

DIX PIÈGES À ÉVITER EN HÉMOFILTRATION CONTINUE

Didier Journois

Université Paris-Descartes, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc 75908 Paris Cedex. E-mail: d.journois@invivo.edu

1. CROIRE QUE L'ON PEUT TOUJOURS RÉALISER LA DÉPLÉTION D'UN PATIENT ŒDÉMATEUX

La prise de poids est fréquente et rapide en réanimation en particulier au cours des états septiques. Elle correspond à l'accumulation d'eau en particulier au niveau du secteur extra-cellulaire. L'importance de cette prise de poids est liée à la morbi-mortalité de façon certaine et est régulièrement décrite sans pouvoir en éviter pour autant la survenue. Plus grave, de nombreux articles rapportant les résultats d'études dont la méthodologie ne le permet pas, rapportent ou laissent insidieusement penser que cette inflation est la cause de la morbi-mortalité observée [1, 2]. On comprend la tentation du réanimateur de mettre en œuvre les méthodes dont il dispose pour s'opposer à cette prise de poids que ce soit par la restriction hydrique, l'emploi de diurétiques ou par une hémofiltration à bilan négatif. En effet, l'hémofiltration permet, en ne réadministrant pas tout le volume qui a été ultra-filtré, de réaliser une déplétion qui peut être très importante. Elle n'est en pratique limitée que par la tolérance hémodynamique du patient. Quelle que soit son importance il faut noter que, contrairement à celle que l'on obtient avec des diurétiques, cette perte de poids ne génère pas de désordre de l'équilibre hydroélectrolytique car tous les composants de petit poids moléculaire du plasma y sont éliminés à peu près conjointement (à l'équilibre de Gibbs-Donnan près) [3]. En revanche l'enjeu pour le réanimateur est de parvenir à déshydrater sans induire de trouble de l'hémodynamique. En effet l'eau étant soustraite du plasma, le péril est que ce débit de déplétion soit plus important que le débit de retour d'eau de l'interstitium vers le plasma (le « refilling » en anglais). Si cette situation survient, le secteur plasmatique, réduisant alors son volume, réduit le retour veineux au cœur. Il en résulte une chute du débit circulatoire qui peut être particulièrement importante du fait de la puissance de la méthode d'ultrafiltration et de l'absence d'autre système de régulation que la surveillance humaine. On comprend que la déplétion hydrique instituée dans le but de limiter les altérations physiologiques vraisemblablement imputables à l'hyperhydratation puisse alors être à l'origine d'une autre authentique morbidité. Le rein en particulier, lors de la phase de récupération qui fait suite à une ischémie

tubulaire est connu pour être très sensible aux réductions, même faibles, de débit sanguin [4]. Ceci souligne l'importance du monitoring mis en œuvre. Bien que l'échocardiographie soit très performante pour ce type de diagnostic, elle ne peut être mise en œuvre de façon permanente et on lui préfère en pratique les mesures continues de la $S(c)vO_2$ ou du débit cardiaque continu par les diverses méthodes disponibles. Bien entendu, du fait de son caractère résistif, soumis au contrôle sympathique, le monitoring de la pression artérielle ne permet que la détection des situations hémodynamiques déjà précaires et n'est donc pas recommandable dans cet objectif. Le monitoring continu des variations d'hématocrite pourrait être fort utile en réanimation. Bien que le remplissage vasculaire et la transfusion soient susceptibles de le fausser, ce monitoring commun en hémodialyse chronique mais non disponible sur les moniteurs de réanimation, permet de tester les capacités de « refilling » d'un patient [5]. Son principe est de mettre en évidence une inégalité entre les entrées et les sorties liquidiennes du plasma par une variation de l'hématocrite. Il devient ainsi possible de réaliser une « titration » de la possibilité de soustraction hydrique d'un patient laquelle varie considérablement d'un patient à l'autre, d'un moment à l'autre pour une même pathologie sous-jacente.

La pratique d'un monitoring rapproché des possibilités de déshydratation par ultrafiltration d'un patient hyperhydraté montre une très grande variabilité. Elle est impossible les premiers jours de l'agression (sepsis, polytraumatisé), le devient progressivement avec le temps mais reste sujette à d'importantes et rapides variations qui dépendent du rythme de déplétion pratiquée dans les heures précédentes mais aussi d'autres facteurs physiologiques qui échappent actuellement à nos mesures.

2. PRESCRIRE SANS S'ASSURER QUE LA PRESCRIPTION PEUT ÊTRE RÉALISÉE

La clairance souhaitée, sur la base de considérations théoriques, ne peut être obtenue en pratique qu'à la condition que les débits nécessaires puissent être atteints et maintenus tout au long de la période d'épuration. Hélas, dans le domaine des techniques d'épuration extra-rénale (EER), peut être plus qu'ailleurs, nous avons appris qu'il en est souvent tout à fait autrement [6, 7]. En effet plusieurs études mettent en évidence qu'un objectif de clairance souhaité n'est en général pas obtenu [8, 9]. Même dans le cadre d'études cliniques, où tout devrait pourtant être plus proche de la théorie que de la vie réelle du fait des efforts déployés pour que les conditions requises par la méthode soient remplies, il a été observé à plusieurs reprises, un important écart entre la clairance prévue par le protocole et celles effectivement réalisées dans les groupes comparés empêchant les études de conclure à la supériorité de l'un des deux bras prévus puisqu'ils étaient moins différents qu'attendu ! [6, 7]. Ce phénomène tient à divers facteurs : des réglages de débit qui ne peuvent pas être maintenus longtemps mettant le moniteur en alarme, les débits sont alors progressivement adaptés à ce qui est possible, des thromboses inopinées du circuit, des arrêts consentis (déplacements au bloc opératoire, tomodynamométrie, etc...) [9]. En pratique mieux vaut probablement raisonner dans le sens opposé en déterminant quels réglages s'avèrent raisonnables (débit sanguin du cathéter, temps disponible pour l'épuration dans la journée, etc...). Une estimation de la clairance en découle. On l'applique avec surveillance si elle convient, on modifie les moyens dans le

cas contraire. Dans tous les cas un monitoring étroit des réelles performances du service en matière d'épuration est une bonne pratique de façon à guider les prescriptions. Pour ce faire diverses feuilles de surveillance ont été conçues (<http://db.tt/sjSJeoC>).

3. CROIRE QUE L'OBSTRUCTION DU CIRCUIT EST UNE THROMBOSE

Le sang en parcourant longitudinalement l'hémofiltre perd de son eau et se concentre. Cette hémococoncentration est maximale en fin de filtre, à quelques millimètres de là où le liquide de postdilution lui permettra de retrouver son hématocrite initial (à la « perte patient » près). Il faut ajouter que cette hémococoncentration n'affecte pas que les hématies mais également les plaquettes et les facteurs plasmatiques de la coagulation. Sans même invoquer le déclenchement de l'authentique mécanisme biologique de coagulation on comprend que les conditions sont réunies pour que le sang visqueux obstrue le filtre avant même que la coagulation ne vienne compléter ce phénomène.

Il existe donc deux composantes à la prévention de l'obstruction d'un filtre en hémofiltration : éviter l'hémococoncentration excessive et assurer une anticoagulation. Evidemment la situation est plus simple en hémodialyse car l'absence d'hémococoncentration (à part la faible UF qui complète le transport diffusif) fait que seule une bonne anticoagulation est nécessaire.

Cette dualité explique que l'on rencontre des patients présentant des complications hémorragiques avec surdosage d'héparine alors que leurs filtres continuent à « thromboser ». Evidemment le traitement consiste à restaurer au plus vite une coagulation acceptable tout en assurant de meilleures conditions d'hémofiltration.

$$FF = \frac{\text{Pré} + \text{Post} + \text{PP}}{\text{Qs} + \text{Pré}}$$

Equation de la fraction de filtration (FF) en fonction des débits de prédilution (Pré), postdilution (Post), de la perte patient (PP) et du débit sanguin (Qs). Attention à la cohérence des unités lors de l'application de cette formule.

- Les conditions rhéologiques peuvent être améliorées de diverses façons :
- En augmentant le débit sanguin : la fraction de filtration peut être réduite en augmentant, à débit d'ultrafiltrat constant, le débit sanguin. Mais pour ce faire le cathéter et le vaisseau dans lequel il est inséré doivent le permettre. On peut éventuellement changer le cathéter pour un autre de calibre supérieur ou même disposer deux cathéters. Un pour la prise « artérielle » de gros calibre et préférentiellement en territoire cave supérieur et l'autre « veineux » dont la position est moins importante.
 - En réduisant le débit d'ultrafiltrat : à débit sanguin constant l'effet est immédiat. La fraction de filtration chute. Cependant cette méthode a l'inconvénient de réduire la clairance au prorata de la baisse de l'ultrafiltration.
 - En assurant une prédilution : cette technique qui consiste à administrer une part du volume à restituer au patient avant le filtre a pour avantage de diluer le sang avant qu'il ne soit concentré et donc de réduire la fraction de filtration. Cependant cette méthode présente également l'inconvénient de réduire la clairance et remet en question le bien fondé d'un transport convectif.

$$Clairance = \frac{Q_s}{Q_s + \text{pré}} \cdot (\text{pré} + \text{post} + \text{pp})$$

Equation de la clairance en hémofiltration en fonction des débits de pré-dilution (Pré), postdilution (Post), de la perte patient (PP) et du débit sanguin (Qs). Attention à la cohérence des unités lors de l'application de cette formule.

4. RELANCER LE FONCTIONNEMENT DE LA MACHINE APRÈS UNE ALARME SANS EN CORRIGER LA CAUSE

Ré-appuyer sur le bouton quand « ça ne marche pas » est une pratique probablement assez fréquente dans la vie de tous les jours et pas seulement avec les machines d'hémofiltration. Sans philosopher davantage sur les relations entre les hommes et les machines on peut admettre que la communication est souvent limitée et qu'il en naît parfois de graves malentendus. C'est en particulier le cas du fameux « by-pass » ou « suspension d'alarme » des machines d'hémofiltration continue. En effet alors que l'on pourrait penser que le seul inconvénient de pressions répétées sur le bouton de suspension d'alarme est le temps perdu et l'agacement généré, la réalité est toute autre : ce temps concours à la perte du circuit, du sang qu'il contient, du temps de travail infirmier (pour remonter un nouveau circuit) et du temps de non-épuration du patient...

En effet ces levées multiples d'alarme produisent un débit sanguin moyen extrêmement faible (moyenne des mises en route à vitesse progressive et des arrêts) pendant lesquelles une ultrafiltration est réalisée [10]. Il en résulte une élévation de la fraction de filtration temporaire qui produit un accroissement de viscosité extrêmement important dans la partie terminale de l'hémofiltre et précipite ainsi la thrombose du circuit même en présence de fortes doses d'anticoagulant.

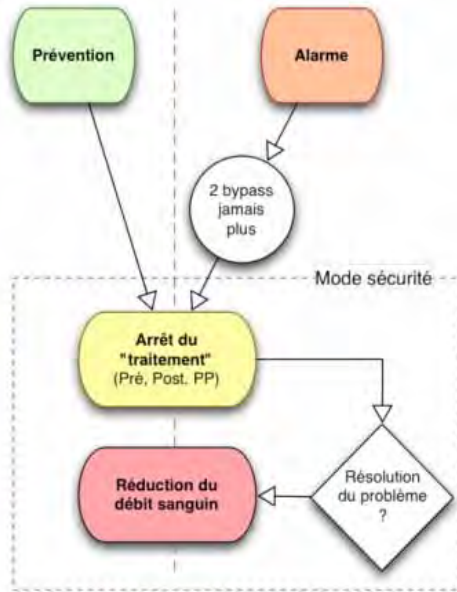


Figure 1 : Le « mode sécurité » est mis en œuvre à titre préventif (nursing) ou dès la survenue d'une alarme ayant requis deux suspensions d'alarmes (bypass).

On le conserve tant que la cause de l'alarme n'est pas clairement identifiée et que l'on est en mesure d'être correctif.

La suspension d'alarme n'est justifiée que si la cause de l'alarme est découverte et corrigée, dans le cas contraire il faut immédiatement passer la machine en « mode de sécurité ». Il s'agit d'une procédure, idéalement définie en groupe lors de formations du personnel, qui consiste à arrêter tout transport convectif (ultrafiltration à visée de clairance ou de perte de poids et en conséquence toute pré ou postdilution). On lui associe une réduction du débit sanguin si ce dernier est incriminé dans la genèse de l'alarme. Dans ce mode, certes peu utile pour l'épuration plasmatique du patient, la fraction de filtration est nulle, il n'y a pas d'hémoconcentration et le circuit peut retrouver sa perméabilité compromise. Ce mode donne donc à l'équipe le temps de comprendre la nature du problème qui est survenu et de lui apporter une solution (changement de cathéter, restitution à froid du circuit, révision des objectifs, etc...).

5. NE PAS MODIFIER LE TRAITEMENT LORS DES MANIPULATIONS DU PATIENT

Une mise en décubitus ventral, la manipulation d'un patient en monobloc ou une simple toilette sont de nature à modifier l'écoulement du sang dans le cathéter d'épuration extra-rénale et, à conditions d'ultrafiltrations constantes, de nature à accroître transitoirement la fraction de filtration et donc le risque d'obstruction du circuit.

Pour cette raison il est recommandable de systématiquement adopter le régime de sécurité exposé plus haut (arrêt de l'ultrafiltration + réduction du débit sanguin) pendant de telles manœuvres. Le risque étant de voir le circuit s'obturer dans les minutes qui suivent la manœuvre.

6. INVERSER LES VOIES DU CATHÉTER

Un grand classique du « dépannage » des circuits d'épuration extra-rénale, en cas de dysfonctionnement de cathéter, est « l'inversion des voies » : la ligne « artérielle » est connectée à l'extrémité « veineuse » du cathéter et la ligne « veineuse » est connectée à l'extrémité « artérielle » du cathéter. Bien qu'elle bénéficie d'une grande popularité, car elle fonctionne en apparence, cette pratique est à proscrire pour plusieurs raisons :

- En premier lieu un petit thrombus qui obstruait la voie artérielle en dépression va migrer dans la circulation réalisant une embolie pulmonaire. Certes mineure mais à éviter tout de même.
- L'inversion des voies fait que le sang est aspiré sous pression négative dans le cathéter par la voie veineuse dont la géométrie a été conçue (à l'aide de puissants ordinateurs et de logiciels spécialisés) pour assurer une rhéologie optimale sous pression positive. Même raisonnement pour la voie artérielle dont l'aspect multiperforé de façon étagée sur sa longueur et son pourtour profilé en entonnoir pour maintenir le flux du sang laminaire n'a plus beaucoup d'intérêt puisqu'une pompe d'énergie non limitée pousse alors aisément le fluide vers la sortie. On comprend donc que le rendement du cathéter est amoindri et que le débit devient inférieur à ce que le cathéter pourrait faire utiliser dans le bon sens.

- L'abouchement des deux voies à l'extrémité du cathéter est toujours décalé de façon à réduire la « recirculation » c'est-à-dire que du sang sortant du circuit d'épuration extra-rénale n'y retourne immédiatement. En effet cette recirculation réduit la clairance de la méthode. Un autre inconvénient, spécifique des techniques d'ultrafiltration, est que le sang hémococoncentré recirculant se trouve à nouveau hémococoncentré et ainsi de suite et donc de plus en plus enclin à l'hyperviscosité arrivée en fin de filtre... jusqu'à la thrombose. Cette aggravation progressive explique que l'auteur de l'inversion des voies ne fasse en général pas le lien entre la manœuvre initiale et l'accident thrombotique qui survient souvent quelques heures après, rationalisant même l'accident par le fait que le cathéter dysfonctionnait déjà depuis quelque temps...

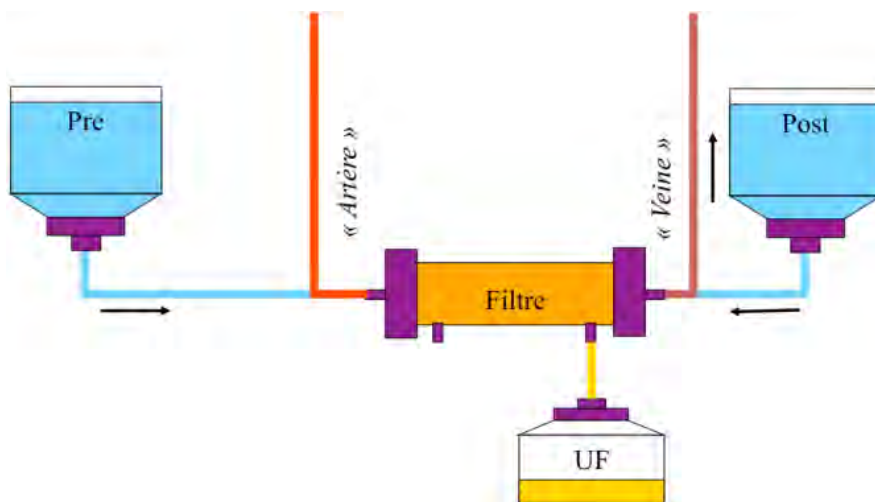
L'inversion des voies est donc à éviter. Trois situations peuvent toutefois tenir lieu d'exceptions :

- La plus fréquente : l'extrémité du cathéter est dans la veine cave supérieure. Le débit sanguin y est tel, par rapport à celui du cathéter, que la recirculation sera faible. La migration de caillot et la rhéologie non optimisée du cathéter utilisé à l'envers sont alors les deux seuls inconvénients persistants.
- Absence de « perte patient » ou la pratique de l'hémodialyse isolée : le risque d'hémococoncentration est absent.
- Le cathéter n'est pas dans le sens de circulation du sang dans le vaisseau ! Situation plutôt rare rencontrée lors de montages complexes de chirurgie vasculaire.

7. RÉALISER UN TROP IMPORTANT VOLUME DE PRÉDILUTION

La prédilution consiste à administrer une part ou, à l'extrême, tout le liquide de substitution de l'ultrafiltrat obtenu dans le circuit sanguin en amont de l'hémofiltre. Cette technique présente l'avantage de diluer le sang et donc de réduire l'hémococoncentration. En contrepartie, si le débit sanguin du circuit n'est pas modifié, la quantité de « sang » qui traverse le filtre est en fait moindre, puisqu'un liquide y a été adjoint, et la clairance se trouve réduite comme le suggère la formule 2 (supra).

Figure 2 :



La prédilution présente donc des avantages :

- Mêmes besoins antithrombotiques mais moins de pertes de circuits.
- Durabilité accrue du circuit.
- Moindre charge de travail infirmier car les filtres durent plus longtemps.
- Tolérance accrue aux erreurs de prescription qui pourraient accroître la fraction de filtration.

Mais elle présente également des inconvénients :

- Consommation accrue de liquides de substitution.
- Coût global accru de la technique à cause du surcroît de liquides consommés bien que les filtres durent davantage.
- Réduction de la clairance produigée au patient (formule 2 supra).

La prédilution est quasi obligatoire si l'on veut réaliser une hémofiltration à haut volume. Elle est déconseillée si l'on veut réaliser une hémofiltration à haute clairance. Néanmoins, éviter la prédilution, demande de bien comprendre le fonctionnement du circuit et de savoir l'adapter aux circonstances qui évoluent. C'est donc une bonne solution pour ceux qui s'initient aux méthodes d'hémofiltration, aux utilisateurs occasionnels ou en cas de problème ponctuel d'écoulement dans un circuit. Elle est dans la mesure du possible à éviter le reste du temps et devrait de toutes les façons être plafonnée à environ 1000 ml.h⁻¹ car au-delà son bénéfice est faible, la clairance réduit vite et le coût augmente. Les « recettes » du type « 1/3 prédilution + 2/3 postdilution » sont efficaces en première approximation.

8. DÉSÉQUILIBRER ULTRAFILTRATION ET DIALYSE EN CVVHDF

L'hémodiafiltration est un perfectionnement de l'hémofiltration destiné à accroître les performances épuratives du débit convectif modéré et isolé. Cette technique permet ainsi d'assurer une très bonne épuration alors que le débit sanguin ne peut pas être maintenu à des valeurs élevées (cathéter limitant, pédiatrie, etc...). Le principe d'associer diffusion et convection est donc intéressant à condition qu'aucune des deux méthodes n'altère les performances de l'autre. On démontre par le calcul que la synergie des deux principes est maximale quand les débits sont égaux. Cette propriété a été confirmée par une étude clinique monocentrique extrêmement minutieuse qui observe l'intérêt qu'il y a à ne pas s'éloigner des débits identiques. La clairance ne s'accroissant alors que très lentement alors que le coût global et le travail infirmier augmentent [11]. On réglera donc le moniteur d'hémodiafiltration avec 2000 ml de convection (restitution en postdilution) et 2000 ml de dialysat, ou 2500 et 2500, 3000 et 3000, etc.

9. OUBLIER DE COMPENSER LES PERTES EN POTASSIUM, MAGNÉSIUM ET PHOSPHATE

L'hémofiltration continue provoque chaque jour la perte de dizaine de litres de plasma (à l'exception des substances de poids moléculaire élevé). Toutes les substances dont l'élimination n'est pas souhaitable doivent être restituées au patient dans le liquide de substitution dont le débit est réglé de façon très précise par la machine d'épuration extra-rénale. Il est surprenant de constater qu'alors que la perte de potassium ou de phosphate correspond à une règle, et non pas à un accident, les hypokaliémies et les hypophosphatémies sous EER surviennent encore fréquemment. On peut même se demander si l'incidence de survenue

de ces événements n'est pas un bon marqueur de la qualité de la pratique des épurations extra-rénales, une marque de la compréhension, par l'ensemble de l'équipe, des techniques mises en œuvre. En effet les écarts observés entre la théorie et la pratique correspondent à des oublis de compensation ou à des compensations devenues inadaptées alors que le débit d'épuration a changé ce qui dénote d'une absence de protocole de prescription ou de leur non-application. De grandes études n'échappent pas à cette limite de la réalité quotidienne en EER et affichent des incidences d'hypokaliémie et d'hypophosphatémie étonnantes au cours d'une démarche d'investigation [6, 7]. Les pièges les plus fréquents, favorisant leur survenue sont :

- La nature du liquide de substitution : certains d'entre eux contiennent déjà du potassium. Il convient donc de le savoir et d'adapter ses prescriptions de compensation en regard. La cohabitation de plusieurs types de poches au sein d'un même service est nécessairement une source de confusion. Si tel est le cas il faut alors favoriser une poche sans besoin de compensation ($K^+ = 4 \text{ mmol.l}^{-1}$) et une poche, d'usage très restreint, pour le traitement des hyperkaliémies sévères ($K^+ = 2 \text{ à } 3 \text{ mmol.l}^{-1}$). Hélas les choix disponibles sur le marché sont assez limités et une poche adéquate pour un critère ne l'est pas forcément pour un autre. Dans tous les cas les règles de prescriptions doivent être claires et diffusées au sein du service.
- La survenue d'une dyskaliémie ou d'une dysphosphatémie : la puissance des techniques d'EER à l'égard des concentrations d'électrolytes est souvent sous-estimée. A titre d'exemple une CVVH à $35 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ chez un adulte de 80 kg conduit à la perte quotidienne d'environ 270 mmol de potassium ce qui correspond aux apports de 21 g de KCl ! Il en résulte qu'une légère erreur de prescription se traduit par une dérive importante que seules des modifications de prescription importantes pourront corriger.
- La méthode de compensation : il est beaucoup plus prudent de compenser les pertes par majoration des apports dans le liquide de restitution plutôt qu'à part. En effet en cas d'irrégularité et, au maximum, d'arrêt de l'EER l'adaptation automatisée de la compensation rend la prévention d'une anomalie du bilan net beaucoup plus aisée.

10. RÉDUIRE LA DOSE DE CITRATE EN CAS D'HYPOCALCÉMIE IONISÉE SYSTÉMIQUE

Lors de l'utilisation des techniques antithrombotiques au citrate ce dernier est destiné à obtenir une parfaite anticoagulation au sein du circuit extracorporel en réduisant la calcémie ionisée de façon transitoire aux alentours de $0,30 \text{ à } 0,35 \text{ mmol.l}^{-1}$ dans le circuit. En revanche la calcémie ionisée du patient (systémique) doit rester parfaitement normale (de l'ordre de $1,10 \text{ à } 1,30 \text{ mmol.l}^{-1}$). Si la calcémie ionisée systémique est basse on pourrait penser pouvoir corriger cette hypocalcémie de deux façons différentes : en réduisant la quantité de citrate administrée à l'entrée du circuit ou en augmentant les apports calciques destinés à la circulation systémique, à la sortie du circuit d'EER.

En fait seule cette dernière façon de procéder est efficace. En effet la réduction de la dose de citrate administrée en amont du circuit favoriserait la thrombose dans le circuit et ne parviendrait à restaurer une calcémie ionisée systémique qu'à l'issue d'un très important délai du fait de l'effet de levier de corrections apportées dans un petit circuit en communication avec un plus vaste.

Les protocoles qui proposent des $[Ca^{++}]$ circuits supérieurs à 0,40 mmol y associent une importante prédilution évitant la thrombose mais pas la consommation de facteurs de la coagulation.

LES RÈGLES À RETENIR SONT DONC :

- Calcémie ionisée systémique basse ($< 1,10 \text{ mmol.l}^{-1}$): majoration des apports calciques en sortie de circuit.
- Calcémie ionisée systémique élevée ($> 1,30 \text{ mmol.l}^{-1}$): réduction des apports calciques en sortie de circuit.
- Calcémie ionisée circuit basse ($< 0,32 \text{ mmol.l}^{-1}$): réduction du débit de citrate en amont du circuit.
- Calcémie ionisée circuit élevée ($> 0,35 \text{ mmol.l}^{-1}$): augmentation du débit de citrate en amont du circuit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent J-L, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)*. [Multicenter Study]. 2008;12(3):R74
- [2] Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. [Editorial]. 2008;12(4):169
- [3] Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Ronco C, Bellomo R. Solute mass balance during isovolaemic high volume haemofiltration. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1541-6
- [4] Conger JD, Robinette JB, Kelleher SP. Nephron heterogeneity in ischemic acute renal failure. *Kidney international*. 1984 Oct;26(4):422-9
- [5] Booth J, Pinney J, Davenport A. Do changes in relative blood volume monitoring correlate to hemodialysis-associated hypotension? *Nephron Clinical Practice*. 2011;117(3):c179-83
- [6] Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*. [Randomized Controlled Trial]. 2009 Oct 22;361(17):1627-38
- [7] Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England Journal of Medicine*. [Randomized Controlled Trial]. 2008 Jul 03;359(1):7-20
- [8] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Medicine*. 2003 May;29(4):575-8
- [9] Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)*. 2009;13(2):R57
- [10] Baldwin I, Bellomo R, Koch B. A technique for the monitoring of blood flow during continuous haemofiltration. *Intensive Care Medicine*. 2002 Sep;28(9):1361-4
- [11] Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999 Sep;34(3):486-92

