sovraccarico idrosalino, l'accumulo plasmatico dei radicali acidi e dei cataboliti azotati, gli squilibri elettrolitici secondari all'oligoanuria rappresentano la manifestazione clinica più eclatante della nefropatia.
La caduta del filtrato glomerulare e la necrosi dell'epitelio tubulare rappresentano l'esito di una complessa serie di eventi innescati dai "mediatori della sepsi" che, analogamente a quanto avviene in altri organi nel corso della sindrome settica, anche nel rene hanno come bersaglio principale l'endotelio. La reazione flogistica, innescata dalla tossinemia, si concretizza mediante attivazione del sistema monociti-macrofagi, adesione dei polimorfonucleati alle cellule endoteliali con il conseguente danno cellulare provocato dalla liberazione degli enzimi proteolitici e lisosomiali da parte dei leucociti adesi, attivazione della coagulazione e del sistema complementare. In questo complesso quadro un ruolo molto importante sembra svolto dalla produzione sistemica e locale di citochine che amplificano la risposta flogistica sia a livello glomerulare che mesangiale e rappresentano l'espressione della risposta flogistica intrarenale .
Il meccanismo cellulare di risposta all'insulto tossinico è ancora incompletamente noto. Sembra accertato che il presupposto per l'innesco della serie di reazioni flogistiche ed emodinamiche che conducono all'insufficienza renale acuta sia il legame dell'endotossina con la proteina legante il LPS (LPB). Si forma quindi un complesso LPS-LPB che interagisce col recettore specifico (CD-14) posto sulla membrana dei monociti-macrofagi, dei polimorfonucleati e sulle cellule mesangiali .Tale legame induce l'attivazione endonucleare di un fattore di trascrizione (NF-kB) che si lega a specifiche sequenze genomiche che codificano la sintesi nucleare dei principali mediatori della flogosi: citochine, chemochine, Platelet Activating Factor (PAF), leucotrieni, prostaglandine,

interferone e interleuchine ad azione proinfiammatoria (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12). Queste molecole sono le responsabili delle lesioni d'organo nella sindrome settica ed inducono nel rene le tipiche alterazioni anatomico-funzionali dell'IRA .
Particolare importanza sembra avere il complesso LPS-CD14 circolante a livello sistemico, responsabile della stimolazione delle cellule endoteliali alla liberazione, oltre che dei mediatori di cui si è detto, anche di una serie di molecole di adesione (VCAM-ICAM) che amplificano il fenomeno flogistico attraverso la chemiotassi dei monociti-macrofagi circolanti e dei polimorfonucleati che aderiscono alle cellule endoteliali attivate. Tale legame provoca la liberazione di enzimi lisosomiali e proteolitici dal citoplasma dei leucociti che hanno come bersaglio le stesse cellule endoteliali e le cellule epiteliali dei vari organi, inducendo aumento della permeabilità capillare e apoptosi cellulare. A livello renale, questi fenomeni sono responsabili della lesione dell'endotelio glomerulare, della contrazione mesangiale e della degenerazione e necrosi dell'epitelio tubulare .
Nell'ambito di questa complessa serie di reazioni che provoca l'IRA oligoanurica, un ruolo predominante sembra essere esercitato dal Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-Alfa), di provenienza sistemica o prodotto localmente dalle cellule mesangiali. Questa citochina, che è precocemente liberata all'esordio della sepsi, sembra responsabile delle lesioni apoptotiche a carico delle cellule endoteliali glomerulari .
A questi fenomeni si associano strettamente altrettanto complessi eventi emodinamici rappresentati dalla produzione paracrina, da parte delle stesse cellule endoteliali attivate, di agenti vasoattivi che possono inizialmente indurre vasodilatazione compensatoria mediata soprattutto dalle prostaglandine vasodilatanti e dall'Ossido Nitrico. Ne segue che inizialmente la risposta renale può essere una poliuria mediata, oltre che da questi fenomeni locali, anche dalla reazione sistemica caratterizzata da un assetto emodinamico di tipo ipercinetico con aumento della frequenza e della portata cardiaca. In questa fase, l'azione vasodilatante della frazione inducibile dell'Ossido Nitrico (iNO), stimolato dalle citochine e dall'interleuchina IL-1, sembra inizialmente avere un effetto protettivo dai danni ischemici d'organo prodotti dagli agenti vasocostrittivi. A livello renale l'iNO, inducendo vasodilatazione arteriolare afferente, mantiene la pressione di perfusione glomerulare e la portata renale plasmatica, proteggendo le cellule tubulari dalle lesioni ischemiche .
Successivamente, la abnorme sintesi di iNO è responsabile della caduta delle resistenze vascolari sistemiche cui segue ipotensione arteriosa ed il quadro dello shock settico. La persistenza della stimolazione tossinica, infatti, provoca in una fase successiva la prevalenza di un complesso di agenti vasocostrittivi di origine endoteliale paracrina e di provenienza sistemica che hanno azione agonista ed inducono vasocostrizione che aggrava le lesioni ischemiche parenchimali. Numerose ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'inoculazione del LPS nell'animale da esperimento è seguita dall'attivazione di una serie di agenti vasocostrittori responsabili della caduta del filtrato glomerulare, della contrazione mesangiale e dell'ischemia tubulare.
Questo gruppo di mediatori emodinamici comprende numerose sostanze: il Trombossano prodotto a livello della corticale renale, la cui sintesi sembra

mediata dal PAF prodotto dalle cellule dell'endotelio glomerulare e dal mesangio. Entrambi sono responsabili della riduzione della portata renale plasmatica, della vasocostrizione arteriolare afferente con caduta della pressione di filtrazione glomerulare e dell'ischemia tubulare.
Un altro polipeptide di origine endoteliale ad azione paracrina che esercita una potente azione vasocostrittrice è l'Endotelina (ET-1). La sintesi di ET-1 è amplificata nella sepsi, a livello renale e del circolo sistemico, da numerosi mediatori: TNF, PAF, Angiotensina II. La produzione intrarenale di ET-1 deriva, oltre che dalle cellule endoteliali del glomerulo, anche dal mesangio. L'effetto emodinamico intrarenale di questo polipeptide è la vasocostrizione dell'arteriola afferente con caduta della pressione di filtrazione glomerulare; inoltre, l'ET-1 induce un cospicuo incremento delle resistenze vascolari intrarenali .
La grave ischemia renale nella sindrome settica rappresenta quindi l'epifenomeno derivante dall'effetto sinergico di agenti diversi, alcuni dei quali producono una reazione di tipo flogistico altri di tipo vasomotorio. Il risultato finale è la caduta della pressione di filtrazione glomerulare, la necrosi dell'epitelio tubulare con oligoanuria.
Sul piano istopatologico le lesioni delle cellule tubulari iniziano con fenomeni degenerativi caratterizzati dalla perdita della polarità funzionale, entrata degli ioni Ca++ all'interno delle cellule per inibizione della Ca++-ATPasi di membrana con blocco della fosforilazione ossidativa mitocondriale e formazione di acidi grassi liberi.
E' stata anche ipotizzata, nella fase di riperfusione postischemica, l'azione lesiva dei radicali liberi di O2 (superossidi). Tuttavia, questo meccanismo lesivo cellulare non sembra trovare conferma nel modello d'IRA postischemica endotossinica. A questa serie di eventi segue la necrosi cellulare, il distacco delle cellule necrotiche dalla membrana basale, la loro caduta nel lume con ostruzione meccanica dei tubuli.
Un'altra lesione tipica dell'IRA è la presenza di un grave edema interstiziale da retrodiffusione del liquido tubulare nell'interstizio attraverso le membrane basali denudate dal rivestimento cellulare. Il rene ischemico è quindi caratterizzato da aumento di volume dell'organo che appare bianco, rigonfio edematoso. La cessazione dell'insulto ischemico induce l'inizio dei fenomeni di rigenerazione cellulare mediati dai "growth factors" che tendono ad attivare la proliferazione di cellule tubulari integre dotate di normale polarità funzionale
Pertanto, sul piano patogenetico i fattori responsabili del danno renale si possono schematicamente suddividere in due categorie: gli agenti flogogeni ed i mediatori del danno emodinamico. Sussiste comunque una stretta interrelazione fisiopatologica fra queste due componenti che costituiscono componenti agoniste nel determinismo della necrosi tubulare acuta e, nei casi più gravi, della necrosi corticale.

Autore Roberto Pioppo

Clearance e concentrazione della procaciltonina durante CRRT in pazienti settici e con ARF

La procalcitonina (PCT) è indotta nel plasma dei pazienti con SIRS, ed è un marker molto utilizzato nel monitorare i trattamenti i crrt in pazienti critici.
Questo polipeptide di 166 aminoacidi aumenta considerevolmente in infezione batteriche o fungine, mentre nelle infezioni localizzate la PCT sale pochissimo o non sale affatto.
Fino al primo rapporto di Assicot e colleghi nel 1993, numerosi studi hanno confermato come la PCT sia un marker molto forte di flogosi nelle patologie infettive, nelle patologie pediatriche e nelle terapie intensive.
La misura del PCT durante la MODS può inoltre fornire informazioni sulla gravità ed il decorso della patologia, con una associazione tra la concentrazione di PCT e la valutazione della insufficienza multi organo di origine settica (SOFA), della fisiologia acuta, età, APACHE II.
Un declino precoce della PCT è stata osservata nei pazienti ricoverati e sopravvissuti, e la PCT può essere usata con un indicatore di giusto trattamento. Questo marker dell'infiammazione è più specifico e sensibile nel monitorare gli stati settici della proteina-C reattiva o qualsiasi citochina che non sono usualmente di facile misura.
Il principale sito di produzione e distribuzione della PCT rimane sconosciuto, ma ci sono evidenze scientifiche che possono dimostrare come i leucociti o le cellule neuroendocrine dell'epitelio bronchiale o del fegato possano giocare qualche importante ruolo.
Gli esperimenti di cinetica hanno dimostrato che la secrezione di PCT inizia nel giro di 4 ore dopo l'inizio di sepsi e che la PCT probabilmente è stimolata dal Tumor necrosis factor o IL-6 che vengono rilasciate fintanto non vi sia la presenza di PCT nel sangue.
Dopo l'infezione batterica da parte di soggetti precedentemente sani, la PCT aumenta approssimativamente di 0.5 ng/ml/ora dopo una latenza di circa 2-3 ore, raggiungendo un plateau dopo 6-12 ore cadendo poi ai valori base nel giro di 2 giorni.
Hoffman e colleghi hanno dimostrato recentemente che la PCT aumenta la sintesi dell'ossido nitrico, che è una spiegazione della correlazione tra concentrazione di PCT e l'exitus della disfunzione multiorganica e della SIRS.
L'eliminazione della PCT non è ben conosciuta. Come altre proteine del plasma, la PCT è probabilmente degradata dalla proteolisi.
L'escrezione renale di PCT gioca un ruolo minore e non c'è accumulo di PCT nei casi di pazienti con ARF severa. Si è recentemente dimostrato in pazienti emodialitici la cui PCT è positivamente correlata con i metodi classici di monitorizzazione delle infezioni (Proteina C-reattiva ed il fibrinogeno) ed è negativamente correlata con i markers nutrizionali come l'albumina. Questa relazione rimane stabile anche in pazienti senza infezione, le cui misure di PCT (inferiore ad 1 ng/ml), suggeriscono una relazione tra infiammazione, status nutrizionale, aterosclerosi e mortalita' cardiovascolare in patologie renali croniche. In ultimo, non c'è relazione tra creatinina serica e la concentrazione di PCT plasmatica.

Autore Roberto Pioppo

In pazienti critici, l'ARF è prematura ed è una complicazione frequente, che copre il 19% dei casi di sepsi, il 23% di SIRS, il 51% di shock settici con l'uso di CRRT nel 63-75% dei pazienti.
La CVVH è attualmente il metodo di scelta delle CRRT in pazienti critici e in quelli emodinamicamente instabili.
I benefici clinici nei pazienti settici (aumenta il rapporto PaO2/FiO2, decresce la richiesta di vasopressori, accresce l'indice cardiaco) dirige i medici ad un nuovo paradigma in una indicazione non renale ed ad un trattamento aggiuntivo della CVVH nella sepsi, indicando maggior interesse nella rimozione delle citochine.
Comunque non è ancora molto conosciuto il ruolo che svolge la PCT nel turnover della CVVH. Questa proteina di peso molecolare di 13.000 Daltons può essere rimossa dal plasma per convezione o adsorbimento.
La riduzione della PCT è associata ad una buona prognosi. Negli esperimenti condotti nelle ipotesi della immunomodulazione, Nylen e colleghi hanno osservato una accresciuta mortalita' negli animali che venivano infusi con dosi di PCT. Queste morti diminuivano se gli animali venivano trattati con il siero anti-PCT.
in un paziente settico trattato con CVVH quindi, il marker ideale può essere ottenuto con una tecnica minimamente invasiva, che può riflettere lo status infiammatorio, che può portare ad una distinzione tra patologie infettive e non, alla biocompatibilita' delle membrane, e può essere correlata al grado di scoring della diagnosi e della prognosi.
La PCT sembra essere il marker giusto. Quindi, nei casi di alterazione della concentrazione di PCT durante la CRRT, la terapia ed il trattamento stesso possono subire delle variazioni e delle aggiustamenti.
Sempre per portare degli esempi validi, testati e scientificamente catalogati, di seguito riporterò uno studio del dipartimento di Rianimazione dell'ospedale universitario di Bordeaux (critical care 2003).
Lo studio è durato dal gennaio 2000 al giugno 2001, con consenso scritto richiesto ai pazienti od ai loro parenti. I criteri di inclusione furono: età maggiore di 18 anni, shock settico (American College of Chief Physicians-Society od Critical care medicine), ed ARF anurica con o senza MODS.
Tutti i pazienti sono stati monitorati con un catetere si Swann-Ganz al fine di ottimizzare il supporto inotropo e la distribuzione dei fluidi.
I dati batteriologici sono stati ottenuti nel 72% dei pazienti in ordine di prescrivere una adeguata antibioticoterapia in base alla differente eziologia della sepsi (polmoniti, peritoniti, infezioni cutanee, infezioni intra addominali o del tratto urinario).
Tutti i pazienti sono stati ventilati meccanicamente, 60% di loro con ARDS (PaO2/FiO2 =137 $\pm$ 20 mmHg). Nessun paziente è stato trattato con corticosteroidi o Drotrecogina Alfa.
I campioni di sangue sono stati prelevati prefiltro (concentrazione plasmatica prefiltro –Ci-) e postfiltro (concentrazione plasmatica post filtro –Co-).
L'ultrafiltrato è stato prelevato direttamente dall'uscita del filtro (concentrazione dell'ultrafiltrato –Cuf-).
La PCT è stata misurata con il Lumitest PCT kit, un immunoluminometria con due anticorpi specifici monoclonali reattivi alla PCT in due differenti siti (katacalcina e segmenti di calcitonina).

Uno degli anticorpi è targato con luminescenza. Immediatamente dopo la centrifugazione, e dopo 90 minuti di incubazione, la luminescenza è stata misurata nel sangue e nell'ultrafiltrato. I campioni sono stati presi all'inizio della CVVH (T0) ed a tempi seguenti, in accordo con la cinetica del a PCT ed al basso grado di formazione di coaguli nella membrana del dializzatore durante questi intervalli di campionamento:
T0,Ci
Dopo 15 minuti –T15
Dopo 60 minuti –T60
Dopo 6 ore - T6h di CVVH, Ci,Co e Cuf
Dopo 12 ore
Dopo 24 ore
Dopo 24 ore per 4 giorni (j1-j4)

In uno studio preliminare è stata determinata la variazione interasse ed interasse, dal 5% al 2.5% delle valutazioni del PCT (dal 1.3 ng/ml ai 66 ng/ml).
La riproducibilità è stata garantita dai campioni di sangue e da quelli sull'ultrafiltrato.
Non c'è interazione tra il dosaggio del PCT ed il trattamento con eparina, antibiotici, farmaci vasoattivi e sedativi. L'ematocrito prima e dopo l'emofiltro è stato misurato per escludere un'alterazione del PCT dovuta all'emoconcentrazione.
È stato garantito un accesso venoso con un catetere doppio lume da 11 e 14 Fr nella vena giugulare interna o nella femorale. Il macchinario utilizzato è stato il Prisma o il BSM 22 della Hospal.
Il replacement tamponato con bicarbonato è stato posto in post diluizione con un flusso di ultrafiltrato di 1.5-3 l/h, l'ultrafiltrazione netta di 100 ml/h.
Il flusso sanguigno di 150 ml/min è stato adattato alla pressione monitorizzata.
Due membrane sintetiche ad alto flusso sono state utilizzate: AN 69M100, 0.9 m2 kuf, 37±7 ml/ h per mmHg; oppure una Polyflux Polyamide 14s, 1.4 m2 kuf, 50 ml/h per mmHg.
E' stata utilizzata l'eparina non frazionata con una dose iniziale tra 400-1000 ui/h con l'adattamento dell'infusione in base all'ACT del paziente.
La seguente formula è stata usata, accordando il principio della conservazione della massa (tutto espresso in ml/min).

Total inlet mass (Mi): Flusso di plasma in ingresso (Qi)x Concentrazione del plasma prefiltro (Ci)
Total outlet mass (Mo): Flusso di plasma in uscita (Qo)x concentrazione di plasma post filtro.

Total mass transfer _Plasma (MTp): Mi-Mo

Total mass transfer_ Ultrafiltrato (Mtuf): velocità ultrafiltrato (Quf) x concentrazione dell'ultrafiltrato (Cuf)

Ultrafiltrate concentration (Cuf)= Ci x sieving coefficent

Adsorbed mass (Mab)= Mtp-Mtuf

Plasma clearance (CLp) : MTp/Ci

Ultrafiltrate clearance (Cluf) : Mtuf/Ci (equazione1)=QufxSC (equazione2)

Sieving coefficent (SC):2Cuf/[Ci+Co]

Inlet plasma flow rate (Qi): Velocità sangue (Qb) x (1-ematocrito prefiltro [ht])

Outlet plasma flow rate (Qo)= Qi-Quf

I risultati sono presentati come principali ± deviazione standard. La comparazione delle misure e dei dati calcolati sono stati performati usando analisi delle varianti di Mann-Witney e Wilcoxon range test.
Tredici pazienti (nove maschi, quattro femmine) sono stati utilizzati per questo studio. Tutti i pazienti erano anurici

Caratteristiche dei13 pazienti

Clinical data	Biological data at T0
Age (years), 61.5 ± 9	Procalcitonin (ng/ml), 114 ± 66
Sex, 9 male/4 female	C-reactive protein (mg/l), 198 ± 91
SAPS II score, 56 ± 21	Creatinin (μg/l), 452 ± 158
Organ failure (*n*), 4.6 ± 1	Potassium (mmol/l), 4.9 ± 1.1
Mean arterial pressure (mmHg), 71 ± 14	Bicarbonate (mmol/l), 18 ± 3
Norepinephrine (γ/kg per min), 1 ± 04	Lactate (mmol/l), 8.2 ± 5.9
Dobutamine (γ/kg per min), 12.5 ± 4	Leucocytes (count/ml), 15,700 ± 8400
Cardiac index (l/min per m^2), 5 ± 1.9	Hematocrit (%), 29 ± 7
Systemic vascular resistance (dyn/s per cm^5), 630 ± 210	Fibrinogen (g/l), 6.2 ± 2
Delay to CVVH (days), 2.5 ± 1.8	Albumin (g/l), 21 ± 9

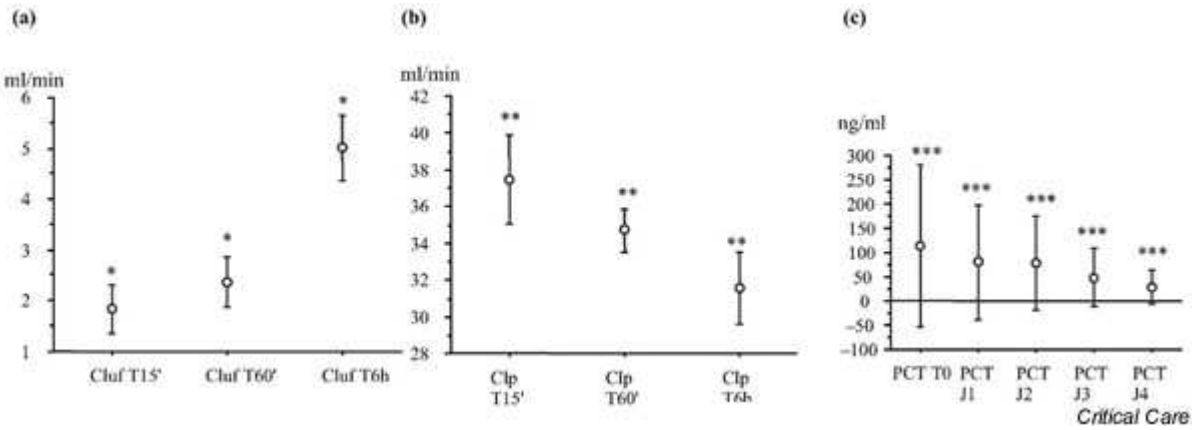
Data presented as mean ± standard deviation. T0, beginning of continuous venovenous hemofiltration (CVVH); SAPS, Simplified Acute Physiology Score.

Table 2

Mass transfer, clearance and sieving coefficient of procalcitonin

	T15′	T60′	T6h
Total inlet mass (ng/min)	10,663 ± 17,660	11,264 ± 19,122	10,713 ± 19,571
Total outlet mass (ng/min)	6438 ± 12,595	7503 ± 13962	7538 ± 15,558
Total mass transfer (ultrafiltrate) (ng/min)	102 ± 154	170 ± 265	526 ± 764
Mad (ng/min)	4122 ± 6263	3591 ± 5401	2647 ± 3901
Plasma clearance (ml/min)	37.4 ± 8.7*	34.7 ± 4.16*	31.5 ± 7*
Ultrafiltrate clearance (ml/min)	1.85 ± 1.73**	2.37 ± 1.8**	5.01 ± 2.31**
Sieving coefficient	0.07 ± 0.07**	0.09 ± 0.07**	0.19 ± 0.1**

Data presented as mean ± standard deviation. T15′, 15 min after setup of continuous venovenous hemofiltration (CVVH); T60′, 60 min after setup of CVVH; T6h, 6 hours after setup of CVVH. * Not significant, ***P* < 0.05.



Procalcitonin (PCT) plasma concentration and clearance kinetics during continuous venovenous hemofiltration (CVVH). **(a)** PCT ultrafiltrate clearances (± standard deviation, ml/min) at 15 min (T15'), 60 min (T60') and 6 hours (T6h) after setup of CVVH (*P < 0.01). **(b)** PCT plasma clearances (± standard deviation, ml/min) at T15', T60' and T6h (** not significant). **(c)** PCT plasma concentration (± standard deviation, ng/ml) at the beginning of CVVH (T0) and every 24 hours during 4 days (J1–J4) (*** not significant). Cluf, ultrafiltrate clearance; Clp, plasma clearance.

I dati tecnici della CVVH sono stati presi con un Qb di 160±46 ml/min, un flusso di ultrafiltrazione di 28±2 ml/min ed una ultrafiltrazione netta di 111±42 ml/h, con nessun cambio per ogni paziente durante il ciclo di cvvh. Otto pazienti sono stati trattati con membrana An69 e 5 pazienti con membrana polyamide.
Dieci pazienti morirono, con una differenza significativa nella SAPS II comparata con i sopravvissuti (63±14 contro 31±29).
I pazienti selezionati deceduti hanno avuto come evento culminante una MODS. Durante le prime 24 ore di CVVH, dove non c'era un significativo cambiamento della pressione arteriosa, è stata utilizzata noriepinefrina e dobutamina. Da J1 a J4, si è osservata un decrescimento significativo del fabbisogno di noriepinefrina (1.02±0.47 ϒ/kg per minuto contro 0.86 ±0.47ϒ per minuto) ed un significativo accrescimento della pressione arteriosa (76±12 mmHg contro 82±12 mmHg) ma senza relazione e cambio con la clearance della PCT plasmatica.
Durante il periodo di follow-up da T0 a T6h, è stato rilevato nell'ultrafiltrato la PCT in tutti i pazienti. La clearance plasmatica è stata ci circa 37.4 ml/min a T15' con una bassa variabilità da paziente a paziente e dal PCT plasmatico. La clearance della PCT a T15' sembra legata alla tecnica utilizzata nella cvvh e non dallo status infiammatorio.
La bassa variabilità di questi risultati è stata anche confermata a T60' e a T6h. Non ci sono stati cambi significativi nella clearance plasmatica a:34.7 ml/min a T60' e 31.5 a T6h. Il sieving coefficent della PCT è stato basso, 0.07 a T15 e 0.09 a T60' ma significativamente accresciuta a 0.19 a T6h. La clearance

dell'ultrafiltrato è stata 1.85 ml/min a T15, con un significativo incremento a 2.3 ml/min a T60' e 5 ml/min a T6h.
Non c'è stata differenza nella clearance plasmatica ed ultrafiltrativa nella comparazione tra AN69 e il filtro con Polyamide durante il periodo di check.
La massa assorbita calcolata è stata del 38% del totale della massa immessa a T15', 31% a T60' e 25% a T6h, con una significativa caduta di questa percentuale oltre questo tempo.
In questo studio è stato dimostrato come la PCT è parzialmente rimossa dal plasma all'ultrafiltrato, con l'eliminazione di una significativa massa di 13.000 Da.
La clearance plasmatica è stata calcolata dal 37.8 a 30 ml/min senza una differenza significativa da T15' a T6h durante la CVVH. Per tutti i pazienti, la cvvh è stata un procedimento costante. Molta della massa del PCT è stata eliminata da flusso convettivo, senza dubbio che la clearance nel trattamento convettivo dipende essenzialmente dalla ultrafiltrazione e dalla velocità del liquido di replacement.
In condizioni similari (AN69 , 0.9m2, replacement a 2l/h), Brunet ed al. hanno dimostrato che la β2-microglobulina (MW 12.000 Da simile al PCT) ha una clearance nello stesso range, confermando il fatto che la convezione è più efficiente della diffusione nella rimozione di molecole di medio peso molecolare. Usando una velocità del replacement da 1.5 a 2.5 l/h, chiamata cvvh convenzionale, uno può facilmente adattare la clearance (ml/min) al flusso effusivo (ml/h).
L'adsorbimento delle membrane hanno anche contribuito all'eliminazione della PCT. Questo meccanismo è maggiore durante la prima ora di CVVH. La massa totale adsorbita/massa totale immessa è del 38% a T15', 31% a T60' e 25% a T6h.
Questa osservazione probabilmente riflette la progressiva copertura e saturazione del filtro nella fase iniziale della cvvh. Il sieving coefficent è stato basso (0.07 ,0.09) a T15' e T60', con un significativo incremento a T6h a 0.19.
Questi risultati sono nel range preventivo descritto da altri soluti o similari MW: M100(Hospal) creatinin (MW 113 Da) = 1, β_2-microglobulin (MW 13,000 DA) = 0.65, myoglobin (MW 17,000 Da) = 0.35, IL-1β (MW17,000) = 0.18, tumor necrosis factor alpha, trimeric (MW 54,000 Da) = 0.06, albumin (MW69,000 Da)<0.01; Polyflux 14S [Gambro SA], creatinin = 1, β_2-microglobulin = 0.63, myoglobin = 0.3, albumin < 0.01.
Il sieving coefficent descrive il passaggio di un soluto attraverso la membrana, con una massima valutazione di 1 quando la filtrazione è completa.
I risultati di questo studio hanno indicato che circa il 20% della PCT è rimosso attraverso la membrana. La struttura della membrana influenza fortemente i risultati nella terapia convettiva.
Anche i dati recenti dimostrano chiaramente che una membrana sintetica conferma una sopravvivenza maggiore rispetto ad una membrana cellulosica.
Nello studio è stata utilizzata una membrana AN69 ed una Polyamide, due sintetiche e biocompatibili membrane ad alto flusso . La geometria e le proprietà di queste due membrane con una simmetrica (AN69) o una asimmetrica (Polyamide) struttura e neutra o negativa carica elettrica che spiega facilmente la sua capacità adsorbente. L'interazione elettrostatica è

anche in funzione del pH e del flusso attraverso le membrane. Per esemplificazione, l'adsorbimento di una molecola globalmente positiva come il citocromo c sulla membrana dell'AN69 è massima a pH 7.4 e aumenta linearmente con la condivisione della parete e il differenziale elettrico.
Il cut-off di 35-40 Kda segue la filtrazione di PCT ma, in accordo con le linee guida dell'ERA (european Renal Association) L'AN69 è classificata con una alta capacità adsorbente mentre la polyamide è definita solo con una capacità media. In questo studio non si è evidenziata una grossa differenza tra le 2 membrane.
La clearance dell'ultrafiltrato aumenta significativamente quando la clearance plasmatica rimane stabile e l'adsorbimento massa/ totale massa immessa decresce significativamente.
Questa relazione tra l'ultrafiltrazione e la clearance plasmatica è stata preventivamente descritta in modelli animali nel passaggio di masse di citochine ed è stata descritta come clearance addizionale. In questa ipotesi, la clearance totale accresce con il flusso dell'ultrafiltrato ma anche con una progressiva coesione ed adsorbimento sulla membrana, che si auto-ottimizza con l'aumento del volume di replacement durante la CVVH.
In conclusione la PCT è rimossa dal plasma dei pazienti affetti da shock settico durante le sedute di cvvh.
Molta della massa è eliminata dal flusso convettivo, ma l'adsorbimento contribuisce anche alla eliminazione durante la prima ora della seduta.
L'effetto della rimozione della PCT con una velocità del liquido di replacement minore di 2.5 lt/h sulla concentrazione plasmatica di PCT sembra essere limitata, e la PCT rimane un marker diagnostico nei pazienti settici.
L'impatto della filtrazione ad alti volumi sulla clearance della pCT, il trasferimento della massa e della concentrazione plasmatica può essere valutata in studi futuri.

Autore Roberto Pioppo

Emoperfusione con fibre di Polimixina-B in pazienti settici

Presento in sequenza un altro studio, ora giapponese del Dott. Tsukasa Nakamurta ed al. di Tokio sull'uso della Polimixina-B nell'ambito della sepsi come già enunciato in precedenti paragrafi.
Lo sviluppo dello studio era prospettivo. Tra gennaio 1997 e aprile 2002, 314 pazienti settici sono stati ammessi all'ospedale, o in alcuni casi direttamente nelle unità di terapia intensiva, se erano già ospedalizzati al momento del ricovero.
I trattamenti convenzionali, che includevano rianimazione, antibiotici e supporto d'organi sono stati continuati e sono rimasti invariati. Le fibre di polimixina-B (PMX-F) sono stati dati ai pazienti che avevano conferma di avere un'infezione o risultati positivi alle tossine endoplasmatiche, e che avevano contratto SIRS con una disfunzione d'organo.
La MOF è stata diagnosticata in accordo con i criteri di rilevazione di MOF proposta da Goris ed al.
La decadenza di reni, fegato, sistema respiratorio, sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare, coagulazione e sistema gastrointestinale è stata stimata dalla definizione di Goris.
La severità dell'infezione è stata giudicata in accordo allo score di severità settica (SSS).
La severità della malattia è stata valutata per numero degli organi presi, secondo l'APACHE II e il Goris score. I pazienti minori di 18 anni e maggiori di 85 anni sono stati esclusi dallo studio.
Sono stati selezionati 206 pazienti settici per l'emoperfusione con PMX-F. I rimanenti 108 pazienti hanno ricevuto trattamenti convenzionali che includevano antibioticoterapia, somministrazione di gamma globuline e vasopressori come le catecolamine e monitoraggio emodinamico.
Il gruppo curato con trattamenti convenzionali è stato seguito con numerosi controlli; comunque essi avevano un grado di infezione più basso rispetto al gruppo trattato con PMX-F. I pazienti sono stati divisi in maniera random in due gruppi.

	TRATTAMENTO PMX-F	Trattamento convenzionale
Neoplasia	46	32
Patologie del collagene	28	14
Diabete	44	30
Patologie renali	36	15
Patologie epatiche	26	18
Patologie cardiovascolari	76	45
Patologie respiratorie	62	30
Patologie SNC	38	14
Postoperatorio	68	44
Trauma	38	22

Patologie dei gruppi sottoposti allo studio

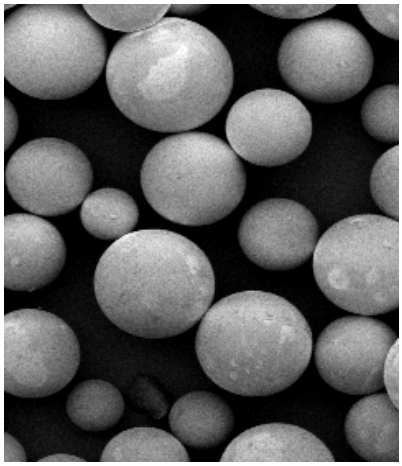
Nello studio, il trattamento convenzionale non ha ricevuto emoperfusione. La terapia con PMX-F è stata performata due volte con un intervallo di 24 ore, come riportato nello studio.
L'accesso al circolo per l'emoperfusione con PMX-F è stata ottenuta con un catetere doppio lume (Arrow international, inc., Reading, PA, USA) inserito nella vena femorale con il metodo di Seldinger.
In pazienti già in dialisi è stato utilizzato lo shunt artero venoso.
L'emoperfusione diretta è stata portata per due ore ad un flusso di 100 ml/min.

	PMX-F	***Trattamento convenzionale***
Età	62.8±12.9	66.4±14.3
Sesso(m/f)	132/74	67/41
Endotossine rilevate	82%	76%
Colture positive	82%	80%
MOF	92%	84%
Organi compromessi	4.2±0.9	3.6±0.7
SSS	53.5±8.5	50.4±8.3
APACHE II score	24.6±6.8	24.0±5.3

Caratteristiche dei pazienti in trattamento con PMX-F e trattamento convenzionale

Il tasso di sopravvivenza, migliorato con il Goris Score, e il numero di organi compromessi sono stati valutati due settimane dopo il trattamento. Vari

parametri sono stati monitorati prima ed immediatamente dopo l'emoperfusione. La temperatura corporea, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca,e la PaO_2/FiO_2 sono stati rilevati ad intervalli regolari.
I livelli di endotossine sono state determinati da un test "endospecie" (Seikagaku, Kogyo, Tokyo). Le interleuchine plasmatiche IL-6 sono state misurate per immunoadsorbenza. Il TNF-α con il kit Amersham, l'IL-2 con il kit T Cell Science. Il fattore plasmatico delle piastrine (PF-4) con il kit Diagnostic Stago. L'endotelina-1 misurata per immunofissazione usando anticorpi monoclonali di coniglio.

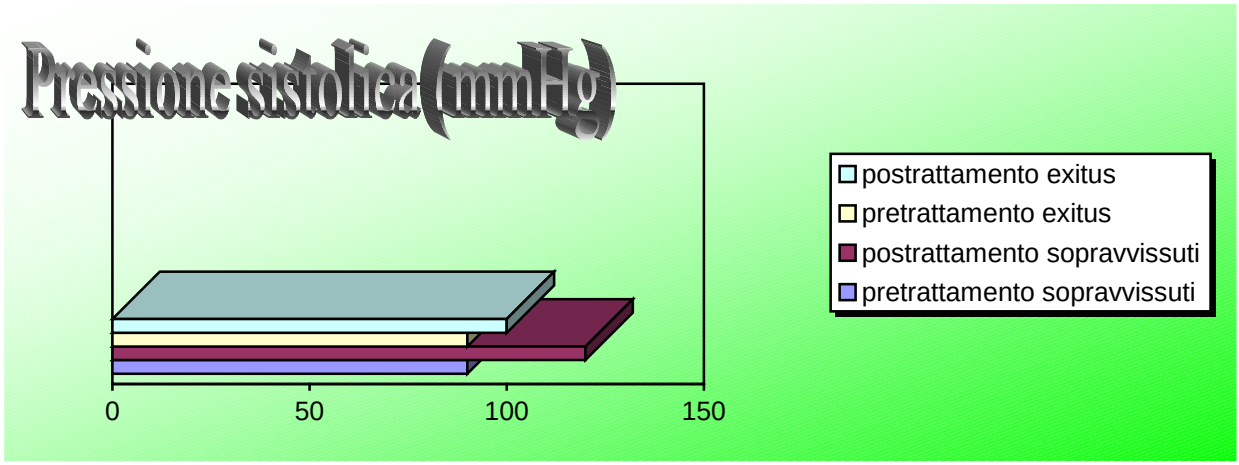


Gli effetti della PMX-F sulla gravità della sepsi e della MOF (SSS, Goris score, APACHE II) sono stati comparati prima e dopo due settimane dal trattamento.
Come precedentemente sottolineato le condizioni associate alle patologie hanno sicuramente aumentato la gravità delle situazioni di base. Il tasso di sopravvivenza a 2 e 4 settimane dopo la PMX-F è stato del 69.4% e del 68% rispettivamente. In quelli seguiti con trattamento tradizionale la percentuale è stata del 36.1% e del 32.4%.
Score di Goris è migliorato sensibilmente da 6.1 circa a 3.4 circa 2 settimane dopo il trattamento PMX-F . Il numero di organi compromessi è passato da 4.2 a 2.2.
I cambi nella pressione arteriosa ci danno un aumento significativo, così come la frequenza cardiaca normalizzata, la temperatura ed il rapporto PaO_2/FiO_2 .

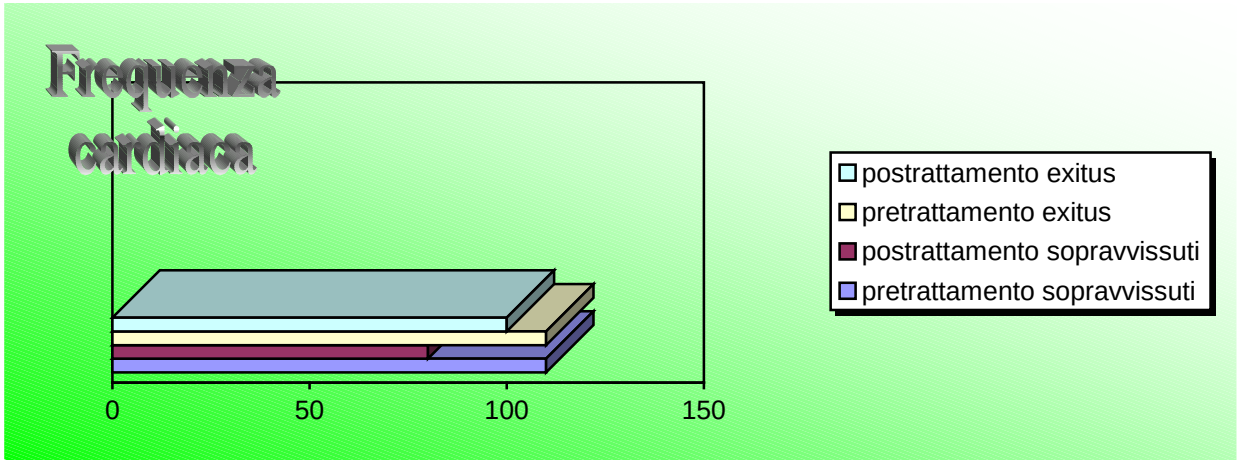
Siti di infezione in pazienti ricoverati con sepsi	n. 206 pazienti	n. 108 pazienti
	PMX-F	**Trattamento convenzionale**
Sistema respiratorio	70	38
Cavità addominale	45	28
Tratto urinario	28	10
Tratto biliare	18	7
Sistema cardiovascolare	18	6
SNC	8	5
Ferite	7	4
Altro	12	10

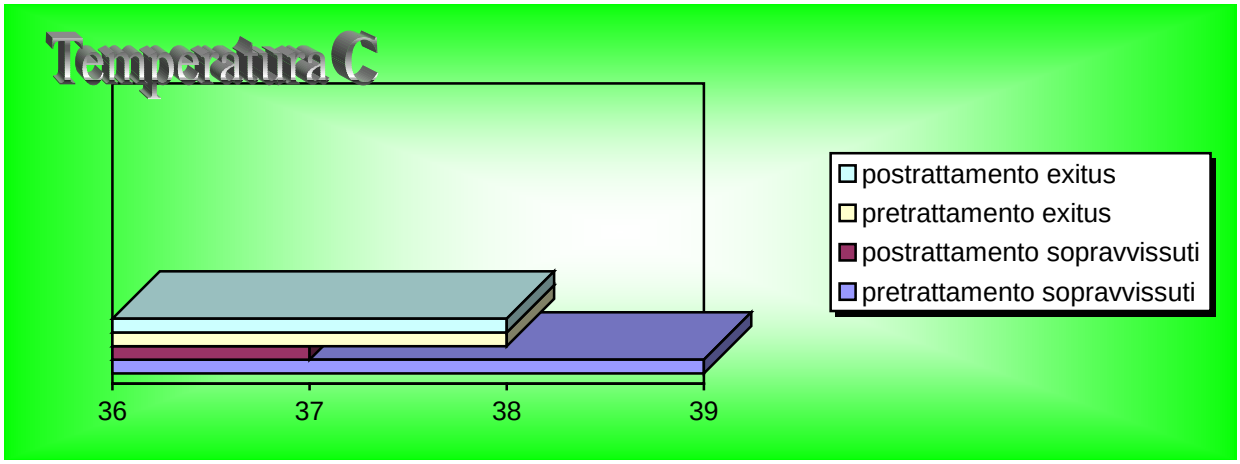
Organismi responsabili di infezione nei pazienti con sepsi		
E. Coli	56(27%)	22(20%)
K. Pneumonia	32(16%)	14(13%)
P. Aeruginosa	84(41%)	32(30%)
B. Cepacia	34(17%)	15(14%)
P. Vulgaris	28(14%)	10(9%)
E. Cloacae	38(18%)	22(20%)
H. Influenzae	16(8%)	4(4%)
P. Mirabilis	32(16%)	16(15%)
Candida	22(11%)	10(9%)
Gram positivi	42(20%)	20(19%)
	TOT 206	**TOT 108**

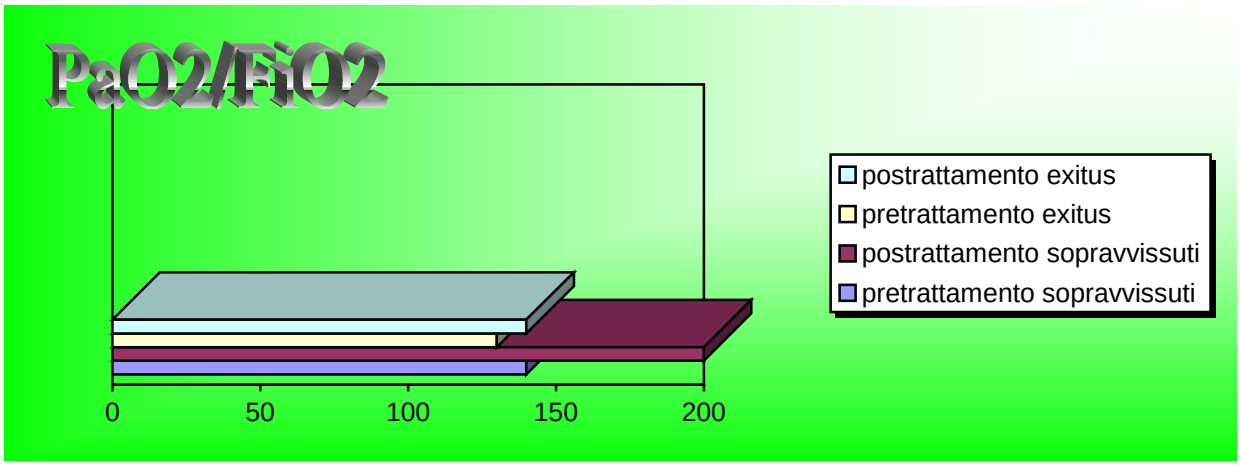
Nei pazienti non sopravvissuti queste variazioni sono state minime.
I mediatori delle endotossine, IL-6, TNFα,endotelina-1, recettori IL-2 e PF-4 prima e dopo il trattamento PMX-F sono stati comparati tra sopravvissuti e non. Tutti i mediatori sono significativamente migliorati nei sopravvissuti dopo PMX-F . per contrasto questi mediatori hanno dimostrato piccoli cambiamenti nei non sopravvissuti.



Autore Roberto Pioppo

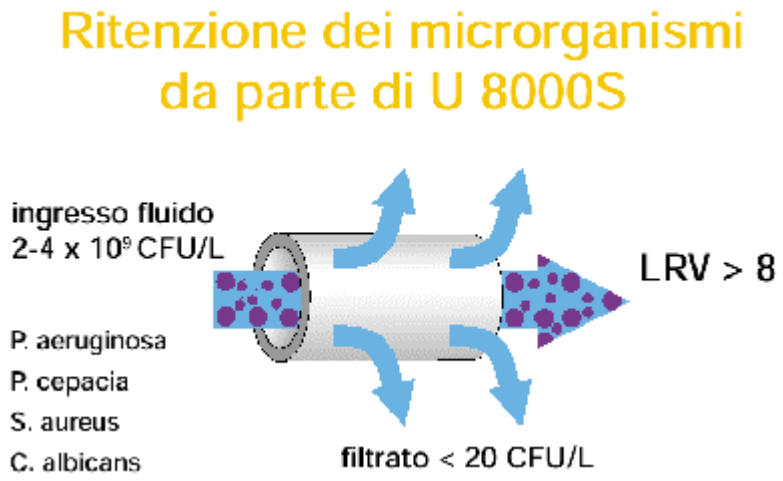




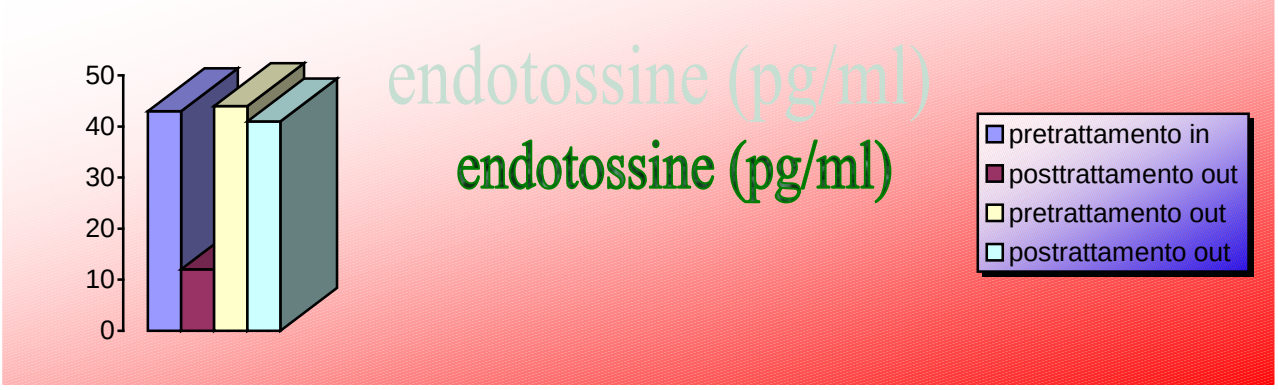


In questo studio, è stato rilevato che l'adsorbimento delle endotossine plasmatiche con la Polymixina-b ha avuto un benefico effetto sulla prognosi e sui sintomi dei pazienti con sepsi severa quando comparata con i trattamenti convenzionali.
Un miglioramento in entrambi i Goris scores e il numero di organi compromessi è stato evidente dopo due settimane in quei pazienti che sono sopravvissuti oltre tale data.
Il meccanismo sotto il quale l'efficacia dell'adsorbimento delle endotossine in pazienti con sepsi severe è ancora poco chiaro. In studi su piccola scala, molti

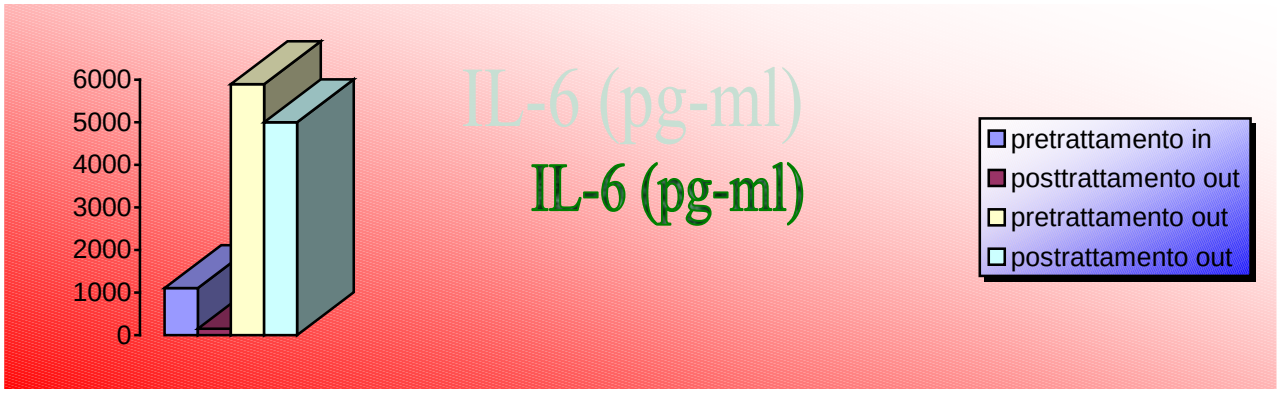
ricercatori hanno riportato che la gravità dei mediatori gioca un ruolo pilota nelle sepsi o nella loro progressione in MOF.
In questo studio, i livelli di IL-6, TNF-α, endotelina-1, recettori IL-2 e di PF-4 prima del trattamento sono stati significativamente alti sia nei sopravvissuti sia in quelli exitus; mentre il trattamento PMX-F riduce questi livelli nei sopravvissuti, non lo fa negli exitus. L'influenza della rapida riduzione nelle endotossine plasmatiche può essere fondata non solo nei monociti, linfociti e piastrine ma anche nell'endotelio.

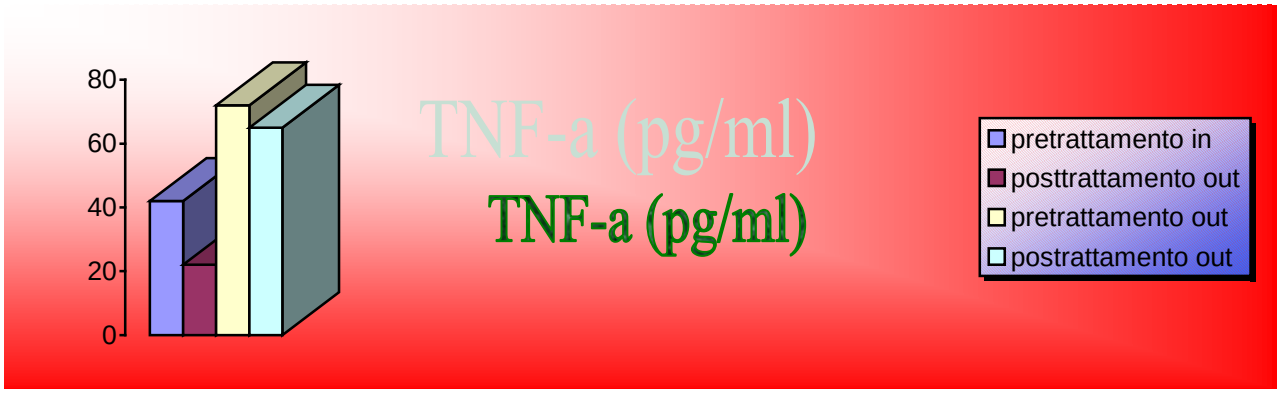


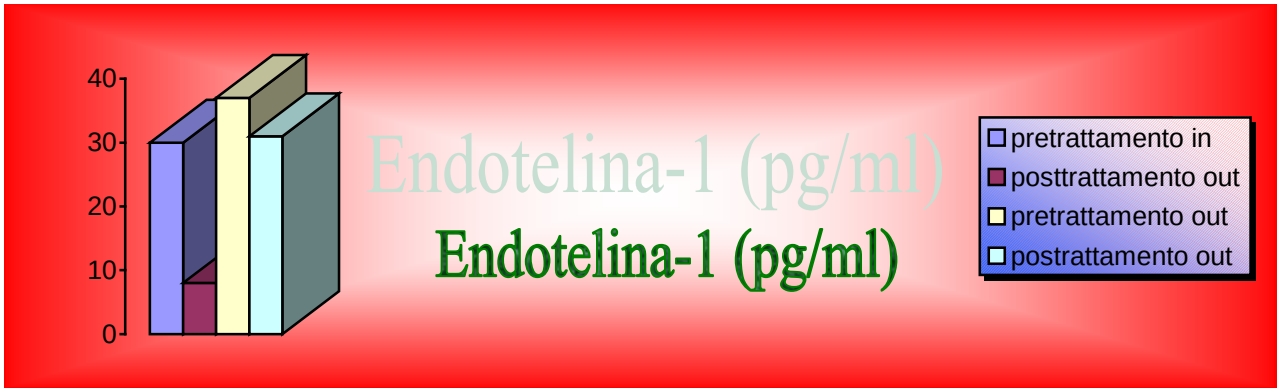
Il TNF-α ha un maggior ruolo proinfiammatorio nella patogenesi della sepsi e della MOF, stimola la produzione di molti altri mediatori della pro e anti-infiammazione, ed è la prima citochina che è rilasciata sistematicamente.
L'IL-6 che è stato trovato in maniera consistente nei pazienti settici, è una citochina pleiotropica, con effetto biologico potente che si accompagna alla stimolazione di Linfociti T e B e i livelli plasmatici di IL-6 sono stati con la severità e la prognosi di sepsi.
L'endotelina-1 ha un ruolo importante nella modulazione immunitaria e negli eventi emodinamici.
Recentemente è stato riportato che l'endotelina-1 può giocare un ruolo fisiopatologico nella progressione dell'insufficienza cardiaca.
Qualche ricercatore ha riportato che livelli aumentati di endotelina-1 sono associati con un prognosi infausta nella sindrome settica.
Brauner ed al. hanno riportato che l'endotelina-1 è un precoce e sensitivo predittore della mortalità, e che la determinazione precoce del TNF-α e dell'endotelina-1 nelle sepsi può aiutare nell'identificare pazienti ad alto rischio di prognosi avverse.



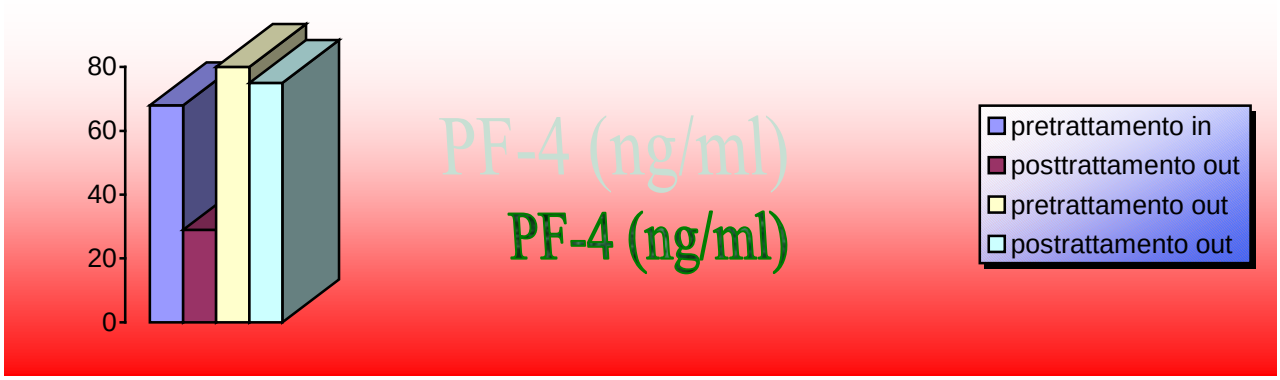
Autore Roberto Pioppo



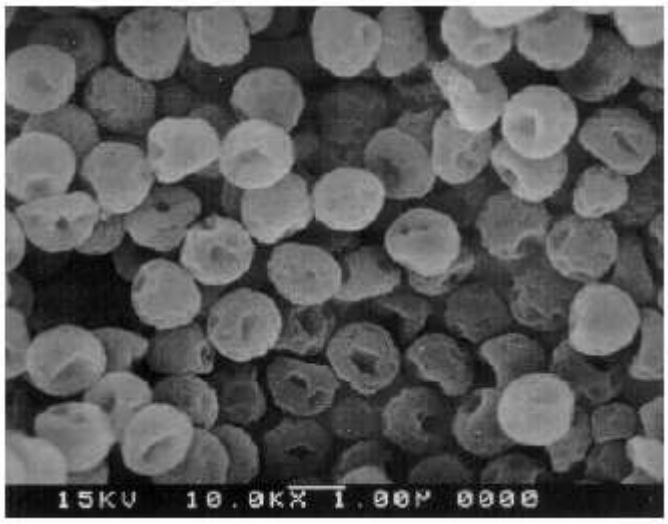




Autore Roberto Pioppo

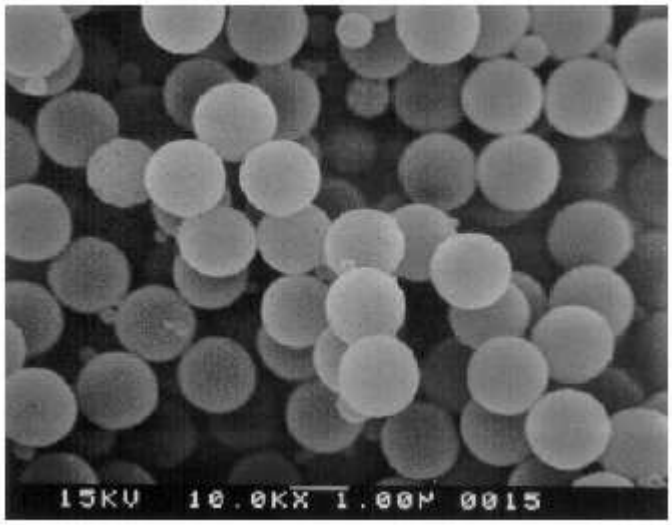


Il recettore IL-2 è rilasciato nei fluidi corporei in maniera più decisa che i linfociti B e T come sembra avere un ruolo di supporto nella patogenesi della sepsi.
In questi dati viene da se che la determinazione di IL-2 è stata diagnosticata e prognosticata in pazienti il cui stato settico era evidente.
Il trattamento PMX-F è stato effettivo nella riduzione dei recettori IL-2 nei sopravvissuti (IN).
L'attivazione delle piastrine è stata stimata misurando l'aumento nei livelli plasmatici degli α-granuli proteici includendo il PF-4.
L'aumento dei livelli di PF-4 può non solo essere un indice di attivazione piastrinica, ma può giocare un ruolo nella sindrome da shock settico. La sepsi causa molte attivazioni plasmatiche, come la coagulazione sanguigna e la fibrinolisi in aggiunta alla attivazione piastrinica.

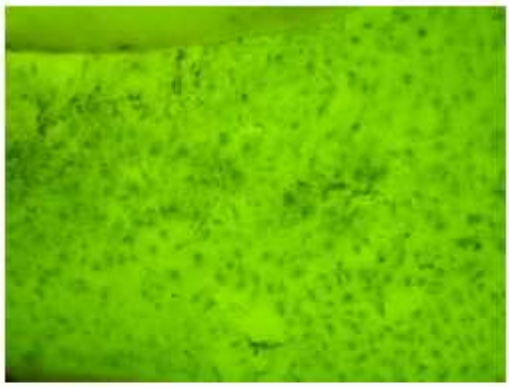


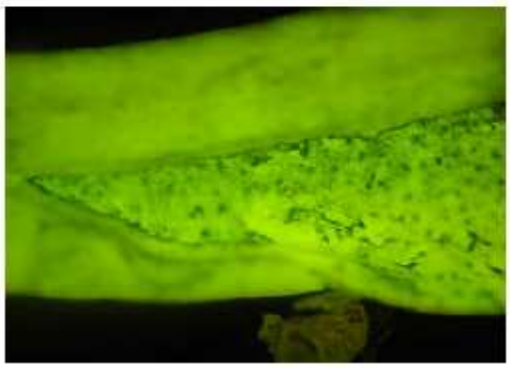
Particelle
Instabili
Di
polimixina

Autore Roberto Pioppo



Particelle
Stabili
Di
Polimixina





Particolare
Di una coltura
Eseguita su
Di una fibra
Di Polimixina
Che dimostra
Una colonizzazione
Cellulare
All’interno della
Fibra stessa

Autore Roberto Pioppo

VALUTAZIONE NUTRIZIONALE

Consumo Energetico.

Le patologie associate alle patologie primarie consumano molte energie nei pazienti critici con ARF.

Il fabbisogno calorico può essere assestato in questi pazienti usando una equazione che può essere riferita a 25-35 calorie/kg riferito al peso del paziente o misurando il consumo di ossigeno usando la calorimetria indiretta (IC).

I parametri della IC include una misura accurata del consumo di ossigeno , la produzione di diossido di carbonio , energia restante non spesa, ed il quoziente respiratorio.

IC è un importante strumento nell'assestamento nutrizionale che può seguire l'evoluzione della spesa energetica che può essere catturata durante l'evoluzione della patologia.

Evitando gli estremi di sotto e sovra alimentazione i controlli metabolici sono fondamentali in corso di crrt.

La crrt può influenzare il dispendio energetico in pazienti critici con ARF riducendo la temperatura a livello centrale. La diminuzione della temperatura centrale è associata ad una riduzione del 20% nel consumo di ossigeno, corrispondente a 7.1% di diminuzione nel dispendio energetico totale.

Sotto certe circostanze, la calorimetria indiretta può non sempre essere un indice veritiero e preciso di dispendio energetico. Qualche esempio può includere pazienti ventilati meccanicamente che richiedono una frazione ispirata di Ossigeno (FiO2) maggiore del 60%, che hanno anche drenaggi toracici o fistole broncopolmonari.

L'aggiunta di calorie durante crrt, soluzioni contenenti destrosio per vena, o farmaci a base lipidica (p.e. Propofol) deve essere attentamente valutata e calcolata nel fabbisogno calorico del paziente.

In base alla concentrazione del destrosio nel dialisato, l'adsorbimento netto delle calorie può risultare in base alla formula seguente:

Dialisato CRRT: 1L (2.5%)destrosio=25g destrosio/l per hx24h/die=600 Gr destrosio x45%=270 gr destrosio x3. 4 calorie/gr=adsorbimento netto di 918 calorie da destrosio/die.

La Crrt è sicuramente un processo di tipo catabolico. I pazienti che sono sotto Crrt necessitano di 1.5-2.0 gr/kg di proteine per giorno (4-5)

Il bilancio negativo del nitrogeno è presente nei pazienti nonostante l'infusione di 1.5 g/kg/die di proteine e calorie. Uno svantaggio della CRRT è che le membrane ad alto flusso usate in questa terapia è maggiormente permeabile alle proteine plasmatiche, che possono risultare nelle proteine non ricercate e nel perpetuazione dell'ipercatabolismo.

La clearance degli aminoacidi e della perdite calcolate negli adulti, che subiscono vari trattamenti di crrt, sono riportate nella letteratura con un range che va dal 2% al 22% di proteine perse.

Non ci sono differenze significative nella perdita di aminoacidi tra la CCVH e la CVVHD.

Questo pensiero rimane controverso, ed un recente studio ha concluso che le proteine perse durante la Crrt sono sostanzialmente più basse di quelle previste riportate e possono variare tra 1.2 e 7.5 g/die.
La restrizione idroelettrolitica può essere svincolata durante la Crrt perché i fluidi e la clearance degli elettroliti è ottimizzata con l'uso di questa metodica.
La perdita di potassio e di calcio durante la crrt è rapida e vista con un incremento nel declino delle concentrazioni seriche di questi nutrienti.
Il calcio è necessario per la dilatazione e la contrazione dei vasi sanguigni, della contrazione muscolare, nella neurotrasmissione, nella secrezione ormonale, nella riparazione ossea, nella coagulazione sanguigna e nel mantenimento del tessuto cardiaco.
Anche una importante quota di magnesio viene persa durante il trattamento, la cui deficienza è associata ad una aumentata eccitabilità neuromuscolare e aritmie cardiache.
L'ipofosforemia è un profondo rischio per i pazienti sottoposti a Crrt. Inizialmente i pazienti con ARF possono essere iperfosforemici, ma con una Crrt ininterrotta , una drastica caduta nel fosforo serico può portare ad un rilascio intracellulare aumentato nella ultrafiltrazione .
Il fosforo gioca un ruolo vitale in molti processi ematologici, respiratori, cardiovascolari e neuromuscolari.
Il fabbisogno giornaliero di vitamine idro solubili (tiamina, riboflavina, piroxidina, cianocobalamina, acido folico, biotina, niacina e acido pantotenico) con l'eccezione della vitamina c, che è metabolizzata ad ossalato, può essere rimpiazzata dalla perdita interdialitica durante crrt.
I livelli di vitamina a può accrescere secondariamente al rilascio a livello epatico di retinolo e precursori del retinolo e decrescere durante il catabolismo renale.
I livelli di vitamina D possono decrescere in corso di Arf per l'attivazione impari del 1.25-deidrossicolicalciferolo. I pazienti con Arf possono sviluppare tracce di tossicità minerale associata ad una diminuita clearance renale di questi nutrienti; comunque le tracce di questi minerali possono essere monitorizzato caso per caso.
La via più appropriata per l'integrazione nutrizionale può essere valutata, e pre pianificata disegnando il fabbisogno energetico.
Mentre la nutrizione enterale tramite piccolo sondino nasogastrico o nasodigiunale può essere solitamente un buon approccio, i pazienti con ARF molte volte hanno profonda intolleranza gastrica e necessitano di nutrizione parenterale totale (TPN) .
Alcuni pazienti in CRRT sono emodinamicamente instabili e necessitano di supporto vasopressorio. Il rischio di ischemia intestinale è presente quando la nutrizione enterale totale è impiegata in caso di ipotensione. In questo scenario, la doppia nutrizione entero-parenterale può essere utilizzata fintanto la stabilità emodinamica non è raggiunta.
In generale , l'uso di isotoniche, o formule a basso contenuto di grassi con normali elettroliti possono risultare una buona nutrizione enterale durante la crrt.
Le formule ipertoniche renali non sono indicate perché hanno un elevato contenuto calorico a circa 2.0 calorie/ml.

Autore Roberto Pioppo

Quando le formule enterali isotoniche sono utilizzate, può rendersi necessario diluire le nutrizioni enterali in ordine di prevenire l'iperalimentazione quando il fabbisogno obbligatorio calorico dato dalla stessa crrt e terapia endovenosa sono da tenere in considerazione.
La polvere di proteine modulari possono essere diluite in acqua e somministrate separatamente per assicurare un adeguato inlet.
Quando utilizziamo formule enterali diluite, deve essere integrato con un liquido multivitaminico per coprire il 100% della RDA.
Non c'è bisogno di restrizione di proteine, fluidi o specifici elettroliti nella tpn durante crrt.
La sovralimentazione con il destrosio necessita considerazione, ma deve essere anche considerato il fatto che non si deve scendere sotto i 50 grammi di destrosio nelle sacche parenterali per evitare la precipitazione delle soluzioni.
La necessità dei lipidi deve essere modulata in concerto con la somministrazione di propofol, quando indicato, e non deve eccedere 1 grammo di grassi/kg oppure il 20/30% delle calorie totali
Gli inibitori degli acidi renali (p.e. famotidina 20mg/die) sono routinariamente addizionati alla TPN.
Non è consigliabile addizionare l'insulina nelle sacche parenterali, ma sarebbe opportuno infonderla per via separata alla concentrazione di 100Ui/100cc di fisiologica. I livelli settimanali di prealbumina e della proteina C-reattiva devono essere monitorizzati per valutare lo status proteico.
La proteina C-reattiva è in fase acuta in rialzo da un normale zero a 20-30 nel giro di 48-72 ore dall'inizio della patologia.
Può essere usata come indicatore di severità patologica, infiammazione e sepsi (ancora meglio la PCT).
Solo quando i livelli cominciano a decrescere, il fegato può incominciare a sintetizzare proteine costitutive come l'albumina, prealbumina e transferrina. Fino a che la prealbumina è degradata in reni sani, i livelli possono essere un po' alti nei pazienti con arf.

Autore Roberto Pioppo

In sintesi:

la CRRT è una valida alternativa alla HD in pazienti emodinamicamente instabili
Una CRRT ininterrotta fa decadere i livelli di fosforo, magnesio, potassio e calcio. Può essere evitata monitorizzando i valori, seguendo i protocolli e somministrando ciò che è carente
La calorimetria indiretta è raccomandata durante crrt. Deve essere evitata la sovralimentazione.
La restrizione di fluidi e proteine non è necessaria durante la CRRT. Il fabbisogno proteico può entrare nel range di 1.4-2.0 gr/kg in riferimento al peso

Le vitamine idrosolubili devono essere necessariamente infuse

Solitamente la via enterale è da preferirsi nei pazienti critici, durante crrt l'utilizzo contemporaneo di TPN ed NE sembra la scelta ottimale.
Un supporto nutrizionale avanzato include la monitorizzazione della prealbumina e della PCR

Segue uno studio clinico:
Paziente di 81 anni, presentato in ospedale per un aneurisma dell'aorta addominale
Anamnesi patologica remota:HTN,CAD,IMA nel 86, CRF, anemia, polipo benigno del colon

Resezione colica ed ernioplastica

Parametri nutrizionali:

Altezza: 170

Peso :100 kg

Peso ideale: 67.3 kg ± 10%

Energia necessaria: 1900-2600 calorie/die

Proteine necessarie: 115-150 gr/die

31/10 data dell'intervento
bypass aorto femorale con rimpianto dell'arteria mesenterica

Ipotensione postoperatoria ed oliguria

Ristagno naso gastrico:1200cc/24 h

1/11 start TPN

Autore Roberto Pioppo

2/11 consulto nefrologico
3/11 CRRT start
7/11 colonscopia che rivela intestino ischemico
7/11 colectomia totale con ileostomia (reperto intraoperatorio: perforazione intestinale on peritonite fecale)
8/11 Buona funzione della ileostomia, applicato sondino nasogastrico
9/11 i parenti decidono di sospendere le cure e il paziente è spirato.

11/1	11/3	11/5	11/7	11/9
Propofol	Propofol d/c'd	-	-	TF not started
TPN: 50 g AA	75 g AA	115 g AA	115 g AA	115 g AA
150 g dextrose	150 g dextrose	50 g dextrose	50 g dextrose	50 g dextrose
No lipid	No lipid	30 g lipid	30 g lipid	30 g lipid
-	CRRT started	CRRT con't	CRRT con't	CRRT d/c
-	? dex gtt's	? dex gtt's	? dex gtt's	Poor prognosis
-	? NG output	? NG output	GI bleed - OR	Withdraw care
Cals/day 1783	**1783 (23/kg)**	**1900 (25/kg)**	**1900 (25/kg)**	**1900 (25/kg)**
0.7gm pro/kg	**1.0 gm pro/kg**	**1.5 gm pro/kg**	**1.5 gm pro/kg**	**1.5 gm pro/kg**

Dati del caso in oggetto tratto da:
One Hundred And One Uses For Parenteral Nutrition
Karyn Voulalas, MS, RD, CNSD

11/1	11/3	11/5	11/7	11/9
BUN/Cr 24/1.9	42/4.0	36/3.6	34/2.3	35/2.2
Phos 5.0	7.8	4.0	2.3	4.8
Mg^{++} 1.6	2.2	2.2	1.7	2.9
Ion. Ca^{++} 4.5	4.2	6.2	4.5	4.8
K^{+} 3.4	5.2	4.5	3.9	4.1
Glucose 239	155 (insulin gtt)	117 (insulin gtt)	223 (insulin gtt)	157 (insulin gtt)
WBC 14.9	9.5	6.2	15.6	21.8

Autore Roberto Pioppo

Cateteri endovenosi per filtrazione plasmatica intracorporea

I futuri upgrade nelle terapie emofiltrative potranno includere continuità terapeutica ed un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti.
E' stato investigato dal Professor Ronco del dipartimento di Nefrologia dell'ospedale San Bortolo di Vicenza, esperto di caratura mondiale in campo di crrt , un sistema di separazione plasmatica continua lenta (**IPSS**), come precursore della emofiltrazione endovenosa diretta.
Un catetere intracorporeo che impiega fibre cave asimmetriche atte a separare le cellule sanguigne dal plasma. Le fibre possiedono un coefficiente di filtrazione di 0.7 μm con il passaggio del 99.99% di tutte le piastrine.
In vivo, i cateteri sostengono un media di separazione plasmatica di 3 ml/min superandole 22 ore, sufficiente a rimuovere 2 litri netti di acqua da un maiale attraverso un filtro extracorporeo.
Fibre di cateteri usati sono relativamente liberi da depositi di proteine o coaguli in situ. Gli studi in vitro suggeriscono che i cateteri umani possono migliorare di 3-4 volte rispetto a quelli provati sugli animali.
L'IPSS è proposta nella rimozione acuta di fluidi nei pazienti refrattari ai diuretici.
L'uso in continuo aumento e la discussione sui benefici delle crrt è sicuramente un argomento attuale negli ambienti medici ed infermieristici. Come avanzamento terapeutico la discussione è aperta sulle applicazioni, metodologie e tecnologie per i sistemi futuri di management dei fluidi .
Mentre oggi i devices dialitici migliorano la lunghezza e la qualità di vita di gran parte dei pazienti, il carico delle terapie intermittenti sul paziente è significativo.
Mentre molti miglioramenti sono stati implementati a provvedere molti stimoli mentali e confort durante il corso delle HD, significanti tempi sono ancora necessari al training del personale dedicato.
Questa, una ideale "futuristica" unità di dialisi o emofiltrazione può incorporare un auto contenimento emodiafiltrativo che è semplice da usare, altamente mobile, facile da monitorare in un alto numero di pazienti con un equivalente risparmio di tempo.
Non ultimo, queste unità possono operare in continuum , come fanno i reni, per rimuovere soluti tossici nel plasma nello stesso contempo in cui vengono formati.
In contrasto con questo device "ideale", i supporti renali attuali, necessitano che i pazienti di sottopongano a laboriose sedute dialitiche molte volte a settimana.
Il processo permette ai soluti tossici di aumentare continuamente nel flusso sanguigno tra le sessioni terapeutiche. Questo porta ad un controllo serrato dell'emostasi e dei valori ematochimici. La rimozione rapida dei fluidi e dei

soluti durante le terapie intermittenti possono causare complicanze nell'emostasi, nella stabilità emodinamica attraverso gli elettroliti sanguigni, il bilancio acido-base e il cambio del peso corporeo.
Più recentemente, le crrt promettono più stabilità fisiologica con un frangente di rimozione dei fluidi su lunghi periodi di tempo, in risultanza ad un beneficio emodinamico, una normalizzazione dell'osmolarità e un miglioramento nella ematochimica. Questi trattamenti sono più frequentemente impiegati in Europa e sono stati estesi nell'uso a tutti i pazienti ricoverati nelle ICU. In aggiunta, la dialisi o la filtrazione peritoneale è stata applicata con successo nel management dei pazienti critici, nei sovraccarichi idrici fin dal 1940.
La dialisi ambulatoriale peritoneale continua (CAPD) sembra offrire vantaggi nei termini di qualità di vita. Queste crrt non sono limitate all'uso nelle patologie renali in ultimo stadio (ESRD), ma hanno iniziato ad avere sempre maggior applicazioni nelle ICU. Nuove modalità terapeutiche potranno continuare a suggerire una rivalutazione di alcune degli accorgimenti base nel management dei fluidi.
Verso la considerazione di una unità di auto contenimento, di una dialisi mobile, o di un management dei fluidi del futuro, è stato investigato la flessibilità nel compimento di parte o tutto del processo emofiltrativo in vivo.
Come passo preliminare, una nuova membrana a fibre cave è stata realizzata per rimuovere plasma dal sangue. I cateteri intracorporei che hanno queste fibre sono stati inseriti per via percutanea negli animali, i fluidi sono stati rimossi dalla vena cava e il catetere è stato rimosso in sicurezza dagli animali con minimi effetti sulla salute degli animali stessi.
Solo un piccolo gemizio sanguigno del tessuto dell'intima della vena cava, indicativo di una lesione localizzata, è stato osservato nello studio.
Il plasma è stato rimosso attraverso il catetere e passato attraverso un emofiltro extracorporeo, con una perdita di 2 litri durante 22 ore di trattamento continuo.
Le differenze vascolari umane possono dare adito ad un inserimento di un catetere intracorporeo di maggior lunghezza e superficie rispetto a quelli utilizzati nei maiali.
Per determinare quale capacità di un catetere umano in vivo, è stata validata una serie di esperimenti su prototipi di cateteri umani che ha dimostrato la potenziale rimozione di plasma superiore ai 15 ml/min, con un flusso plasmatico del catetere tra 0.2 e 0.4 ml/min/cm^2.
Benchè i device attuali richiedano un emofiltro extracorporeo per la rimozione dell'acqua plasmatica, i cateteri concepiti per l'uomo possono teoricamente provvedere a sufficiente plasma per la rimozione di circa 4.5-9 lt di acqua plasmatica in 24 ore.
Esso rimane l'obiettivo a lungo termine per migliorare questa tecnologia atta alla rimozione intracorporea di acqua plasmatica. Questo richiede una unità compatta, mobile con il potenziale di rimozione >1.5 litri di acqua plasmatica depurata.
L'ultrafiltrazione attraverso i pori delle membrane è guidata da convezione con una pressione applicata che guida i fluidi o i soluti attraverso una membrana selettivamente permeabile.

Autore Roberto Pioppo

La pressione di transmembrana (TMP; mmHg) è la forza che guida i soluti attraverso la membrana, mentre il flusso di transmembrana, o la percentuale di trasporto dei soluti , è dettata dalla morfologia della membrana.
Il flusso convettivo di un soluto attraverso una membrana porosa può essere espressa matematicamente come la seguente formula:

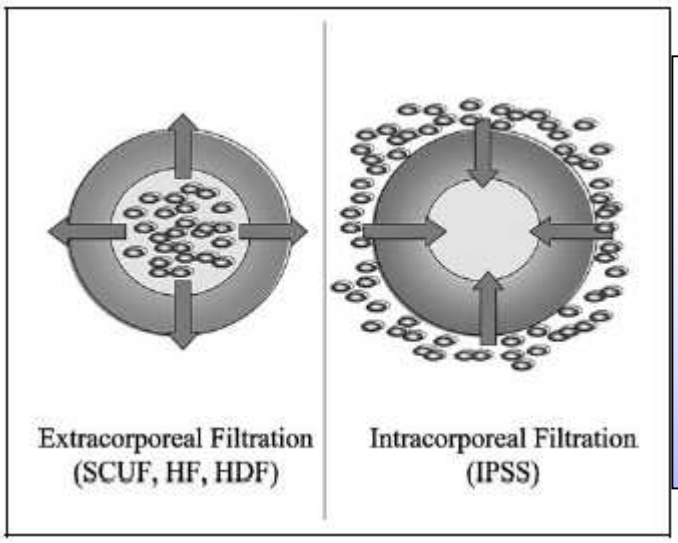
- j_f =TMP x k_f dove,
- $K_f = n\pi r_p^4/\mu\Delta x$

Quando K_f è la permeabilità idraulica del filtro ,μ è la viscosità del fluido,n è il numero dei pori per unità, Δx è la densità della membrana, π è la tortuosità del percorso, e r_p è il diametro dei pori.
La permeabilità della membrana può essere influenzata durante la costruzione delle fibre accrescendo il numero di pori per unità, n, decrescendo la viscosità della membrana, Δx, decrescendo la tortuosità del tracciato, π, e più drammaticamente aumentando il diametro dei pori, r_p.
L'alta viscosità del sangue è un impedimento aggiunto alla efficienza di ogni poro del filtro. Al più basso flusso , secondo le leggi newtoniane, la stagnazione dei globuli rossi forma un aggregato semicircolare. A flussi elevati la possibilità di clotting del filtro diminuisce sensibilmente per la diminuzione degli aggregati cellulari. In sostanza l'efficienza del flusso dell'emofiltro aumenta come la viscosità diminuisce con la sostituzione del plasma con sangue intero nel circuito extracorporeo.

Catetere per filtrazione intracorporea

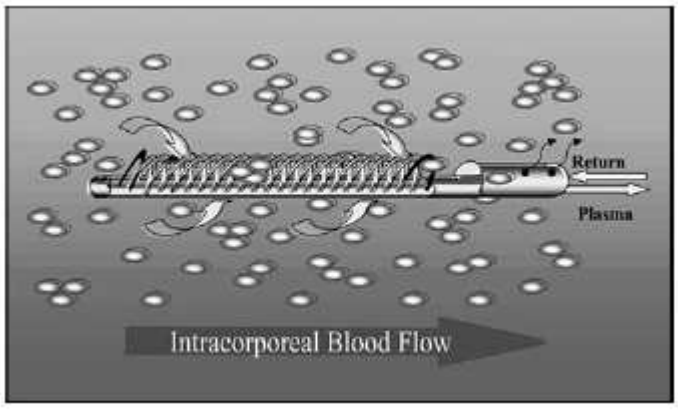
Tutti i centri di dialisi trattano la ESRD con una terapia intermittente. Ogni 3-4 ore di sessione possono purificare 30/40 litri di sangue attraverso il circuito extracorporeo, o 5-10 volte il volume totale di sangue. Le fibre cave utilizzate per questi trattamenti aumentano la superficie e la percentuale di flusso all'interfaccia membrana/sangue per massimizzarne l'efficienza.
Fibre sottili minimizzano il percorso di trasporto dei fluidi, Δx. Le macchine di dialisi pompano sangue attraverso il lume delle fibre cave alla velocità di circa 400 ml/min con pompa del dialisato che varia tra

500 e 1000 ml/min. Aumentando il turnover dei fluidi attraverso il filtro, si accresce l'efficienza filtratoria e la diffusione dei soluti.
Di contro, questi flussi elevati possono portare ad un elevato numero di complicazioni cliniche, che includono, tra l'altro, gli effetti del doppio compartimento e instabilità emodinamica. Sull'altro versante, se i sistemi di dialisi sono usati per un periodo prolungato di tempo, come nel caso di una crrt, l'efficienza di filtraggio delle fibre cave decresce drammaticamente dopo 10-12 ore di uso, e può richiedere una sostituzione per mantenere una adeguata efficienza.
Molti studiosi europei hanno migliorato le crrt provvedendo quindi a migliorare lo status emodinamico nei pazienti critici. Esse infatti sono studiate per essere mantenute per un lungo periodo di tempo, e il design delle fibre cave è sostanzialmente sovrapponibile a quelle utilizzate nella dialisi intermittente.
E' stato studiato un catetere biocompatibile intracorporeo per la filtrazione plasmatica lenta, che invia il plasma ad una cassetta di ultrafiltrazione extracorporea.
La ultrafiltrazione extracorporea è stabilita al 60% della percentuale del flusso plasmatico ottenuto da fibre cave IPSS, rimuovendo 2-10 ml di acqua plasmatica/min dal plasma. Queste fibre cave biocompatibili operano bene diversi giorni in modelli animali con una piccola riduzione della performance ed un ridotto numero di episodi di clotting.
Il basso volume extracorporeo e il flusso dei fluidi elimina la necessità di riscaldamento del circuito extracorporeo e migliora l'efficienza dell'emofiltro e la sua longevità. Per esempio, la cartuccia extracorporea può rimuovere acqua plasmatica dal plasma al 60% del flusso plasmatico, all'opposto del 15% nel sangue intero.
L'operazione a questo flusso può continuare per più di 24 ore senza degradazione eccessiva.
La separazione intracorporea di plasma è stata ottenuta attraverso cateteri posti nella vena cava dei maiali per inserzione percutanea di cateteri da 18 a 25fr. La superficie filtrativa di questi cateteri variava tra 16 e 30 cm^2. Le membrane di filtrazione alla punta del sistema comunicavano con un circuito extracorporeo attraverso un catetere a triplo lume da 12 fr con accesso indipendente, ritorno e flusso di lavaggio.



La filtrazione plasmatica intracorporea utilizza fibre cave nella cui filtrazione topografica è inversa rispetto alle normali fibre cave di dialisi. La superfice di filtrazione è posta nella facciata esterna nelle fibre cave IPSS e la parete delle fibre è ispessita per migliorare la stabilità strutturale in comparazione con le fibre cave tradizionali

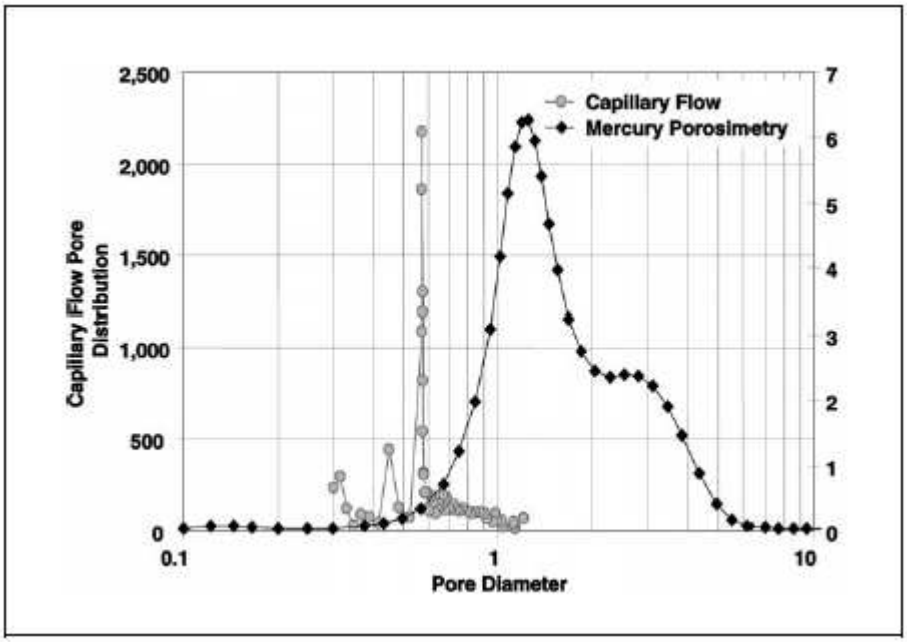
Una via dedicata al lavaggio preserva la pervietà dei pori e mantiene la performance anche con bassi livelli di eparina.
Seguendo un bolo iniziale di eparina al momento dell'inserzione del catetere, l'eparinizzazione dell'animale è aggiustata per mantenere un ACT tra 200 e 400, senza significativi problemi di mantenimento del catetere.
La pressione di convenzione applicata al lume del catetere IPSS può estrarre plasma attraverso le fibre all'incirca di 1/50 che nelle pressioni di convezione in emofiltrazione (20 mmHg)



In contrasto alle fibre classiche di emodialisi, il flusso sanguigno fuori delle fibre IPSS e il plasma è guidato dentro le fibre per applicazione di una pressione di transmembrana

Il successo dei cateteri IPSS è dato da una inversione asimmetrica della geometria delle fibre tipiche degli emofiltri tradizionali. In emodialisi o in emofiltrazione, il sangue intero è rimosso dal corpo e passato attraverso il lume centrale delle fibre cave extracorporee mentre i flussi di dialisato o ultrafiltrato lungo la faccia esterna delle fibre.. La filtrazione attuale è lungo l'interno delle fibre cave. In contrasto, le fibre cave IPSS lasciano le cellule sanguigne nel corpo, prelevando solo l'acqua plasmatica attraverso la superficie esterna delle fibre.
In ogni modo la superficie della filtrazione attuale delle fibre IPSS è esterna alla superficie delle fibre stesse. Una piccola fibra IPSS può avere la stessa o addirittura maggiore area di una grosso emofiltro.

Nelle IPSS, le fibre cave corrono perpendicolarmente al percorso del flusso sanguigno. Compattazione e coagulazione sono m minimizzate dall'alto flusso sanguigno in vivo e dal piccola superficie di interfaccia con il sangue, rispetto ad un emofiltro. In una emofiltrazione a fibre cave Standard, il flusso sanguigno parallelo alla interfaccia fibre/sangue segue la sua lunghezza.
Queste fibre devono aumentare il diametro del lume interno, e decrescere la densità della parete, per massimizzare l'area e aumentare il flusso attraverso la sua lunghezza. Un grosso numero di fibre in un emofiltro e l'alto volume sanguigno massimizza l'efficienza del filtro stesso.
Le fibre cave standard sono inefficaci come cateteri intracorporei in primis perché il loro basso flusso segue di pari passo la piccolezza dei pori. In aggiunta, l'aggregazione cellulare e proteica all'interfaccia sangue/filtro e l'inadeguatezza di resistenza e fragilità in vivo data dalla loro sottigliezza costruttiva contribuiscono alla loro inefficienza per questo uso.
Per la stessa ragione, gli emofiltri falliscono nella filtrazione del sangue intero dopo 10-12 ore nelle terapie continue.
Le fibre IPSS mantengono la loro efficienza anche dopo lunghi periodi di tempo nonostante la relativa piccolezza nella superficie e del basso flusso di fluidi.
La combinazione di prefiltrazione IPSS e emofiltrazione extracorporea ha continuato la sua perfomance per molti giorni senza degradazione.



Analisi del flusso capillare (O) e intrusione di mercurio (♦) di membrana con fibre cave dimostrano un flusso di carico con una grandezza dei pori di 0.6μm e una distribuzione di grandezza dei pori da 0.4 a 6μ, attraverso la membrana

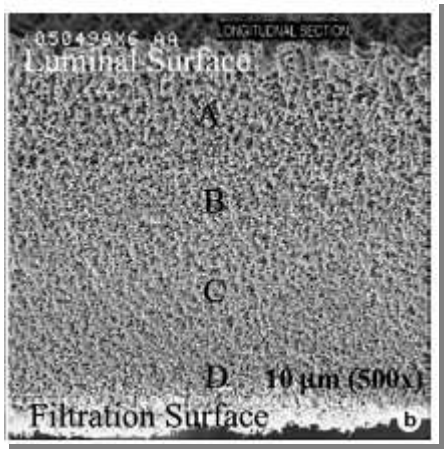
L'emofiltrazione di sangue intero può degradare il filtro extracorporeo , totalmente o in parte, a causa della divisione del sangue intero attraverso le fibre singole.
Un filtro contiene circa 1000 fibre con un flusso sanguigno di circa 400 ml/min che provvederà a 250 μl di sangue intero/min attraverso fibre

singole. Con IPSS, il flusso attraverso una singola fibra non è influenzato dal numero delle fibre ed è equivalente al flusso intravenoso sanguigno. Il flusso di passaggio e la viscosità sanguigna attraverso le fibre IPSS è significativamente più alto rispetto a quelle attraverso le fibre dell'emofiltro.
Le fibre IPSS sono periodicamente pulite da un flusso contrario pulsato di 2 cc di salina eparinata ogni 5 minuti attraverso le fibre cave. Questo ciclo di retrolavaggio è l'elemento chiave nel mantenimento della pervietà dei pori e la longevità delle funzioni del catetere.
La maggior larghezza dei pori distribuiti sulla superficie di filtrazione dei filtri IPSS (~0.7 μm) e la larghezza del diametro dei pori nel lume interno consegue anche un flusso più alto che nelle fibre dell'emofiltro. La longevità fibre IPSS è anche beneficiata dall'uso di materiali biocompatibili idrofilici che fanno cadere, in vitro, le possibilità di emolisi o citotossicità che porta ad un minimo eritema e pochissima ipersensibilità nei test con animali.
Quindi, i vantaggi delle fibre invertite dell'IPSS possono essere:

- Un accresciuto nella superficie e lunghezza delle fibre
- Un elevato coefficiente di filtraggio e diminuzione della viscosità dentro la vena cava (3-6 l/min) rispetto al circuito extracorporeo (<500 ml/min)
- Un decremento nel volume richiesto di fluido extracorporeo per la filtrazione.
  Il volume richiesto è in funzione della percentuale di cellule ingabbiate, o tra il 55 ed il 75% del volume di sangue intero.
- E' presente una bassa pressione convettiva di transmembrana (TMP=20 mmHg) rispetto ai filtri convenzionali (50-100 mmHg)
- Un incremento nell'acqua plasmatica rimossa dovuta al fatto che si opera sul filtrato plasmatico anziché il sangue intero. Col plasma, il 60% dei fluidi processati possono essere rimossi rispetto al 15/20% rimossi con il sangue intero.
- Una aumentata vita dell'emofiltro extracorporeo.
- Una aumentata vita della membrana intracorporea che è promossa dal maggior flusso setacciante e dalla pulizia retrograda data dal flusso pulsante continuo.

Le fibre cave impiegate per queste applicazioni devono escludere anche le piccole cellule sanguigne, le piastrine in un range di 1μm di diametro. Un analisi del flusso capillare è stato usato per identificare la larghezza dei pori attorno a cui c'è il massimo flusso, identificando effettivamente la grandezza di setacciamento della membrana.
Benchè il test fallisca nell'identificazione della locazione dei pori setaccianti all'interno della parete delle fibre, richiede una distribuzione uniforme di questa grandezza di setacciamento attraverso la lunghezza delle fibre cave testate.

Autore Roberto Pioppo



Vista (500x) della parete delle fibre, che illustra una assimmetria della grandezza dei pori

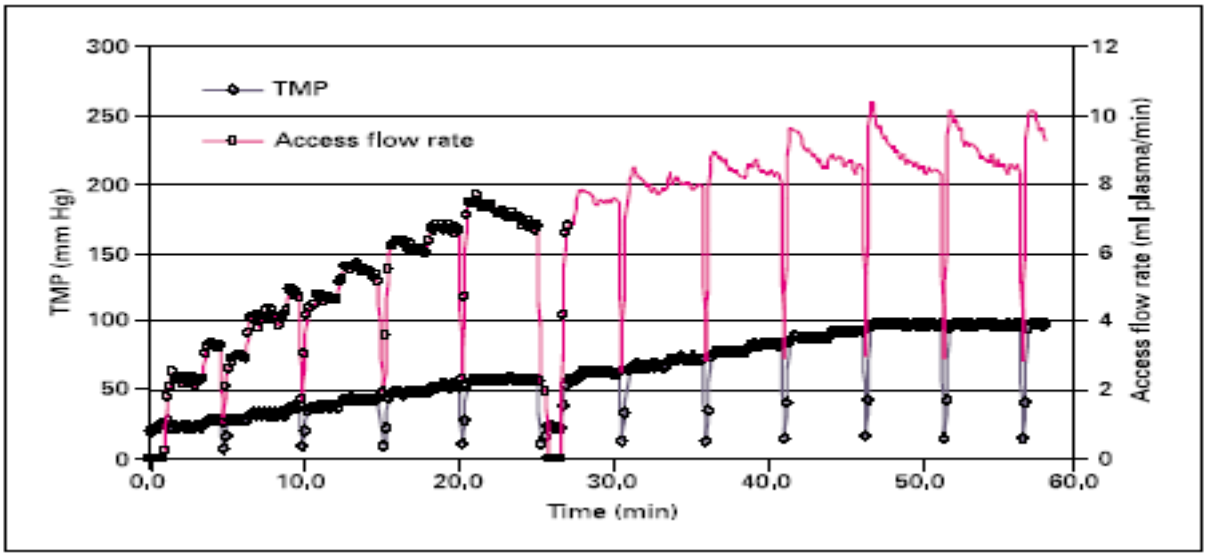
L'analisi multipla delle fibre nell'insieme di tutte le fibre per la dimostrazione della grandezza dei pori al flusso di un fluido plurionico (Gallwick®, DowCorning) attraverso le fibre cave in un percorso interno verso esterno.
Un secondo test sulle stesse fibre misura l'intrusione di mercurio dall'interno delle fibre cave alla sua superficie esterna in funzione di una pressione crescente.
Nel contempo di un aumento pressorio, una grossa quantità di mercurio penetra le fibre nonostante una distribuzione decrescente dei pori.
I risultati di questo test dimostrano come una distribuzione asimmetrica nella grandezza dei pori all'interno delle fibre cave in quattro grandezze sequenziali di porosità.
Questi strati sono state creati nell'intento di massimizzare il flusso plasmatico all'interno delle fibre.

Autore Roberto Pioppo

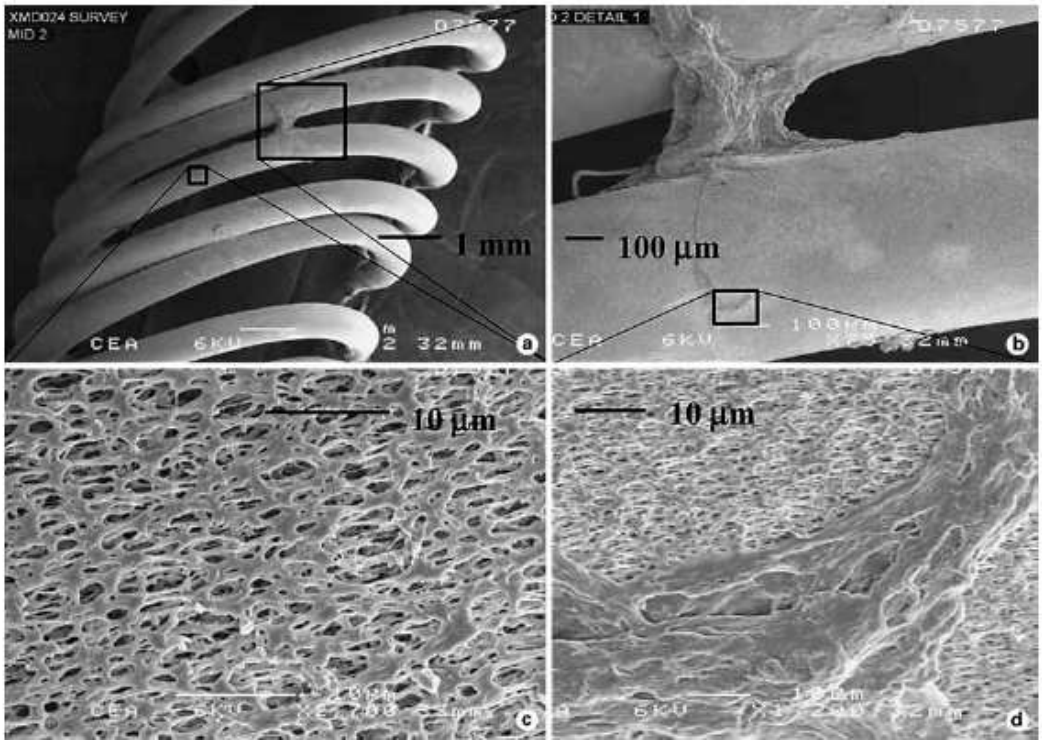
Sistema meccanico di separazione plasmatica intracorporea con un emofiltro Minntech, flusso di retrolavaggio e sacche effluenti. Il sistema è monitorato e controllato con un software che regola la TMP

La superficie esterna della membrana, la sua superficie filtratoria sanguigna, rappresenta il primo strato di fibre con la grandezza dei pori da 0.4 a 0.8 μl. La distribuzione della grandezza dei pori del secondo e del terzo strato passa gradualmente da 0.8 a 1.2 μm e da 1.2 a 2μm .
La densità dei polimeri in questi strati è intesa entrambe a decrescere la tortuosità del tragitto del fluido mantenendo una robusta integrità strutturale.
Il catetere IPSS è connesso ad una serie di accessi, flussi di ritorno e pompe di ultrafiltrazione, ognuna delle quali è regolata attraverso un sistema elettromeccanico controllato da un software sviluppato per regolare il flusso controllato da un trasduttore di pressione inline.
L'acqua rimossa dal plasma effluente attraverso l'emofiltro varia dalla percentuale del flusso plasmatico. Una TMP tipica durante un trattamento nel flusso sanguigno dei maiali dopo 22 ore si aggira intorno ai 20 mmHg.
Come in vitro il test è stato sviluppato e validato per valutare la performance dei cateteri che possono essere adattati all'anatomia dei maiali introno alla vena cava.
Questi cateteri erano di 26 cm^2, 18 Fr, e 20 cm in lunghezza come rappresentato nelle precedenti figure. La valutazione di questi cateteri suggerisce che il flusso di 8 ml di plasma o più /minuto può essere rimosso dal flusso sanguigno in una maniera lenta continua come visto nella seguente figura.

Autore Roberto Pioppo



La filtrazione plasmatica continua lenta attraverso un catetere intravenoso è abilitato da un'unica fibra cava, che separa cellule dal plasma in maniera endovenosa.
La sua efficacia impiega l'alto flusso sanguigno all'interno della vena, la minimizzazione della lunghezza e della tortuosità all'interno del filtro, un coefficiente di filtraggio intorno al 70% della misura di una singola piastrina e un flusso di lavaggio di rientro delle fibre.
La fibra minimizza i volumi richiesti dall'ultrafiltrazione per eliminazione delle cellule sanguigne e migliora l'efficienza del filtro a basse velocità.



a) deposito di proteine tra le fibre
b) particolare ingrandito
c) Superfice delle fibre pulita
d)depositi di proteine sulla superfice delle fibre

Queste fibre cave sono biocompatibili, e con un filtro esterno hanno rimosso oltre l tl di acqua dai maiali in 24 ore via catetere endovenoso.
Nella loro configurazione corrente, i cateteri endovenosi IPSS sono limitati nella superficie di filtrazione comparata ai filtri tradizionali, ancora a studi i vitro, che

però suggeriscono che possono rimuovere 10 lt di plasma dal flusso sanguigno in 24 ore, con un flusso potenzialmente sufficiente a supportare una plasmaferesi. Combinata ad un filtro extracorporeo, l'IPSS è promossa come terapia temporanea per sovraccarichi cardiaci in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

Autore Roberto Pioppo

INTOSSICAZIONI

L'intossicazione acuta è una condizione patologica causata da esposizione singola o plurima (ma in un lasso di tempo non superiore a 24 ore) ad una sostanza tossica. L'esposizione può avvenire attraverso varie vie, ma l'intossicazione grave, situazione clinica che frequentemente implica il ricovero in reparti di terapia intensiva, consegue più frequentemente all'ingestione. La patologia da causa tossica è caratterizzata da uno stretto rapporto fra tossico assunto e sintomi e da un caratteristico tempo di latenza fra l'assunzione e la comparsa dei sintomi. Ciò fa sì che il soccorso medico possa essere effettuato in molti casi sulla base della sola anamnesi e prima della comparsa di qualunque sintomo o segno. La terapia delle intossicazioni acute si basa su interventi che hanno una sequenza temporale caratteristica:

1) trattamento sintomatico di rianimazione

2) prevenzione o diminuzione dell'assorbimento

3) trattamento specifico: a) antidoti, b) tecniche speciali di depurazione.

EMOPERFUSIONE

Il potere adsorbente del carbone attivato è noto da oltre un secolo e viene correntemente sfruttato in tossicologia per bloccare o rallentare l'assorbimento gastrointestinale dei tossici (3). L'adsorbimento su carbone di tossici esogeni o endogeni direttamente dal sangue (emoperfusione - EP) è invece un metodo di concezione relativamente recente ed ancora oggi in fase di studio (14). In questi 25 anni si sono accumulate numerose ricerche sperimentali e cliniche che hanno portato sia alla disponibilità di materiali adsorbenti più efficaci e meno pericolosi del carbone libero, sia alla dimostrazione che la maggior parte delle sostanze responsabili di avvelenamenti gravi può essere adsorbita su colonne di carbone o resina (15, 16).

Ciò nonostante, le applicazioni cliniche del metodo sono limitate per diverse ragioni (3):

Necessità di accesso vascolare artero-venoso o veno-venoso centrale con circolo extracorporeo	***Costo elevato delle cartucce adsorbenti***
Necessità di tecnici addestrati	***Rischi legati al materiale adsorbente***
Necessità di	***Rischi legati alla***

laboratorio tossicologico ad alto livello	***necessità di eparinizzazione***
all'efficacia possibile in termini di clearance, non corrisponde, per molte delle sostanze adsorbibili, una pari efficacia nel ridurre apprezzabilmente il carico tossico totale dell'organismo	***assenza di studi clinici controllati.***

Nell'EP il sangue, reso incoagulabile, viene fatto passare, in circolo extracorporeo, attraverso una colonna contenente particelle adsorbenti (carbone attivato o resina non ionica); il tossico viene eliminato per adesione a queste particelle (1, 8, 9). La tecnica per il circolo extracorporeo è la stessa utilizzata per l'ED: poiché nel trattamento delle intossicazioni acute sono spesso sufficienti poche (1-2) sedute di EP, è possibile evitare il sacrificio dei vasi radiali secondo le seguenti alternative:

1. **due aghi-cannula, inseriti per via percutanea, l'uno in arteria brachiale (via di afflusso al circuito extracorporeo), l'altro in vena centrale (via di ritorno al paziente) (2)**
2. **due cateteri inseriti, attraverso la vena femorale, nella cava inferiore, uno per l'afflusso, l'altro per il ritorno, a distanza di 4 cm l'uno dall'altro; ciò consente una trascurabile ricircolazione del sangue perfuso (2)**
3. **un catetere in vena cava (afflusso), un catetere in succlavia o in vena periferica (via di ritorno).**
4. **catetere a 2 lumi in vena centrale (es. v.femorale)**

Le caratteristiche del materiale adsorbente contenuto nella cartuccia sono molto importanti nel determinare l'efficacia e i rischi del metodo. I moderni dispositivi di carbone attivato non contengono più carbone libero e non rivestito; le particelle sono state fissate con diversi artifici, rivestite o intrappolate in una membrana da dialisi (fixed-bed system, fiber-entrapped system, capillary system), rivestite con vari materiali [acetato di cellulosa (Adsorba 300 C), idrogel acrilico (Hemacol), nitrato di cellulosa (Hemosorba), nitrato di cellulosa con albumina adsorbita (ACAC)]. La capacità di adsorbimento di questi dispositivi dipende essenzialmente dallo spessore della membrana di rivestimento: la clearance massima dei diversi sistemi per i tossici meglio adsorbibili mediante EP (barbiturici, metaqualone, glutetimide, salicilici) è nettamente superiore con i sistemi ACAC e Hemosorba. Tutti i sistemi di rivestimento assicurano una soddisfacente protezione del patrimonio piastrinico, che dopo ogni seduta presenta cadute temporanee non superiori al

30%, e annullano il pericolo di microemboli da penetrazione in circolo delle particelle di carbone.

In alternativa ai vari tipi di cartucce a carbone sono oggi disponibili le colonne di resina macroreticolare, non rivestita e non ionica, costituita da un copolimero di polistirene e divinilbenzene (Amberlite XAD-4) ad elevata superficie adsorbente per grammo (750 m2/g). L'Amberlite XAD-4 mostra, rispetto al carbone, una più elevata capacità di adsorbimento specie per le sostanze non polari, liposolubili, purché la sostanza da adsorbire abbia dimensioni molecolari abbastanza piccole da penetrare nei pori, il cui diametro medio è di 50 A° (2, 3, 18).

Le colonne che vengono in genere utilizzate contengono da 100 a 300 grammi di carbone attivato o 650 grammi (peso netto) di resina polistirenica: esse devono essere biocompatibili e avere una grande capacità di legame tale da minimizzare la progressiva decrescita di clearance. Il sangue viene pompato nella cartuccia in direzione antigravitaria, con flussi da 100 a 300 mL/min e portato così a contatto diretto con la superficie adsorbente; con i flussi maggiori si ottengono le clearances migliori. Le sostanze tossiche vengono rimosse dal circolo in quanto penetrano nei pori delle particelle di carbone o del reticolo di resina e qui vengono adsorbite . La perfusione viene mantenuta per periodi variabili fra 2 e 8 ore (in genere 3-4 per ogni colonna) poiché l'efficacia adsorbente della maggior parte delle cartucce disponibili in commercio è di circa 4-6 ore. Infatti le colonne adsorbenti per EP sono caratterizzate da una progressiva diminuzione della clearance dei soluti determinata dalla saturazione competitiva dei siti di legame sia da parte di soluti esogeni (farmaci, veleni) che di vari metaboliti endogeni e sostanze che possono essere normalmente o abnormemente presenti nel plasma (frammenti cellulari, proteine plasmatiche). Tale diminuzione della clearance della colonna nel tempo è più rilevante con il carbone attivato (maggiore spettro di adsorbimento) che non con la più specifica resina XAD-4. Oltre a ciò, anche reazioni di bioincompatibilità fra sangue perfuso e sostanza adsorbente possono diminuire la disponibilità dei siti di legame per adesione alla superficie adsorbente di piastrine o depositi di fibrina, o per coagulazione con limitata canalizzazione del flusso ematico attraverso il letto adsorbente. Questa progressiva saturazione delle colonne adsorbenti da parte dei soluti implica anche che il valore di una singola clearance media del tossico non possa essere valutato come rappresentativo dell'efficienza del sistema; per questa ragione le clearances della colonna devono essere sempre riportate con riferimento al tempo.

La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica del soggetto; in alcuni casi si può osservare un miglioramento evidente (ripresa del respiro spontaneo, stabilizzazione del circolo, alleggerimento del coma) già durante le prime 1-4 ore di perfusione. Prima e dopo l'EP deve essere effettuato un controllo emato-biochimico completo (emoglobina, conta e formula dei leucociti, conta delle piastrine, glicemia, elettrolitemia, azotemia e creatininemia, calcemia, protidemia totale, colesterolo e bilirubina, enzimi

epatici), mentre i valori di emoglobina e la conta delle piastrine devono essere controllati a brevi intervalli di tempo durante tutto il trattamento.

L'efficacia dell'EP si basa sul processo fisico dell'adsorbimento del tossico, e nella maggior parte dei casi la rimozione della sostanza in termini di clearance è molto superiore a quella ottenibile per ED, DP, DF. La capacità di rimuovere sostanze con pm superiore a 40.000 daltons, sostanze liposolubili, e, in parte, anche quelle legate in alta percentuale alle proteine (fattori che limitano la depurazione per ED), costituisce la caratteristica principale dell'EP e ne spiega la superiorità e i vantaggi clinici nei confronti dell'ED. Il Vad del tossico sembra essere uno dei principali fattori in grado di limitare l'efficacia della tecnica: l'EP non risulta efficace nelle intossicazioni da sostanze con Vad superiore a 400 L . Il carbone attivato rimuove sia sostanze polari che non polari; le sostanze polari (es. salicilici, metotrexate, paraquat, metaboliti solubili in acqua) vengono rimosse più efficacemente dal carbone attivato che dalla resina XAD-4; la resina XAD-4, invece, adsorbe e rimuove in misura maggiore di quanto non faccia il carbone attivato i composti non polari, liposolubili, fra i quali molte categorie di tossici (es. barbiturici, glutetimide, metaqualone, meprobamato, antidepressivi triciclici, etclorvinolo, digossina, teofillina, imipramina, parathyon, paraoxon, dimetoato, e vari analgesici.

La letteratura biomedica è ricca di segnalazioni di "miglioramenti clinici drammatici" dopo EP in casi di avvelenamento da sostanze che in teoria hanno caratteristiche farmacocinetiche nettamente sfavorevoli per questo metodo e di cui nei casi concreti erano stati rimossi quantitativi non superiori a una singola dose terapeutica.

Numerosi studi clinici tuttavia hanno dimostrato che l'EP rimuove in maniera rilevante alcuni tossici, tanto da influenzare favorevolmente l'evoluzione clinica dell'intossicazione. Le indicazioni all'EP dipendono strettamente, in ogni caso, dai criteri clinico-tossicologici validi anche per l'ED. Le sostanze bene adsorbite sono molte, e per alcune esistono indicazioni cliniche accertate, mentre per altre sono ancora discussione. Fra le indicazioni cliniche accertate, alcune meritano particolare attenzione. L'intossicazione da paraquat è gravata da elevata mortalità; è stato identificato un campo di concentrazioni ematiche nell'ambito del quale l'EP è l'unico mezzo che può valere a ridurre l'altissima percentuale di morti immediate e a distanza purché iniziata precocemente (entro le prime 10 ore) e con trattamenti molto ravvicinati (quasi un trattamento continuativo) per periodi di tempo piuttosto lunghi (3 settimane) . Nel caso degli ipnotici, barbiturici e non, l'indicazione all'EP viene posta in base a criteri clinici e tossicologici che si riscontrano in meno dell'1% dei casi .

Fra le indicazioni in discussione, invece, le maggiori controversie riguardano i digitalici e gli antidepressivi triciclici, farmaci che per l'elevato Vad non vengono rimossi in grandi quantità dall'EP. Le risposte cliniche favorevoli ottenute in alcuni casi di intossicazione suggeriscono che l'EP su Amberlite XAD-4 può essere utile nell'intossicazione grave da digossina qualora risulti impossibile l'uso dei frammenti anticorpali e se tutte le altre manovre terapeutiche si sono rivelate inefficaci.

Anche gli antidepressivi triciclici, pur essendo molto ben adsorbibili dall'Amberlite XAD-4, non possono essere rimossi in quantità apprezzabili anche con un'EP prolungata a causa del Vad molto elevato (nel plasma non è mai presente più dello 0,2-0,5% del totale).

I risultati terapeutici favorevoli descritti da diversi clinici possono essere spiegati in base al fatto che gli effetti tossici più pericolosi di queste sostanze sono correlati non tanto con il carico tossico totale, quanto proprio con la piccola frazione presente nel plasma. Pertanto l'EP può risultare efficace nel correggere le gravi aritmie cardiache riportando e mantenendo la concentrazione plasmatica al di sotto di un livello critico. Non sembra invece sostenibile l'ipotesi che i risultati clinici osservati in contrasto con le premesse di farmacocinetica siano dovuti all'eliminazione di metaboliti di queste sostanze. Quindi, anche in queste intossicazioni, l'EP può essere utilizzata qualora la terapia intensiva sia risultata inefficace .

Altre sostanze risultano adsorbibili su colonne di carbone o di resina con clearance dal sangue superiore ad altri metodi di depurazione: per alcune di queste, tuttavia, l'indicazione al trattamento depurativo con EP rimane solo teorico, mentre per altre esistono antidoti efficaci che costituiscono il trattamento di scelta.

L'efficacia del trattamento mediante EP viene valutata in primo luogo in base alle variazioni dei segni clinici (respiro, circolo, livello di insufficienza cerebrale, diuresi, temperatura) e in secondo luogo determinando a brevi intervalli le clearances ottenute e quindi la quantità totale di tossico rimossa. Dal punto di vista clinico, infatti, l'EP è in grado di diminuire drammaticamente la durata del coma, con miglioramento della depressione cardiocircolatoria e respiratoria nei pazienti affetti da grave intossicazione da farmaci ipnotico-sedativi o antidepressivi. In genere dopo 1 ora di trattamento la pressione arteriosa, la frequenza respiratoria e la reattività agli stimoli dolorosi del paziente ritornano alla norma; l'EP viene sospesa quando, dopo poche ore, il paziente risponde ai comandi verbali. La valutazione della concentrazione ematica del tossico durante EP, invece, è poco significativa e non è strettamente correlata con il miglioramento clinico. Essa infatti rappresenta un equilibrio dinamico fra la quantità rilasciata dai compartimenti corporei, i cambiamenti metabolici, l'escrezione e la rimozione da parte della colonna; inoltre solo la concentrazione intracellulare del tossico nel sistema nervoso centrale è correlata con il livello clinico di coma, e spesso la concentrazione del tossico determinata a livello plasmatico non riflette metaboliti fisiologicamente importanti (es: formazione di 4-idrossiglutetimide da glutetimide).

Quando fattori non correlati al tossico (es: anossia) partecipano nel determinismo della depressione del sistema nervoso centrale, la risposta clinica all'EP risulta inferiore a quanto atteso. Il trattamento mediante EP può determinare numerosi **effetti collaterali e complicazioni**:

diminuzione del livello di Hb, del numero di leucociti (10%) e piastrine (30-40%) **durante il trattamento, con ritorno spontaneo ai valori preperfusione entro poche ore o 1-2 giorni dopo la fine del trattamento: nel caso in cui l'EP debba essere ripetuta o siano in atto manifestazioni emorragiche, si impone la trasfusione di piastrine. L'abbassamento delle piastrine, determinato sia dall'adsorbimento che dalla diluizione dovuta al priming, risulta maggiore con la resina**
manifestazioni emorragiche **soprattutto a livello del tubo digerente o di zone traumatizzate; queste sono legate più all'eparinizzazione che alla caduta delle piastrine**
embolie **di carbone (oggi eccezionali con le moderne cartucce di carbone fissato o di resina, protette da filtri adeguati) o di aria**
ipotensione **(rimozione di catecolamine endogene ed esogene?): questa è in genere di grado lieve se viene effettuato un buon priming di spazio morto, circuiti e cartucce, mediante sangue o colloidi; i vasopressori vanno somministrati distalmente alla colonna. Nei soggetti gravemente ipotesi o in shock può essere difficile avviare e mantenere una portata valida nel circolo extracorporeo; inoltre, quando il metodo è efficace nel portare a rapido alleggerimento di un coma molto profondo (es: coma da barbiturici), è frequente osservare una vasocostrizione spiccata che può rendere difficile il mantenimento regolare del circolo extracorporeo con la portata iniziale**
iperpiressia e brividi **(senza sepsi)**
riduzione di glicemia, calcemia e dei livelli di urati
fenomeni di rebound **con elevazione del livello plasmatico del tossico per ridistribuzione del composto dai compartimenti profondi; ciò può rendere necessario ripetere il trattamento**
ipotermia **(1-2°C) specie nei bambini (raffreddamento del sangue nei circuiti)**
rimozione, contemporanea al trattamento, di farmaci somministrati con intenti terapeutici.

In base a quanto esposto, appare evidente che la decisione clinica di iniziare un trattamento mediante EP deve soppesare il beneficio di accelerare la clearance del tossico contro i rischi della tecnica. Il trattamento è controindicato quando risultano sufficienti le terapie rianimatorie di supporto,

in caso di shock cardiogeno e di coagulopatia o controindicazioni all'eparinizzazione (es: ulcera gastrica).

L'EP può essere attuata anche in bambini di età superiore ai 6 mesi utilizzando cartucce più piccole (volume di priming ridotto a 100 mL) ed effettuando comunque il priming del circuito extracorporeo con sangue intero; in ogni caso il volume delle colonne e del circuito non dovrebbe superare il 10% del volume ematico totale del piccolo paziente.

In conclusione, l'EP, almeno allo stato attuale, ha indicazioni reali in tossicologia clinica molto limitate, sì che al più in un ospedale medio essa potrebbe essere richiesta per non più di uno-due casi all'anno. Per questa frequenza d'uso, di gran lunga inferiore a quella della DF e della DP, è sufficiente che l'EP sia disponibile in uno-due centri per regione, mentre la DF e la DP possono e devono essere applicabili in tutti i reparti di rianimazione che accolgono intossicati acuti. L'attrezzatura e le capacità tecnico-organizzative necessarie per l'EP sono simili a quelle dell'ED. Sembra logico quindi, anche da un punto di vista economico, circoscrivere la disponibilità a uno o più centri di emodialisi regionali, scelti fra quelli abbinati topograficamente a un reparto di rianimazione e dislocati in modo da poter essere rapidamente raggiungibili da tutti gli altri ospedali della regione. Sono inoltre necessari studi clinici controllati su casistiche più vaste per valutare il valore terapeutico dell'EP e stabilire così le indicazioni della tecnica nel trattamento di intossicazioni gravi. Ciò potrebbe essere fatto correlando in modo obiettivo la riduzione dei tempi di coma e la rapida ripresa della funzione respiratoria e circolatoria con la morbilità e mortalità; questi studi comparativi dovrebbero comunque utilizzare le colonne adsorbenti più efficaci, come quelle di carbone rivestito da membrane più sottili (Hemosorba o ACAC) e la resina Amberlite XAD-4.

PLASMAFERESI

La plasmaferesi (P), intesa in campo tossicologico come "plasma-exchange" si fonda sul principio di uno scambio plasmatico, vale a dire della sostituzione del plasma contenente una sostanza dannosa per l'organismo con altri liquidi naturali o artificiali, fra i quali di prima scelta il plasma intero fresco congelato o, in subordine, soluzioni di albumina o elettrolitiche. I globuli rossi del paziente vengono separati dal plasma mediante un separatore cellulare a centrifuga (o mediante filtrazione) e reinfusi con il liquido di scambio.

Il metodo, gravato da rischi in parte sovrapponibili a quelli dell'EP (accesso vascolare artero-venoso, circolo extracorporeo, uso di anticoagulanti, ecc.), richiede un apparecchio speciale di costo elevato, tecnici addestrati, la collaborazione di un centro trasfusionale e di un laboratorio; esso può quindi essere attuato solo in sedi specificamente attrezzate. La quantità totale di tossico che può esser rimossa mediante P dipende dalla concentrazione plasmatica e dal volume di plasma rimosso. Il trattamento (scambio di 3-4 litri in un periodo di 3-4 ore) può essere ripetuto più volte.

La P ha trovato negli ultimi anni utile ed efficace impiego in diverse malattie caratterizzate da fattori patogeni o da carenze a livello plasmatico. Nella patologia da tossici esogeni il metodo sarebbe in teoria indicato per allontanare dall'organismo i veleni che circolano nel sangue legati in alta proporzione alle proteine plasmatiche, vale a dire proprio quelli per i quali sono scarsamente efficaci gli altri metodi di depurazione fin qui descritti (DF, DP, ED, EP).

In pratica, però, allo stato attuale, non vi sono indicazioni accertate per questo metodo nelle intossicazioni acute. L'unica indicazione accertata della P in tossicologia è data dai veleni emolitici (clorati, acido acetico), benché la tecnica non rimuova il veleno ma i prodotti dell'emolisi. In caso di emolisi massiva la tecnica è indicata per diminuire rapidamente il livello plasmatico di emoglobina circolante e i frammenti di globuli rossi prima che si instauri un blocco renale acuto; in caso di blocco già in atto la tecnica è ugualmente indicata, unitamente all'ED o alla DP. La P può essere efficace anche in alcuni casi di intossicazione da sostanze fortemente legate alle proteine non rimosse mediante ED (es: acido cromico e cromati). La P è stata sperimentata anche in numerose intossicazioni da *Amanita phalloides*, sulla base della nozione, risultata poi errata, che l'amanitina fosse legata in larga misura alle proteine plasmatiche prima della sua penetrazione nel fegato. In realtà ricerche recenti hanno dimostrato che la quantità di amanitina che può essere sottratta con P, anche con sostituzione di alte quantità di plasma, risulta tossicologicamente irrilevante e di gran lunga inferiore (1/20 o meno) a quella che può essere eliminata mediante DF e DP.

Nelle intossicazioni da digitossina, sostanza in gran parte legata alle proteine plasmatiche, la P potrebbe teoricamente consentire di ottenere una notevole diminuzione del livello plasmatico di questa sostanza con attenuazione della sintomatologia soggettiva; nei soggetti così trattati, tuttavia, gli effetti tossici a livello cardiaco persistono per circa 70 ore dopo l'impiego della tecnica. Non vi sono dati, invece, né sperimentali né clinici, sulla possibile efficacia di questo metodo in altre intossicazioni da sostanze legate in alta proporzione alle proteine plasmatiche come gli antidepressivi triciclici, il propranololo, il warfarin, la fenitoina, le benzodiazepine, le fenotiazine, la tossina botulinica, ecc.

La P può invece essere utile nelle intossicazioni che determinano insufficienza epatica fulminante con accumulo di grande quantità di metaboliti tossici nel sangue; la metodica è efficace nel rimuovere i metaboliti legati alle proteine, come acidi biliari e bilirubina.

Appare facile prevedere quindi che questo metodo, di impegno tecnico, costo e rischi ancora superiori a quelli dell'EP, non troverà nel futuro altre indicazioni in tossicologia clinica tali da richiedere una disponibilità superiore all'attuale, vale a dire in pochi centri specializzati per regione.

Autore Roberto Pioppo

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELL'UTILITÀ DELLE TECNICHE DI DEPURAZIONE IN TOSSICOLOGIA CLINICA: CRITERI E PROBLEMATICHE.

I risultati riportati in letteratura consentono molto spesso valutazioni solo parziali sull'efficacia delle tecniche di depurazione, specialmente per ciò che riguarda i metodi invasivi. Molti trattamenti di depurazione da tossici vengono ancora oggi effettuati senza valide indicazioni clinico-tossicologiche, con costi economici rilevanti e rischio di possibili complicazioni a carico dei pazienti. La valutazione critica dell'efficacia e dell'utilità della tecnica di depurazione per ogni singolo paziente e tossico permette sia di prevedere la "quantità" di effetto atteso da un trattamento in termini di beneficio clinico, sia di valutare in modo corretto, a posteriori, ciò che altrimenti rimarrebbe esclusivamente un'impressione clinica. La valutazione dei risultati ottenuti con l'applicazione di tecniche di depurazione è di due tipi, che necessariamente si compendiano vicendevolmente: clinica e biologica.

VALUTAZIONE CLINICA

Una corretta valutazione clinica del miglioramento ottenuto dopo applicazione di una tecnica di depurazione (specialmente extra-renale) è spesso estremamente difficile. Le "impressioni di efficacia" che frequentemente si riscontrano nella letteratura a favore dell'una o dell'altra tecnica si basano in genere sul miglioramento emodinamico e/o dello stato di coscienza. Tuttavia questi miglioramenti sono incostanti, ottenibili anche con le sole terapie sintomatiche di rianimazione e spesso si rivelano effimeri per la comparsa di rebound; quest'ultima situazione può essere determinata da prolungato assorbimento o da ripresa del transito e quindi dell'assorbimento intestinale del tossico, ma anche da riequilibrazione secondaria fra i compartimenti intra- ed extracellulare dell'organismo.

VALUTAZIONE BIOLOGICA

La valutazione biologica consiste nel valutare con precisione la quantità percentuale di tossico estratto dall'organismo. Una tecnica di depurazione viene considerata efficace quando estrae più del 15% del tossico ingerito. Per poter effettuare questa valutazione è necessario conoscere la dose ingerita e misurare la concentrazione estratta direttamente sul sistema di scambio (bagno di dialisi, colonne di carbone o di resina). Questi dati possono derivare solo da studi *in vivo*, anche se la difficoltà nel raccogliere un'anamnesi accurata (quantità ingerita) e nell'ottenere determinazioni di laboratorio veloci e precise rendono difficoltose queste valutazioni. D'altra parte è assolutamente inadeguato basare un trattamento depurativo sui dati di clearance del circuito extra-renale, oppure sulle differenze delle concentrazioni plasmatiche fra l'inizio e la fine della depurazione. Infatti i valori di clearances dei tossici desunti dalla letteratura biomedica si riferiscono in genere a valutazioni *in vitro:* essi sono solamente una misura dell'adsorbimento (EP) o della ritenzione (ED) del tossico, e risultano quasi sempre differenti (spesso inferiori) a quelli ottenibili *in vivo*.

Autore Roberto Pioppo

La maggior parte delle sperimentazioni *in vitro* si riferisce a soluzioni acquose di farmaci: questi studi non prendono in considerazione alcuni fattori molto importanti per la valutazione dei metodi di depurazione quali il legame proteico, il Vad, la liposolubilità e il trasferimento intercompartimentale (tessuti/plasma) dei tossici, sovrastimando in questo modo l'effetto della tecnica.

Per il calcolo delle clearances, inoltre, viene utilizzato il flusso ematico totale, assumendo che il sangue intero rappresenti il volume dal quale il soluto diffonde nel dialisato; poiché alcuni tossici vengono trasportati e rilasciati anche dagli eritrociti, la determinazione della concentrazione plasmatica non risulta rappresentativa della concentrazione ematica totale e può introdurre considerevoli errori nel calcolo delle clearances. La concentrazione plasmatica, inoltre, non rappresenta un indice affidabile della distribuzione dei tossici nei compartimenti corporei, in quanto soggetta a continue variazioni determinate dalle importanti differenze fra concentrazione intra- ed extracellulare, dall'assorbimento digestivo prolungato di alcuni veleni (48 ore e più), dal valore della contemporanea eliminazione urinaria e del contemporaneo metabolismo epatico.

I valori di clearance ottenibili con i vari metodi devono poi essere comparati con i valori di clearance corporea totale (senza applicazioni di tecniche depurative); questa può risultare molto diminuita come conseguenza della diminuzione dei livelli plasmatici di tossico durante ED EP specie per le sostanze ad elevato metabolismo epatico. Nel caso di intossicazione da glutetimide e pentobarbital, ad esempio, la depurazione extra-renale con il metodo più efficace (EP su resina) rimuove rispettivamente l'8 e il 17% dei due farmaci ingeriti, mentre ne diminuisce la normale clearance metabolica al 30% e 19% della norma.

In sintesi, per una valutazione sia di tipo clinico che biologico sono necessarie tanto la conoscenza corretta del metabolismo del tossico quanto quella della capacità di depurazione fisiologica (renale, epatica, respiratoria, digestiva) dell'intossicato.

I rapporti fra clearance ed efficacia depurativa, invece, possono essere schematizzati come segue:

- **per le sostanze che vengono eliminate prevalentemente attraverso vie metaboliche ed escretorie diverse da quella renale, le tecniche dialitiche possono consentire la rimozione solo di una piccolissima parte del tossico, anche se le clearances risultano elevate;**

- **per un tossico a eliminazione prevalentemente renale, basse clearances con metodi di depurazione extra-renale possono essere comunque efficaci se risultano superiori alla clearance fisiologica;**

- **per i tossici a distribuzione prevalentemente intracellulare (quasi tutti i tossici lesionali) sono in genere inefficaci anche clearances elevate;**

- **clearances piccole o una piccola percentuale di estrazione possono essere utili in caso di insufficienza renale, mentre non lo sono affatto nel paziente con funzionalità renale integra.**

CONCLUSIONI

Scopo delle tecniche di depurazione (DF, DP, ED, EP, ecc.) è quello di aumentare significativamente l'eliminazione del tossico rispetto ai normali meccanismi biologici.

L'uso di queste metodiche, tuttavia, è causa di considerevoli controversie fra i tossicologi clinici; così, ad esempio, secondo alcuni Autori non è dimostrato in modo conclusivo che la DF sia in grado di diminuire la durata del coma o la mortalità totale nell'intossicazione grave da barbiturici.

Per ogni tecnica, tuttavia, vi sono indicazioni accertate, dubbie o solo teoriche. La DP e l'ED sono efficaci negli stessi casi della DF ma utilizzano metodiche più complesse; esse risultano particolarmente indicate in caso di intossicazioni gravi complicate da insufficienza renale. La DP ha costi e rischi inferiori all'ED e presenta il vantaggio della semplicità di installazione e sorveglianza; tuttavia essa risulta spesso solo di poco più efficace della DF e quindi non rappresenta il metodo di scelta qualora esista la possibilità di attuare una ED o una EP.

L'ED è preferibile alla DP e alla EP nelle intossicazioni da sostanze che causano gravi alterazioni metaboliche (es: metanolo, glicole etilenico, salicilici), ed è in genere più efficace della DP poiché ottiene le stesse clearances in tempi di gran lunga inferiori (1/3-1/6). L'EP risulta più efficace dell'ED a parità di rischi, di impegno tecnico e di costi, ed è in grado di ridurre la mortalità nelle intossicazioni da barbiturici, salicilici e paraquat; essa è da preferire all'ED in caso di intossicazioni da sostanze e farmaci liposolubili o fortemente legati alle proteine, ma non raggiunge che raramente il modesto criterio di estrazione del 15% del tossico ingerito.

Tutte queste metodiche non trovano alcuna indicazione quando:	l'azione tossica è molto rapida (es. cianuro)
	le caratteristiche farmaco- e tossicocinetiche non sono adeguate
	il tossico è poco pericoloso (es. benzodiazepine)
	esistono antidoti efficaci
	la velocità di rimozione con tecniche depurative è considerevolmente inferiore a quella della normale eliminazione metabolica
	la tecnica diminuisce notevolmente l'escrezione renale fisiologica o il metabolismo epatico del tossico, tanto da consentire una rimozione totale inferiore a quella ottenibile senza ausilio di trattamenti depurativi.

Data la bassa mortalità globale degli avvelenamenti, la rarità degli esiti con danni permanenti e la mancanza di ricerche cliniche su grandi serie controllate statisticamente, è difficile stabilire quale possa essere il contributo dato dai metodi speciali di depurazione nel diminuire morbidità e mortalità rispetto ai trattamenti conservativi di rianimazione, integrati, quando indicato, dall'uso di antidoti. La scelta e l'indicazione dei vari metodi nel caso singolo, quindi, non può essere posta né sulla base di considerazioni di farmacocinetica, né su quella di un'esperienza clinica vasta e documentata. Per un indirizzo equilibrato occorre integrare le prime con i risultati clinici finora pubblicati, valutati però criticamente, poiché solo in un gruppo selezionato di pazienti il beneficio che può derivare da questi trattamenti può superare i rischi ad essi associati.

Autore Roberto Pioppo

EDUCATIONAL

Nelle tecniche CRRT è molto importante che gli infermieri sia con anni di esperienza, sia quelli appena assunti, debbano, e possano portare avanti un discorso formativo, di training e di specializzazione.

Un metodo classico, quanto innovativo nella formazione del personale infermieristico nell'ambito dell'emofiltrazione è proposto dall'università di Indianapolis nell'Indiana.

Vengono impiegate circa otto ore di formazione per gli infermieri senza cognizioni di crrt due volte al mese, che includono lezioni teoriche sia pratiche.

L'attività didattica multidisciplinare è svolta da infermieri pratici di terapia sostitutive nelle ICU.

Le lezioni devono essere accompagnate da materiale cartaceo o su supporto informativo con un intuitivo step-by-step, seguito in ogni sessioni da flow chart e da test auto valutativo.

Vengono toccati argomenti di fisiologia, patologia, legislativi, pratici e di risoluzione dei problemi durante le sedute di CRRT

Ovviamente il corso deve vertere nella parte pratica sulle apparecchiature presenti nelle unità operative, mentre per i materiali accessori (filtri, scoagulazione, etc) possono essere utilizzate le varianti presenti in commercio.

Le lezioni pratiche si tengono a gruppi di quattro persone, con un trainer esperto che simula il montaggio, i problemi e gli allarmi che possono verificarsi nelle sessioni, utilizzando un manichino skill che possa sostituire il paziente.

Seguono poi delle visite nelle ICU in cui sono in funzione dei trattamenti sostitutivi, cercando di far valutare agli allievi, in caso di allarme la possibile soluzione nel più breve tempo possibile.

Trascorso il mese, i trainer possono dare un giudizio qualitativo sui risultati raggiunti, su chi deve ripetere la sessione il mese successivo, e a chi, può essere affiancato un infermiere esperto in reparto.

Queste programmazioni devono essere stilate all'inizio di ogni anno, e sarebbe preferibile, come, ormai accade anche nelle nostre realtà italiane, che sia un gruppo ristretto di persone che effettua i trattamenti di crrt. Trattamenti che possono essere effettuati solo nelle ore diurne escludendo quelle notturne, ed eventualmente pianificate con il medico prescrivente.

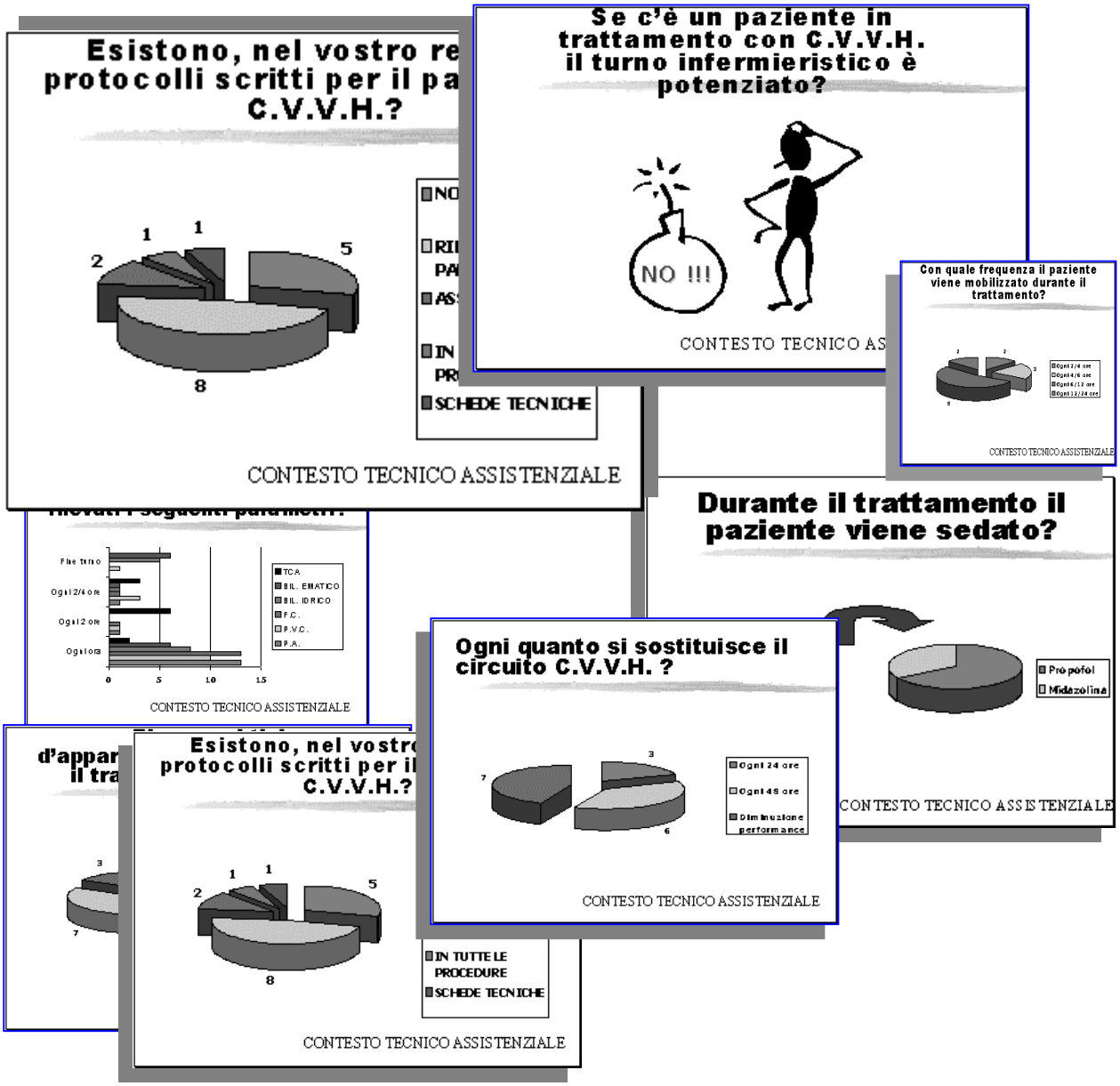
E' buona norma che i responsabili dei gruppi effettuino anche un controllo sulle giacenze del materiale che occorre per le sedute, sulle scadenze e sui piani preventivi di ripristino. E' anche importante che gli stessi facciano effettuare i controlli di qualità e di sicurezza sugli apparecchi presenti in reparto. Deve essere presente anche un apparecchio di riserva che possa sostituire quello che presenti dei problemi durante i test di funzionamento o che abbiano presentato delle anomalie durante il funzionamento.

In Italia, sempre più centri di Rianimazione capiscono l'importanze delle tecniche depurative continuee, e , come prima istanza nelle sepsi severe, come dimostrano gli studi di settore effettuati dai più conosciuti esperti di queste tecniche.

Benchè esse siano nate piuttosto recentemente, hanno avuto un upgrade molto elevato negli ultimi anni, così come le apparecchiature , sempre più sofisticate e multifunzionali.

Autore Roberto Pioppo

Benchè esse siano nate piuttosto recentemente, hanno avuto un upgrade molto elevato negli ultimi anni, così come le apparecchiature , sempre più sofisticate e multifunzionali.
In conclusione ribadisco l'importanza nell'effettuare un training formativo, occasione nella quale ho avuto grandi soddisfazioni e larghi consensi.
Viene da sé come ormai gli infermieri siano cresciuti professionalmente raggiunto l'ambito e sofferto traguardo universitario, proseguendo poi con i vari master. E' anche da sottolineare che sempre più infermieri insegnino ad altrettanti infermieri gli aspetti multidisciplinari della professione, prendendo il posto dei medici che hanno avuto sempre un ruolo primario nella formazione infermieristica.
I gruppi che partecipano a queste iniziative formative dovrebbero anche avere dei riscontri dal lato economico per l'impegno svolto, ma, questa purtroppo, è un'altra storia.



BIBLIOGRAFIA

.

Morrison, D.C. and Morality, H.J. 1970. Studies on membrane synthesis in Bacillus megaterium KM. J. Mol. Biol. 49:441-459.
Chiller, J.M., Skidmore, B.M., Morrison, D.C. and Weigle, W.O. 1973. Relationship of lipopolysaccharide structure to its function in mitogenesis and adjuvanticity. Proc. Natl. Acad. Sci. 70:212.
Morrison, D.C. and Verroust, P. 1973. Anticomplementary activity of lipid A isolated from bacterial lipopolysaccharides. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143:1024.
Morrison, D.C., Roser, J.F., Henson, P.M. and Cochrane, C.G. 1974. Activation of rat mast cells by low molecular weight stimuli. J. Immunol. 112:573.
Morrison, D.C. and Cochrane, C.G. 1974. Direct evidence for Hageman factor (Factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). J. Exp. Med. 140:797.
Morrison, D.C. and Leive, L. 1975. Fractions of lipopolysaccharide from Escherichia coli 0111:B4 prepared by two extraction procedures. J. Biol. Chem. 250:2911.
Morrison, D.C., Roser, J.F., Cochrane, C.G. and Henson, P.M. 1975. The initiation of mast cell degranulation: Activation at the cell membrane. J. Immunol. 114: 966-970.
Jacobs, D.M. and Morrison, D.C. 1975. Stimulation of a T-independent primary anti-hapten response in vitro by TNP-lipopolysaccharide. J. Immunol. 114:360.
Skidmore, B.J., Chiller, J.M., Morrison, D.C. and Weigle, W.O. 1975. Immunological properties of bacterial lipopolysaccharides, correlation between the mitogenic, adjuvant and immunologic activities. J. Immunol. 114:360.
Jacobs, D.M. and Morrison, D.C. 1975. Dissociation between mitogenicity and immunogenicity of TNP-lipopolysaccharide (TNP-LPS), a T-independent antigen. J. Exp. Med. 141:1453.
Skidmore, B.J., Morrison, D.C., Chiller, J.M. and Weigle, W.O. 1975. Immunologic properties of LPS. II. The unresponsiveness of C3H/HeJ mouse spleen cells to LPS-induced mitogenesis is dependent on the method used to extract LPS. J. Exp. Med. 142:1488.
Ulevitch, R.J., Cochrane, C.G., Henson, P.M., Morrison, D.C. and Doe, W.F. 1975. Mediation systems in bacterial lipopolysaccharide induced hypotension and disseminated intravascular coagulation. I. The role of complement. J. Exp. Med. 142:1570.
Morrison, D.C., Louis, J.A. and Weigle, W.O. 1976. Dissociation of anticomplementary and adjuvant properties of proteins derived from cobra venom. Immunology. 30:317.
Morrison, D.C. and Jacobs, D.M. 1976. Inhibition of LPS-initiated activation of serum complement by polymyxin B. Infect. Immun. 13:298.
Morrison, D.C., Betz, S.J. and Jacobs, D.M. 1976. Isolation and characterization of the fraction of LPS responsible for mitogenesis of C3H/HeJ spleen cells. J. Exp. Med. 144:840.

Morrison, D.C. and Jacobs, D.M. 1976. Binding of polymyxin B to the lipid A portion of bacterial lipopolysaccharides. Immunochemistry. 13:813-818.
Niemetz, J. and Morrison, D.C. 1977. Lipid A as the biologically active moiety in bacterial endotoxin (LPS) initiated generation of procoagulant activity by peripheral blood leukocytes. Blood. 499:47.
Jacobs, D.M. and Morrison, D.C. 1977. Inhibition of the mitogenic response to lipopolysaccharide (LPS) in mouse spleen cells by polymyxin B. J. Immunol. 118:21.
Morrison, D.C. and Kline, L.F. 1977. Activation of the classical and properdin pathways of complement by bacterial lipopolysaccharides. J. Immunol. 118:362.
Goodman, M.G., Morrison, D.C. and Weigle, W.O. 1977. Modulation of lipopolysaccharide (LPS)-mediated function by structural differences of two physically distinct fractions of Escherichia coli K235 LPS. J. Immunol. 118:1852.
Betz, S.J. and Morrison, D.C. 1977. Chemical and biological properties of a protein rich fraction of bacterial lipopolysaccharides. I. The in vitro murine lymphocyte response. J. Immunol. 119:1790.
Ginsberg, M.H. and Morrison, D.C. 1978.The selective binding of aggregated IgG to lipid A rich bacterial lipopolysaccharides. J. Immunol. 120:317.
Morrison, D.C., Roser, J.F., Curry, B.J., Henson, P.M. and Ulevitch, R.J. 1978.Two distinct mechanisms for the initiation of mast cell degranulation. II. A specific inhibition of release by serum proteins. Inflammation. 37:25.
Doe, W.F., Yang, D., Morrison, D.C., Betz, S.J. and Henson, P.M. 1978. Macrophage stimulation by bacterial lipopolysaccharides. II. Evidence for independent differentiation signals delivered by lipid A and by a protein rich fraction of LPS. J. Exp. Med. 148:557-568.
Morrison, D.C. and Betz, S.J. 1977. Chemical and biological properties of a protein rich fraction of bacterial lipopolysaccharides. II. The in vitro rat peritoneal mast cell response. J. Immunol. 119:1790.
Musson, R.A., Morrison, D.C. and Ulevitch, R.J. 1978. Distribution of lipopolysaccharide in LPS-responsive and LPS-unresponsive mice. Infect. Immun. 21:448-457.
Cooper, N.R. and Morrison, D.C. 1978. Direct evidence for activation of purified human complement C1 by bacterial lipopolysaccharides and lipid A. J. Immunol. 120:1862.
Morrison, D.C. 1978. Receptor modulation and mast cell secretion. J. Invest. Dermatol. 71:85-91.
Morrison, D.C., Kline, L.F., Oades, Z.G. and Henson, P.M. 1978. Mechanisms of lipopolysaccharide initiated rabbit platelet response. Infect. Immun. 20:744-751.
Morrison, D.C., and Oades, Z.G. 1979. Mechanism of lipopolysaccharide-initiated rabbit platelet response. II. Evidence that lipid A is responsible for binding of lipopolysaccharide to the platelet. J. Immunol. 122:753-758.
Morrison, D.C. and Curry, B.J. 1979. The use of polymyxin B and C3H/HeJ mouse spleen cells as criteria for endotoxin contamination. J. Immunol. Methods. 27:83-92.
Skelly, R.R., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1979. Stimulation of T-

independent antibody responses by hapten-lipopolysaccharides without repeating polymeric structures. Infect. Immun. 23:287-293.
Curry, B.J. and Morrison, D.C. 1979. Role of complement in endotoxin-initiated lethality in mice. Immunopharmacology. 1:125-135.
Schreiber, R.D., Morrison, D.C., Podack, E.R. and Muller-Eberhard, H.J. 1979. Bactericidal activity of the alternative complement pathway generated from eleven isolated plasma proteins. J. Exp. Med. 149:870-882.
Skelly, R.R., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1980. Immune responses to hapten-lipopolysaccharide conjugates. I. Modulation of in vivo antibody response to the polysaccharide. Cell. Immunol. 49:99-109.
Skelly, R.R., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1980. Immune responses to hapten-lipopolysaccharide complexes in mice. II. Characterization of the molecular requirements for the induction of antibody synthesis. J. Immunol. 124:468-473.
Ryan, J.L., Yohe, W.B. and Morrison, D.C. 1980. Stimulation of peritoneal cell arginase by bacterial lipopolysaccharides. Am. J. Pathol. 99:451.
Pangburn, M.K., Morrison, D.C., Schreiber, R.D. and Muller-Eberhard, H.J. 1980. Activation of the alternative complement pathway; recognition of cell surface structures (beta-1H antagonists) by cell bound C3b. J. Immunol. 124:944-98
Oades, Z.G. and Morrison, D.C. 1980. A simple and reproducible method to assess murine platelet responses in vitro. J. Immunol. Methods. 34:79-84.
Izui, S., Morrison, D.C., Curry, B.J. and Dixon, F.J. 1980. Effect of lipid A-associated protein on expression of lipopolysaccharide activity. I. Immunological Activity. Immunology. 40:473-482.
Gronowicz, E.S., Doss, C.A., Howard, F.D., Morrison, D.C., and Strober, S. 1980. Development of an in vitro line of the B cell tumor BCL and its responsiveness to polyclonal B cell activators. J. Immunol. 125:976-980.
Howes, E.L., Jr. and Morrison, D.C. 1980. Lipid A dependence of the ocular response to circulating endotoxin in the rabbit. Infect. Immun. 30:786.
Raziuddin, S. and Morrison, D.C. 1981. Modulation of endotoxin activity of lipopolysaccharides by myelin basic protein. J. Immunol. 126:1030.
Staber, F.G., Habild, W.F., Morrison, D.C. and Taresay, L. 1981. Hemopoietic effects in mice of a lipid A associated protein. Exp. Hematol. 9:264.
Raziuddin, S., Kibler, R.F. and Morrison, D.C. 1981. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by bacterial lipopolysaccharides: Inhibition of cell mediated immunity. J. Immunol. 127:13-16.
Giclas, P.C.,Morrison, D.C., Curry, B.J., Laurs, R.M. and Ulevitch, R.J. 1981. The serum complement system of the albacore tuna, Thunnus alalunga. Comp. Immunol. 5:437-447.
Landes, R.R. and Morrison, D.C. 1981. Biochemical mechanisms of lipid A-mediated enhancement of platelet secretory responses to aggregated immunoglobulins. Am. J. Pathol. 104:196-205.
Raziuddin, S., Kibler, R.F. and Morrison, D.C. 1982. Immunoregulation of experimental allergic encephalomyelitis by lipopolysaccharides. III. In vitro evidence for induction of suppressor cells. J. Immunol. 128:2073.
Raziuddin, S. and Morrison D.C. 1982. Recurrent experimental allergic encephalomyelitis in the lewis rat: The effect of lipopolysaccharide. J.

Immunol. 128:1486.
Wilson, M.E., Jones, D.P., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1982. Serum dependent and independent effects of bacterial lipopolysaccharides on human neutrophil oxidative capacity in vitro. J. Reticuloendothelial Society. 31:43-57.
Brown, D.E. and Morrison, D.C. 1982. Possible alteration of normal mechanisms of endotoxin toxicity in vivo by Actinomycin D. J. Infect. Disease. 146:746-750.
Lubinsky, S., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1983. Interaction of latex insolubilized endotoxins with murine macrophages. I. Phagocytic responses of endotoxin responsive (C3Heb/FeJ) and unresponsive (C3H/HeJ) macrophages in vitro. J. Reticuloendothelial Soc. 33:353-368.
Wilson, M.E. and Morrison, D.C. 1982. Evidence for different physical state requirements for the interaction of lipopolysaccharides with the classical and alternative pathways of complement. Eur. J. Biochem. 128:137-141.
Vukajlovich, S.W. and Morrison, D.C. 1983. Conversion of lipopolysaccharides to molecular aggregates with uniform subunit composition: Demonstration of LPS-responsiveness in endotoxin unresponsive C3H/HeJ B-lymphocytes. J. Immunol. 130:2804-2808.
Skelly, R.R., Ahmed, A., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1983. Immune responses to hapten-lipopolysaccharide conjugates in mice. III. Genetics of the antibody response to polysaccharide antigens. J. Immunogenet. 10:237-250.
Carr, C. and Morrison, D.C. 1984. Lipopolysaccharide interaction with rabbit erythrocyte membranes. Infect. Immun. 43:600-606.
Duncan, R.L. and Morrison, D.C. 1984. Fate of Escherichia coli lipopolysaccharide following the uptake of E. coli by murine macrophage in vitro. J. Immunol. 132:1416-1424.
Goodman, S.A. and Morrison, D.C. 1984. Selective association of lipid-rich R like lipopolysaccharide (LPS) subunits with murine spleen cells. Mol. Immunol. 21:689-697.
Pearson, F.C., Bohon, J., Lee, W., Bruzler, G., Sagona, M., Jakobowski, G., Dawe, R., Morrison, D.C. and Dinarello, C. 1984. Characterization of Limulus amoebocyte lysate reactive material from hollow fiber dialyzers. Appl. Environ. Microbiol. 48:1189-196.
Goodman, S.A. and Morrison, D.C. 1985. Lipopolysaccharides receptors on lymphocytes. I. Lack of immunologic recognition of a putative LPS receptor on LPS responder lymphocytes by LPS non-responder mice. J. Immunol. 135:1906-1910.
Carr, C., Jr. and Morrison, D.C. 1985. Mechanisms of polymyxin B mediated lysis of lipopolysaccharide treated erythrocytes. Infect. Immun. 49:84-89.
Vukajlovich, S.W. and Morrison, D.C. 1985. Activation of murine spleen cells by lipid A: Negative modulation of lipid A mitogenic activity by 0-antigen polysaccharide. J. Immunol. 135:2546-2550.
Wollenweber, H.W. and Morrison, D.C. 1985. Synthesis and biochemical characterization of a photoactivatable, iodinatable, cleavable bacterial lipopolysaccharide derivative. J. Biol. Chem. 260:15068-15074
Morrison, D.C., Brown, D.E., Vukajlovich, S.W. and Ryan, J.L. 1985. Ganglioside modulation of lipopolysaccharide initiated complement activation. Mol. Immunol. 22:1169-1176.

Smith, T.F., Alveolet, M. and Morrison, D.C. 1985. The effect of bacterial lipopolysaccharide on histamine release from human basophils. I. Enhancement of Immunologic release by S. minnesota R595 LPS. Clin. Immunol. Immunopath. 34:355-365.
Coleman, D.L., Morrison, D.C. and Ryan, J.L. 1986. Gangliosides block the inhibition of macrophage Fc-dependent phagocytosis by lipopolysaccharide. Cell. Immunol. 100:288-299.
Duncan, R.L., Jr., Hoffman, J., Tesh, V.L. and Morrison, D.C. 1986. Immunological activity of lipopolysaccharides released from macrophages after the uptake of intact E. coli in vitro. J. Immunol. 136:2924-2929.
Hitchcock, P.J., Leive, L., Makela, P.J., Rietschel, E.Th., Strittmatter, W. and Morrison, D.C. 1986. A review of lipopolysaccharide nomenclature - past, present and future. J. Bacteriol. 166:699-705.
Tesh, V.L., Duncan, R.L., Jr. and Morrison, D.C. 1986. The interaction of E. coli with normal human serum. I. The kinetics of serum-mediated lipopolysaccharide release and its dissociation from bacterial killing. J. Immunol. 137:1329-1335.
Ryan, J.L., Gobran, L. and Morrison, D.C. 1986. Modulation of murine macrophage metabolism by glycolipids: Inhibition of LPS-induced metabolism by specific gangliosides. J. Leukoc. Biol. 40:367-379.
Killion, J.W. and Morrison, D.C. 1986. Protection of C3H/HeJ mice to lethal Salmonella typhimurium LT2 infection by immunization with LPS-lipid A associated protein complexes. Infect. Immun. 54:1-8.
Smith, T.F. and Morrison, D.C. 1986. Lack of interference in skin tests by endotoxin in allergin extracts, Ann. Allergy. 57:410-412.
Vukajlovich, S.W., Hoffman, J. and Morrison, D.C. 1987. Activation of human serum complement by bacterial lipopolysaccharides: Structural requirements for antibody independent activation of the classical and alternative pathways. Mol. Immunol. 24:319-331.
Haslett, C., Worthen, G.S., Giclas, P.C., Morrison, D.C., Henson, J.E. and Henson P.M. 1987. The pulmonary vascular sequestration of neutrophils in endotoxemia is initiated by an effect of endotoxin on the neutrophil in the rabbit. Am. Rev. Respir. Dis. 136:9-18.
Chapes, S.K., Killion, J.W., and Morrison, D.C. 1988. Tumor cell killing and cytostasis by C3H/HeJ macrophages activated in vitro by lipid A-associated protein and interferon gamma. J. Leukoc. Biol. 43: 232-237.
Killion, J.W. and Morrison, D.C. 1988. Mechanisms of murine salmonellosis immunity induced by immunization with lipopolysaccharide-lipid A-associated protein complexes in C3H/HeJ mice. FEMS Microbiol. Immunol. 47:41-54.
Tesh, V.L. and Morrison, D.C. 1988. The interaction of E. coli with normal human serum: Factors affecting the capacity of serum to mediate lipopolysaccharide release. Microb. Pathog. 4:175-187.
Lei, M-G. and Morrison, D.C. 1988. Specific endotoxic lipopolysaccharide binding proteins on murine splenocytes I. Detection of LPS binding sites on splenocytes and splenocyte subpopulations. J. Immunol. 141:996-1005.
Lei, M-G. and Morrison, D.C. 1988. Specific endotoxic lipopolysaccharide binding proteins on murine splenocytes II. Membrane localization and binding characteristics. J. Immunol. 141:1006-1011.

Tesh, V.L. and Morrison, D. C. 1988. The physical chemical characterization and biological activity of serum-released lipopolysaccharides, J. Immunol. 141, 3523-3531. Flebbe, L. Vukajlovich, S.W. and Morrison, D.C. 1989. Immunostimulation of C3H/HeJ lymphoid cells by R-chemotype LPS preparations. J. Immunol. 142:642-652.
Roeder, D., Lei, M-G. and Morrison, D. C. 1989. Specific endotoxic lipopolysaccharide (LPS) binding proteins on lymphoid cells of various animal species: Correlation with endotoxin susceptibility. Infect. Immun. 57:1054-1058.
Silverstein, R., Christoffersen, C. A. and Morrison, D. C. 1989. Modulation of endotoxin lethality in mice by hydrazine sulfate. Infect. Immun. 57:2072-2078.
Ohno, N. and Morrison, D.C. 1989. Lipopolysaccharide Interaction with lysozyme: Binding of LPS to lysozyme and inhibition of lysozyme enzymatic activity. J. Biol. Chem. 264:4434-4441.
Hunt, J.S., Soares, M.J., Lei, M-G., Smith, R.N., Wheaton, D., Atherton, R.A., and Morrison, D.C. 1989. Products of lipopolysaccharide-activated macrophages (tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta) but not lipopolysaccharide modify DNA synthesis by rat trophoblast cells exhibiting the 80 kDa lipopolysaccharide-binding protein. J. Immunol. 143:1606-1613.
Ohno, N. and Morrison, D.C. 1989. Effects of LPS chemotype structure on binding and inactivation of hen egg lysozyme. Eur. J. Biochem. 186:621-627.
Ohno, N. and Morrison, D.C. 1989. Lipopolysaccharide interactions with lysozyme differentially affect LPS immunostimulatory activity. Eur. J. Biochem. 186:629-636.
Bright, S.W., Chen, T-Y., Flebbe, L.M., Lei, M-G., and Morrison, D.C. 1990. Generation and characterization of hamster-mouse hybridomas secreting monoclonal antibodies with specificity for lipopolysaccharide receptor. J. Immunol. 145:1-7.
Chen, T-Y., Bright, S.W., Pace, J.L., Russell, S.W. and Morrison, D.C. 1990. Induction of macrophage mediated tumor cytotoxicity by a hamster monoclonal antibody with specificity for the LPS receptor. J. Immunol. 145:8-12.
Flebbe, L.M., Chapes, S.K. and Morrison, D.C. 1990. Activation of C3H/HeJ macrophage tumoricidal activity and cytokine release by R-chemotype LPS preparations: Differential effects of interferon gamma. J. Immunol. 145:1505-1511.
Morrison, D.C., Silverstein, R., Bright, S.W., Chen, T-Y., Flebbe, L.M. and Lei, M-G., 1990. Monoclonal antibody to the murine lipopolysaccharide receptor protects mice against the lethal effects of endotoxin. J. Infect. Dis. 162:1063-1068.
Silverstein, R., Turley, B.R., Christoffersen, C.A., Johnson, D.C. and Morrison, D.C. 1991. Hydrazine sulfate protects D-galactosamine-sensitized mice against endotoxin and tumor necrosis factor/cachectin lethality. Evidence of a role for the pituitary. J. Exp. Med. 173:357-366.
Miyazuwa, K., Mantel, C., Lu, L., Morrison, D.C. and Broxmeyer, H.E. 1991. Lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. Effect of lactoferrin binding to

monocyte/macrophage-differentiated HC-60 cells. J. Immunol. 146:723-729.
Lei, M-G., Stimpson, S.A. and Morrison, D.C. 1991. Specific endotoxic lipopolysaccharide-binding receptors on murine splenocytes. III. Binding specificity and characterization. J. Immunol. 147:1925-1932.
Halling, J.L., Hamill, D.R., Lei, M-G., and Morrison, D.C. 1992. Identification and characterization of lipopolysaccharide binding proteins on human peripheral blood cell populations. Infect. Immun. 60:845-852.
Perera, P.Y., Chen, T-Y., Morrison, D.C. and Vogel, S.N. 1992. Detection and analysis of the 80 kDa lipopolysaccharide receptor in macrophages derived from LPSn and LPSd mice. J. Leukoc. Biol. 51:501-506.
Green, S.J., Chen, T-Y., Crawford, R.M., Nacy, C.A., Morrison, D.C. and Meltzer, M.S. 1992. Cytotoxic activity and production of toxic nitrogen oxides by macrophages treated with IFN-alpha and MAb against the 80 kDa LPS receptor. J. Immunol. 149:2069-2075.
Hunt, J.S., Chen, H-L., Hu, X-L., Chen, T-Y. and Morrison, D.C. 1992. Tumor necrosis factor-alpha gene expression in the tissues of normal mice. Cytokine. 4:340-346.
Zhang, C. and Morrison, D.C. 1993. Pertussis toxin-sensitive factor differentially regulates LPS-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages. J. Immunol. 150:1011-1018.
Kirikae, T., Schade, U., Kirikae, F., Rietschel, E.Th., and Morrison, D.C. 1993. Isolation of a macrophage- like cell line defective in binding of LPS: Influence of serum and LPS polysaccharide chain length on macrophage activation. J. Immunol. 151:2742-2752.
Lei, M.-G., and Morrison, D.C. 1993. Lipopolysaccharide interaction with S2 subunit of pertussis toxin. J. Biol. Chem. 268:1488-1493.
Zhang, X., and Morrison, D.C. 1993. LPS-induced selective primary effects on TNF-alpha and nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages. J. Exp. Med. 177:511-516.
Field, S., Pollack, M. and Morrison, D.C. 1993. Development of an antiidiotype monoclonal antibody mimicking an internal image of lipopolysaccharide inner core determinants. Microb. Pathogenesis 15:103-120.
Lei, M.-G., Qureshi, N. and Morrison, D.C. 1993. Lipopolysaccharide (LPS) binding to 73 kDa and 38 kDa surface proteins on lymphoreticular cells: Preferential inhibition of LPS binding to the former by Rhodopseudomonas sphaeroides lipid A. Immunol. Lett. 36:245-250.
Gonzalez, J.C., Johnson, D.C., Morrison, D.C., Freudenberg, M.A., Galanos, C. and Silverstein, R. 1993. Endogenous and exogenous glucocorticoids have different roles in modulating endotoxin lethality in D-galactosamine-sensitized mice. Infect. Immun. 61:970-974.
Lei, M.-G. and Morrison, D.C. 1993. Evidence that lipopolysaccharide and pertussis toxin bind to different domains on the same p73 Receptor on murine splenocytes. Infect. Immun. 61:1359-1364.
Bucklin, S.E., Silverstein, R. and Morrison, D.C. 1993. An Il-6 induced acute phase response does not confer protection against lipopolysaccharide lethality. Infect. Immun. 61:3184-3189.
Zhang, X. and Morrison, D.C. 1993. Lipopolysaccharide structure-function

relationship in activation versus reprogramming of mouse peritoneal macrophages. J. Leukoc. Biol. 54:444-450.
Parmely, M.J., Zhou, W-W., Edwards, C., Borcherding, D., Silverstein, R. and Morrison, D.C. 1993. Adenosine and a related analogue selectively inhibit tumor necrosis factor-alpha production and protect mice against endotoxin challenge. J. Immunol. 151:389-396.
Fujihara, Y., Lei, M.-G., and Morrison, D.C. 1993. Characterization of the specific binding of human IgM monoclonal antibody to LPS and its lipid A domain. Infect. Immun. 61:910-918.
Zhang, X, Alley E., Russell, S.W. and Morrison, D.C. 1994. Necessity and sufficiency of interferon-beta for nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages. Infect. Immun. 62:33-40.
Fujihara, Y., Bogard, W.C., Lei, M.-G., Daddona, P.E. and Morrison, D.C. 1993. Monoclonal anti-lipid A IgM antibodies HA-1A and E-5 recognize distinct epitopes on lipopolysaccharide and lipid A. J. Infect. Dis. 168:1429-1435.
Jia, F., Morrison, D.C. and Silverstein, R. 1994. Hydrazine sulfate selectively modulates the TNF response to endotoxin in mouse macrophages. Circ. Shock 42:111-114.
Johnson, D.C., Freudenberg, M.A., Jia, F., Gonzalez, J.C., Galanos, C., Morrison, D.C. and Silverstein, R. 1994. Contribution of tumor necrosis factor-alpha and glucocorticoid in hydrazine sulfate-mediated protection against endotoxin lethality. Circ. Shock 43:1-8.
Bucklin, S.E., Russell, S.W. and Morrison, D.C. 1994. Augmentation of anti-cytokine immunotherapy by combining neutralizing monoclonal antibodies to interferon-gamma and the interferon-gamma receptor: Protection in endotoxin shock. J. Endotoxin Res. 1:45-51.
Bucklin, S.E., Fujihara Y., Leeson, M.C. and Morrison, D.C. 1994. Differential antibiotic-induced release of endotoxin from Gram negative bacteria. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Suppl. 1 13:43-51.
Chen, T.-Y., Scott, E. and Morrison, D.C. 1994. Differential effect of serum on LPS-receptor directed activation of mouse macrophages for nitric oxide production. Immunol. Letters 40:179-187.
Leeson, M., Fujihara, Y. and Morrison, D.C. 1994. Evidence for lipopolysaccharide (LPS) as the predominant proinflammatory mediator in supernatants of antibiotic-treated bacteria. Infect. Immun. 62:4975-4980.
Pace, J.L., Lowenstein, C.J., Phillips, T.A., Chen, L.-C., Morrison, D.C., Hunt, J.S. and Russell, S.W. 1994. Population dynamics of inducible nitric oxide synthase expression during LPS-IFN-gamma-mediated activation of mouse macrophages for tumor cell killing. J. Endotoxin Res. 1:227-233.
Field, S. and Morrison, D.C. 1994. An anti-idiotype antibody which mimics the inner-core region of lipopolysaccharide protects mice against a lethal challenge with endotoxin. Infect. Immun. 62:3994-3999.
Field, S. and Morrison, D.C. 1994. A hamster anti-idiotype monoclonal antibody, mimicking the inner-core region of Gram-negative bacterial lipopolysaccharide (LPS), stimulates LPS inner-core-specific serum antibodies in hamsters. J. Endotoxin Res. 1:120-130.
Leeson, M.C. and Morrison, D.C. 1994. Induction of proinflammatory responses in human monocytes by particulate and soluble forms of lipopolysaccharide.

Shock 2:235-245.
Kirikae, F., Kirikae, T., Qureshi, N., Takayama, K., Morrison, D.C., and Nakano, M. 1995. CD14 is not involved in Rhodobacter sphaeroides diphosphoryl lipid A inhibition of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide induction by taxol in murine macrophages. Infect. Immun. 63:486-497.
Bucklin, S.E., Lake, P., Logdberg, L., and Morrison, D.C. 1995. Therapeutic efficacy of a polymyxin B-dextran 70 conjugate in experimental model of endotoxemia. Antimicrob Agents Chemother 39:1462-1466.
Parmely, M.J., Hao, S.-Y., Morrison, D.C., and Pace, J.L. 1995. Role of macrophage derived nitric oxide in endotoxin lethality in mice. J. Endotoxin Res. 2:45-52.
Bucklin, S.E. and Morrison, D.C. 1995. Differences in therapeutic efficacy among cell wall-active antibiotics in a mouse model of Gram-negative sepsis. J. Infect. Dis. 172:1519-1527.
Hirohashi, N. and Morrison, D.C. 1996. Low dose lipopolysaccharide (LPS) pretreatment of mouse macrophages modulates LPS-dependent interleukin-6 production in vitro. Infect. Immun. 64:1011-1015.
Chen, L.-C., Pace, J.L., Russell, S.W. and Morrison, D.C. 1996. Altered regulation of inducible nitric oxide synthase expression in macrophages from senescent mice. Infec. Immun. 64:4288-4298.
Hirohashi, N., Richards, M., and Morrison, D.C. 1996. Selective effects of serum on bacterial LPS-induced IL-6 and nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages. J. Endotoxin Research 3:395-405.
Bucklin, S.E. and Morrison, D.C. 1996. Bacteremia versus endotoxemia in experimental mouse leukopenia--role of antibiotic chemotherapy. J. Infect. Dis. 174:1249-1254.
Gao, J., Morrison, D.C., Parmely, T.J., Russell, S.W. and Murphy, W.J. 1997. An interferon-gamma-activated site (GAS) is necessary for full expression of the mouse iNOS gene in response to inteferon-gamma and lipopolysaccharide. J. Biol. Chem. 272:1226-1230.
Silverstein, R., Norimatsu, N., Morrison, D.C. 1997. Fundamental differences during Gram-positive versus Gram-negative sepsis become apparent during bacterial challenge of D-galactosamine-treated mice. J Endotoxin Research 4:173-181.
Amura, C., Chen, L.-C., Hirohashi, N., Lei, M.-G., and Morrison, D.C. 1997. Two functionally independent pathways exist for LPS-dependent activation of mouse peritoneal macrophages--an effect of human LBP on only one of them. J. Immunol. 159:5079-5083.
Morita, H., Hasunuma, R., Fujihara M., Tanaka, S., Galanos, C., Freudenberg, M.A., Morrison, D.C., Kumazawa, Y. 1997. Measurement of different types of endotoxin in murine plasma by pretreatment with alkaline reagent and kinetic chromogenic Limulus test. J Endotoxin Research 4:339-346.
Amura, C.R., Kamei, T., Ito, N., Soares, M.J., and Morrison, D.C. 1998. Differential regulation of LPS activation pathways in mouse macrophages by LPS binding proteins. J. Immunol. 161:2551-2560.
Norimatsu, M., and Morrison, D.C. 1998. Correlation of antibiotic induced endotoxin release and cytokine production in Escherichia coli-inoculated mouse whole blood ex vivo. J. Infect. Dis. 177:1302-1307.

Shnyra, A., Brewington, R., Alipio, A., Amura, C.R., and Morrison, D.C. 1998. Reprogramming of LPS-primed macrophages is controlled by a counterbalanced production of IL-10 and IL-12. J. Immunol. 160:3729-3736.
Amura, C.R., Silverstein, R., and Morrison, D.C. 1998. Mechanisms involved in the pathogenesis of sepsis are not necessarily reflected by in vitro cell activation studies. Infect. Immun. 66:5372-5378.
David, S.A., Silverstein, R., Amura, C.R., Kielian, T., Morrison, D.C. 1999. Lipopolyamines: novel antiendotoxin compounds that reduce mortality in experimental sepsis caused by Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemoth 43: 912-919.
Gao JJ, Zuvanich EG, Xue Q, Horn DL, Silverstein R, Morrison DC. 1999. Cutting Edge: Bacterial DNA and lipopolysaccharide act in synergy in inducing nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. J Immunol 163:4095-4099.
Hirohashi N, Lei, M-G, Morrison DC. 1999. LPS pretreatment of mouse peritoneal macrophages differentially modulates TNF-a and iNOS expression. J Endotoxin Research 5:251-260.
Horn, D.L., Morrison, D.C., Opal, S.M., Silverstein R., Visvanathan, K., and Zabriskie, J.B. 2000. What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsisgamma Report on a Symposium. Clin Infect Dis. 31:851-858.
Luchi M, Morrison DC. 2000. Comparable endotoxic properties of lipopolysaccharides are manifest in diverse clinical isolates of gram-negative bacteria. Infect Immun. 68:1899-1904.
Silverstein R, Wood JG, Xue Q, Norimatsu M, Horn DL, Morrison DC. 2000. Differential host inflammatory responses to viable vs. killed bacteria in experimental microbial sepsis. Infect Immun 68:2301-2308.
Luchi M, Morrison DC, Opal S, Yoneda K, Slotman G, Changers H, Wiesenfeld W, Lemke J, Ryan JL, Horn D, and the urosepsis study group. 2000. A comparative trial of imipenem versus Ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. J Endotoxin Research 6:25-31.
Lei M-G, Morrison DC. 2000. Differential expression of caveolin-1 in lipopolysaccharide-activated murine macrophages. Infect. Immun. 68:5084-5089.
Gao JJ, Xue Q, Zuvanich EG, Haghi KR, Morrison DC. 2000. Commercial preparations of lipoteichoic acid contain endotoxin that contributes to activation of mouse macrophages in vitro. Infect Immun. 69:751-757.
Cui W, Morrison DC, Silverstein R. 2000. Differential TNF-alpha expression and release from peritoneal mouse macrophages in vitro in response to proliferating gram-positive vs. gram-negative bacteria. Infect Immunol. 68:4422-4429.
Chi L, Li Y, Stehno-Bittel L, Gao J, Morrison DC, Stechschulte DJ, Dileepan KN. 2001. Interleukin-6 production by endothelial cells via protease-activated receptor stimulation is synergized by endotoxin and tumor necrosis factor-a. J Cytokine Res. In press.
Gao JJ, Xue Q, Papasian CJ, Morrison DC. 2001. Bacterial DNA and LPS induce synergistic production of TNF-alpha through a post-transcriptional mechanism.

J Immunol. 166:6855-6860.
Opal SM, Palardy JE, Parejo N, Morrison DC. 2001. Lipopolyamines as a therapeutic strategy in experimental Gram-negative bacterial sepsis. J Endotoxin Research 7:36-38.

Morrison, D.C. 1961. Theoretical strength of metals. Engineering Journal, University of Massachusetts.
Leive, L. and Morrison, D.C. 1972. Isolation of lipopolysaccharides from bacteria. In: Methods of Enzymology (V. Ginsberg, ed.), Academic Press, New York, Vol. 28, pp. 254-262.
Cochrane, C.G., Revak, S.D., Wuepper, K.D., Johnston, A., Morrison, D.C. and Ulevitch R.J. 1974. Activation of Hageman factor and the kinin forming, intrinsic clotting and fibrinolytic systems. In: Advances in the Biosciences 12 (G. Raspe and S. Bernhare, eds.), Pergamon Press, Vieweg, p. 237.
Cochrane, C.G., Revak, S.D.., Wuepper, K.D., Johnston, A., Morrison, D.C. and Ulevitch, R.J. 1974.Soluble mediators injury of the microvasculature: Hageman factor and the kinin forming intrinsic clotting the fibrinolytic systems, Microvascular Research, 8:112.
Ulevitch, R.J., Cochrane, C.G., Revak, S.D., Morrison, D.C. and Johnston, A.R. 1974. The structure and enzymatic properties of the components of Hagemen factor activated pathway. Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation, Volume II. In: Proteases and Biological Control, 1974, pp. 85-93.
Jacobs, D.M. and Morrison, D.C. 1976. Lymphocyte triggering by bacterial LPS. Dissociation between immunogenicity of TNP-LPS and mitogenesis and complement- activating properties. In: Leukocyte Membrane Determinants Regulating Immune Reactivity (V.P. Elijsvoogel, D. Roos, W.O. Zeijlemaker, eds.) Academic Press, New York, pp. 89-96.
Morrison, D.C., Henson, P.M. and Cochrane, C.G. 1976. The activation of inflammatory cells in immunologic disease. In: Infection and Immunology in the Rheumatic Disease, Symposium on Rheumatic Disease, London, (D.C.. Dumonde, ed.) Blackwell Scientific Press, pp. 355-563.
Morrison, D.C., Henson, P.M. and Cochrane, C.G. 1976. Two independent recognition sites for initiation of histamine release from mast cells. In: Leukocyte Membrane Regulating Immune Reactivity (V.P. Elijsvogel, D. Roos, W.O. Ziejlmaker, eds.) Academic Press, New York, pp. 551-562.
Ulevitch, R.J., Morrison, D.C., Cochrane, C.G. and Henson, P.M. 1976. Complement independent lipopolysaccharide-induced hypotension and disseminated intravascular coagulation: A correlation of LPS structure with in vivo and in vitro biological activities. In: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 73A (S.M. Reichard, M.R. Escobar and H. Freidman, eds.) Plenum Press, New York, pp. 339-349.
Cochrane, C.G., Revak, S.D., Ulevitch, R.J., Johnston, A. and Morrison, D.C. 1977. Hageman factor, characterization mechanism of activation. In: Chemistry and Biology of the Kallikerin-Kinin System in Health and Disease (J. Pisano and K.F. Austen, eds.) Government Press, p. 17.
Betz, S.J., Morrison, D.C. and Jacobs, D.M. 1977. Identification and characterization of the chemical moiety of LPS responsible for C3H/HeJ spleen

cell mitogenicity. In: Regulatory Mechanisms in Lymphocyte Activation (D.O. Lucas, ed.) Academic Press, New York, p. 319.
Ulevitch, R.J., Cochrane, C.G., Morrison, D.C. and Henson, P.M. 1977. Complement and LPS-induced hypotensive shock. Proceedings of the International Symposium of Immunopathology, Bas Schachen, Switzerland, pp. 262-281.
Morrison, D.C., Laurs, R.M. and Ulevitch, R.J. 1978. Activity of albacore tuna serum complement reflects its ability to thermoregulate. In: The Physiological Ecology of Tunas (G.D. Sharp and A.E. Dizon, eds.) Academic Press, New York, pp. 141-150.
Laurs, R.M., Ulevitch, R. and Morrison, D.C. 1978. Estimates of blood volume in the albacore tuna, Thunnus alalunga. In: The Physiological Ecology of Tunas, (G.D. Sharp and E.E. Dixon, eds.) Academic Press, New York, pp. 135-139.
Morrison, D.C. and Roser, J.F. 1979. The modulation of mast cell secretion. Dermatology Digest, pp. 51-52.
Morrison, D.C., Oades, Z.G. and Betz, S.J. 1980. The role of lipid A and lipid A-associated protein in cell degranulation mechanisms. In: Natural Toxins (D. Eaker and T. Wadstrom, eds.) Pergamon Press, Vieweg, pp. 287-294.
Morrison, D.C., Wilson, M.E., Raziuddin, S., Betz, S.J., Curry, B.J., Oades, Z.G. and Munkenbeck, P. 1980. The influence of lipid A-associated protein on endotoxin stimulation of non-lymphoid cells. In: Microbiology, 1980 (D. Schlessinger, ed.) American Society of Microbiology, Washington, D.C. pp. 30-35.
Wilson, M.E., Munkenbeck, P., Curry, B.J., Oades, Z.G. and Morrison, D.C. 1981. Influence of bacterial endotoxins on neutrophilic leukocytes: Lack of a correlation between in vivo and in vitro responses. In: Progress in Clinical and Biological Research: Pathophysiological Effects of Endotoxin at the Cellular Level (J.A. Majde and R.M. Person, eds.) Alan R. Liss, Inc., New York, pp. 157-172.
Morrison, D.C., Oades, Z.G. and DiPietro, D. 1980. Lipid A mediated perturbation of mammalian cell membranes. In: Bacterial Endotoxins (M.K. Agarwal, ed.) Elsevier North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, pp. 311-325.
Morrison, D.C., Oades, Z.G. and DiPietro, D. 1981. Endotoxin induced platelet membrane perturbation.In: Progress in Clinical and Biological Research: Pathophysiological Effects of Endotoxins at the Cellular Level (J.A. Majde and R.M. Person, eds.) Alan R. Liss, Inc., New York, pp. 47-64.
Morrison, D.C. 1982. Molecular targets for endotoxin induced host responses. In: The Pathogenesis of Microbial Infections (C.C. Janson, ed.) American Society of Microbiology, Washington, D.C., pp. 23-26.
Carr, C. and Morrison, D.C. 1984. A two step mechanism for the interaction of Re-LPS with erythrocyte membranes. Rev. Infect. Dis. 6:497-500.
Vukajlovich, S.W. and Morrison, D.C. 1984. Lipid A dependent lymphocyte proliferation in "endotoxin-nonresponder" mice. Rev. Infect. Dis. 6:528-531.
Goodman, S.A., Vukajlovich, S.W., Munkenbeck, P. and Morrison, D.C. 1984. Selective interaction of lipid A subunits in LPS-Macromolecular aggregates with lymphocytes. Rev. Infect. Dis. 6:511-518.
Morrison, D.C., Oades, Z.G., Vukajlovich, S.J., Goodman, S.A. and Duncan,

R.L. 1984. Mechanism of action of endotoxin at the cellular level. In: Mechanisms of Hepatocyte Injury and Death (D. Keppler, ed.) MTP Press, Lancaster, pp. 225-241.
Morrison, D.C., Vukajlovich, S.W., Goodman, S.A. and Wollenweber, H-W. 1985. Regulation of lipopoly-saccharide biological activity by polysaccharide. In: Pathogenesis of Bacterial Infection, Proc. Grosse Ledder Symposium VIII, (G.G. Jackson and H. Thomas, eds.) Springer-Verlag, Berlin, pp. 68-84.
Morrison, D.C., Duncan, R.L., Jr. and Goodman, S.A. 1985. In vivo biological activities of endotoxin. In: Proc: of the International Conference on Endotoxin Assays (H.R. Buller, J.W. TenCate and A. Sturk, eds.) Elsevier North Holland, Amsterdam, pp. 81-99.
Duncan, R.L. and Morrison, D.C. 1985. Activity of macrophage processed endotoxin. In: Pathogenesis of Bacterial Infection, Proc. Grosse Ledder Symposium VIII (G.G. Jackson and H. Thomas, eds.) Springer-Verlag, Berlin, pp. 392-297.
Morrison, D.C., Wollenweber, H.W., Vukajlovich, S.W. and Goodman, S.A. 1986. Biochemical, immunological and functional analysis of lymphocytes from the LPS non-responder C3H/HeJ mouse. In: Immunobiology and Immunopharmacology of Bacterial Endotoxins (A. Szentivanyi, H. Freidman and A. Nowotny, eds.) Plenum Press, New York, pp. 315-327.
Duncan, R.L., Jr., Tesh, V. and Morrison, D.C. 1986. Characterization and localization of lipopolysaccharides following the ingestion of E. coli by murine macrophages in vitro. In: Immunobiology and Immunopharmacology of Bacterial Endotoxins (A. Szentivanyi, H. Friedman and A. Nowotny, eds.) Plenum Press, New York, pp. 359-367.
Morrison, D.C., Vukajlovich, S.W., Ryan, J.L. and Levin, J. 1987. Structural requirements for gelation of the Limulus amoebocyte lysates by endotoxin. In: Proc. 2nd International Conference on Endotoxins and Their Detection With the Limulus Amoebocyte Lysate Test (J. Levin and S.E. Waterson, eds.) Alan R. Liss Inc., New York, pp. 55-73.
Morrison, D.C. 1986. The C3H/HeJ mouse strain: It's role in the elucidation of host response to bacterial endotoxin. In: Microbiology (P. Bonventre, ed.) ASM Publications, Washington, D.C., pp. 23-28.
Vukajlovich, S.W., Sinoway, P. and Morrison, D.C. 1986. Activation of human serum complement by bacterial lipopolysaccharides. EOS-J. Immunol. Immunopharmacol. 6S:73-75.
Morrison, D.C., Vukajlovich, S.W., Page, K. and Wollenweber, H-W. 1986. Lipopolysaccharide interactions mediating B-lymphocyte activation. EOS-J. Immunol. Immunopharmacol. 6S:83-85.
Tesh, V.L., Vukajlovich, S.W., and Morrison, D.C. 1988. Endotoxin Interactions with Serum Proteins: Relationship to Biological Activity In: Bacterial Endotoxins: Pathophysiological Effects, Clinical Significance and Pharmacological Control (J. Levin, J.W. TenCate, A. Sturk, and H.R. Buller, eds.) Alan R. Liss, Inc. New York, pp. 47-62.
Ohno, N. and Morrison, D.C. 1989. Structural Specificity of the Binding of Bacterial Lipopolysaccharide (LPS) to Hen Egg Lysozyme. In: The Immune Response to Structurally Defined Proteins: The Lysozyme Model (S. Smith-Gill and E. Sercarz, eds.) Adenine Press (NY) pp. 97-105.

Lei, M-G., Flebbe, L., Roeder, D. and Morrison, D.C. 1990. Identification and Characterization of Lipopolysaccharide Receptor Molecules on Mammalian Lymphoid Cells. In: Endotoxin. (H. Friedman, T.W. Klein, M. Nakano and A. Nowotny, eds.) Plenum Publishing Co., New York, pp. 445-466.
Lei, M-G., Chen, T-Y. and Morrison, D.C. 1990. Lipopolysaccharide receptors on mammalian lymphoreticular cells. In: International Reviews of Immunology. (E. Jirillo, ed.) Harwood Academic Pub., New York, pp. 223-235.
Morrison, D.C. 1990. Diversity of mammalian macromolecules which bind bacterial endotoxins. In: Proc. First International Endotoxin Society Symposium. (A. Nowotny, J. Spitzer and E. Ziegler, eds.) Elsevier North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, pp. 183-189.
Chen, T-Y., Lei, M-G., Suzuki, T. and Morrison, D.C. 1992. Lipopolysaccharide receptors and signal transduction pathways in mononuclear phagocytes. In: Macrophage Biology and Activation. (S. Gordon and S. W. Russell, eds.) Springer Verlag Inc., Heidelberg, pp. 169-188.
Morrison, D.C., Silverstein, R., Lei, M-G., Chen, T-Y., and Flebbe, L.M. 1992. Bacterial Endotoxins - Structure, Function and Mechanism of Action. In: Natural Toxins: Toxicology, Chemistry and Safety. (A. Tu, R. Keeler and N. Mandava, eds.) Alakan Inc., Fort Collins, CO, pp. 301-315.
Morrison, D.C., Lei, M.-G., Chen, T.-Y., Flebbe, L.M., Halling, J. and Field, S. 1992. Identification and characterization of mammalian cell membrane receptors for LPS- endotoxin. In: Microbial Infections: Role of Biological Response Modifiers. (H. Friedman, T. Klein and H. Yamaguchi, eds.) Plenum Press, New York, pp. 23-29.
Morrison, D.C., Silverstein, R. and Parmely, M. 1992. Novel approaches to the therapeutic treatment of septic shock. In: Yearbook on Intensive Care and Emergency Medicine, Springer-Verlag, Vol. 4, pp. 91-101.
Lei, M.-G., and Morrison, D.C. 1993. Interrelationship of LPS, pertussis toxin and the p73 LPS receptor on lymphoreticular cells. In: Bacterial Endotoxin: Recognition and Effector Mechanisms, Proc. Second Int. Endotoxin Society Symposium (J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford and P.L. Stütz, eds.) Elsevier Science Publishers B.V., pp. 143-150. Morrison, D.C., Lei, M.-G.,
Kirikae, T., and Chen, T.-Y. 1993. Endotoxin receptors on mammalian cells. Immunobiology, 187:212-226. Kirikae, T., Lei, M.-G., Chen, T. and Morrison D.C. 1994. Interactions of endotoxins with membranes and membrane receptors. In: Endotoxin and the Lungs (K.L. Brigham, ed), Marcel Dekker, New York, pp. 21-44.
Morrison, D.C., Dinarello, C.A., Munford, R.S., Natanson, C., Pollack, M., Spitzer, J.J., Ulevitch, R.J.,Vogel, S.N. and McSweegan, E. 1994. Bacterial Endotoxins and Pathogenesis of Gram Negative Infections: Current Status and Future Direction. Report of a workshop sponsored by the Bacterial Pathogenesis Program, Division of Microbial Infectious Diseases, NIAID, NIH, July 27, 1993. J. Endotoxin Research. 1:71-83.
Morrison, D.C. and Bucklin, S.E. 1995. Endotoxemia, bacteremia and the pathogenesis of Gram-negative sepsis. In: Differential Release and Impact of Antibiotic-Induced Endotoxins (E. Faist, ed), Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, pp. 37-46.
Morrison, D.C., Kirikae, T., Kirikae, F., Lei, M.-G., Chen, T. and Vukajlovich, S.

1994. The Receptor(s) for endotoxin on mammalian cells. In: Bacterial Endotoxins (J. Levin, S.J.H. van Deventer, T. van der Poll, A. Sturk, eds), Wiley-Liss, New York, pp. 3-15.
Parmely, M.J., Hausmann, E.H.S., and Morrison, D.C. 1995. Carbocyclic nucleosides as potential therapeutic agents for the treatment of septic shock. In: Novel Therapeutic Strategies in the Treatment of Sepsis (D.C. Morrison, J.L. Ryan, eds), Marcel Dekker Inc., New York.
Qureshi, N., Takayama, K., Hofman, J., Vogel, S.N., and Morrison, D.C. 1995. Diphosphoryl lipid A from Rhodobacter sphaeroides: A novel lipopolysaccharide antagonist. In: Novel Therapeutic Strategies in the Treatment of Sepsis (D.C. Morrison, J.L. Ryan, eds), Marcel Dekker Inc., New York.
Field, S.K., Pollack, M., and Morrison, D.C. 1995. Anti-idiotype monoclonal antibodies as LPS internal images and immunologic protection against endotoxin lethality in mice. In: Haemophilus, Actinobacillus, and Pasteurella (W. Donachie et al, eds), Plenum Press, New York.
Shnyra, A.A., Hirohashi, N., Lei, M.-G., Ware, J., and Morrison, D.C. 1996. LPS-dependent, CD14-independent scavenger receptor activation pathway for proinflammatory cytokine responses in rat Kupffer cells and endothelial liver cells. In: Proceedings of the 3rd International Symposium on Immune Consequences of Sepsis and Shock (E. Faist, A.E. Baue, F.W. Schildberg, eds.), Pabst Science Publishers, Berlin, pp. 839-846.
Morrison, D.C., Bucklin, S.E., Leeson, M.C. and Norimatsu, N. 1996. Contribution of soluble endotoxin released from Gram-negative bacteria by antibiotics to the pathogenesis of experimental sepsis in mice. J. Endotoxin Research, 3:237-244.
Bucklin, S.E. and Morrison, D.C. 1996. Bacteremia vs endotoxemia in an experimental animal model of Gram-negative sepsis. In: Shock--From Molecular and Cellular Level to Whole Body (K. Okada and H. Ogata, eds), Elsevier Publishing Co., Tokyo, pp. 85-95.
Morrison, D.C., and Bucklin, S.E. 1996. A Review: Evidence for antibiotic-mediated endotoxin release as a contributing factor to lethality in experimental Gram-negative sepsis. Scand. J. Inf. Dis. S101:3.
Alipio, A., Morrison, D.C., Shnyra, A. 1997. Selective immunoregulatory cytokines reproduce low dose LPS reprogramming of mouse macrophages. In: Proceedings of the 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis (E. Faist, ed.), Monduzzi Editore S.p.A, Bologna, Italy, pp. 321-326.
Morrison, D.C. 1997. Antibiotics, endotoxin, and the pathogenesis of Gram-negative sepsis. In: Proceedings of the Symposium Antibiotic-Induced Endotoxin Release--Potential Contribution to the Pathophysiology of Sepsis. Presented at the 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, pp. 1-4.
Norimatsu, M., and Morrison, D.C. 1997. Correlation of ex vivo and in vivo effect of antibiotics in experimental E. coli sepsis. In: Proceedings of the Symposium Antibiotic-Induced Endotoxin Release--Potential Contribution to the Pathophysiology of Sepsis. Presented at the 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, pp. 35-39. .

Kirikae, T., Nakano, M., Morrison, D.C. 1997. Antibiotic-induced endotoxin release and its clinical significance. Minophagen Medical Review 42:1-54 (Japanese). Morrison, D.C. 1997. Endotoxin and the septic patient - differential contribution of antibiotic therapygamma Infections in Oncology, November 1997, Innovative Medical Communications, Dallas, TX.
Morrison, D.C. 1998. Antibiotic-mediated release of endotoxin and the pathogenesis of Gram-negative sepsis. In: Progress in Clinical and Biological Research, Vol 397. Endotoxin and Sepsis--Molecular Mechanisms of Pathogenesis Host Resistance and Therapy. Proceedings of the 4th Conference of the International Endotoxin Society, Nagoya, Japan, October 23-27, 1996 (J. Levin, M. Pollack, T. Yokochi, M. Nakano, eds.), Wiley-Liss, New York, pp. 199-207.
Morrison, D.C., Silverstein, R., Luchi, M. and Shnyra, A. 1999. Structure-function relationships of bacterial endotoxins: contribution to microbial sepsis. In: Bacterial Sepsis and Septic Shock, (S.M. Opal and A.S. Cross, eds.), Infectious Disease Clinics of North America, pp. 313-340.
Shnyra, A., Luchi, M., and Morrison, D.C. 2000. Preparation of endotoxin from pathogenic gram negative bacteria. In: Methods in Molecular Medicine: Septic Shock Methods and Protocols (T. Evans, ed.), Humana Press Inc., Totowa, NJ., pp. 13-25.
Shnyra, A., Luchi, M, Gao, J.J., Papasian, C., Horn D.L., Silverstein, R., and Morrison, D.C. Endotoxin in human disease and its endogenous control. In: Multiple Organ Failure (A. Baue, E. Faist, D. Fry, eds.) Springer Verlag, NY, pp 114-130, 2000.
Papasian C, Morrison DC. 2001. The pathogenesis of Gram-negative sepsis. In: Sepsis, JL Vincent, J Carlet, S Opal (eds), Kluwer Academic Publishers. In press.
Lauer A, Saccaggi A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP: Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. Ann Intern Med 1983;99:455–460.
2 Kaplan A, Longnecker RE, Folkert VW: Continuous arteriovenous hemofiltration. Ann Intern Med 1984;100:358–364.
3 Ronco C, Brendolan A, Dan M, Iccinni P, Bellomo R: Machines for continuous renal replacement therapy; in Ronco C, Bellomo R, La Greca G (eds): Blood Purification in Intensive Care. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 132, pp 323–334.
4 Ronco C: Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. 1. Theoretical aspects and techniques. Nephrol Dial Transplant 1994; 9(suppl 4):191–200.
5 Ronco C: Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Clin Nephrol 1994;4:

6 Ronco C: Extracorporeal therapies: Can we use plasma instead of blood? Int J Artif Organs 1999;22:342–346.
7 Ronco C, Gorsuch R, Levin N: Intracorporeal plasma separation: New approach to blood purification. J Am Soc Nephrol 2000;11:176A.
8 Gotch F: Kt/V is the best dialysis dose parameter. Blood Purif 2000;18:276–285.
9 Mehta RL: Indications for dialysis in the ICU: Renal replacement vs. renal support. Blood Purif 2001;19:227–232.
10 Levin NW, Zhu F, Keen M: Interdialytic weight gain and dry weight. Blood Purif 2001; 19:217–221.
11 Schmeierson SJ: Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cadiac origin. Am J Med Sci 1949;218:76–79.
Ronco C, Levin NW, Gorsuch R: Extracorporeal ultrafiltration after intravascular plasma separation: A new experimental technique. J Am Soc Nephrol 2001;12:179A.
13 Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F, Handley H, Gorsuch R, Levin N: A novel approach to the treatment of chronic fluid overload with a new plasma separation device. Cardiology (in press).
14 Vienken J, Ronco C: New Developments in hemodialyzers; in Ronco C, Winchester JF (eds): Dialysis, Dialyzers and Sorbents. Where Are We Going? Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 133, pp 105–118.
15 Ramesh Prasad GV, Palevsky PM, Burr R, Lesko JM, Gupta B, Greenber A: Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: Results of a randomized, controlled trial. Clin Nephrol 2000;53:55–60.

1 Bergamo collaborative Dialysis Study Group: Acute intradialytic well-being: Results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophan. Kidney I 40: 714-719, 1991

Clark WR, Ronco MV, Collinns AJ: Quantification of hemodialysis: Analysis of methods and the reIevance to patient outcome. BIood purif 15: 92-111, 1997.

Hakim RM, Held PJ' Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. Kidney I 50: 566-570, 1996.

Himmelfarb J, Hakim R: Dialysis membrane biocompatibility and mortality and morbility in acute renal failure. J Nephrol 10: 63-64, 1997.

Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters.

Van Ypersele De Strihou C: Are biocompatibile membranes superior for hemodialysis theraphy? Kidney I 52 (Suppl. 62): S101-S104, 1997.

Lauer A, Saccaggi A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP: Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. Ann Intern Med 1983;99:455-460.

Kaplan A, Longnecker RE, Folkert VW: Continuous arteriovenous hemofiltration. Ann Intern Med 1984;100:358-364.

Ronco C, Brendolan A, Dan M, Iccinni P, Bellomo R: Machines for continuous renal replacement therapy; in Ronco C, Bellomo R, La Greca G (eds): Blood Purification in Intensive Care. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 132, pp 323-334.

Ronco C: Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. 1. Theoretical aspects and techniques. Nephrol Dial Transplant 1994;9(suppl 4):191-200.

Ronco C: Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Clin Nephrol 1994;4:187-198.

Ronco C: Extracorporeal therapies: Can we use plasma instead of blood? Int J Artif Organs 1999;22:342-346.

Autore Roberto Pioppo

Ronco C, Gorsuch R, Levin N: Intracorporeal plasma separation: New approach to blood purification. J Am Soc Nephrol 2000;11:176A.

Gotch F: Kt/V is the best dialysis dose parameter. Blood Purif 2000;18:276-285.

Mehta RL: Indications for dialysis in the ICU: Renal replacement vs. renal support. Blood Purif 2001;19:227-232.

Levin NW, Zhu F, Keen M: Interdialytic weight gain and dry weight. Blood Purif 2001;19:217-221.

Schmeierson SJ: Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cadiac origin. Am J Med Sci 1949;218:76-79.

Ronco C, Levin NW, Gorsuch R: Extracorporeal ultrafiltration after intravascular plasma separation: A new experimental technique. J Am Soc Nephrol 2001;12:179A.

Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F, Handley H, Gorsuch R, Levin N: A novel approach to the treatment of chronic fluid overload with a new plasma separation device. Cardiology (in press).

Vienken J, Ronco C: New Developments in hemodialyzers; in Ronco C, Winchester JF (eds): Dialysis, Dialyzers and Sorbents. Where Are We Going? Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 133, pp 105-118.

Ramesh Prasad GV, Palevsky PM, Burr R, Lesko JM, Gupta B, Greenber A: Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: Results of a randomized, controlled trial. Clin Nephrol 2000;53:55-60

Autore Roberto Pioppo

C Ronco, A Brendolan, M Dan, P Piccinni, R Bellomo, C De Nitti, P Inguaggiato, C Tetta
Adsorption in sepsis
Kidney International, 58, suppl 76, S148-S155

C Ronco, A.S. Klinger, G. Amici, G. Virga
Automated peritoneal dialysis: clinical prescription and technology
Peritoneal Dialysis International, proceedings of the 7th International Corse on Peritoneal Dialysis, May 23-26, vol 20, 2, S70-S76, 2000

N Zamperetti, C Ronco, A Brendolan, R Bellomo, G Canato, M Irone, S Barbacini, R Carraro, G La Greca, Piccinni P, M Dan
Bioethical issues related to continuous renal replacement therapy in intensive care patients
Intensive Care Medicine, 26, 407-415

C Ronco, PM Ghezzi, A Morris, L Rosales, E Wang, F Zhu, G Metry, L De Simone, S Rhamati, R Adhikarla, A Bashir, C Manzoni, M Spittle, NW Levin
Blood flow distribution in sorbent beds: analysis of a new sorbent device for hemoperfusion
The International Journal of Artificial Organs, 23, 2, 125-130

R Amerling, C Ronco, NW Levin
Continuous-flow peritoneal dialysis
Peritoneal Dialysis International, proceedings of the 7th International Corse on Peritoneal Dialysis, May 23-26, vol 20, 2, S172-S177, 2000

C Ronco, A Brendolan, C Crepaldi, MP Rodighiero, P Everard, M Balestri, G Cappelli, M Spittle, G La Greca
Dialysate flow distribbution in hollow fiber hemodialyzers with different dialysate pathway configurations
The international Journal of Artificial Organs, 23, 9, 601-609

C Ronco, M Ballestri, G Cappelli
Dialysis membranes in convective treatments
Nephrol Dial Transplant, 15, suppl 2, 31-36

C Ronco, A Brendolan, A Lupi. G Metry
Effects of a reduced inner diameter of hollow fibers in hemodialyzers
Kidney International, 58, 809-817

C Ronco, R Bellomo, P Homel, A Brendolan, M Dan, P Piccinni, G La Greca
Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospetcive randomised trial
The Lancet, 356, 26-30

AT Morris, C Ronco

Autore Roberto Pioppo

Erythropoietin therapy in peritoneal dialysis patients
Peritoneal Dialysis International, proceedings of the 7th International Corse on Peritoneal Dialysis, May 23-26, vol 20, 2, S178-S182, 2000

AL Martinez de Francisco, PM Ghezzi, A Brendolan, F Fiorini, G La Greca, C Ronco, M Arias, R Gervasio, C Tetta
Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate
Kidney International, 58, suppl 76, S66-S71

R Bellomo, I Baldwin, C Ronco
High volume hemofiltration
Current Opinion in Critical Care, 6, 6, 442-445

C Ronco, A Brendolan, M Milan, MP Rodighiero, M Zanella, G La Greca
Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency
Kidney International , 58, 800-808

C Ronco, M Ballestri, C Brendolan
New developments in hemodialyzers
Blood Purification, 18, 267-275

F Galli, C Ronco
Oxidant stress in hemodialysis
Nephron, 84, 1-5

G La Greca, C Ronco, M Feriani
Preface
Peritoneal Dialysis International, proceedings of the 7th International Corse on Peritoneal Dialysis, May 23-26, vol 20, 2,S6, 2000

R Bellomo, I Baldwin, C Ronco
Rationale for extracorporeal blood purification therapies in sepsis
Current Opinion in Critical Care, 6, 6, 446-450

R Bellomo, C Ronco
Renal system
Current Opinion in Critical Care, 6, 6, 409-410

C Ronco
The Vicenza Peritoneal Dialysis Course: from the origin to the new millennium
Peritoneal Dialysis International, proceedings of the 7th International Corse on Peritoneal Dialysis, May 23-26, vol 20, 2, S7-S10, 2000

N. W. Levin, C. Ronco
ADVANCES IN END STAGE RENAL DISEASES 2000
Blood Purification, Vol 18, n.4, Karger, Basel, 2000

Autore Roberto Pioppo

J. Botella, H. Klinkmann, G. La Greca, P. Zucchelli
CHRONIC INFLAMMATION IN HEMODIALYSIS
Blood Purification, Vol 18,n.3, Karger, Basel, 2000

G. La Greca, H. Klinkmann, F. Valderrabano, P. Zucchelli
FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CLINICAL HEMODIALYSIS AT THE BEGINNING OF THE NEXT MILLENIUM
Kidney International, Vol 58, Suppl.76 ,2000

G. La Greca, C. Ronco, M. Feriani
PERITONEAL DIALYSIS INTERNATIONAL VOL 20, SUPPL.2, 2000
Proceedings of the Seventh International course on peritoneal dialysis
Multimed Inc. Ed., Toronto, 2000

2001

Ronco, Z Ricci, R Bellomo, F Bedogni, H Handley, R Gorsuch, NW Levin
A novel approach to the treatment chronic fluid overload with a new plasma separation device
Cardiology, 96, 202-208

JA Kellum, R Mehta, C Ronco
Acute dialysis quality initiative (ADQI)
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 258-265

C Ronco, J Kellum, R Mehta
Acute dialysis quality iniziative
Blood Purification, 19, 222-226

C Ronco, J Kellum, R Mehta
Acute dialysis quality iniziative (ADQI)
Nephrol Dial Transplant, 16, 8, 1555-1558, 2001

R Bellomo, J Kellum, C Ronco
Acute renal failure: time for consensus
Intensive Care Medicine, 27, 11, 1685-1688

R Bellomo, C Ronco
An introduction to continuous renal replacement therapy (CRRT)
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 1, 1-9

C Ronco, M Zanella, A Brendolan, M Milan, N Zamperetti, R Bellomo
Answers from the First International Corse on Critical Care Nephrology Questionnaire
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 196-209, 2001

Autore Roberto Pioppo

R Bellomo, C Ronco
Anticoagulation durino CRRT
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 14, 63-68

C Ronco, JA Diaz-Buxo
Automated peritoneal dialysis
Nephron, 87, 1-7

C Ronco, A Brendolan, M Scabardi, F Ronco, H Nakamura
Blood flow distribution in a polymyxin coated fibrous bed for endotoxin removal. Effect of a new blood path design
The international Journal of Artificial Organs, 24, 3/01, 167-172

R Bellomo, C Ronco
Blood purification in the intensive care unit: evolving concepts
World Journal of Surgery, 25, 5, 677-683

HD Polaschegg, C Ronco, M Soli
Characterization of flow-dynamic pattern in a new sorbent cartridge for combined hemoperfusion-hemodialysis
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 154-165, Karger, 2001

C De Nitti, R Giordano, R Gervasio, G Castellano, V Podio, L Sereni, PM Ghezzi, C Ronco, A Brendolan, P Inguaggiato, M Tonelli, G La Greca, C Tetta
Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performances, safety and flow distribution
The International Journal of Artificial Organs, 24, 11, 765-776

R Amerling, L De Simone, R Inciong-Reyes, A Pangilinan, T Folden, C Ronco, FA Gotch, NW Levin
Clinical experience with continuous flow and flow-through peritoneal dialysis
Seminars in Dialysis, 14, 5, 388-390

NW Levin, C Ronco
Common clinical problems during hemodialysis
Dialysis Therapy, Ed. Nissen Fine, 171-179

C Ronco, PM Ghezzi, NA Hoenich, P Delfino
Computerized selection of membranes and hemodialysers
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 119-130, Karger, 2001

C Ronco, R Dell'Aquila
Continuous flow peritoneal dialysis
Peritoneal Dialysis International, 21, 3, S138-S143

C Ronco
Continuous flow peritoneal dialysis: is there a need for it?

Autore Roberto Pioppo

Seminars in Dialysis, 14, 5, 395-400

C Ronco, R Bellomo, P Homel, et all
Continuous hemofiltration at an ultrafiltration rate = 35 mL/h per kg of body weight improved survival in acute renal failure
ACP Journal Club, 134, n.2, 41, 2001

C Ronco, A Brendolan, R Bellomo
Continuous renal replacement techniques
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 236-251

C Ronco, R Bellomo, Z Ricci
Continuous renal replacement therapy in critically ill patients
Nephrol Dial Transplant, 16, 5, 67-72

G Arrigo, C Tetta, A Santoro, P Ghezzi, C Ronco, G Colasanti, G La Greca, P Zucchelli, G D'Amico
Continuous urea monitoring in hemodialysis: a model approach aimed to forecast dialytic performance. Results of a multicenter study
Journal of Nephrology, 14, 6, 481, 487

A Brendolan, R Bellomo, C Tetta, P Piccinni, A Digito, ML Wratten, M Dan, M Irone, G La Greca, P Inguaggiato, C Ronco
Coupled plasma filtration adsorption in the treatment of septic shock
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 383-390

WR Clark, C Ronco
Determinants of haemodialyser performance and the potential effect on clinical outcome
Nephrol Dial Transplant, 16, 5, 56-60

C Ronco
Dialysis membranes in convective treatment
Replay
Nephrol Dial Transplant, 16, 1509

C Ronco, R Bellomo
Dialysis: continuous versus intermittent renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure
Acute Renal Failure
Molitoris & Finn Ed. 497-506, 2001

C Ronco, AR Nissenson
Does nanotechnology apply to dialysis?
Blood Purification, 19, 347-352

Autore Roberto Pioppo

R Bellomo, C Ronco
Drug-induced renal dysfunction
Current Opinion in Critical Care, 7, 6, 377-378

C Ronco, PM Ghezzi, G Metry, M Spittle, A Brendolan, MP Rodighiero, M Milan, M Zanella, G La Greca, NL Levin
Effects of hematocrit and blood flow distribution on solute clearance in hollow-fiber hemodialyzers
Nephron, 89, 243-250

R Bellomo, I Baldwin, C Ronco
Extracorporeal blood purification therapy for sepsis ans systemic inflammation: its biological rationale
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 367-374

C Ronco, Z Ricci, R Bellomo, F Bedogni
Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure
Cardiology, 96, 155-168

C Ronco, WR Clark
Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency
Seminars in Dialysis, 14, 4, 257-262

WR Clark, C Ronco
Factors influencing therapy delivery in acute dialysis
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 304-312

C Ronco, A Brendolan, JF Winchester, E Golds, J Clemmer, HD Polaschegg, T Muller, G La Greca, Levin NW
First clinical experience with an adjuncive hemoperfusion device disigned specifically to remove b2- microglobulin in hemodialysis
Blood Purif, 19, 260-263

C Ronco, A Brendolan, JF Winchester, E Golds, J Clemmer, HD Polaschegg, TE Muller, V Davankov, M Tsyurupa, L Pavlova, M Pavlov, G La Greca, NW Levin
First clinical experience with an adjunctive hemoperfusion device designed specifically to remove ß2-Microglobulin in hemodialysis.
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 166-173, Karger, 2001

NW Levin, C Ronco
Haemodialysis renal replacement therapy-do we need more research?
Nephrol Dial Transplant, 16, 4, 698-700, 2001

C Ronco, R Bellomo, Z Ricci
Hemodynamic response to fluid withdrawal in overhydrated patients treated

with intermittent ultrafiltration and slow continuous ultrafiltration: role of blood volume monitoring
Cardiology, 96, 196-201

R Bellomo, I Baldwin, C Ronco
High-volume hemofiltration
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 375-382

O Vargas Hein, C von Heymann, M Lipps, S Ziemer, C Ronco, HH Neumayer, S Morgera, M Welte, WJ Kox, C Spies
Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy
Intensive Care Medicine, 27, 4, 673-679

JF Winchester, C Ronco, JA Brady, J Clemmer, TE Muller, V Davankov, M Tsyurupa, L Pavlova, M Pavliv, NW Levin
History of sorbents in uremia
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 131-139, Karger, 2001

C Ronco, Z Ricci, R Bellomo
Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokline story and the role of continuous veno-venous haemofiltration
Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 10, 755-761

GAKaysen, GM Chertow, R Adhikarla, B Young, C Ronco, NW Levin
Inflammation and dietary protein intake expert competing affects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients
Kidney International, 60, 333-340

R Bellomo, J Raman, C Ronco
Intensive care unit management of the critically ill patient with fluid overload after open heart surgery
Cardiology, 96, 169-176

S Uchino, R. Bellomo, C. Ronco
Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance
Intensive Care Medicine, 27, 6, 1037-1043

C Ronco, A Brendolan, M Dan, P Piccinni, R Bellomo
Machines for continuous renal replacement therapy
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 323-334

C Ronco, M Zanella, A Brendolan, M Milan, N Zamperetti, R Bellomo
Mangement of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survery in 345 centres

Autore Roberto Pioppo

Nephrol Dial Transplant, 230-237

C Ronco, S Bowry
Nanoscale modulation of the pore dimensions, size distribution and structure od a new polysulfone-based high-flux dialysis membrane
The International Journal of Artificial Organs, 24, 10, 726-735

J Vienken, C Ronco
New developments in hemodialyzers
Dialysis, dialyzers and sorbwnts. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 105-118, Karger, 2001

R Bellomo, C Ronco
Nomenclature for CRRT
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 2, 11-14

HK Tan, R Bellomo, DA M'Pis, C Ronco
Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis hemofiltration
Int J Art Organs, 24,4, 186-191

G La Greca, S Chiaramonte, A Brendolan, L Brigantini, R Dell'Aquila, M Milan, C Crepaldi, D Dissegna, MP Rodighiero, C Ronco
Practice pattern and treatment opinions for kidney patients in a single north italian Nephrology Center
Seminars in Nephrology, 21,4, 346-355

C Ronco, JF Winchester
Preface
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, VII, Karger, 2001

C Ronco, R Bellomo, G La Greca
Preface
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy, 2001

R Mehrotra, R Bellomo, C Ronco
Preface
Cardiology, 96, 121

R Bellomo, I Baldwin, C Ronco, T Golper
Preface
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 2001

NW Levin, C Ronco
Preface
Blood Purification, 19, 137-138

Autore Roberto Pioppo

JF Winchester, C Ronco, JA Brady, A Brendolan, V Davankov, M Tsyurupa, L Pavlova, M Pavlov, J Clemmer, HD Polaschegg, TE Muller, G La Greca, NW Levin
Rationale for combined hemoperfusion/hemodialysis in uremia
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 174-179, Karger, 2001

WR Clark, C Ronco
Reconciling differences in effective solute removal between intermittent and continuous therapies
Seminars in Dialysis, 14, 4, 289-293

HD Düngen, C von Heymann, C Ronco, WJ Kox, CD Spies
Renal replacement therapy: Physical properties of hollow fibers influence efficiency
Int J Art Organs, 24,6, 357-366

ML Wratten, A Brendolan, C Ronco, G La Greca, C Tetta
Should we target signal pathways instead of single mediators in the treatment of sepsis?
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 400-414

JF Winchester, C Ronco, JA Brady, E Golds, J Clemmer, LD Cowgill, TE Muller, NW Levin
Sorbent augmented dialysis: minor addition or mayor advance in therapy?
Blood Purif, 19, 255-259

JF Winchester, C Ronco, JA Brady, E Golds, J Clemmer, LD Cowgill, TE Muller, NW Levin
Sorbent augmented dialysis: minor addition or major advance in therapy?
Blood Purification, 19, 255-259

SK Bowry, C Ronco
Surface topography and surface elemental composition analysis of Helixone® , a new high-flux polysulfone dialysis membrane
The International Journal of Artificial Organs, 24, 11, 757-764

C Ronco, NW Levin, HD Polaschegg
Technical problems during hemodialysis
Dialysis Therapy, Ed. Nissen Fine, 156-165

R Bellomo, C Ronco
The renal effects on Noradrenaline and Dopamine
Blood Purification in Intensive Care
Contribution to Nephrology. Vol. 132. Proceedings of Second International Course on Critical Care Nephrolgy. 146-157, 2001

Autore Roberto Pioppo

N Zamperetti, C Ronco, S Marcante, P Piccinni, M Dan
The right to die without intensive care
Minerva Anestesiol., 67 (suppl. 1al n.4), 95-5

JF Winchester, JA Brady, C Ronco, E Yousha, A Smith, J Clemmer, TE Muller, G La Greca, NW Levin
The role of middle molecules in uremia – Preliminary report of an international survey of nephrologists and scientists.
Dialysis, dialyzers and sorbwnts. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 23-27, Karger, 2001

R Bellomo, I Baldwin, T Golper, C Ronco
Trouble-shooting durino CRRT
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 15, 69-76

C Ronco, A Brendolan, M Dan, P Piccinni, R Bellomo, ML Wratten, P Ingaggiato, C Tetta
Use of sorbents in acute renal failure and sepsis
Dialysis, dialyzers and sorbents. Where are we going?
Contribution to Nephrology. Vol. 133, 180-193, Karger, 2001

S Rahmati, F Ronco, M Spittle, AT Morris, C Schleper, L Rosales, A Kaufman, R Amerling, C Ronco, NW Levin
Validation of the blood temperature monitor for extracorporeal thermal energy balance during in vitro continuous hemodialysis
Blood Purification, 19, 245-250

R Bellomo, C Ronco
Vascular access for CRRT
Atlas of Hemofiltration – W.B. Saunders ed., 16, 77-82

RA Ward, JK Leypoldt, WR Clark, C Ronco, GJ Mishkin, EP Paganini
What clinically important advances in understanding and improving dialyzer function have occurred recently?
Seminars in Dialysis, 14, 3, 160-174

G. La Greca, C. Ronco, M. Feriani
PERITONEAL DIALYSIS INTERNATIONAL VOL 20, SUPPL.2, 2000
Proceedings of the Seventh International course on peritoneal dialysis
Multimed Inc. Ed., Toronto, 2000

N.W. Levin, C. Ronco
ADVANCES IN END-STAGE RENAL DISEASES 2001
Reprint of Blood Purification, vol.19, n.2, 2001
Karger AG, Basel, 2001

C. Ronco, R. Bellomo
BLOOD PURIFICATION IN INTENSIVE CARE
Contributions to Nephrology Karger, Basel, 2001

Autore Roberto Pioppo

C. Ronco, P.M. Ghezzi, N. Hoenich, P.G. Delfino
MEMBRANES AND FILTERS FOR HEMODIALYSIS
Database 2001 on CD ROM
Karger, Basel, 2001

C. Koch, W. Horl, R. Lindsay,C. Ronco, J.F. Winchester
REPLACEMENT OF RENAL FUNCTION BY DIALYSIS
Kluwer Academic Publishers Dordrechtr, The Netherlands, 2001

ULTRAFILTRATION IN CONGESTIVE HEART FAILURE
CARDIOLOGY - ISNN 0008-6312

C. Ronco, N.W. Levin
VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS
Contributions to Nephrology Karger, Basel, 2001

2002

L Cole, R Bellomo, G Hart, D Journois, P Davenport, P Tipping, C Ronco
A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis
Critical Care Medicine, 30, 1, 100-106

C Ronco, A Brendolan, G Lonnemann, R Bellomo, P Piccinni, A Digito, M Dan, M Irone, G La Greca, P Inguaggiato, U Maggiore, C De Nitti, ML Wratten, Z Ricci, C Tetta
A pilot study of coupled plasma filtration with adsorpion in septic shock
Crit Care Med, 30, 6, 1250-1255

C Ronco, R Bellomo
Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST)
The International Journal of Artificial Organs, 25, 8, 733-747

C Ronco, V Bordoni, NW Levin
Adsorbents: from basic structure to clinical application
Contribution to Nephrology, vol. 137, 158-164

N Zamperetti, C Ronco, R Bellomo
Bioethical issues in critical care nephrology
Nephron, 91-1

C Ronco, A Brendolan, M Milan, MP Rodighiero, M Zanella, G La Greca
Biofeedback-induced cardiovascular stability and its effect on efficiency
Cardionephrology, 7, Ed. Bios, 263-274

C Ronco, A Brendolan, C Crepaldi, M Rodighiero, M Scabardi
Blood and dialysate flow distributions in hollow-fiber hemodialyzers analyzed by computerized helical scanning technique
J Am Soc Nephrol, 13, S53-S61

Autore Roberto Pioppo

C Ronco, A Gloukhoff, R. Dell'Aquila, NW Levin
Catheter design for continuous flow peritoneal dialysis
Blood Purification, 20, 40-44

NW Levin, C Ronco
Chronic inflammation: an overview
Contribution to Nephrology, vol. 137, 364-370

C Ronco, PM Ghezzi, NA Hoenich, P Delfino
Computerized selection of membranes and hemodialyzers
Contribution to Nephrology, vol. 137, 146-157

C Ronco, R Bellomo, J Kellum
Continuous renal replacement therapy: opinions and evidence
Advances in Renal Replacement Therapy, 9,4, 229-244

H Morimatsu, S Uchino, R Bellomo, C Ronco
Continuous veno-venous hemodiafiltration or hemofiltration: impact on calcium, phosphate and magnesium concentrations
The International Journal of Artificial Organs, 25, 6, 512-519

R Bellomo, C Tetta, A Brendolan, C Ronco
Coupled plasma filtration adsorption
Blood Purification, 20, 289-292

S Uchino, R Bellomo, D Goldsmith, P Davenport, L Cole, I Baldwin, S Panagiotopoulos, P Tipping, C Ronco, P Everard
Cytokine removal with a large pore cellulose triacetate filter: an ex vivo study
The International Journal of Artificial Organs, 25, 1, 27-32

NW Levin, T Folden, C Ronco
Dry weight determination
Contribution to Nephrology, vol. 137, 272-278

C Ronco, R Bellomo, P Homel, A Brendolan, M Dan, P Piccinni, G La Greca
Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial
EDTA, ERCA Journal, 2, 7-12

C Ronco, NW Levin
End-stage renal disease: a slowly progressive systemic inflammatory response syndrome
Contribution to Nephrology, vol. 137, 379-385

C Tetta, R Bellomo, P Inguaggiato, ML Wratten, C Ronco
Endotoxin and cytokine removal in sepsis
Therapeutic Apheresis, 6, 2, 109-115

Autore Roberto Pioppo

C Ronco, A Brendolan, C Crepaldi, F Gastaldon, NW Levin
Flow distribution and cross foltration in hallow fiber hemodialyzers
Contribution to Nephrology, vol. 137, 120-128

C Ronco, SK Bowry, A Brendolan, C Crepaldi, G Soffiati, A Fortunato, V Bordoni, A Granziero, G Torsello, G La Greca
Hemodialyzer: from macro-design to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers
Kidney International, 61, 80, S126-S142

K Reiter, R Bellomo, C Ronco
High volume hemofiltration in sepsis
Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Ed. By J.L. Vincent

K Reiter, V D'Intini, V Bordoni, I Baldwin, R Bellomo, C Tetta, A Brendolan, C Ronco
High-Volume hemofiltration in sepsis. Theoretical basis and practical application
Nephron, 92, 251-258

C Ronco, Z Ricci, R Bellomo
Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality : Sepsis and cytokine story and the role for CVVH
EDTA, ERCA Journal, 2, 13-18

C Ronco, Z Ricci, V D'Intini
Importanza dell'incremento del volume di ultrafiltrazione in CRRT ed impatto fisiologico
Minerva Anestesiologica, 68,1,9, 69-74

K Reiter, V Bordoni, G Dall'Olio, MG Ricatti, M Soli, S Ruperti, G Soffiati, E Galloni, V D'Intini, R Bellomo, C Ronco
In vitro removal of therapeutic drugs with a novel adsorbent system
Blood Purification, 20, 380-388

C Ronco, NW Levin, M Milan
Information technology applied to hemodialysis
Contribution to Nephrology, vol. 137, 279-286

HH Handley, R Gorsuch, NW Levin, C Ronco
Intravenous catheter for intracorporeal plasma filtration
Blood Purification, 20, 61-69

C Ronco
Introduction: acute dialysis quality initiative
Advances in Renal Replacement Therapy, 9,4, 227-228

HKTan, R Bellomo, DAM'Pisi, C Ronco

Autore Roberto Pioppo

Ionized serum calcium levels durino acute renal failure: intermittent henodialysis vs. continuous hemodiafiltration
Renal Failure, 24, 1, 19-27

W R Clark, D Gao, C Ronco
Membranes for dialysis. Composition, structure and function
Contribution to Nephrology, vol. 137, 70-77

C Ronco, A Brendolan, C Crepaldi, V D'Intini, O Sergeyeva, NW Levin
Noninvasive transcutaneous access flow measurement bifore and after hemodialysis: impact of hematocrit and blood pressure
Blood Purification, 20, 376-379

C Ronco, NW Levin
Preface
Blood Purification, 20, 5

C Ronco, G La Greca
Preface
Contribution to Nephrology, vol. 137, XI-XII

K Reiter, R Bellomo, C Ronco, JA Kellum
Pro/con clinical debate: is high-volume hemofiltration beneficial in the treatment of septic shock?
Critical Care, 6, 1, 18-21

JF Winchester, C Ronco, J Salsberg, E Yousha, JA Brady, LD Cowgill, M Choquette, R Albright, J Clemmer, V Davankov, M Tsyurupa, L Pavlova, M Pavlov, G Cohen, W Hörl, F Gotcg, NW Levin
Sorbent augmented dialysis systems
Contribution to Nephrology, vol. 137, 170-180

E Wang, D Schneditz, C Ronco, NW Levin
Surveillance of fistula function by frequent recirculation measurements during high efficiency dialysis
ASAIO Journal, 48,4, 394-397

R Bellomo, JA Kellum, R Mehta, P Palevky, C Ronco
The acute dialysis initiative II: The Vicenza Conference
Advances in Renal Replacement Therapy, 9,4, 290-293

C Ronco, J Kellum, R Mehta
The acute dialysis quality initiative: the New York Conference
Advances in Renal Replacement Therapy, 9,4, 248-251

L Cole, R Bellomo, P Davenport, P Tipping, S Uchino, C Tetta, C Ronco
The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model

Autore Roberto Pioppo

Nephrol Dial Transplant, 17, 1950-1956

JA Kellum, RL Mehta, DC Angus, P Palevsky, C Ronco for the ADQI Workgroup
The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy
Kidney International, 62, 5, 1855-1863

JF Winchester, C Ronco, JA Brady, LD Cowgill, J Salsberg, E Yousha, M Choquette, R Albrigh, J Clemmer, V Davankov, M Tsyrupa, L Pavlova, M Pavlov, G Cohen, W Hörl, F Gotch, NW Levin
The next step from High-flux dialysis : application of sorbent technology
Blood Purification, 20, 81-86

C Ronco, G La Greca
The role of technology in hemodialysis
Contribution to Nephrology, vol. 137, 1-12

C Tetta, R Bellomo, M Formica, S Livigni, F Mariano, ML Wratten, G Carraio, C Ronco
Usa of adsorbents in ARF therapy
Contribution to Nephrology, vol. 137, 181-188

C. Ronco, L.W. Levin
ADVANCES IN END-STAGE RENAL DISEASES 2002
Reprint of Blood Purification, vol.20, n.1, 2002
Karger AG, Basel ,2002

2003

C Ronco, NW Levin: Preface. Blood Purification, 21, 1, 5, 2003

JA Kellum, R Bellomo, R Mehta, C Ronco: Blood Purification in non-renal critical illness. Blood Purification, 21, 1, 6-13, 2003

HH Handley, R Gorsuch, MW Levin, C Ronco: Slow continuous intracorporeal plasmapheresis for acute fluid overlosd. Blood Purification, 21, 1, 72-78, 2003

J Winchester, JA Kellum, C Ronco, JA Brady, PJ Quartararo, JA Salberg, NW Levin: Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response sindrome. Blood Purification, 21, 1, 79-84, 2003

F Zhu, S Sarkar, C Kaitwatcharachia, R Greenwood, C Ronco, NW Levin: Methods and reproducibility of measurement of resistivity in the calf using regional bioimpedance analysis. Blood Purification, 21, 1, 131-136, 2003

S. Poulin, A. Brendolan, C. Crepaldi, F. Gastaldon, C. Ronco: Blood volume monitorino durino acute renal replacement thrapy. The International Journal of Artificial Organs, 26, 1, 3-5, 2003

J. Rocktaschel, H. Morimatsu, S. Uchino, C. Ronco, R. Bellomo: Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base bilance. The International Journal of Artificial Organs, 26, 1, 19-25, 2003

F. Gastaldon, A. Brendolan, C. Crepaldi, P. Frisone, S. Zamboni, V. D'Intini, S. Poulin, R. Hector, A. Granziero, K. Martins, R. Gellert, P. Inguaggiato, C. Ronco: Effects of novel manufacturing technology on blood and dialysate flow distribution in a new low flux "a Polysulfone" hemodialyzer. The International Journal of Artificial Organs, 26, 2, 105-112, 2003

N. Zamperetti, R. Bellomo, C. Ronco: Defining death in non-heart organ donors. J. Med. Ethics, 29, 182-185, 2003

H. Morimatsu, S. Uchino, R. Bellomo, C. Ronco: Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonato control? The International Journal of Artificial Organs, 26, 4, 289-296, 2003

F. Zhu, N.A. Hoenich, G. Kaysen, C. Ronco, D. Schneditz, L. Murphy, S. Santacroce, A. Pangilinan, F. Gotch, N.W. Levin: Measurement of intraperitoneal volume by segmental bioimpedabce analysis during peritoneal dialysis. American Journal of kidney Duseases, 42, 1, 167-172, 2003

C. Ronco, C. Tetta, F. Mariano, M.L. Wratten, M. Bonello, V. Bordoni, X. Cardona, P. Inguaggiato, L. Pilotto, R. Bellomo: Interpreting the mechanisms of CRRT in sepsis: the peak concentration hypothesis. Artificial Organs, 27, 9, 790-799, 2003

F Galli, L Ghibelli, U Buoncristiani, V Bordoni, V D'Intini, S Benedetti , F Canestrari, C Ronco, A Floridi: Mononuclear leukocyte apoptosis in haemodialysis patients: the role of cell thiols and vitamin E. Nephrol Dial Transplant. Aug;18(8), 1592-1600, 2003.

S Uchino, L Cole, H Morimatsu, D Goldsmith, C Ronco, R Bellomo: Solute mass balance during isovolaemic high volume haemofiltration. Intensive Care Med. 2003 Jul 10.

R Amerling, IGlezerman, E Savransky, A Dubrow, C Ronco: Continuous flow peritoneal dialysis: principles and applications. Semin Dial. 16(4):335-40, 2003

F Zhu, NA Hoenich, G Kaysen, C Ronco, D Schneditz, L Murphy, S Santacroce, A Pangilinan, F Gotch, NW Levin: Measurement of intraperitoneal volume by segmental bioimpedance analysis during peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. Jul;42(1):167-72, 2003.

R Bellomo, C Tetta, C Ronco: Coupled plasma filtration adsorption. Intensive Care Med. Aug;29(8):1222-8. Epub 2003 Jun 26, 2003.

GJ Handelman , LM Rosales, D Barbato, J Luscher, R Adhikarla, RJ Nicolosi, FO Finkelstein, C Ronco, GA Kaysen, NA Hoenich, NW Levin: Breath ethane in

dialysis patients and control subjects.
Free Radic Biol Med. Jul 1;35(1):17-23, 2003.

C Ronco, C Crepaldi, A Brendolan, L Bragantini, V D'Intini, P Ingaggiato, M Bonello, B Krause, R Deppisch, H Goehl, A Scabardi: Evolution of syntetic membranes for blood purification: tha case of the Polyflux family. Nephrol Dial Transplant, 18, 7, 10-20, 2003.

C Ronco, A Brendolan, V D'Intini, ML Wratten, R Bellomo: Couplet plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. Blood Purification, 21, 409-416, 2003

RN Greenwood, C Ronco, F Gastaldon, A Brendolan, P Homel, L Usvyat, L Bruno, M Carter, NW Levin: Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries: its relationship to drug resistance. Kidney International Supp. 87, 78-86, 2003.

MA Ramati, S ramati, N Hoenich, C Ronco, GA Kaysen, R Levin, NW Levin: On-line clearance: a useful tool for monitorino the effectiveness of the reprocedure. ASAIO Journal, 49, 5, 543-546, 2003.

C Ronco, R Pohlmeier, C Tetta: Intermittent or continuous treatment of acute renal failure? Critical Care Med. 31, 9, 2417, 2003.

C Ronco, F Locatelli: Discussion of the presentation made at the congress. Nephrol Dial Transplantation, 18, 7, 55-62, 2003.

C Ronco: Replay. Blood Purification, 21, 4-5, 302, 2003

R Amerling, I Glezerman, E Savransky, A Dubrow, C Ronco: Continuous flow peritoneal dialysis: principles and applications. Contrib Nephrol, 140, 294-304, 2003.

R Dell'Aquila, MP Rodighiero, M Bonello, C Ronco: Automated peritoneal dialysis technology. Contrib Nephrol, 140, 278-293, 2003.

C Ronco, R Dell'Aquila, MP Rodighiero, M Bonello, P Ingaggiato: Integration of peritoneal dialysis and adequacy beyond Kt/V. Contrib Nephrol, 140, 209-217, 2003.

L Cole, R Bellomo, I Baldwin, M Hayhoe, C Ronco: The impact of laccate-buffered high-volume hemofiltration on acid-base bilance. Intensice Care Medicine, 29, 7, 1113-1120, 2003

N Zamperetti, P Piccinni, R Carraro, P Demo, S Marafon, C Ronco, M Dan: When the ICU patient refuses vital supports. Minerva Anestesiol. 69, 4, 184-189, 2003.

Autore Roberto Pioppo

C Ronco, R Bellomo, G Lonneman: Sepsis-theory and therapies. New England Journal of Medicine. 348, 16, 1600-1602, 2003

N Zamperetti, R Bellomo, C Ronco: Defining death in non-heart organ donors. J. Med. Ethics, 29, 182-185, 2003

C Tetta, R Bellomo, V D'Intini, C De Nitti, P Inguaggiato, A Brendolan, C Ronco: Do circulating cytokines really matter in sepsis? Kidney International Supp., 84, S69-S71, 2003.

C Tetta, R Bellomo, C Ronco: Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, sepsis: recent new trends. Artificial Organs, 27, 3, 202-213, 2003.

C Ronco, C Crepaldi, A Brendolan, V Bordoni, V D'Intini, R Bellomo: Performance of DIAPES filters in CRRT. Contribution to Nephrology, 138, 144-152, 2003.

A Brendolan, C Tetta, A Granziero, V D'Intini, V Bordoni, C Ronco: Flow dynamic characteristics of DIAPES hemodialyzers. Contribution to Nephrology, 138, 27-36, 2003.

C Ronco, R Bellomo: Prevention of acute renal failure in the critically ill. Nephron Clin Pract, 93, 1, C13-20, 2003.

F Zhu, NA Hoenich, G Kaysen, C Ronco, D Schneditz, L Murphy, S Santacroce, A Pangilinan, F Gotch, NW Levin: Measurement of intraperitoneal volume by segmental bioimpedabce analysis during peritoneal dialysis. American Journal of kidney Duseases, 42, 1, 167-172, 2003

Coagulation Disorders with plasma exchange.
Simon L. et al.,
Plasma Ther Transfus Technol 1982; 3: 147-152

Immunological effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide.

Dau P. et al.,
J Rheumatol. 1991; 18: 270-276

Reticuloendothelial system Fc receptor function and plasmapheresis in systemic lupus erythematosus.
Hamburger M. et al.,
Artif. Org. 1981; 5: 264-268

Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange

Autore Roberto Pioppo

Korach J.M. et al.,
Intensive Care med 1998; 24: 452-458

Hyperviscosity syndrome in paraproteinemeia managed by plasma exchange; monitored by serum tests.
Beck J.R. et al.,
Transfusion 1982; 22(1): 51-54

Comparison of plasma exchange with plasma infusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Rock A. et al.,
N. Engl. J. Med. 1991; 325: 393-397

Accelerated recovery from immune-mediated thrombocytopenia with plasmapheresis.
Porter CG et al.,
Am. J. Med. 1985; 79: 765-76

Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma.

Zucchelli et al.,

Kidney Internat. 1988; 33: 1175-1180
Treatment of renal failure associated with multiple myeloma.
Johnson W. et al.,
Arch. Intern. Med. 1990; 150: 863-869

Successful removal and prevention of resynthesis of anti-HLA antibody.
Taube D.H. et al.,
Transplant. 1984; 37: 254-255

Plasma exchange in severe gastro-intestinal and renal forms of Henoch Schönlein purpura and primary IgA nephropathy. Review of the literature and results of a french retrospective study.
Alcalay D. et al.,
Plasma Ther Transfus Technol 1987; 8: 147-160

Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis.
Gianviti A. et al.,
Arch Dis Child 1996; 75: 186-190

A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis.

Autore Roberto Pioppo

Lewis E. et al.,
N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1373-1379

Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
Dyck P.J. et al.,
N. Engl. J. Med. 1986; 314: 461-465

Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy.
Oksenhendler E. et al.,
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59(3): 243-247
Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammapathy of undetermined significance
Dyck P.J. et al.,
N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1482-1486

Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis.
Vamvakas E. et al.,
J Clin Apheresis 1995; 10(4):163-170

Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatments in Guillain-Barré syndrome.
Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group.
Lancet 1997; 349: 225-230
Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.
Gajdos P. et al.,
Ann Neurol 1997; 41(6): 789-796

Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome.
Guillevin L. et al.,

Arthritis and Rheum. 1992; 35: 208-214

Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis.
Guillevin L. et al.,

Arthritis and Rheum. 1995; 38:1638-1645

Autore Roberto Pioppo

Long term application of three types of sorbents for LDL apheresis.
Kukharchuk V. et al.,
Plasma Ther Transfus Technol 1988; 9: 45-47

Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia.
Tavoni A. et al.,
Clin Exp Rheumatol 1995; 13 Suppl 13(): 191-195

Hemapheresis in systemic lupus erythematosus.
Rifle G. et al.,
Clin. Exp. Rheumatol. 1990; 8 Supp(5): 51-55

Bennett WN, Aronoff GR, Morrison G, Golper TA, Pulliam J, Wolfion M, Singer I (1983) Drug prescribing in renai failure: dosing guidelines for adult. Am J Kidney Dii 3:155-193
La Greca G, Biasoli S, Bonn D, Brendolan A, Chiaramontc S, Fabrii A, Feriani M, Pisani E, Ronco C (1983) Drugi and dialyìii. mt J Artif Organi 6:139-156
Lee CC, Marbury TC (1984) Drug therapy in patient undergoing hemodialyiii: clinical pbarmacokinetic consideration. Clin Pharmacokinet 9:42-66
Fillaitre JP, Singiai E (1991) Pharmacokinetic of newer drugs in patient with renal impairment. 1. Clin Pharmacokinet 20:293 - 310
Singiai E, Fillaitre JP (I 991) Pharmacckinetic of newer drugs in patient with renal impairment. Il. Clin Pharmacokinet 20:389-410
Si Peter WL, Redic-Kiìì KA, Halitenson CE (1992) Clinical pharmacokinetic of antibiotic in patient with impaired renal function. Clin Pharmaeokinet 22:169-210
Schctz M, Lauwcri PM, Ferdinande F (1989) Extracorporeal treatment of acute renal failure in the intensive care unit: a critical view. Intensive Care Med 15:349-357
Reetze-Bonorden P, Bobler J, KeHer E (1993) Drug dosage in patient during continuous renal replacement therapy: pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 24:162-179
Cutier RE, Forìand SC (1989) Changing drug dosage in renal insufficiency. 2. Dialysis of drug. Dia] Traniplant 18:250-257
Rumpf KW, Rieger i, Aniorg R, Doht B, Scheler E (1977) Binding of antibiotic by dialysis membrane and in clinical relevance. Kidney mt 12:87
Kraft D, Lode H (197) Elimination of ampicillin and gentamicin by bemofii-tration. Klin Wochenichr 57:195 196
Kronfol NO, Lau Al], Barakat MM (1987) Aminoglycoside binding to poly-acrylonitrile hemofilter membrane during continuous hemofiltration. ASAIO Trani 33:300-303
Cigarran-Guidrii 5, Brier ME, Golper TA (1991) Tobramycin clearance during iimulated continuous arteriovenous hemodialysis Contrib Nephrol 93: 120-123
Vincent HH, Akcahuieyin E, Voi MC, Van Itterium FJ, Van Duy1 WA, Schalekamp MAD (1990) Determinant of blood flow and ultrafiltration in

continuous arteriovenus hemodiafiltration: theoretical predietioni and laboratory and clinical observations. Nephrol Diai Traniplant 5:1031 - 1037
Pallone TL, Peterien i (1988) Continunuous arteriovenous bemofiltration: An in vitro simulation and mathematical model. Kidney mt 33:685-698
Ronco C, Brendolan A, Bonn D, Bragantini L, Fabrii A, Feriani M, Chiaramonte La Greca G (1984) Permeability charateristics of polyiulfone membrane in CAVH. In: Sieberi l]G, Mann H (edi) Continuoui arteriovenoui hemofiltration (CAVl]). Karger, Baiel, pp 59-63
Golper TA (1991) Drug removal during continuous hemofiltration or dialysis. Contrib Nephrol 93:110-116
Sprenger KGB, Stephan H, Kratz W, Ruber K, Franz ME (1985) Optimizing of hemodiafiltration with modem membrane? Contrib Nephrol 46: 43-60
19. Sigler Ml], Teehan BP, Van Valckenburgh D (1987) Solute transport in continuous hemodialysis a new treatment for acute renal failure. Kidney mt 32:562-571
Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? J Am Soc Nephrol 12: S40-S43, 2001
Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Dialysing the patient with acute renal failure in the ICU: The emperor's clothes? Nephrol Dial Transplant 14: 2570-2573, 1999
Marshal MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. Kidney Int 60:777-785,

Macias WL, Alaka KJ, Murphy JH, et al: Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. JPEN
20:56-62, 1996
Monson P, Mehta R: Nutritional considerations in continuous renal replacement therapies. Semin Dialysis 9:152:160, 1996
Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al. Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. Intens Care Med 20:431-436, 1994.
Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute
and chronic renal failure. Am J Clin Nutr 52:596-601, 1990
McClave S, Snider HL, Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. Nutr Clin

Brandi LS, Bertolini R, Calafa M. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. Nutrition 13:349-358, 1997
Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. Kidney Int, 50:343-357, 1996
Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, et al: Amino acid loss and nitrogen balance
in critically ill children with acute renal failure: A prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. Crit Care Med, 28:1161-1165, 2000

Druml WL: Amino acid metabolism and amino acid supply in acute renal failure.
IN: Continuous Arteriovenous Hemofiltration (CAVH). Speberth HG, Mann H (Eds). Basel, Karger, Aachen, pp 213-239, 1985
Trapp VE, Kehr A, Striebel P, et al: Parenteral nutrition in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemofiltration. IN: Arteriovenous Hemofiltration. Kramer P (ed), Berlin, Springer-Verlag, pp 139-151, 1985
Davenport A, Roberts NB: Amino acid losses during continuous high-flux hemofiltration in the critically ill patient. Crit Care Med, 17:1010-1014, 1989
Davies SP, Reavely DA, Brown EA, et al: Amino acid clearance and daily losses in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodialysis. Crit Care Med, 19:1510-1515, 1991
Sigler MH, Samuel S, Teehan BP: Amino acid removal during continuous arteriovenous hemodialysis in acute renal failure patients receiving total parenteral nutrition [Abstract], Blood Purif, 6:357, 1988
Mokrzycki MH, Kaplan AA: Protein losses in continuous renal replacement therapies. J Am Soc Nephrol 7:2259-2263, 1996
Klein CJ, Moser-Veillon PB, Schweitzer A, et al: Magnesium, calcium, zinc and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy.

Suzuki T, Ikeda U, Fujukawa H, et al. Hypocalcemic heart failure; A reversible form of heart muscle disease. Clin Cardiol 20:227-228, 1997
Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington DC, 1997
Klein CJ, Reynolds HN, Moser-Veillon PB, et al. Mineral losses in effluent from continuous veno-venous hemodiafiltration detected by inductively coupled plasma mss spectrometry [Abstract]. Acute Renal Failure in the 21st Century. May
6-8, 1996. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
Shils ME. Experimental human magnesium depletion. Medicine 48:61-85, 1969.
Abbott LG, Rude RK: Clinical manifestations of magnesium deficiency. Miner Electrolyte Metab 19:314-322, 1993
Shils ME. Magnesium: IN Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed, Shils ME, Shike M, Olson J, et al. (eds). Williams & Wilkens, Baltimore, 1999, pp 169-

Hollifield JW: Magnesium depletion, diuretics, and arrhythmias. Am J Med 82(Suppl) 3A:30-37, 1987
Chadda KD, Lichstein E, Gupta P: Hypomagnesemia and refractory cardiac arrhythmia in a non-digitalized patient. Am J Cardiol 31:98-100, 1973
Levine SR, Crowley TJ, Hai HA: Hypomagnesemia and ventricular tachycardia. Chest 81:244-247, 1982
Mouser, JF: Renal disease, IN: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, JPEN, 26:S78-80, 2002

Druml W: Nutritional management of acute renal failure. IN Jacobson H, Striker
G, Skahr S (eds): The Principles and Practice of Nephrology. St. Louis: CV Mosby, pp 745-753, 1995
30. Kozar RA, McQuiggan MM, Moore FA: Nutritional support of trauma patients.

Considerations in the Intensive Care Unit, Dubuque: Kendall/Hunt, pp 239, 2002
31. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure, New York, National Kidney Foundation, pp 15-154, 2001

Winchester JF. Active methods for detoxification: oral sorbents, forced diuresis, hemoperfusion, and hemodialysis. In: Haddad LM, Winchester JF (eds). Clinical management of poisoning and drug overdosage. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, pp. 154-169

Rosenbaum JL, Winchester JF. Highly advanced therapeutic techniques. In: Hanson WJr (ed). Toxic emergencies. Churchill Livingstone, New York, 1984, pp. 285-308

Bozza-Marrubini M, Ghezzi-Laurenzi R, Uccelli P. Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. OEMF, Milano, 1987

Bismuth C. Epuration extra-corporelle des toxiques. Méthodes. Résultats. J Toxicol Med 1981; 1(1): 27-46

Stead AH, Moffat AC. A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentration in man. Hum Toxicol, 1983; 2: 437

Ambre J. Principles of pharmacology for the clinician. In: Haddad LM, Winchester JF (eds). Clinical management of poisoning and drug overdosage. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, pp. 18-41

Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. Kidney Int, 1988; 33: 735-754

Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier, New York, 1988, pp 66-72.

Wanke LA, Bennett WM. Enhancement of elimination: diuresis, peritoneal dialysis, hemodialysis and hemoperfusion. In: Bayer MJ, Rumack BH, Wanke LA (eds). Toxicologic Emergencies. Robert J Brady Co, Bowie, Maryland, 1984, pp 53-67.

Pond SM Renal principles: diuresis, dialysis, and hemoperfusion. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Kulberg AG (eds). Goldfrank's Toxicologic emergencies. Third ed. Appleton Century Crofts, Norwalk, Connecticut. 1986, pp. 102-115

Garnier R, Efthymiou ML, Baud F. Haemoperfusion for paraquat poisoning. Lancet, 1983; I: 277

Prescott LF, Balali-Mood M, Critcheley JA, et al. Diuresis or urinary alkalinization for salicylate poisoning? Br Med J, 1982; 285: 1383-1386

Gelfand MC, Winchester JF. Hemoperfusion in drug overdosage: a technique when conservative management is not sufficient. J Toxicol Clin Toxicol, 1980; 17: 583

Yatzidis H, Voudiclari S, Oreopoulos D, Tsaparas D, Triantaphyllidis D, Gavras C, Stavroulaki A. Treatment of severe barbiturate poisoning. Lancet, 1965; II: 216

Seyffart G. Poison Index. Dialysis and Haemoperfusion in poisoning. Fresenius foundation, Bad Homburg, West Germany, 1977 e suppl.

Lancet Haemoperfusion for acute intoxication with hypnotic drugs. Lancet, 1979; II: 1116

Chang TMS. Clinical experience with ACAC coated charcoal hemoperfusion in acute intoxication. J Toxicol Clin Toxicol, 1980; 17: 529

Raya RM. Resin hemoperfusion for drug intoxication. An update. Int J Artif Organs, 1986; 9 (5): 319-322

De Broc ME, Bismuth C, De Groot G, et al. Haemoperfusion: a useful therapy for several poisoned patients? Hum Toxicol, 1986; 5: 11-14

Trafford JAP, Jones RH, Evans R, Sharp P, Sharpstone P, Cook J. Haemoperfusion with R-XAD 4 Amberlite resin for treating acute poisoning. Br Med J, 1977; II: 1433

Trafford A, Hron C, Sharpstone P, O'Neal H, Evans R. Hemoperfusion in acute drug toxicity. J Toxicol Clin Toxicol, 1980; 17: 547

Okonek S, Weilemann CS et al. Successfull treatment of paraquat poisoning. J Toxicol Clin Toxicol, 1983; 19: 807-819

Okonek S, Baldamus CA, Hofmann A, Schuster CJ, Beckstein PB, Zoller B. Two survivors of severe paraquat intoxication by "continuous hemoperfusion". Klin Wochenschr, 1979; 57: 957-961

Winchester JF, Gelfand MC, Schreiner GE. Haemoperfusion for paraquat poisoning. Lancet, 1983; I: 277

O'Regan S, Robitaille PO, Mongeau JG, Yazbeck J, Boisvert F. Charcoal hemoperfusion for drug and poison intoxication in pediatric patients. Dialysys Transplant, 1985; 14 (11); 609-611

Farrell PC, Skalsky M. Hemoperfusion for removal of protein-bound, lipid soluble drugs. In: Sideman S, Chang TMS (eds). Hemoperfusion: kidney and liver support and detoxification. Wanhington DC, Hemisphere Publishing Corp, 1980; 191-205

Petit JM, Spiker DG, Ruwitch JF, Ziegler VE, Weiss AN, Biggs JT. Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. Clin Pharmacol Ther, 1977; 21: 47

Pedersen RS. Haemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning. Lancet, 1980; I: 154

Pentel PR, Bullock ML, De Vane CL. Haemoperfusion for imipramine overdose; elimination of active metabolites. J Toxicol Clin Toxicol, 1982; 19: 239

Papadopoulou ZL, Novello AC. The use of hemoperfusion in children. Past present and future. Pediatr Clin North Am, 1982; 29: 1039-1052

Vesconi S, Langer M, Iapichino G, Costantino D, Busi C, Fiume L. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit Care Med, 1985; 13 (5): 402-406

Davison AM, Mascie-Taylor BH, Robinson A, Barnard DL. The use of plasma-exchange, transfusion and haemodialysis in the management of sodium chlorate intoxication. Plama exchange-plasmapheresis-plasmaseparation. In: Sieberth HG (ed). Proceedings of the international symposium on plasma exchange. Stuttgart, Schattauer, 1980; 373-374

Okonek S. Adsorption kinetics of drugs and pesticides as a function of the adsorbent material. In: Sideman S, Chang TMS (eds). Hemoperfusion: kidney and liver support and detoxification. Wanhington DC, Hemisphere Publishing Corp, 1980; 219-229

Pinsky MR. Sepsis: a pro- and anti-inflammatory dysequilibrium syndrome. Contrib Nephrol 2001;**132**:355–366.

Abraham E, Matthay M, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, Glauser M, Parsons P, Fisher CJ, Repine JE. Concensus Conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. Crit Care Med 2000;**28**:232–235. Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR, Dhainaut J-F, Cavaillon J-M. NF-κB expression in mononu-clear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. Am J Respir Crit Care 2000;**162**:1877–1883.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, van Zanten AR, Huipen HJ, Groeneveld AB. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. J Crit Care 1993;**8**:161–169.

Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. Shock 1999;**12**:174–180.

De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continous renal replacement therapies? Intensive Care Med 1999;**25**:903–910.

Langsdorf LJ, Zydney AL. Effect of blood contact on the transport properties of hemodialysis membranes: a two-layer membrane model. Blood Purif 1994;**12**:292–307.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000;**355**:26–30.

Cole, L.; Bellomo, R.; Journois, D.; Davenport, P.; Tipping, P.; Ronco, C. A phase II randomised controlled trial of continous hemofiltration in sepsis. Intensive Care Med. 2002. .

Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med 2001;**27**:978–986.

Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. Intensive Care Med 1999;**25**:814–821.

Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 2000;**28**:3581–3587.

Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemo-dynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med 2000;**161**:1429–1436.

Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL. Continous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock. Crit Care Med 1999;**27**:1848–1855.

Yekeba EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, Saalmueller A, Elsner H-A, Engelhardt M, Gillesen A, Meins J, The M, Strate T, Busch C, Knoefel W, Bloechle C, Izbicki JR. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by

continous venovenous hemofiltration in experimentalo porcine pancreatitis. Crit Care Med 2001;**29**:1423–1430.

Brendolan A, Bellomo R, Tetta C, Piccinni P, Digito A, Wratten ML, Dan M, Irone M, La Greca G, Ingaggiato P, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption in the treatment of septic shock. Contrib Nephrol 2001;**132**:383–390.

Gibney, RTN.; Kimmel, PL.; Lazarus, M. ADQI, workgroup 1: Definitions and nomenclature.

Kellum, JA.; Ramakrishnan, N.; Angus, D. Appraising and using evidence in critical care. In: Grenvik A, Shoemaker PK, Ayers S, Holbrook PR, editor. In Textbook of Critical Care. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000. p. 2059–2069.

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001;**345**:568–573.

Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1998;**26**:1995–2000.

de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997;**25**:607–613.

van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Anti-inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. J Infect Dis 1997;**175**:118–122

Kellum JA, Dishart MK. Effects of hemofiltration on circulating IL-6 levels in septic rats. Crit Care Forum 2002;**6**:429–433.

Lonnemann G, Koch K, Shaldon S, Dinarello C. Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind, and clear human interleukin-1. J Lab Clin Med 1988;**112**:76–86.

Goldfarb S, Golper T. Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. J Am Soc Nephrol 1994;**5**:228–232.

Birk H-W, Kistner A, Wizemann V, Schutterle G. Protein adsorption by artificial membrane materials under filtration conditions. Artificial Organs 1995;**19**:411–415.

Saksena S, Zydney A. Effect of solution pH and ionic strength on the separation of albumin from immunoglobulins (IgG) by selective filtration. Biotechnol Bioeng 1994;**43**:960–968.

Saksena S, Zydney A. Influence of protein–protein interactions on bulk mass transport during ultrafiltration. J Membrane Sci 1997;**125**:93–108.

Robertson B, Zydney A. Protein adsorption in asymmetric ultrafiltration membranes with highly constricted pores. J Colloid Interface Sci 1990;**134**:563–575.

Mochizuki S, Zydney A. Effect of protein adsorption on the transport characteristics of asymmetric ultrafiltration membranes. Biotechnol Prog 1992;**8**:553–561.

Langsdorf L, Zydney A. Effect of blood contact on the transport properties of hemodialysis membranes: a two-layer membrane model. Blood Purif 1994;**12**:292–307.

Khulbe KC, Matsuura T. Study of fouling of ultrafiltration membrane by electron spin resonance. J Membrane Science 2000;**167**:263–273.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P, La Greca G. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. Lancet 2000;**356**:26–30.

Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee Pa, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course of and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 2000;**28**:3581–3587.

Asachenkov A, Marchuk G, Mohler R, Zuev S. Immunology and disease control: a systems approach. IEEE Trans Biomed Eng 1994;**41**:943–953.

Neugebauer E, Willy C, Sauerland S. Complexity and nonlinearity in shock research: reductionism or synthesis? Shock 2001;**16**:252–258.

Callard R, George A, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. Immunity 1999;**11**:507–513.

Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Pirenne B, Pelgrim JP, Dugernier T. Removal of mediators by hemofiltration in septic shock: where do we stand? Reanim Urgences 2000;**9**:289–297.

Autore Roberto Pioppo

Taconic.

Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. Crit Care Med 1993;**21**:914–924.

Lee PA, Weger G, Pryor RW, Matson JR. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. Crit Care Med 1998;**26**:730–737.

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. Intensive Care Med 2002;**28**:651–655.

Hoffmann J, Werdan K, Hartl W, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. Shock 1999;**12**:174–180.

Heering P, Morgera S, Schmitz F, Willers R, Schulteiss HP, Strauer BE, Grabensee B. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med 1997;**23**:288–296.

De Vriese A, Colardyn F, Philippe JJ, Vanholder RC, Desutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. J Am Soc Nephrol 1999;**10**:846–853.

Honore PM, Matson JR. Short-term high-volume hemofiltration in sepsis: perhaps the right way is to start with. Crit Care Med 2002;**30**:1673–1674.

Bellomo, R., and C. Ronco. 1998. The changing pattern of severe acute renal failure. *Nephrology* 2: 149-154 .

Silvester, W., R. Bellomo, and C. Ronco. 1998. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the critically ill. *In* C. Ronco and R. Bellomo, editors. Critical Care Nephrology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1225-1239.

van Bommel, E., N. D. Bouvy, K. L. So, R. Zietse, H. H. Vincent, H. A. Bruning, and W. Weimar. 1995. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am. J. Nephrol.* 15: 192-200

Bellomo, R., and C. Ronco. 1996. Acute renal failure in the intensive care unit: adequacy of dialysis and the case for continuous therapies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 426-428 .

Clark, W. R., B. A. Mueller, K. J. Alaka, and W. L. Macias. 1994. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1413-1420

Davenport, A., E. J. Will, and A. M. Davison. 1993. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal failure and fulminant hepatic failure. *Kidney Int.* 41: S245-S251 .

Sanchez-Izquierdo Riera, J. A., J. L. Perez Vela, M. J. Lozano Quintana, E. Alted Lopez, B. Ortuno de Solo, and A. Ambros Checa. 1997. Cytokine clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 483-488

van Bommel, E. F. H.. 1997. Should continuous renal replacement therapy be used for "non-renal" indications in critically ill patients with shock? *Resuscitation* 33: 257-270

Bellomo, R., P. Tipping, and N. Boyce. 1993. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit. Care Med.* 21: 522-526

Lee, P. A., J. R. Matson, R. W. Pryor, and L. B. Hinshaw. 1993. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit. Care Med.* 21: 914-924

Heering, P., S. Morgera, F. J. Schmitz, G. Schmitz, R. Willers, H. P. Schultheis, B. E. Strauer, and B. Grabensee. 1997. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 23: 288-296

Kellum, J. A., J. P. Johnson, D. Kramer, P. Palevsky, J. J. Brady, and M. R. Pinsky. 1998. Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 26: 1995-2000

Bellomo, R.. 1996. Choosing a therapeutic modality: hemofiltration vs. hemodialysis versus hemodiafiltration. *Semin. Dialysis* 9: 88-92 .

Grootendorst, A. F., E. F. H. van Bommel, B. van der Hoven, L. A. M. G. van Leengoed, and G. A. L. M. van Osta. 1992. High-volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *J. Crit. Care* 7: 67-75 .

Gandhi, C. R., L. A. Sproat, and V. M. Subbotin. 1996. Increased hepatic endothelin-1 levels and endothelin receptor density in cirrhotic rats. *Life Sci.* 58: 55-62

Gandhi, C. R., Y. Kang, A. De Wolf, J. Madariaga, S. Aggarwal, V. Scott, and J. Fung. 1996. Altered endothelin homeostasis in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl. Surg.* 2: 362-369 .

Matthews, J. N. S., D. G. Altman, M. J. Campbell, and P. Royston. 1990. Analysis of serial measurements in medical research. *B.M.J.* 300: 230-235

Bellomo, R.. 1995. Continuous hemofiltration as blood purification in sepsis. *New Horiz.* 3: 732-737

Gasche, Y., M. Pascual, P. M. Suter, H. Favre, J. C. Chevolet, and J. A. Schifferli. 1996. Complement depletion during hemofiltration with polyacrylonitrile membranes. *Nephrol. Dial. Transplant* 11: 117-119

Tonnessen, E., M. B. Hansen, K. Hohndorf, M. Diamants, K. Bendtzen, M. Wanscher, and P. Toft. 1993. Cytokines in plasma and ultrafiltrate during continuous arteriovenous hemofiltration. *Anaesth. Intensive Care* 21: 752-758

Stein, B., E. Pfenninger, A. Grunert, J. E. Schmitz, and M. Hudde. 1990. Influence of continuous hemofiltration on hemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 16: 494-499

Stein, B., E. Pfenninger, A. Grunert, J. E. Schmitz, A. Deller, and F. Kocher. 1991. The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med.* 17: 293-298

Mitaka, C., Y. Hirata, K. Makita, T. Nagura, Y. Tsunoda, and K. Amaha. 1993. Endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in septic shock. *Am. Heart J.* 126: 466-468

Levin, E. R.. 1995. Endothelins. *N. Engl. J. Med.* 333: 356-363

Sagiura, M., T. Inagami, and V. Kan. 1989. Endotoxin stimulates endothelin release *in vivo* and *in vitro* as determined by radioimmunoassay. *B.B.R.C.* 161: 1220-1227 .

Ruetten, H., C. Thiemermann, and J. R. Vane. 1996. Effect of the endothelin receptor antagonist, SB 209670, on circulatory failure and organ injury in endotoxic shock in the anaesthetized rat. *Br. J. Pharmacol.* 118: 198-204

Weitzberg, E., A. Hemsen, A. Rudehill, A. Modin, M. Wanecek, and J. M. Lundberg. 1996. Bosentan-improved cardiopulmonary vascular performance and increased plasma levels of endothelin-1 in porcine endotoxic shock. *Br. J. Pharmacol.* 118: 617-625

Bottoms, G., J. Fessler, E. Murphey, M. Johnson, H. Latshaw, B. Mueller, W. Clark, and W. Macias. 1996. Efficacy of convective removal of plasma

mediators of endotoxic shock by continuous veno-venous hemofiltration. *Shock* 5: 149-154

van Bommel, E. F. H., C. J. Hesse, N. H. P. M. Jutte, R. Zietse, H. A. Bruining, and W. Weimar. 1994. Cytokine kinetics (TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6) during continuous hemofiltration: a laboratory and clinical study. *Contrib. Nephrol.* 116: 62-75 .

Szabo, C., J. A. Mitchell, C. Thiemermann, and J. R. Vane. 1993. Nitric oxide-mediated hyporeactivity to noradrenaline precedes the induction of nitric oxide synthase in endotoxin shock. *Br. J. Pharmacol.* 108: 786-792

Paya, D., and J. C. Stoelet. 1995. Involvement of bradykinin and nitric oxide in the early hemodynamic effects of lipopolysaccharide in rats. *Shock* 3: 376-379

Schaefer, R. M., E. Fink, L. Shaefer, R. Barkhausen, P. Kulzer, and A. Heidland. 1993. Role of bradykinin in anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN 69 dialyzers. *Am. J. Nephrol.* 13: 473-477

Ronco, C., C. Tetta, A. Lupi, E. Galloni, M. C. Bettini, F. Marian, A. De Martino, G. Montrucchio, G. Camussi, and G. La Greca. 1995. Removal of platelet activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit. Care Med.* 23: 99-107

Kramer P, Wigger P, Rieger J. Arteriovenous haemofiltration; a new and simple method for treatment of over hydrated patients resistant to diuretics. Klin Wochenschr 1997 ; 55 : 1121-2.

Journois D, Safran D. L'hémofiltration continue : méthode d'épuration extrarénale en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 1991 ; 10 : 379-89.

Ronco C. Continuous arterio-venous hemofiltration: optimization of technical procedures and new directions. In: Horl WH, Schollmeyer P, eds. New perspectives in hemodialysis, peritoneal dialysis, arteriovenous hemofiltration and plasmapheresis. New York: Plenum Press; 1989. p. 167-72.

Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. Am J Nephrol 1992 ; 12 : 240-5.

Leypoldt JK, Frigon RP, Henderson LW. Dextran sieving coefficients of hemofiltration membranes. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1993 ; 29 : 678-83.

Ronco C, Lupi A, Brendolan A, Feriani M, La Greca G. Ultrafiltration and pressure profiles in continuous arteriovenous hemofiltration studied by computerized scintigraphic imaging. Contrib Nephrol 1991 ; 93 : 179-83.

Schiffl H, Lang SM, Konig A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. Lancet 1994 ; 334 : 570-2.

Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1338-42.

Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? Intensive Care Med 1995 ; 21 : 169-76.

Canaud B, Leblanc M, Delmas S, Leray-Moragues H. Épuration extra-rénale continue en réanimation. Accès vasculaires, sites et biomatériaux. Réanim Urgences 1998 ; 7 : 207-14.

Kelber J, Delmez JA, Windus DW. Factors affecting delivery of high-efficiency dialysis using temporary vascular access. Am J Kidney Dis 1993 ; 22 : 24-9.

Canaud B, Leray H, Beraud JJ, Mion C. Temporary vascular access: from peripheral to central, from temporary to permanent. Nephrologie 1994 ; 15 : 53-9.

Journois D, Chanu D, Pouard P, Mauriat P, Safran D. Assessment of standardized ultrafiltrate production rate using prostacyclin in continuous venovenous hemofiltration. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds. Hory B, Cachoux A, Toulemonde F. Continuous arteriovenous hemofiltration with low-molecular-weight heparin [letter]. Nephron 1985 ; 41 : 125.

Mehta R, McDonald B, Aguilar M, Ward D. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. Kidney Int 1990 ; 38 : 976-81.

Hory B, Saint-Hillier Y, Perol J. Prostacyclin as the sole antithrombotic agent for acute renal failure hemodialysis [letter]. Nephron 1983 ; 33 : 71.

Journois D, Safran D, Castelain M, Chanu D, Drevillon C, Barrier G. Comparaison des effets antithrombotiques de l'héparine, l'énoxaparine et de la prostacycline au cours de l'hémofiltration continue. Ann Fr Anesth Réanim 1990 ; 9 : 331-7.

Davenport A, Roberts B. Amino acid losses during continuous high flux hemofiltration in the critically ills patients. Crit Care Med 1989 ; 17 : 1010-4.

Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N. Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. Intensive Care Med 1991 ; 17 : 399-402.

Schetz M. Drug removal with continuous renal replacement therapies. In: Journois D, eds. Continuous hemofiltration in the intensive care unit. Amsterdam: OPA; 1997. p. 69-77.

Golper TA, Pulliam J, Bennett WM. Removal of therapeutic drugs by continuous arteriovenous hemofiltration. Arch Intern Med 1985 ; 145 : 1651-2.

van Ypersele de Strihou C. Potassium homeostasis in renal failure. Kidney Int 1997 ; 11 : 491-504.

Sanchez-Izquierdo Riera JA, Alted E, Lozano MJ, Perez JL, Ambros A, Caballero R Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. Surgery 1997 ; 122 : 902-8.

Gomez A, Wang R, Unruh H, Light RB, Bose D, Chau T, et al. Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. Anesthesiology 1990 ; 73 : 671-85.

Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhé P, et al. High volume zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology 1996 ; 84 : 965-76.

Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhé P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: Effects on hemostasis, cytokines and complement components. Anesthesiology 1994 ; 81 : 1181-9

Myschetzky A, Lassen NA. Forced diuresis in treatment of acute barbiturate poisoning. In: Matthew H (ed). Acute barbiturate poisoning. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971, pag 194