



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI INGEGNERIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

METODI PER LA PREDIZIONE DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN PAZIENTI CRITICI

URINFO2000 UN NUOVO DISPOSITIVO ELETTRONICO PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA DIURESIS

Relatore : Ch.mo Prof. Alfredo Ruggeri
Correlatori : Ch.mo Prof. Dott. Claudio Ronco
Dott. Ing. Francesco Garzotto

Laureanda: Chiara Trentin

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Sommario

In questo lavoro di tesi si espongono le fasi di sviluppo di un protocollo per l'introduzione di un nuovo dispositivo biomedicale nell'ambito della nefrologia in terapia intensiva. Si tratta, inoltre, lo studio e l'applicazione di metodi per l'analisi dei dati che la strumentazione fornisce.

Lo studio che si espone è ancora in fase sperimentale, ogni passo, che ha portato al risultato finale, è stato percepito e applicato per la prima volta. Si è trattato, quindi, di porre le basi per ulteriori sperimentazioni successive o per l'introduzione e l'utilizzo nella pratica clinica del dispositivo.

Nell'elaborato si inizia fornendo una descrizione della patofisiologia dell'apparato urinario per poi andare a descrivere nel dettaglio cosa sia l'insufficienza renale acuta, come sia stata classificata e quali criteri siano lo standard clinico per identificarla e stadialarla. Sono stati presentati lo strumento URINFO2000, il sistema di raccolta dati Logger-controller e il protocollo per l'inserimento dello strumento nel reparto di terapia intensiva e per l'arruolamento dei pazienti. Si analizzano i dati estratti dal macchinario, tramite tecniche di analisi ed elaborazione dei segnali, e infine si discutono i risultati ottenuti alla luce delle problematiche riscontrate lungo il lavoro di tesi.

Indice

Capitolo 1: Introduzione	6
Obiettivi.....	8
Capitolo 2: Fisiologia dell'apparato urinario.....	9
Filtrazione.....	11
Riassorbimento	12
Ansa di Henle	13
Calcolo del filtrato glomerulare.....	14
Secrezione.....	14
Composizione	15
Diuresi e alterazioni della diuresi	15
Fattori che influenzano la produzione di urina	16
Capitolo 3: Proposta di standard uniformi per la definizione e la classificazione di AKI.....	16
Definizione e criteri diagnostici di AKI	18
Criteri diagnostici	18
Criteri di classificazione per danno renale acuto	20
Staging / classificazione	21
Cause di insufficienza renale acuta	28
Oliguria come biomarker per AKI (Insufficienza renale acuta).....	29
Capitolo 4: Lo strumento URINFO2000®.....	32
Descrizione	32
Componenti e Caratteristiche tecniche	33
L'unità elettronica	33
L'unità di misurazione.....	34
Logger-controller.....	35
Sul computer.....	36
Finestra Connect.....	36
Finestra Date/Time	37
Finestra Upload	38
Finestra Export	39
Perche monitorare la produzione di urina?.....	40

Capitolo 5: Lo studio e la selezione dei pazienti.....	46
Protocollo	47
Problematiche	48
Capitolo 6: Analisi dei dati.....	50
Prima visualizzazione	50
Funzione di correlazione ed autocorrelazione	56
Autocorrelazione in Matlab.....	58
Stima parametrica	58
Stimatore ai minimi quadrati (Least Square o Weighted Least Square)	59
Il metodo di Gauss-Newton.....	62
Risultati dell'identificazione numerica.....	62
Analisi dei residui.....	63
Precisione delle stime	63
Stima parametrica in Matlab.....	64
Sensibilità e specificità.....	65
Sensibilità e specificità, soglia di cut-off.....	68
Capitolo 7: Risultati.....	73
Appendice A:	
Valutazione della funzionalità renale	89
Appendice B:	
La norma Euclidea	91

Capitolo 1

Introduzione

Negli ultimi decenni l'aspetto delle aziende ospedaliere ha subito un notevole cambiamento; con lo sviluppo della meccanica, dell'elettronica e dell'informatica, le conoscenze tecniche acquisite sono state applicate gradualmente all'ambito sanitario, apportando notevoli vantaggi alla pratica clinica sia per gli staff medici che infermieristici. Pensare di poter monitorare costantemente i segnali fisiologici, di poterne tenere traccia e di poter generare degli allarmi per condizioni critiche, fornisce uno strumento potentissimo per la diagnosi e la prognosi di patologie, ma anche per la prevenzione e l'intervento tempestivo dei medici o infermieri nel caso di situazioni pericolose a carico dei pazienti (per esempio: disfunzioni cardiache, cambiamenti di pressione, o molto altro..), specialmente in ambienti, come la terapia intensiva, dove le variabili fisiologiche da controllare, per il mantenimento di un buono stato di equilibrio del paziente, sono molte e spesso sono correlate tra loro.

L'ambito della strumentazione biomedica si occupa della progettazione, sviluppo, realizzazione e test di dispositivi [meccanici](#) e/o [elettronici](#) da applicare in ambito clinico, o altrimenti come ausilio all'attività di ricerca nelle scienze biologiche e fisiologiche. La strumentazione biomedica può essere suddivisa in vari settori a seconda della modalità di classificazione scelta, ossia in base allo scopo clinico, al campo di applicazione, alla zona dell'organismo interessata, al tipo di analisi effettuata o alla fonte di energia utilizzata.

Una volta realizzato un dispositivo biomedico e definitone il campo di applicazione, nonché la funzione intrinseca; la sua effettiva funzionalità e utilità vanno testate in ambito clinico attraverso uno studio su pazienti ospedalizzati e una analisi dei dati biologici ricavati a seguito dell'utilizzo dello strumento.

L'argomento affrontato in questa tesi si colloca in questo campo con particolare riferimento all'insufficienze renale acuta o "Acute Kidney Injury" (AKI) trattata nei reparti di terapia intensiva o ICU ("Intensive Care Unit") e all'inserimento, nella pratica clinica, di un nuovo strumento l'URINFO2000® (FlowSense Medical Ltd.), per il monitoraggio continuo della diuresi. Il sistema URINFO2000 fornisce la capacità di monitorare in real-time la produzione di urina, in modo continuo e accurato; ed è, inoltre, completamente automatizzato per ridurre il carico di lavoro del personale medico.

I vari passi per il test e l'introduzione della nuova strumentazione sono andati definendosi volta per volta in questo studio, attraverso una collaborazione trasversale tra i reparti di nefrologia e dei terapia intensiva (ICU).



Figura 1: Il dispositivo URINFO2000

Obiettivi

Gli obiettivi di questo lavoro di tesi rientrano nella introduzione di un protocollo di utilizzo dello strumento URINFO2000, per il monitoraggio continuo della produzione di urina, nei reparti di terapia intensiva, dove al paziente sia già stato inserito un catetere vescicale; e la possibile validazione di un criterio di predizione per insufficienza renale acuta (AKI o IRA), sulla base della produzione di urina misurata in maniera continua o con intervalli temporali inferiori alle 3/6 ore, che è il corrente standard utilizzato per il monitoraggio della diuresi prodotta nei reparti ospedalieri. L'obiettivo è di insegnare un metodo efficace e veloce per il migliore utilizzo delle potenzialità dello strumento e di ricavare uno schema ricorrente o 'pattern' nella variazione della produzione di urina e nella variazione del suo volume, che possa essere significativo e che possa predire la manifestazione di una disfunzione renale, per abilitare, da parte dei clinici, un approccio terapeutico tempestivo ed efficace.

Capitolo 2

Fisiologia dell'apparato urinario

Nei reni, un liquido che somiglia al plasma filtra attraverso i capillari glomerulari e passa nei tubuli renali (filtrazione glomerulare). Questo filtrato glomerulare, mentre scorre lungo i tubuli, viene ridotto di volume ed alterato nella composizione ad opera di processi di riassorbimento tubulare (rimozione di acqua e di soluti dal liquido tubulare) e di secrezione tubulare, formandosi così l'urina. Un confronto tra la composizione del plasma e quella di un campione di urina illustra come i prodotti di rifiuto siano eliminati, mentre l'acqua e importanti elettroliti e metaboliti sono conservati. L'apparato urinario ha, dunque, le seguenti funzioni principali; primariamente di mantenere il più inalterato possibile l'ambiente interno (omeostasi), regolando la composizione e il volume dei fluidi e allontanando le scorie (urea, azoto, creatina, creatinina ecc..) e secondariamente espletare anche la funzione di ghiandola endocrina. Il rene è posto in una loggia nella regione lombare. E' altamente vascolarizzato dall'arteria renale, che è un ramo dell'aorta addominale, la quale è breve e offre dunque una resistenza bassa al flusso sanguineo; ha, inoltre, una portata molto elevata, circa un quarto della portata circolatoria, questo significa che in un minuto circa viene attraversata da un litro di sangue. In un ora passano dai reni più di sessanta litri di sangue e in un giorno più di 1500 litri; l'urina giornaliera prodotta invece si aggira su quantità di 1-1,5 litri. Questo significa che il rene, tramite i meccanismi di filtrazione e di riassorbimento, fa in modo che il 99% del filtrato venga riassorbito per mantenere l'omeostasi e i prodotti di scarto vengano eliminati sotto forma di urina.

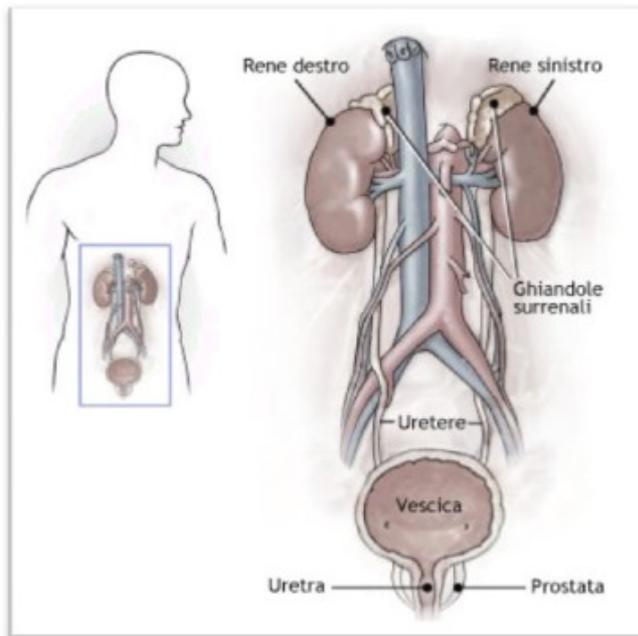


Figura 2: Fisiologia dell'apparato urinario

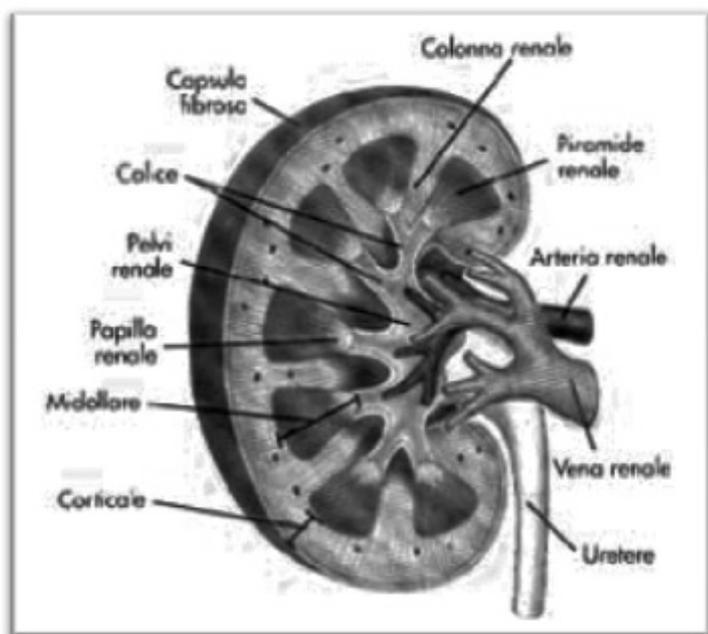


Figura 3: Fisiologia del rene

L'unità funzionale del rene è il nefrone, che a sua volta è costituito da:

- Corpuscolo:
 - Glomerulo
 - Capsula di Bowman
- Tubulo
 - Tubulo contorto prossimale
 - Ansa di Henle
 - Tubulo contorto distale

Il prodotto finale della funzione omeostatica del rene, abbiamo detto è l'urina che è formata da una serie di fasi: la filtrazione, il riassorbimento e la secrezione.

Filtrazione

La filtrazione avviene a livello glomerulare. La pressione necessaria a questa funzione è impressa al sangue dal cuore. L'arteriola afferente si sfiocca in capillari glomerulari, che sono capillari particolari per il fatto che sono fenestrati, lasciano passare acqua e sali ma non proteine e cellule. Il filtrato glomerulare dunque è plasma senza proteine, che rimangono nei capillari e trattengono acqua creando una pressione osmotica nel capillare. Il rene cerca di mantenere costante la filtrazione glomerulare, utilizzando un sistema di resistenze in serie o sfinteri. Uno sfintere a monte dell'arteriola afferente e uno a valle dell'arteriola afferente agiscono da regolatori delle resistenze locali facendo in modo di mantenere costante la pressione idrostatica. Quando aumenta la pressione sanguigna in aorta si contrae lo sfintere dell'arteriola afferente, quando, invece, diminuisce la pressione sanguigna in arteria renale allora si contrae lo sfintere dell'arteriola efferente. Nel glomerulo passa sempre la stessa quantità di sangue e di plasma, anche se la resistenza raddoppia, a causa della autoregolazione del calibro vasale, ossia la pressione arteriale può variare ma la portata sanguigna rimane costante. I vasi si dilatano quando la pressione

arteriale sale; mentre si contraggono quando la pressione cala. Con questo meccanismo, le resistenze totali variano per controbilanciare le variazioni di pressione.

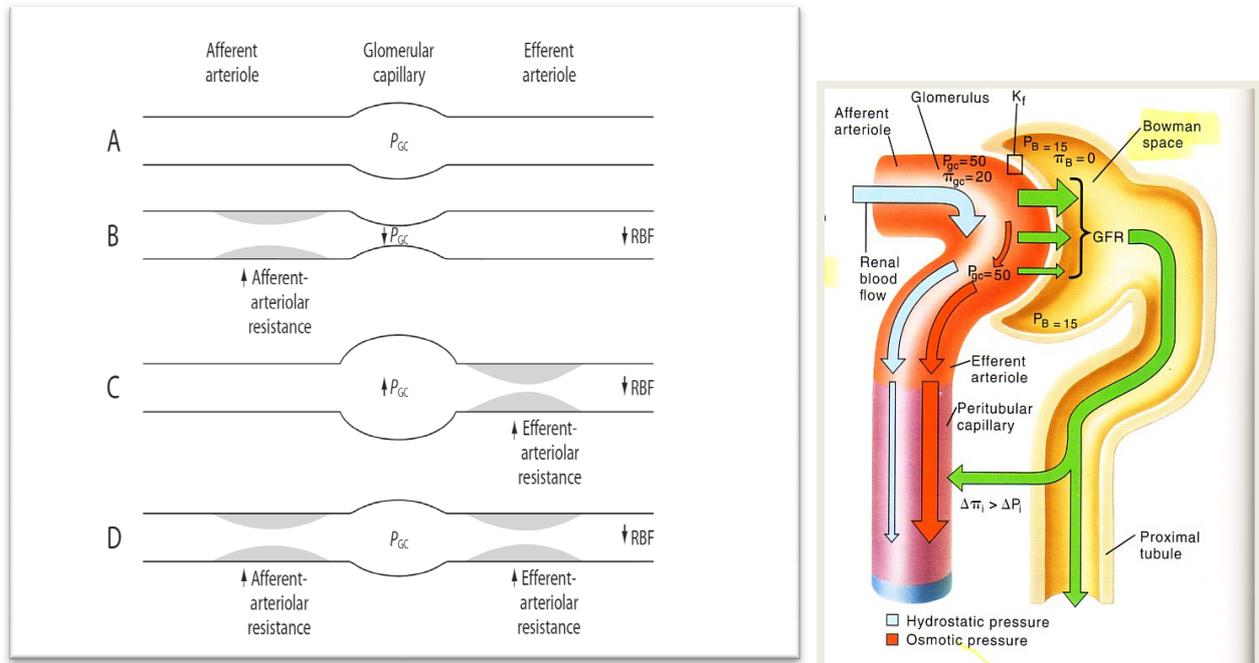


Figura 4: Meccanismo di filtrazione glomerulare (materiale presentato all'ultimo congresso CRRT Febbraio 2011)

Riassorbimento

Il riassorbimento avviene a livello dei tubuli, talvolta anche a livello del dotto collettore. Non è uniforme, ma è variabile nei vari segmenti a seconda della loro istologia. Il tubulo contorto prossimale ha molti microvilli che incidono sul maggior riassorbimento in questo tratto, mentre nel tubulo contorto distale ve ne è una minore presenza, che comporta anche un minore processo di riassorbimento. Nel tubulo contorto prossimale il riassorbimento è più massiccio e indiscriminato; nel distale e nel dotto collettore è più finemente regolato. Tubulo contorto prossimale, distale e dotto collettore esercitano il riassorbimento in totale del 99% dell'acqua, insieme ad altre sostanze quali: sali, aminoacidi e zuccheri (glucosio). Il riassorbimento è di due tipologie:

- Con limite quantitativo nel tempo, per fenomeni di trasporto attivo
- Senza limite quantitativo nel tempo, per fenomeni di trasporto passivo

Nel caso di limite quantitativo nel tempo, se viene raggiunto il tasso massimo la sostanza non viene più riassorbita, il suo tasso di riassorbimento satura, rimane nel rene e viene eliminata con le urine.

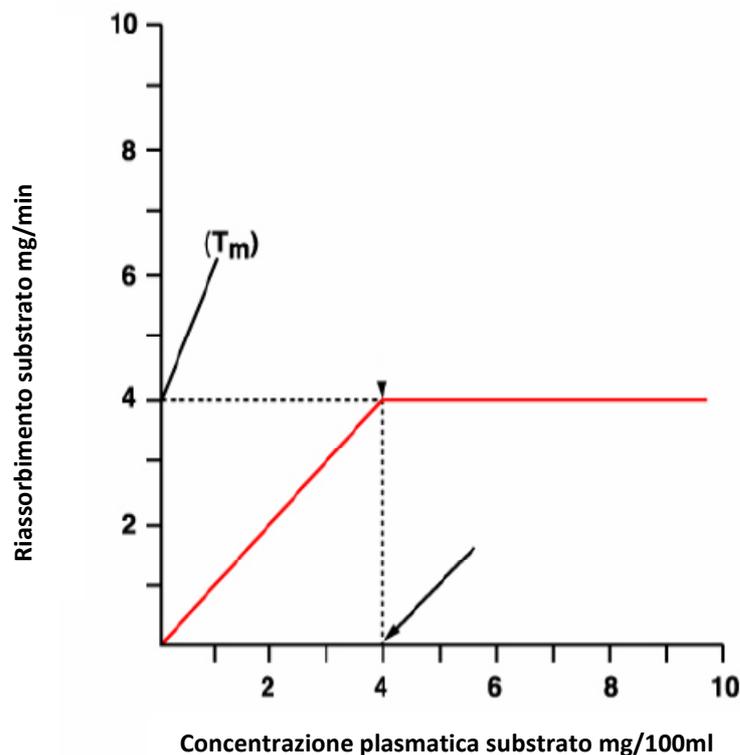


Figura 5: Meccanismo di riassorbimento con limite quantitativo nel tempo

Ansa di Henle

L'ansa di Henle ha una struttura eterogenea; è composta da una branca discendente sottile, permeabile ad acqua e Sali e da una branca ascendente più spessa, poco permeabile ad acqua e Sali, dotata di meccanismi per il trasporto di ioni sodio e cloro. L'ansa di Henle è importante per la diluizione e la concentrazione dell'urina.

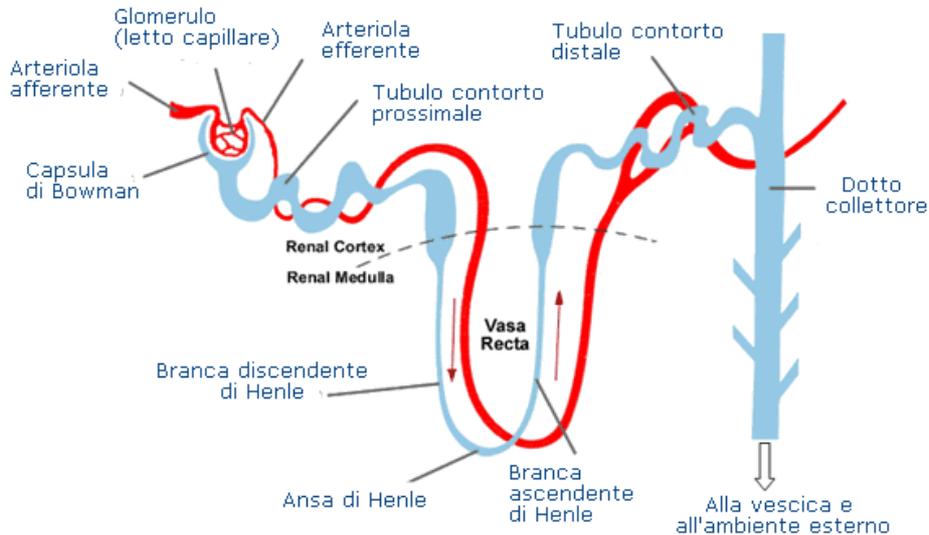


Figura 6: Ansa di Henle

Calcolo del filtrato glomerulare

Per calcolare un indice di filtrazione glomerulare (FG), si può usare un indicatore in grado di essere filtrato, ma non secreto o riassorbito, una sostanza cioè che si conservarvi. La quantità di indicatore nelle urine è la quantità di indicatore filtrata dal rene. Un indicatore usato in ambito clinico è la creatinina; viene prodotta in maniera costante dall'organismo e riassorbita pochissimo; dà una idea, pertanto, della filtrazione glomerulare. La creatininemia normalmente ha un valore di 10 mg/l; se la filtrazione glomerulare si dimezza, l'indice di creatinina raddoppia e viceversa. La quantità di creatinina nel sangue crescendo, illustra una diminuzione nella funzionalità renale.

Secrezione

Le urine passano dai reni ai calici renali, poi alle pelvi renale e infine agli ureteri; questi ultimi sono dotati di muscolatura liscia e spingono l'urina verso la vescica e da lì viene espulsa.

Composizione

Per circa il 95% l'urina è composta da acqua nella quale sono disciolte una serie di sostanze:

Scorie azotate: Dal metabolismo proteico come l'urea,acido urico,ammoniaca,creatinina

Elettroliti: Ioni sodio,potassio,ammonio,cloro,bicarbonato,fosfato e solfato.

Tossine: Durante le malattie,le tossine batteriche lasciano l'organismo attraverso l'urina.

Pigmenti: Il colore giallognolo deriva dalla degradazione delle emazie invecchiate

Ormoni: Elevati livelli ormonali hanno come risultato quantità di ormoni nel filtrato glomerulare.

Diuresi e alterazioni della diuresi

DIURESI = dal greco “*passaggio di urina*” o “*secrezione abbondante di urina*”, indica la quantità di urina_eliminata nell'unità di tempo (il riferimento usuale è di 24 ore).

Nel soggetto adulto normale e di peso medio, nelle 24 ore, la diuresi è di 1000-1800 ml, con oscillazioni anche notevoli in dipendenza di numerosi fattori, fra cui ingestione di alimenti solidi e liquidi, età, peso, stagione, temperatura e umidità ambientali. Alterazioni quantitative della diuresi sono **la poliuria, la oliguria, la anuria.**

- **POLIURIA:** la diuresi delle 24 ore è superiore a 3 litri. La poliuria riflette una perdita di acqua renale che può essere dovuta ad: un'aumentata escrezione obbligata, un ridotto riassorbimento tubulare.
- **OLIGURIA:** la diuresi delle 24 ore è inferiore a 400 ml; questa quota è insufficiente a mantenere la vita dal momento che devono essere prodotti almeno 400 ml di urina al giorno alla massima concentrazione per l'eliminazione del carico giornaliero obbligato di soluti.

- **ANURIA:** la diuresi delle 24 ore inferiore a 100 ml. Si riscontra nelle forme patologiche lentamente evolutive che conducono allo stato uremico (stato di intossicazione dell'organismo, dovuto a ritenzione nel sangue e nei tessuti di sostanze tossiche, come conseguenza di insufficienza totale della funzione renale).

Fattori che influenzano la produzione di urina

La diuresi fisiologica è di 1200-1500 ml al giorno. Dopo i 50 anni l'uomo può presentare possibili disturbi alla minzione per l'ipertrofia prostatica e la donna per squilibri ormonali conseguenti alla menopausa; ma eccetto quelli fisiologici, come l'età, i fattori che possono influenzare la produzione di urina sono molteplici altri:

- ✓ Lo stato di idratazione dell'organismo: poiché il rene tende al mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico, la quantità di urine prodotte dipende dalla capacità/bisogno dell'organismo di trattenere o secernere acqua.
- ✓ Tipo di fluidi ingeriti: tea, caffè, camomilla, infusi, acque povere di sodio hanno naturalmente un effetto diuretico
- ✓ Tipo di alimenti ingeriti: verdure e frutta fresca contengono grandi quantità di acqua, altri alimenti una minore quantità di acqua
- ✓ Malattie e traumi (es: tono muscolare aumentato o ridotto; traumi chirurgici e non chirurgici; ipertrofia prostatica; ipotensione)
- ✓ Uso di farmaci: Diuretici (aumentano la diuresi), antidepressivi, antiasmatici (diminuiscono il filtrato glomerulare)

Se la diminuzione della produzione di urina dovesse protrarsi nel tempo, anche dopo somministrazione di liquidi o di diuretici, il rischio di incorrere in una patologia più seria si può verificare e va sotto il nome di danno renale acuto.

Capitolo 3

Proposta di standard uniformi per la definizione e la classificazione di AKI

L'insufficienza renale acuta o "*Acute Renal Failure*"(ARF) è un disturbo complesso che si verifica in una varietà di modi, con manifestazioni cliniche che vanno da un minimo innalzamento della creatinina ad una insufficienza renale anurica. Spesso è associato a gravi conseguenze ma altrettanto frequentemente è difficilmente riconosciuto. Recenti studi epidemiologici ne hanno dimostrato l'ampiezza sia eziologica che dei fattori di rischio, hanno descritto la mortalità associata a questa malattia (in particolare quando è richiesta la dialisi), e hanno suggerito un rapporto con il successivo sviluppo di disfunzione renale cronica o "*Chronic Kidney Dysfunction*"(CKD) e con la progressione a dipendenza dalla dialisi. Crescenti evidenze suggeriscono che anche piccole modifiche della creatinina sono associate a un aumento della mortalità tra i pazienti. L'insufficienza renale acuta (IRA) è stata al centro di una vasta ricerca di base e di sforzi clinici negli ultimi decenni; la mancanza di una sua definizione universalmente riconosciuta ha posto un limite significativo. Nonostante i notevoli progressi compiuti nella comprensione della biologia e il meccanismo di insufficienza renale in modelli animali, la traduzione di questa conoscenza in una migliore gestione dei pazienti e gli esiti per essi è stata limitata.

Nel corso degli ultimi cinque anni, diversi gruppi hanno riconosciuto queste limitazioni e hanno lavorato per identificare le lacune e definire i passi necessari per correggere queste carenze. Accreditate società nefrologiche hanno proposto il termine insufficienza renale acuta o "*Acute Kidney Injury*" (AKI) per riflettere l'intero spettro di danno renale acuto , riconoscendo che il declino della funzione renale acuta è spesso secondaria ad una lesione che provoca alterazioni funzionali o strutturali nei reni. Hanno anche stabilito *l'Acute Kidney Injury Network* (AKIN) come rete di

collaborazione indipendente composta da esperti selezionati dai gruppi e dalle società partecipanti per rappresentare sia la loro area di competenza che la loro organizzazione promotrice. AKIN è destinato a facilitare collaborazioni internazionali per garantire progressi nel campo dell'Acute Kidney Injury (AKI) e ottenere i migliori risultati per i pazienti affetti o a rischio di insufficienza renale acuta.

Definizione e criteri diagnostici di AKI

Per qualsiasi condizione, il medico deve sapere se la malattia è presente e, se sì, a che stadio della malattia il paziente si trovi. Così si facilita il riconoscimento della malattia e si definiscono i margini di tempo per l'intervento. Studi medici descrivono l'insufficienza renale acuta "Acute Kidney Injury" AKI sulla base di variazioni della creatinina, su livelli assoluti di creatinina, su variazioni dell'azotemia o della quantità di urina, o sulla necessità di dialisi. L'ampia variazione nelle definizioni ha spesso reso difficile confrontare le informazioni attraverso studi diversi e popolazioni.

Criteri diagnostici

Il riconoscimento di insufficienza renale acuta richiede la definizione dei criteri che possano essere facilmente e ampiamente applicati. I livelli di creatinina e i cambiamenti nel volume di produzione di urina sono le misure più comunemente applicate della funzionalità renale, tuttavia, ciascuno di essi è influenzato da fattori diversi quali ad esempio la velocità di filtrazione glomerulare o "*Glomerular Filtration Rate*" (GFR) e non forniscono alcuna informazione circa la natura o il sito del danno renale. I criteri diagnostici proposti (*Tabella 1*) si sono basati sulla considerazione dei seguenti concetti:

- La definizione deve essere sufficientemente ampia per accogliere le variazioni che si estendono a età e situazioni cliniche.
- Marker sensibili e specifici per le lesioni renali non sono attualmente disponibili nella pratica clinica o sono molto costosi. Diversi gruppi stanno lavorando per sviluppare e convalidare marcatori di danno renale e per la velocità di filtrazione glomerulare che potranno essere utilizzati in futuro per la diagnosi e la prognosi.
- Un numero significativo di prove evidenzia che piccoli incrementi della creatinina siano associabili, ampiamente, ad esiti negativi che si manifestano in morbilità e mortalità anche nel breve periodo. Il coefficiente di variazione della creatinina con gli analizzatori moderni è relativamente piccolo e quindi con incrementi di 0,3 mg/dl (25 mmol/l) si possono escludere errori di laboratorio e fare diagnosi già con variazioni piccole. Cambiamenti nello stato volumetrico possono influenzare i livelli della creatinina. Poiché la quantità di fluidi dipende dalla situazione clinica di base del paziente, il gruppo di esperti ha convenuto che l'applicazione dei criteri diagnostici sarebbero stati utilizzati solo dopo aver raggiunto uno stato ottimale di idratazione.
- Un vincolo temporale di 48 ore per la diagnosi è stato scelto in base all'evidenza che esiti negativi con piccole variazioni della creatinina sono stati osservati quando l'aumento della stessa si è verificato entro 24/48 ore e per garantire che il processo sia stato acuto e rappresentativo degli eventi in un periodo di tempo clinicamente rilevante.
- La produzione di urina come criterio diagnostico aggiuntivo è basato sulla conoscenza dei pazienti critici in cui questo parametro preannuncia spesso disfunzione renale prima di aumenti della creatinina.

Tabella 1

Criteria di classificazione per danno renale acuto

Una brusca riduzione (entro 48 ore) della funzionalità renale attualmente definita come un aumento assoluto della creatinina superiore o pari a 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), un aumento in percentuale di creatinina superiore o pari al 50% (1,5 volte rispetto al basale), o una riduzione della diuresi (oliguria documentata inferiore a 0,5 ml/kg/ora per più di sei ore).

Tabella 1: Criteri classificazione AKI

Una minoranza di medici e ricercatori notò che una riduzione della diuresi inferiore a 0,5 ml/kg/ora nell'arco di sei ore non sarebbe sufficientemente specifico per guidare con fiducia alla designazione di AKI. È stato riconosciuto che lo stato di idratazione, l'uso di diuretici, e la presenza di ostruzione possono influenzare il volume delle urine, da cui la necessità di considerare il contesto clinico. Inoltre, le misure esatte della produzione di urina possono non essere facilmente reperibili in tutti i casi o non essere assolutamente precise, in particolare nei pazienti non in unità di terapia intensiva. Nonostante queste limitazioni, si è ritenuto che l'uso dei cambiamenti nelle urine offre uno strumento sensibile e facilmente discriminante nell'identificazione dei pazienti, ma il suo valore come criterio indipendente per la diagnosi di AKI deve essere convalidato. I criteri diagnostici proposti per AKI sono progettati per facilitare l'acquisizione di nuove conoscenze e di convalidare il concetto emergente che piccole alterazioni della funzione renale può contribuire a risultati critici. L'obiettivo di adottare tali

criteri diagnostici è quello di aumentare la consapevolezza clinica e la diagnosi di AKI. Si riconosce che ci può essere un aumento dei falsi positivi, cioè che alcuni pazienti etichettati con AKI non svilupperanno la condizione. C'è consenso sul fatto che sia preferibile adottare i criteri più inclusivi rispetto alla situazione attuale, in cui la condizione è sotto riconosciuta e molte persone vengono identificate durante il decorso della loro malattia e si perde potenzialmente l'occasione per la prevenzione o l'applicazione di strategie per ridurre ulteriormente i danni renali.

Staging / classificazione

L'obiettivo di un sistema di “staging” è quello di classificare il decorso di una malattia in modo riproducibile che supporti l'identificazione accurata e la prognosi e che proponga interventi diagnostici e terapeutici. Sono stati proposti un certo numero di sistemi per la stadiazione e la classificazione di AKI e sono attualmente in uso. Il criterio RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, e End-Stage della malattia renale, Grafico 1) proposto dal gruppo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) è il criterio più diffuso. Tuttavia, secondo i dati che sono emersi in tempi successivi, più piccole variazioni della creatinina rispetto a quelli considerati dal criterio RIFLE potrebbero essere associate ad esiti negativi. Conseguentemente, sempre tenendo conto della definizione di AKI data in Tabella 1, i criteri RIFLE sono stati modificati (Tabella 2) andando a delineare un nuovo criterio per la stadiazione di insufficienza renale acuta, denominato criterio AKIN. Il sistema di stadiazione proposto mantiene l'accento sui cambiamenti della creatinina e della diuresi come RIFLE, ma i due criteri differiscono in alcuni punti.

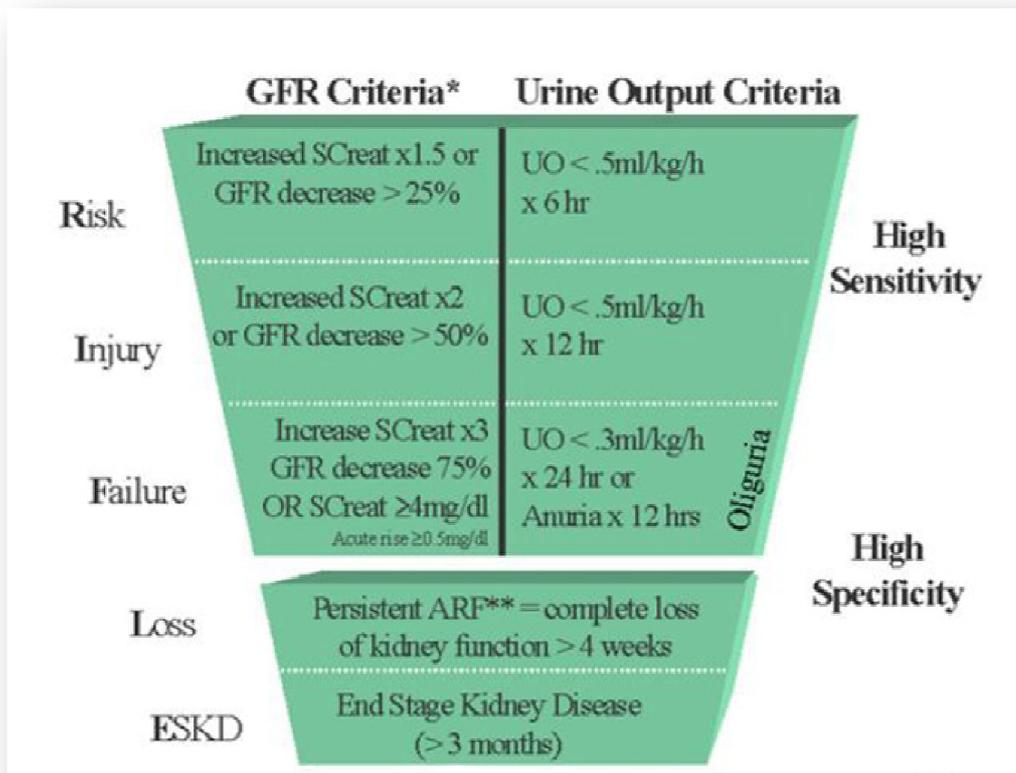


Figura 7: Criterio RIFLE

Il criterio RIFLE definisce l'insufficienza renale acuta in base a due variabili: i livelli sierici di creatinina e la diuresi. RIFLE è l'acronimo inglese di:

- ✓ Risk (rischio [di AKI]): aumento della creatinina di 1,5 volte, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) del 25% o della diuresi a meno di 0,5 ml/kg per oltre 6 ore;
- ✓ Injury (danno [renale]): raddoppio della creatinina, riduzione del VFG del 50% o della diuresi a meno di 0,5 ml/kg per oltre 12 ore;
- ✓ Failure (malfunzionamento [dei reni]): aumento di tre volte della creatinina, riduzione del VFG del 75% o della diuresi a meno di 0,5 ml/kg per oltre 24 ore (oliguria) o anuria per 12 ore;
- ✓ Loss (perdita [di funzione renale]): perdita completa della funzione renale che richiede terapia sostitutiva (dialisi) per più di quattro settimane;

- ✓ End-stage kidney disease (insufficienza renale terminale): uremia, cioè perdita completa della funzione renale che richiede terapia sostitutiva (dialisi) per più di tre mesi.

Questo criterio si è dimostrato valido per definire il rischio di mortalità dei pazienti con AKI (più alto il RIFLE più alto l'indice di mortalità dei pazienti). Nel caso in cui la creatininemia e la diuresi indichino due diversi livelli di gravità, lo stadio è indicato dalla funzione maggiormente compromessa.

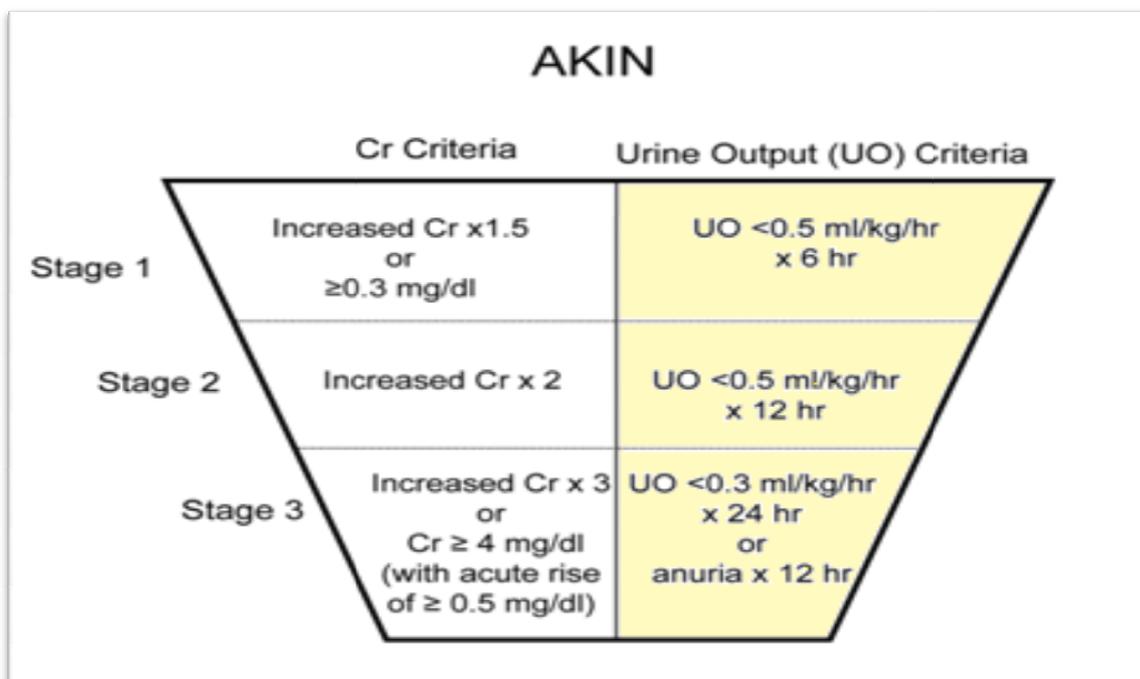


Figura 8: criterio AKIN

Il criterio stabilito dal gruppo di studio denominato “*Acute Kidney Injury Network*” (AKIN) stabilisce che si parla di insufficienza renale acuta quando in 48 ore la creatininemia sale di 0,3 mg/dl, cioè di oltre il 50%, o vi è una riduzione della diuresi al di sotto di 0,5 ml/kg per più di sei ore (questi ultimi due criteri sono identici a quelli del RIFLE). L'ultimo criterio non si applica se vi è una ostruzione delle vie urinarie. La stadiazione prevede tre livelli di crescente gravità: stadio 1 (corrisponde al rischio del criterio RIFLE); stadio 2 (corrisponde al danno renale del RIFLE) e

stadio 3, che corrisponde al malfunzionamento renale del RIFLE. Gli stadi successivi del RIFLE non vengono presi in considerazione in quanto di eccessiva gravità. Sebbene gli studi epidemiologici al riguardo siano ancora pochi, appare evidente la correlazione tra lo stadio di malattia e la mortalità o la perdita permanente della funzione renale.

Classification/staging system for acute kidney injury			
System	Class/stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
RIFLE	Class R	Serum creatinine increase to 1.5-fold or GFR decrease >25% from baseline	<0.5 ml/kg/hour for 6 hours
	Class I	Serum creatinine increase to 2.0-fold or GFR decrease >50% from baseline	<0.5 ml/kg/hour for 12 hours
	Class F	Serum creatinine increase to 3.0-fold, GFR decrease >75% from baseline or serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ($>4.0 \text{ mg/dl}$) with an acute increase of at least $44 \mu\text{mol/l}$ (0.5 mg/dl)	<0.3 ml/kg/hour for 24 hours or anuria for 12 hours
AKIN	Stage 1	Serum creatinine increase $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dl}$) or increase to 1.5-fold to 2.0-fold from baseline	<0.5 ml/kg/hour for 6 hours
	Stage 2	Serum creatinine increase >2.0-fold to 3.0-fold from baseline	<0.5 ml/kg/hour for 12 hours
	Stage 3	Serum creatinine increase > 3.0-fold from baseline or serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 4.0 \text{ mg/dl}$) with an acute increase of at least $44 \mu\text{mol/l}$ (0.5 mg/dl)	<0.3 ml/kg/hour for 24 hours or anuria for 12 hours.
Need for RRT			

Tabella 2: criteri RIFLE e AKIN a confronto

Differenze tra criterio RIFLE e AKIN:

- Anche se la diagnosi di AKI si basa sulle modifiche nel corso di 48 ore, il decorso avviene in un arco di tempo leggermente più lungo. Una settimana è stato proposto dal gruppo ADQI nei criteri RIFLE originali.
- C'è stata una decisione consapevole di non includere la terapia per AKI (che è, la terapia sostitutiva della funzione renale [RRT]) come una fase distinta.
- Il nuovo criterio AKIN mappa le fasi RIFLE come segue:

- ✓ La categoria 'rischio' (R di RIFLE) deve avere gli stessi criteri per la diagnosi della fase 1 di AKI.
- ✓ Coloro che sono classificati come le categorie 'lesione' (I di RIFLE) ed 'fallimento' (F di RIFLE) si ritrovano rispettivamente nelle fasi 2 e 3 di AKI.
- ✓ Le categorie di 'perdita' (L di RIFLE) ed 'end-stage' (E di RIFLE) sono stati rimossi dal sistema di stadiazione e rimangono risultati.
- ✓ 3d. Data la variabilità intrinseca in RRT inizio e causa della variabilità di risorse in differenti popolazioni e paesi, i pazienti in RRT devono essere inclusi in fase 3 .

Per riassumere:

Differenze tra RIFLE e AKIN:	
Utilizzo del Filtrato Glomerulare	RIFLE: si AKIN: no
Valore di creatinine mia basale	RIFLE: al giorno del ricovero o stimato tramite la formula MDRD
Variazione della creatininemia	RIFLE: 0,5 mg/dl rispetto alla creatinina basale AKIN: 0,3 mg/dl rispetto alla creatinina dei due giorni precedenti
Intervallo di tempo	RIFLE: variazione di creatininemia entro una settimana AKIN: variazione di creatininemia entro 48 ore
Stato di idratazione	AKIN: Valutare il flusso urinario solo dopo adeguata “fluid resuscitation”

Tabella 3: criteri RIFLE/AKIN differenze

Attualmente è largamente riconosciuto che, nei pazienti ospedalizzati, piccole variazioni nei valori della creatinina sono associabili a tassi elevati di morbidità, mortalità e costi specialmente tra i pazienti dei reparti di terapia intensiva. Questo, non solo per la gravità della malattia in sé, ma anche per la netta difficoltà e approssimazione con cui vengono stadiati e riconosciuti i casi di insufficienza renale acuta, come è emerso da uno studio condotto presso l'ospedale San Bortolo di Vicenza, dove su un numero di 600 pazienti raccolti un 90% di essi è stato stadiato erroneamente, comportando costi per la revisione della cura e rischi per i pazienti.

Molti studi hanno già validato i criteri di classificazione RIFLE e AKIN che sono stati citati sopra, dimostrando che la situazione clinica del paziente peggiora con la severità dell'insufficienza renale acuta (AKI). La produzione di urina è incluso come criterio per la diagnosi di AKI in entrambe i sistemi di classificazione RIFLE e AKIN; tuttavia pochissimi studi attualmente hanno indagato e cercato di validare questo criterio che rimane ad ora di validità solo in associazione al valore di creatinina. Benché sia riconosciuto che lo stato di idratazione, l'uso di diuretici e le condizioni emodinamiche possono influenzare il volume di urine prodotte e che AKI, anche acuto, può manifestarsi con livelli normali di produzione di urine, l'ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) ha deciso che una diminuzione nello Urine Output (UO) possa essere un marker rilevante e sensibile per la detenzione, la diagnosi o la prognosi di disfunzioni renali. Inoltre sempre l'ADQI riconosce che il comportamento della produzione di urine possa essere predetto grazie a più frequenti monitoraggi dell'UO, ad esempio ogni ora ogni mezz'ora o anche meno. Attualmente questi concetti sono ancora in fase di studio.

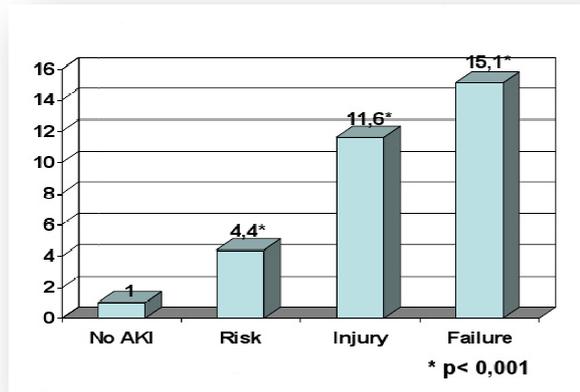


Figura 9: AKI mortalità intra ospedaliera, classi RIFLE di classificazione (materiale raccolto dal reparto di nefrologia di Pavia)

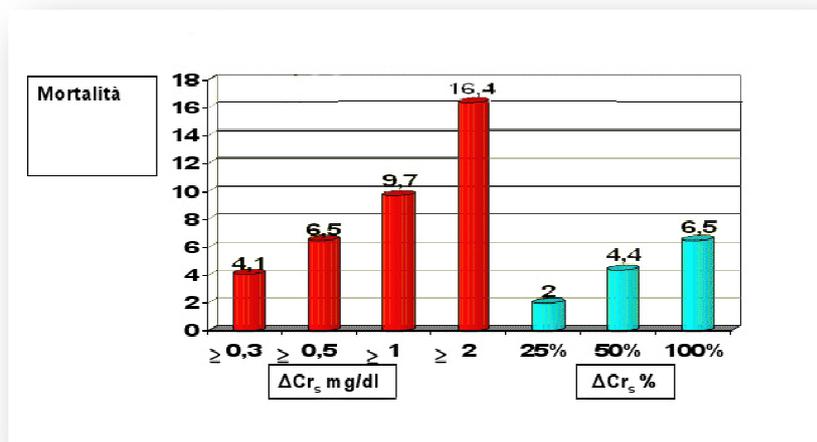


Figura 10: Indici di mortalità sulla base di variazione di creatinina (materiale raccolto dal reparto di nefrologia di Pavia)

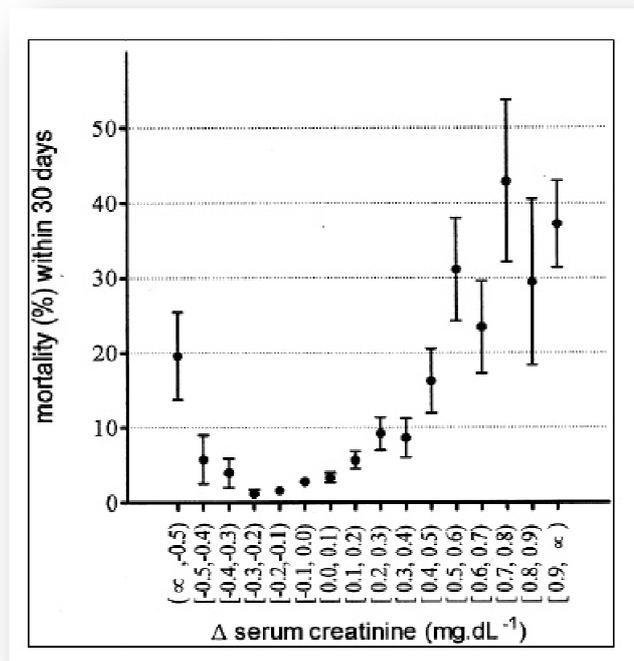


Figura 11: mortalità entro 30 giorni dall'intervento, per gruppi di incremento della creatinina dello 0,1%, media ± SD (materiale raccolto dal reparto di nefrologia di Pavia)

Cause di insufficienza renale acuta

Classicamente le cause di insufficienza renale vengono classificate in base alla sede anatomica del danno renale. È pertanto necessario ricordare che:

1. il sangue arriva al rene attraverso le arterie renali
2. viene filtrato a livello glomerulare
3. il filtrato glomerulare passa attraverso i tubuli renali e viene in gran parte riassorbito
4. il fluido finale (le urine) lascia il rene attraverso le vie escrettrici (pelvi renale, uretere, vescica, uretra)

Una alterazione della funzione renale (acuta o cronica) può essere causata da qualsiasi processo che altera qualunque di queste strutture e/o la loro funzionalità.

Si parlerà pertanto di cause prerenali di AKI (AKI prerenale) quando vi è un'alterazione dell'elemento descritto nel punto 1, cause renali di AKI (AKI renale) quando gli elementi interessati sono i punti 2 o 3 e di AKI post renale (od ostruttiva) quando l'elemento interessato è il punto 4. Molte di queste condizioni possono determinare AKI o insufficienza renale cronica in relazione alle modalità di presentazione e di progressione della malattia.

Oliguria come biomarker per AKI (Insufficienza renale acuta)

Il danno renale acuto (AKI) e il sovraccarico di liquidi sono condizioni che richiedono una diagnosi precoce ed un pronto intervento. Il riconoscimento di queste condizioni patologiche è possibile nelle fasi iniziali, se i segni e sintomi specifici vengono presi in considerazione. Tra questi, l'oliguria rappresenta un segnale importante. Una diuresi ridotta per un certo numero di ore può essere un importante segno di una disfunzione renale. Questo deve essere valutato in combinazione con altri fattori come lo stato di idratazione e l'uso di farmaci o droghe. Allo stesso tempo, i marcatori tradizionali della funzione renale come l'azoto di urea e la creatinina devono essere valutati alla luce di una possibile alterazione dell'equilibrio. Un aumento dei livelli di tali marcatori può essere dovuto a disfunzioni renali, ma anche a un maggiore spazio di distribuzione del soluto, alla generazione o all'alternanza di uno o più stati di idratazione non ottimale. Infine, nuovi biomarker per danni ai tessuti renali stanno diventando popolari. Molecole come NGAL e cistatina C potrebbero mostrare alterazioni ben prima del segnale della creatinina o dell'oliguria per una condizione di ridotta funzionalità renale. I nuovi biomarker sembrano permettere al medico di fare diagnosi precoce di danno renale, distinguendo tra una semplice insufficienza renale passeggera o una insufficienza renale acuta (AKI), ben più grave. Tuttavia, attualmente sono molto costosi e invasivi come tecnica di diagnosi a differenza del criterio di produzione di urina (urine output), che se fosse

validato restituirebbe un notevole vantaggio per la predizione di “Acute Kidney Injury” AKI sia per i clinici ma ancor più per i pazienti.

Il flusso della produzione di urina o diuresi è un segnale vitale in medicina. L’oliguria è definita come una produzione di urina inferiore a 1 ml/kg/h nei bambini o inferiore a 0,5 ml/kg/h per sei ore consecutive in bambini e adulti. Nei pazienti gravemente malati, l’oliguria spesso è un segno di danno renale acuto che precede l’aumento della creatinina nel sangue e richiede l’attenzione e la cura immediata. Tuttavia, l’oliguria o l’anuria possono rappresentare non solo una malattia renale intrinseca (necrosi tubulare acuta), ma anche una risposta normale del rene a una diminuzione extracellulare di volume. L’obiettivo, in terapia intensiva, è di evitare l’insufficienza renale acuta, che è più comunemente causata da necrosi tubulare, a sua volta causata da sepsi. Se la patologia AKI non viene impedito o invertito, il rischio di occorrenza di un trapianto renale o addirittura di morte per un paziente critico può aumentare considerevolmente. Il danno renale acuto non è sempre presente con fenomeni di oliguria: insufficienza renale acuta non-oligurica si verifica nel 28-45% dei pazienti in terapia intensiva, ma può salire fino al 50% dei casi a seconda della definizione di AKI utilizzata (criteri RIFLE o AKIN) e della gravità della malattia. L’insufficienza renale acuta (AKI) non-oligurica in pazienti in terapia intensiva è generalmente riconosciuta avere una prognosi migliore rispetto all’insufficienza renale acuta (AKI) oligurica, e quindi, applicare una terapia renale sostitutiva a pazienti non-oligurici permette, generalmente, previsioni di recupero maggiori. Tuttavia, in uno studio di Liangos et al. pazienti ospedalizzati con insufficienza renale acuta oligurica non erano associati ad una mortalità elevata; da qui l’importanza di individuare pazienti non oligurici che potrebbero richiedere una precoce terapia dialitica e di non ritardare questo intervento importante. L’obiettivo è quello di individuare i fenomeni di oliguria il più presto possibile per identificare insufficienza renale prima che possa progredire fino alla necrosi tubulare acuta, se non trattata tempestivamente.

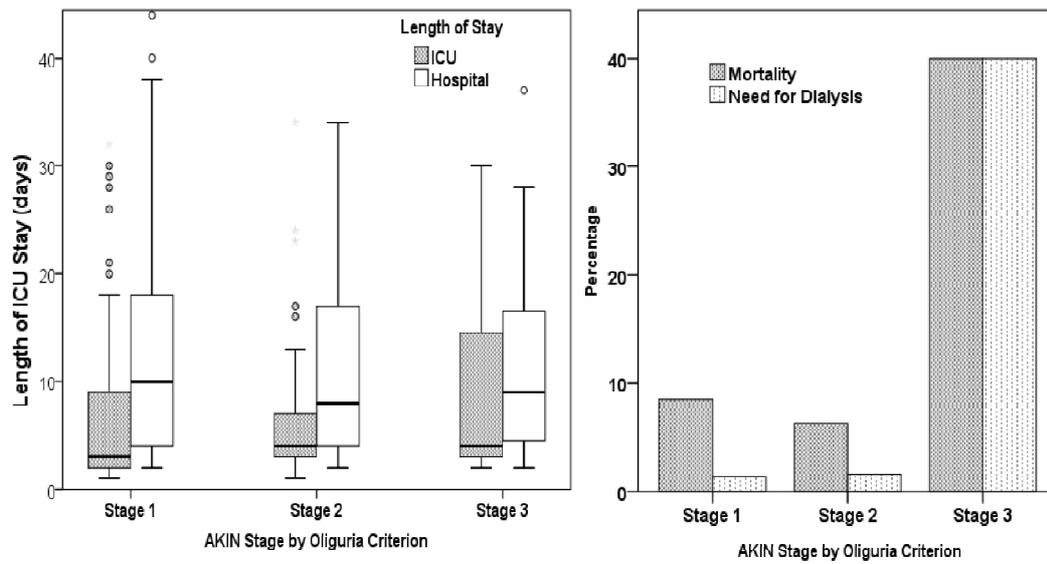


Figura 12: “staging” tramite criterio della produzione di urina (materiale presentato all’ultimo congresso CRRT dalla UCSD Clinical Nephrology Research Group)

Capitolo 4

Lo strumento URINFO2000®

Descrizione

Il sistema URINFO2000® (**FlowSense Medical Ltd.**), è uno strumento innovativo, si tratta di un urinometro digitale che consente il monitoraggio continuo, minuto per minuto, della produzione di urina, in modo tale da migliorare il monitoraggio della funzionalità renale e acquisire informazioni più affidabili sulla quantità di urina prodotta in tempo reale. Di conseguenza, il controllo della diuresi con URINFO2000® può consentire rapidi interventi terapeutici e può essere incorporato in sistemi di raccolta dati del paziente, migliorando così la gestione della terapia.

La tecnologia URINFO2000® spezza il flusso di urina in gocce discrete, le rileva e le conta una ad una, offrendo così una risoluzione elevata (ml/minuto) della misurazione del flusso e del volume. Il dispositivo combina un sistema meccanico, la tecnologia ottica e un algoritmo per misurare con precisione il flusso di urina.

Il dispositivo URINFO2000 è costituito da un unico dispositivo usa e getta che si collega a qualsiasi catetere e che converte il flusso in gocce, una contenitore che tiene la sacca usa e getta e gli alloggiamenti per i lettori ottici, e un monitor digitale, che ospita l'elettronica e il software, e che mostra in tempo reale la produzione di urina, nonché i dati accumulati nel giro di ore o giorni. URINFO2000 può essere programmato per generare allarmi, quando vengono soddisfatte determinate condizioni, come ad esempio rapidi cambiamenti nella produzione di urina.

Il dispositivo ha la capacità di interfacciarsi con sistemi di “*Electronical Medical Record*” (EMR). Una volta interfacciato con un sistema EMR, le letture della produzione di urina sono automaticamente registrate minuto per minuto. I sistemi di EMR sono poi in grado di fornire grafici in tempo reale e continui del monitoraggio

della produzione di urina e del trend di tutti gli altri segnali vitali monitorati a tempo continuo nei reparti ospedalieri.

Componenti e Caratteristiche tecniche

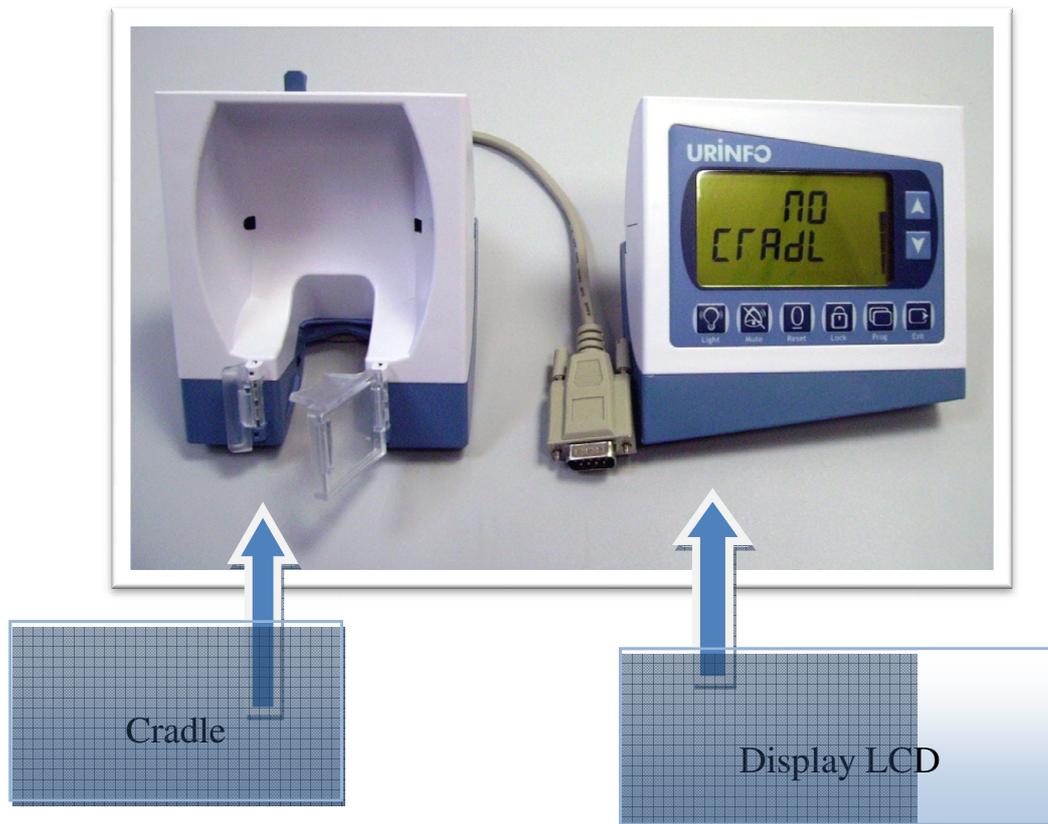
Lo strumento è composto da una unità elettronica composta dal display e dal dispositivo, detto “*cradle*”, che accoglie la sacca graduata e il lettore ottico; e da una unità di misurazione e raccolta dell’urina prodotta, composta da una sacca graduata e da un tubo da collegarsi al catetere vescicale.

L’unità elettronica

Il display ha uno schermo LCD che visualizza il volume di urina prodotto, la data e l’ora, possibili allarmi e altri indicatori associati alla produzione di urina. E’ dotato di una batteria con vita media di 2 anni e mezzo circa e ha dimensioni: 125.7 x 99.95 x 38mm.

Il ‘*cradle*’ può essere montato sotto il letto del paziente grazie a dei dispositivi di aggancio incorporati ed è dotato di una tecnologia di lettura ottica. Ha dimensioni di: 102 x 101 x 38mm

Lo strumento ha una accuratezza del $\pm 15\%$ entro tutto il range di misurazione (0.082 ml/hr – 2800 ml/hr).



L'unità di misurazione

Il dispositivo per la misurazione è monouso nella sua interezza. Si compone di un tubo unico per la connessione al catetere vescicale, disegnato per ridurre fenomeni di 'sifone' e di non completo svuotamento della vescica. La capacità massima della sacca graduata è di 2800 ml e può essere usata per 7 giorni consecutivi, dopo dei quali va cambiata. Le sue dimensioni sono: 26.5 x 28mm

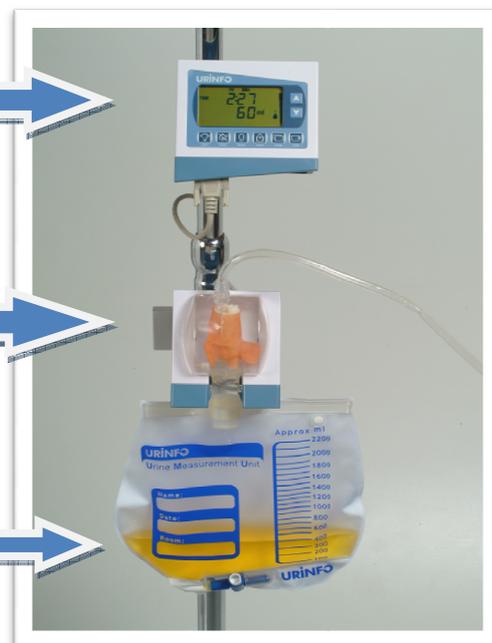


Sacca graduata URINFO

Unità
Elettronica

Sensore Ottico

Sacca Graduata



Logger-controller

Per questo lavoro di tesi, essendo il sistema URINFO2000 ancora in fase di sperimentazione, serviva un dispositivo per la raccolta e la memorizzazione dei dati di ogni paziente: il Logger-controller.

Il Logger-controller è un flash memory tool, che è stato progettato al fine di recuperare e conservare i dati del monitor digitale inerenti il volume di urina prodotto minuto per minuto.

Componenti:

- ✓ Il Logger-controller si compone di un pacchetto software e di un paio di cavi. Il dispositivo funziona con un pacchetto di software aggiuntivo, che deve essere installato sul PC prima di caricare i dati dal registratore al PC. I cavi connettono, uno il Logger-controller al monitor, e l'altro il Logger-controller al PC.

Uso:

- ✓ Il Logger-controller è dotato di due led luminosi, la luce verde indica che il Logger sta ricevendo dati dal monitor digitale, la luce rossa indica, invece, che il Logger è acceso, ma non riceve dati dal monitor.

Potenza:

- ✓ Il Logger-controller è dotato di una batteria interna di 3,6 volt, la batteria è dotata di una clip che permette la rimozione della batteria per la sostituzione.

Capacità:

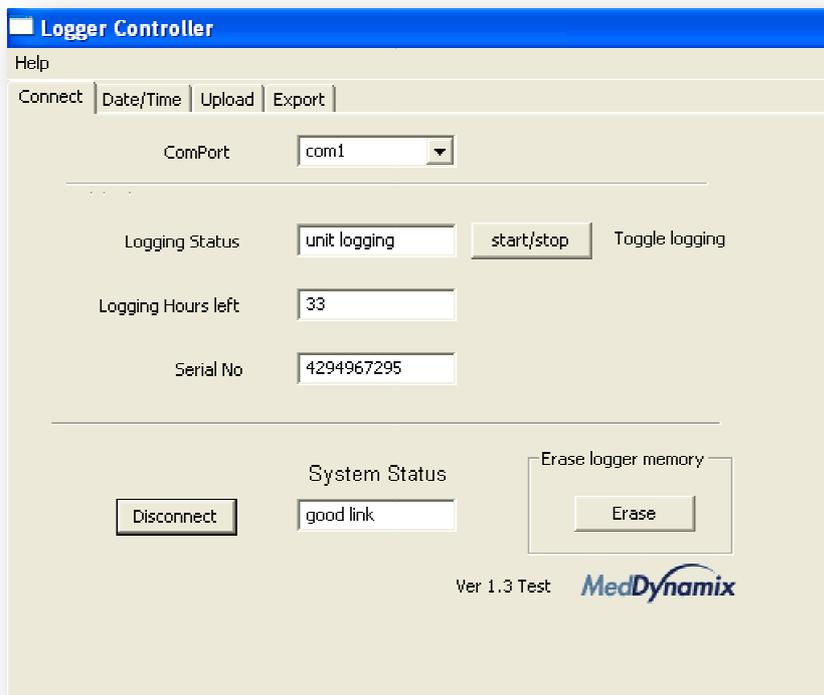
- ✓ Il Logger-controller può ospitare fino a 10000 campioni, ovvero una durata di 167 ore di registrazione.

Sul computer

Finestra Connect

- ✓ Il blocchetto ComPort: si deve scegliere la porta seriale che connette il Logger al PC.

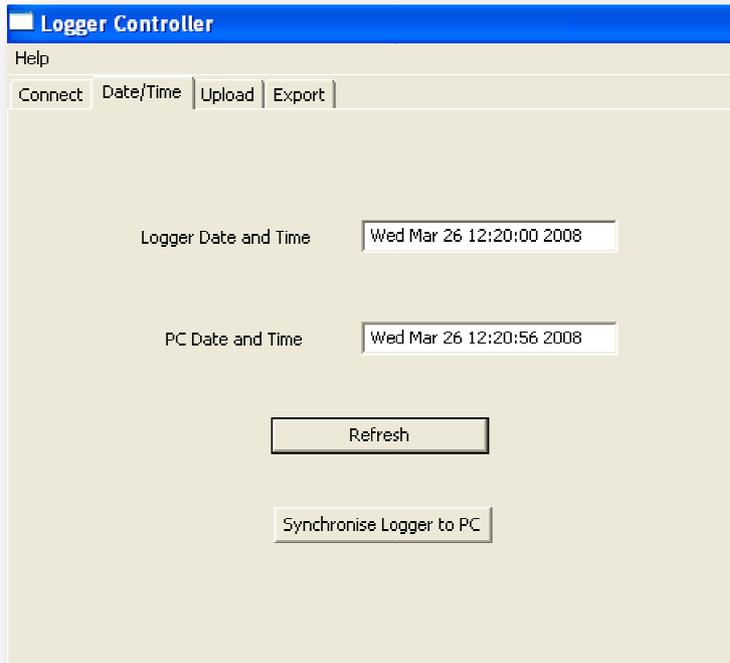
- ✓ Il bottone Connect/Disconnect: serve per connettere o disconnettere l'unità al PC.
- ✓ Il blocchetto LoggingStatus: mostra se il Logger-controller riceve o meno i dati dal monitor. Dà all'utilizzatore la possibilità di avviare o fermare il ricevimento dei dati da parte del Logger-controller.
- ✓ Il blocchetto LoggingHoursLeft: mostra lo spazio ancora disponibile per raccogliere i dati.
- ✓ Il blocchetto SerialNo: mostra il numero seriale del Logger; ogni unità ha un suo specifico numero seriale.
- ✓ Il bottone Erase Logger memory: serve per cancellare tutta la memoria del Logger. Il processo richiede circa 3 minuti ed entrambe le luci, sia verde che rossa, sono spente mentre lo si esegue. Una volta che la cancellazione dei dati ha avuto termine, una delle due luci riprende a lampeggiare.



Finestra Date/Time

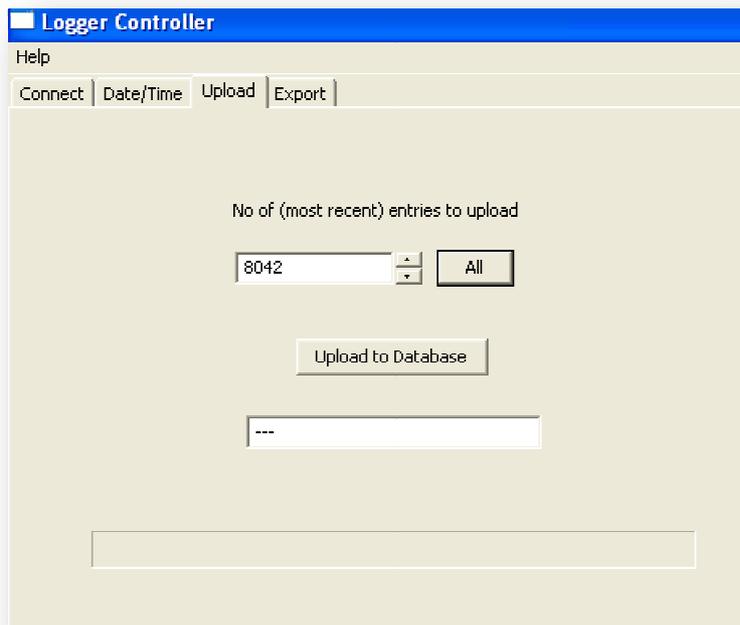
Questa finestra mostra l'orario del PC e l'orario del Logger-controller e serve per la sincronizzazione tra i due.

- ✓ Il bottone Refresh: aggiorna la data e l'ora del PC.
- ✓ Il bottone Synchronize Logger to PC seguito dal bottone Refresh: è la serie di comandi che sincronizzano data e orario del PC con quelli del Logger-controller.



Finestra Upload

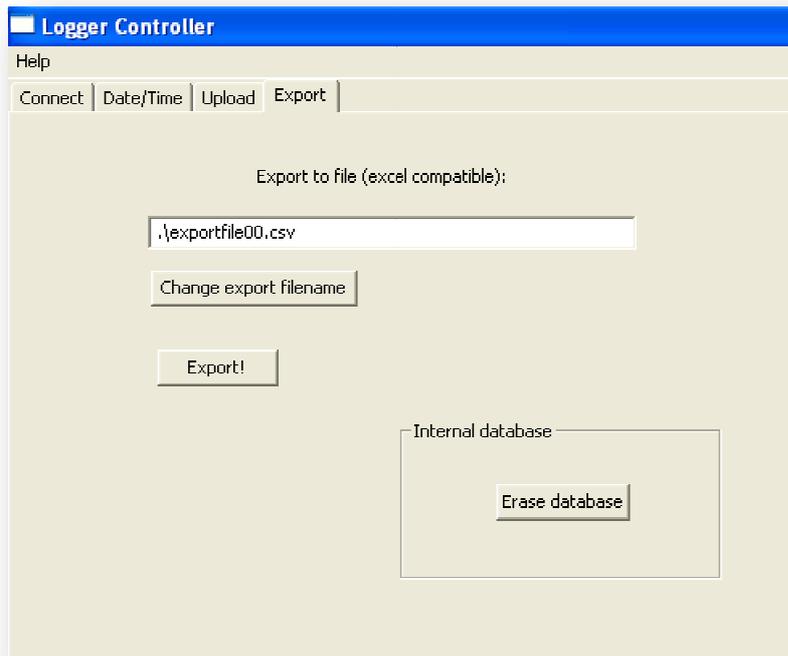
- ✓ Il bottone Upload to Database: permette all'utilizzatore di scaricare i dati dal Logger-controller al PC.
- ✓ Il bottone All: restituisce tutti i dati raccolti dal Logger-controller.



Finestra Export

La procedura per l'estrazione di dati e il loro salvataggio nel PC si svolge in tre passi:

1. Si sceglie il nome del file cliccando sul bottone "change export file name". Questo comando apre una finestra "save" che permette all'utente di scegliere il luogo e il nome del file di dati.
2. Si preme il bottone "Export!" per esportare i dati dal Logger al PC. Il file verrà esportato nel luogo precedentemente scelto. Il file esportato contiene i dati dalla memoria del Logger-controller.
3. Per la registrazione unica dei nuovi dati, l'utente deve cancellare il database prima di caricare i dati al PC. Il bottone "Erase database" cancella solo i vecchi dati memorizzati sul PC e non cancella i dati dal Logger-controller.



Perche monitorare la produzione di urina?

Da molti studi è emerso come la produzione di urina sia utile, se monitorata, per la valutazione dello stato di idratazione dei pazienti, per la stima della perfusione degli organi interni e per indicare in anticipo stati di disidratazione o altre incombenti criticità a carico dei pazienti.

Attualmente, nei reparti di terapia intensiva, il metodo di raccolta e di monitoraggio dell'urina è rimasto l'unico parametro critico/clinico non ancora standardizzato e nemmeno automatizzato. La tecnica correntemente usata per monitorare la produzione di urina si rifà alla lettura manuale del quantitativo prodotto raccolto in un urinometro (sacca graduata), un processo che spesso è inadeguato e poco preciso. Misurare l'UO (urine output) ogni ora o per intervalli di tempo anche minori è dispendioso in termini di tempo, richiede inoltre qualche manipolazione da parte degli infermieri per ottenere la quantità esatta dal totale e obbliga alla registrazione dei valori della diuresi non automaticamente ma manualmente. In molte terapie

intensive, gli infermieri svuotano gli urinometri ogni 6 ore, così che è difficile applicare precisamente il criterio RIFLE o AKIN per la produzione di urina. Queste difficoltà nel monitorare, misurare e registrare manualmente l'UO son risultate in una mancanza di un approccio standardizzato per quantificare cambiamenti nella produzione di urina e per identificare episodi di oliguria.

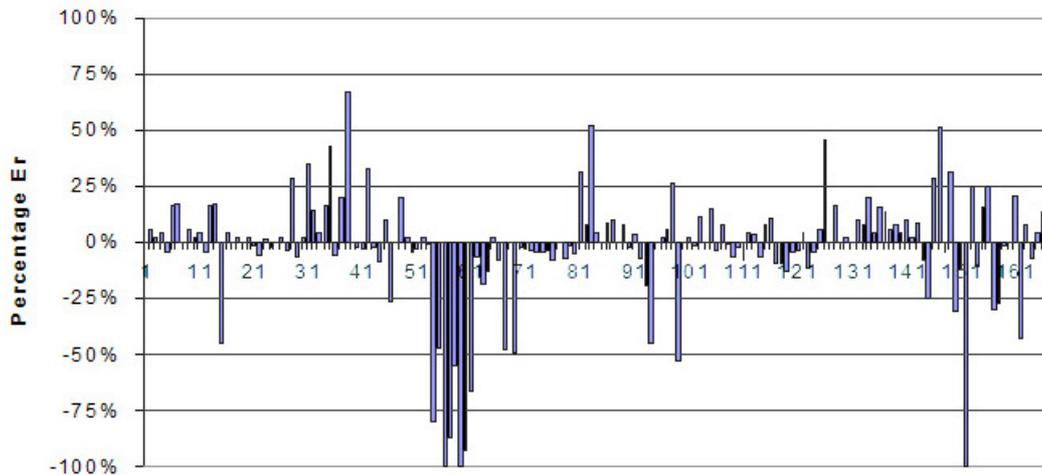


Figura 13: Percentuale di errore nella lettura e scrittura manuali della produzione di urina (materiale analizzato e presentato dalla FlowSense)

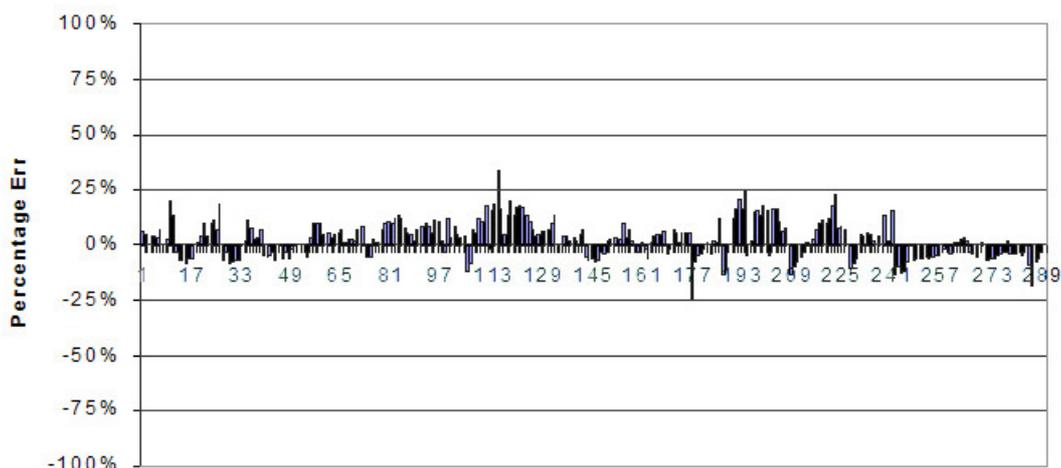


Figura 14: Percentuale di errore nella lettura e memorizzazione automatiche della produzione di urina (materiale analizzato e presentato dalla FlowSense)

Con l'impiego di URINFO2000 lo staff medico avrebbe un carico di lavoro in meno da svolgere, considerando che la lettura manuale dell'urinometro comporta: l'uso dei guanti, lo svuotamento del contenitore graduato, la lettura a vista del quantitativo prodotto e il riporto manuale, nelle grafiche dei pazienti, del valore letto.

I benefici sarebbero, inoltre, l'affidabilità della misura del volume di urina prodotto, lo sgravio a carico dei clinici di dover entrare in contatto con fluidi corporei se non necessario, una guida alla somministrazione oculata dei fluidi, nonché la lettura immediata dell'effetto della somministrazione di diuretici o l'intervento in caso di ostruzioni del catetere. La possibilità di connessione dell'URINFO2000 a sistemi di Electronical Medical Record (EMR), può facilitare, inoltre:

- ✓ La grafica della produzione di urina
- ✓ L'individuazione di trend nella produzione di urina e l'associazione ad altri parametri vitali correlati



Figura 15: Monitoraggio della produzione di urina tramite EMR

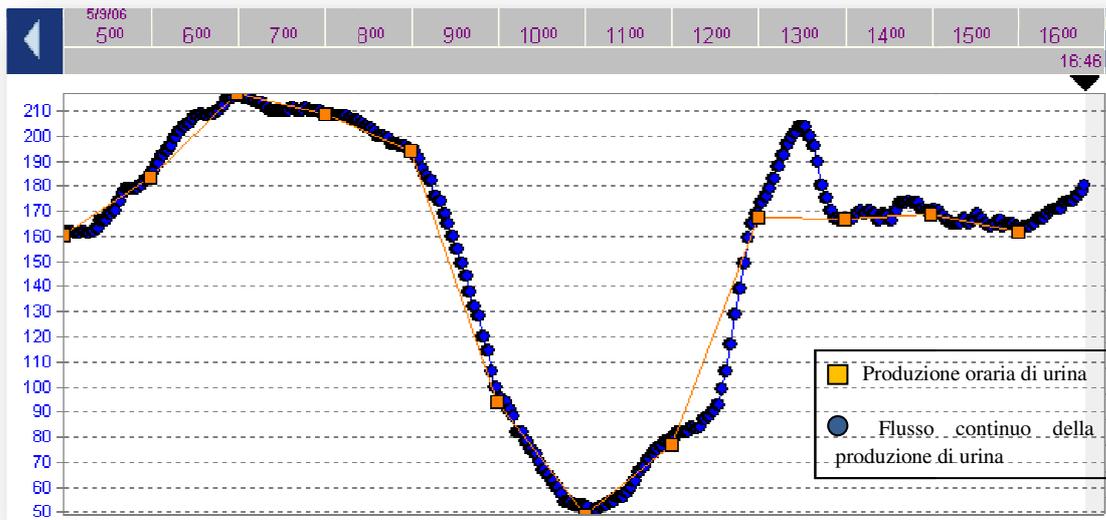


Figura 16: Confronto tra monitoraggio orario e continuo della produzione di urina (materiale presentato da FlowSense)

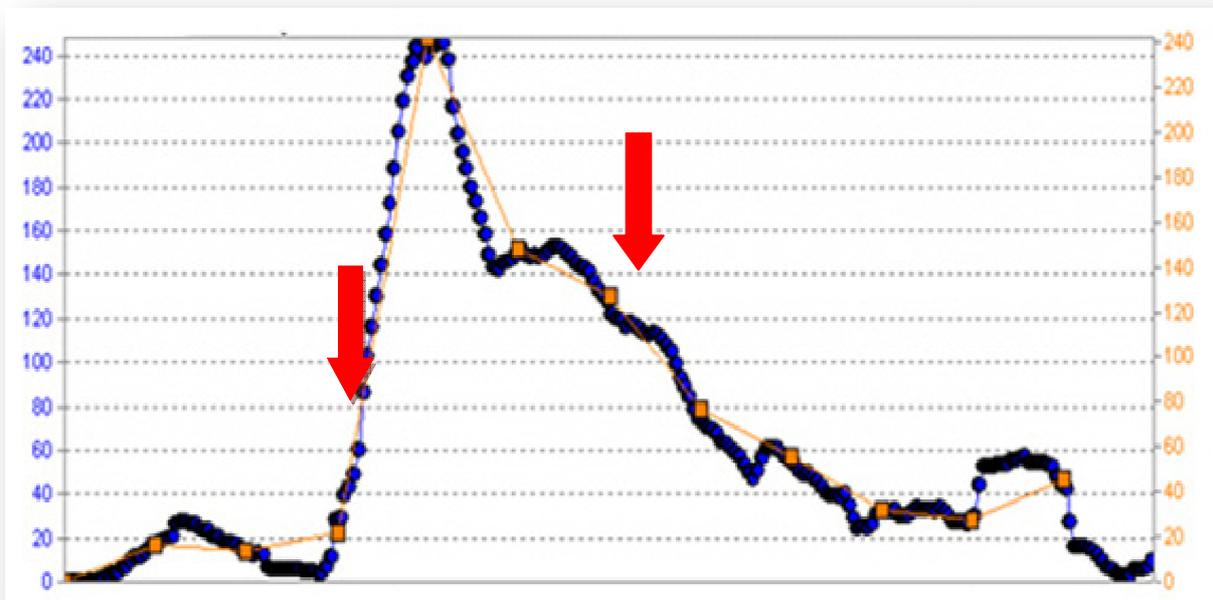


Figura 17: Diuresi dopo somministrazione di diuretico e conseguente calo (materiale presentato da FlowSense)

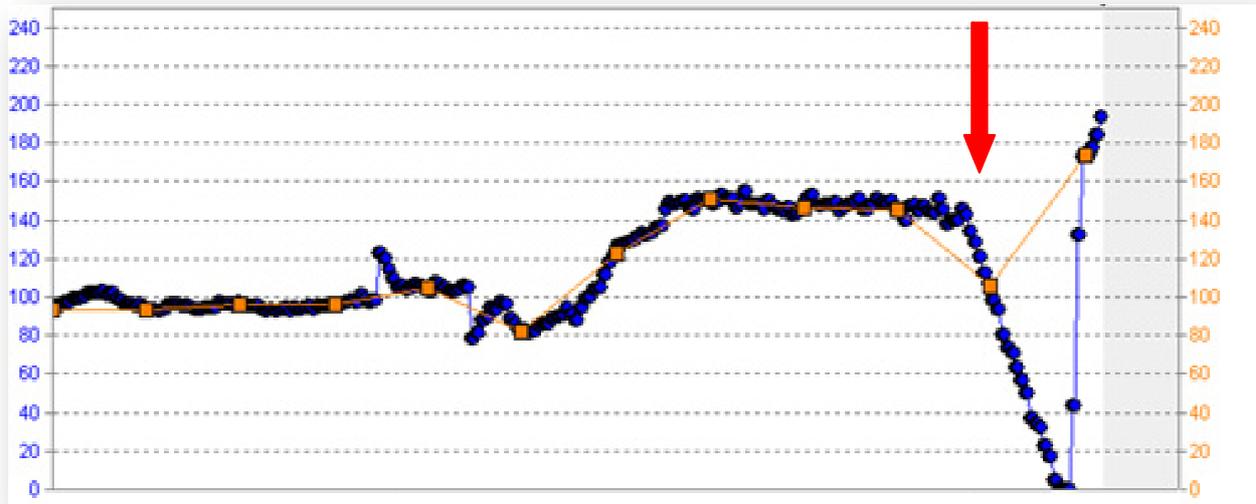


Figura18: Diuresi modificata da ostruzione del catetere (materiale presentato da FlowSense)

L'aspetto però più interessante legato all'utilizzo di URINFO2000, è un presupposto vantaggio in fase di studio, e fulcro di questa tesi, cioè la possibilità che la lettura continua, digitale e affidabile della produzione di urina possa portare a un criterio predittivo per l'insufficienza renale acuta (AKI).

Si suppone dunque che usando uno strumento per la misurazione continua e accurata della produzione di urina si possano ridurre gli errori, risparmiare tempo allo staff medico, procurare un marker sensibile per AKI, indipendente dal valore della creatinina, monitorare la durata e conteggiare la frequenza dei fenomeni di oliguria.

Lo scopo principale di questo studio è in particolare provare o meno la validità di un criterio che si basi solo sul controllo della produzione di urina; può dunque l'utilizzo di uno strumento elettronico rendere il criterio dell'UO (Urine Output) indipendente dal criterio della creatinina, predittivo e sicuro nella determinazione di danno renale acuto (AKI)?



Figura 19: Nuovo e vecchio sistema di misurazione della diuresi

Capitolo 5

Lo studio e la selezione dei pazienti

Lo studio oggetto di questa tesi, è stato condotto con la collaborazione dello staff dei reparti di nefrologia e di terapia intensiva dell’Azienda Ospedaliera San Bortolo di Vicenza. La decisione di usare i pazienti della terapia intensiva per condurre la sperimentazione dello strumento, è stata presa per il semplice motivo che sono già dotati di catetere vescicale.

Prima di iniziare ad arruolare i pazienti, il responsabile per l’Italia della distribuzione dello strumento, la dottoressa Panagiotou e l’ingegnere Garzotto hanno tenuto una breve presentazione per i medici e gli infermieri della terapia intensiva, così da far conoscere preliminarmente l’URINFO2000.

Gli strumenti a disposizione sono stati due, muniti di un apparecchio da collegare al display per la raccolta e la memorizzazione dei dati: il Logger-controller.

Fin dal principio è stato chiaro che era doveroso un periodo di formazione dello staff medico in merito all’utilizzo dello strumento e di un adeguato inserimento dello stesso tra la tanta strumentazione già in uso nel reparto. Per ottenere i migliori risultati si è da subito pensato di affiancare la presenza, almeno un paio di volte al giorno, di un medico della nefrologia, che avesse una conoscenza più approfondita dello strumento e che potesse offrire un aiuto in caso di dubbi o problematiche inerenti URINFO2000. E’ stato anche pensato di consegnare un “*case report form*”, ovvero una tabella in formato Excel dove gli infermieri potessero segnare la tipologia, la dose e l’orario di somministrazione di liquidi o diuretici quali: soluzioni elettrolitiche, lasix, furosemide, voluven, plasma e molti altri. Questo perché influiscono sulla produzione di urina (vedi Figura 17) e ne falsano il pattern impedendo il riconoscimento di evoluzioni reali, ovvero non forzate della produzione di urina o UO (urine output).

Protocollo

Durante un periodo di circa 6 mesi ogni paziente di età superiore ai 18 anni, che avesse già un catetere vescicale e che non fosse stato ricoverato da più di ventiquattro ore venne arruolato per lo studio. I pazienti conosciuti come pazienti all'ultimo stadio della malattia o riceventi terapia sostitutiva (RRT o dialisi), vennero esclusi dal progetto di ricerca.

Il flusso di urina è stato misurato tramite l'urinometro digitale e in maniera continua (URINFO2000 FlowSense Medical Ltd., Israel).

Non è stato necessario istituire un comitato etico per l'utilizzo dello strumento perché si tratta di uno studio puramente osservativo e non invasivo, che non ha richiesto cambiamenti nella terapia del paziente o influito negativamente sullo stato di salute dello stesso.

Evidenze scientifiche e studi clinici mostrano che l'insorgenza di insufficienza renale acuta (AKI), si sviluppa mediamente al quinto giorno dal ricovero, per questo motivo si è pensato di estendere il periodo di osservazione tramite URINFO2000, a una settimana, o eventualmente fino alla data di dimissione dal reparto di terapia intensiva o per decesso o per trasferimento ad altro reparto.

Dal primo giorno di ammissione in terapia intensiva (ICU "*Intensive Care Unit*") dei pazienti arruolati per lo studio, fino a quando lo strumento non è stato staccato, sono stati raccolti dati demografici, malattie pregresse o attuali, storia clinica e risultati delle analisi di laboratorio; la creatinina è stata misurata almeno ogni 24 ore, normalmente alle ore 6:00 di ogni mattina.

E' stato applicato il criterio RIFLE per l'identificazione e la classificazione di insufficienza renale acuta (AKI), tramite la creatinina. Nei casi in cui il paziente non avesse avuto un valore di creatinina misurato al momento dell'ammissione, è stato preso come valore di riferimento il primo registrato al primo giorno di ammissione al

reparto di terapia intensiva oppure è stato calcolato tramite MDRD “*Modification of Diet in Renal Disease*” (vedi Appendice A). E’ stato calcolato per ogni paziente il quantitativo giornaliero di fluidi somministrati, è stato registrato l’orario di infusione dei boli di diuretici da parte degli infermieri ed è stato chiesto di segnalare eventuali peggioramenti del paziente o se fosse stato staccato URINFO2000 per analisi TAC e/o per pratiche chirurgiche.

Prima che lo strumento fosse attaccato al paziente veniva eseguita una pulizia dei dati rimasti nella memoria del Logger-controller e venivano aggiornate data ed ora. Ogni due o tre giorni i dati contenuti nel Logger-controller venivano estratti su pc tramite un software ad esso dedicato e salvati in un file Excel.

Problematiche

La partenza di uno studio sperimentale e il raggiungimento di un equilibrio nello svolgimento della sperimentazione richiedono molto tempo, poiché si introduce sempre un fattore di disturbo della normale routine, che soprattutto in terapia intensiva segue un ritmo ben preciso ed è finemente regolata.

I problemi non sono mancati, a partire dall’introduzione dello strumento vero e proprio; infatti è stato necessario più volte assistere il personale in merito all’utilizzo di URINFO2000 perché nella terapia intensiva i turni dello staff medico sono molto frequenti e il numero di infermieri e medici è molto elevato, cosa che ha reso impossibile una presentazione univoca e per tutti dello strumento.

Anche l’introduzione del “*case report form*” si è rivelata difficoltosa; il carico di lavoro per lo staff medico ed infermieristico in terapia intensiva è davvero molto elevato e richiede concentrazione massima, tanto che si è pensato di ovviare al problema semplicemente eliminando l’incombenza dello stesso e chiedendo, invece, di segnalare nelle grafiche contenenti la terapia diurna dei pazienti l’orario preciso di somministrazione dei boli di diuretico o eventualmente di altri fluidi e gli orari in cui lo strumento veniva staccato o si fosse rilevata un ostruzione del catetere.

Le sacche, come si vede dalle immagini sopra, hanno una dimensione nettamente inferiore rispetto a quelle usate nella pratica clinica e questo ha portato la necessità, prima inesistente, di svuotare la sacca dall'estremità inferiore ogni volta fosse piena. Questo inconveniente è stato accolto con scarse difficoltà, anche perché, proprio per la dimensione delle sacche si è deciso di gestire il follow-up del paziente per sette giorni dall'inserimento di URINFO2000.

Durante l'utilizzo dello strumento, qualche sacca ha prodotto un effetto 'sifone', ovvero è stato impedito all'urina di uscire dalla vescica andando a ingrossarla fino a poterne procurarne la rottura; gli infermieri sono riusciti a intervenire sempre tempestivamente e in seguito è emerso che il problema è stato generato da alcune sacche difettose. L'inconveniente è stato segnalato alla ditta e sono state prontamente sostituite tutte le sacche in dotazione; la complicazione non si è più presentata per tutta la durata successiva del progetto di ricerca.

Un altro inconveniente si è verificato con il Logger-controller; strumento dedicato alla raccolta e allo "storage" dei dati visibili sul monitor. In qualche occasione, al momento di dover scaricare i dati sul PC è stato verificato che data e orario non erano sincronizzati, questo ha creato qualche inconveniente soprattutto per la difficoltà di una attribuzione sicura degli eventi riguardanti il paziente ad un orario e ad una data precisi. Il problema è stato segnalato alla ditta, che ha provveduto a produrre eventuali migliori per evitare l'insorgenza di nuove complicanze.

Capitolo 6

Analisi dei dati

Prima visualizzazione

I dati estratti dai Logger-controller del dispositivo URINFO2000 sono stati importati in file Excel e hanno subito una prima analisi. Il dato estratto dal Logger-controller è una misura del volume totale della produzione di urina, tramite differenziazione del valore tra istanti di tempo successivi, è stato trovato il valore della produzione di urina minuto per minuto. I dati minuto per minuto sono subito sembrati troppo dettagliati per poter estrapolare una qualche significatività, si è pensato di sommare questi dati per periodi di tempo più lunghi ad esempio 15 30 o 60 minuti. I risultati sono stati graficati al fine di ottenere una prima visione generalizzata del processo da analizzare. Per ogni paziente, inoltre, è stata tenuta traccia delle somministrazioni giornaliere di infusi e boli, in particolare di farmaci diuretici o soluzioni liquide, in modo tale da riuscire a capire se picchi o depressioni nella produzione di urina fossero dovuti o meno all'assunzione di liquidi. Studi infatti dimostrano come l'assunzione di diuretici faccia aumentare notevolmente la produzione di urina per poi deprimerla una volta finito l'effetto; questo fenomeno se identificato avrebbe permesso di scartare l'ipotesi di insorgenza di una insufficienza renale. Oltre a questi dati sulla terapia, sono state anche raccolte nozioni sulle date di ammissione al reparto di terapia intensiva, motivi del ricovero, comorbidità, valori giornalieri degli esami di laboratorio, pressione e valori della creatinina.

Case report form Urinfo AKI patients						
ID: XXXX XXXX						
Age: X	year: XX/XX/XXXX	Gender				
Height	cm	Race				
Weight	kg					
Chronic Comorbidity:		1: Hypertension		N		
		2: Heart Disease		N		
		3: Diabetes		N		
		4: Thyroid disease		N		
		5: Metastatic carc/Hematologic nLinfoma	N	N		
Previous Kidney function		Serum creatinine (within last 3 m date:			mg/dL	
		Hospital adm.creat (if previous creat NA)			1.22 mg/dL	
		Proteinuria	Y	N		
AKI aetiology		1: Sepsis	Y			
		2: Cardiogenic shock		N		
		3: Hypovolemia	Y			
		4: Drug		N		
		5: Major surgery	Y			
		6: Radiocontrast media		N		
		7: Obstructive uropathy		N		
		8: Other				
Hospital admission date		24/11/2010				
ICU Admission date		24/11/2010				
ICU admission diagnosis		post-op peritonites				
Type of admission		Unscheduled surgery				
	SOFA		11			
	APACHE-II		19			
	SAPS-II		73			
RIFLE STAGE						
SEPSIS			Y			
Reason RRT initiation		1: Electrolyte disturbance	Y	N		
Date		2: Metabolic disturbance	Y	N		
		3: Fluid overload	Y	N	NO RRT	
		4: Oligo-anuria	Y	N		
		5: Increase urea/creatinine	Y	N		
		6: Sepsis	Y	N		
		7: Other	Y	N		
Reasons Urinfo discontinuation		1: Death				
		2: Initiation of RRT				
		3: Other				
Date:	30/11/2010					DATA LOGGER SENDED BACK BECAUSE OF TECHNICAL PROBLEMS
At 3 days after Urinfo			Alive			
At 3 days after Urinfo			date	25/11/2010	Creatinine	0.97 mg/dL
At 1 week after Urinfo						Dead (died, X/XX/XXXX)
At ICU discharge				Dead		
ICU Discharge date			Creatinine	3.77	mg/dL	
At Hospital discharge		Alive / Dead				
Hospital Discharge date			Creatinine:		mg/dL	
COMMENTS						
MDRD	Crea:1,1					

Figura 20: Esempio di Case Report Form

DAILY DATA COLLECTION (until discharge)									
1st week									
ID: XXXX XXXX	Urinfo	Admission	1st day	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
		24-nov	24-nov	25-nov	26-nov	27-nov	28-nov	29-nov	30-nov
HAEMODYNAMICS									
	Pulse rate (/min)	160	57	69	57	99	116	92	115
	SBP (mmHg)	63	105	106	130	101	67	64	38
	DBP (mmHg)	28	51	54	65	44	28	32	25
	MBP (mmHg)	39	71	71	90	63	44	43	30
	T°	36	37	36.6	36	37.2	37.3	35.8	37.4
	CVP (mmHg)	6	7	7	5		5		6
	GCS	13							
FLUID STATUS									
	urine output (mL/day)		2230	3142	4269	1978	97		
	net fluid balance (mL/day)		-1280	-1542	-3219	-1628	903		
	Fluid load		2000	2000	2000	2000	2000		
LABORATORY DATA									
	Urea (mg/dl)	85	76	73			65	96	139
	Creatinine (mg/dL)	1.42	1.22	0.97			1.22	2.68	3.77
	Glucose	199	163	103	97		78	82	92
	Na (mmol/L)	127	130	137	135	134	136	134	136
	K (mmol/L)	5.1	3.9	4.7	4.9	4.78	4.7	5.8	6.9
	Albumin (g/L)	2.2	2.2	11.2					4
	Billirubin (mg/dl)	7.3	7.3			16.1		20.9	16.7
	BNP (pg/mL)								
	PCR (mg/dL)/PCT	/1.81							
	WBC (x 109/L)	10.3	9.7	10.4	7.4	6.6	5.1	6.6	8.1
	Hgb (g/dL)	7.8	9.4	9.8	8.8	9.7	10	11.8	12.23
	Hematocrit	22	26.3	27	24	27	28.4	34	36
	Platelets	24	39	28	36	30	15	11	10
	PH	7.45	7.62	7.5	7.44	7.49	7.46	7.47	7.36
	PaCO2-PaO2	29.7/164	20.8/129	34.7/169	35.7/142	31.8/128.1	39.5/79.9	39/71	40/80
	HCO3	24.8	21	26.7	23.9	23.8	28	25.1	22
	FiO2%	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.3	0.4
	PaO2/FiO2	482	455	424	355	320	160	237	267
	INR/APTT	2.3/43	1.8/40	1.7/35	1.4/33		2.5/42		
	NGAL					74ng/ml	96	154	
RIFLE STAGE									
DIURETICS									
	FUROSEMIDE(mg/day)								
	I/B								
	dose								
INOTROPIC AGENTS									
ug/kg/min	Dopamine								
	Dobutamine								
	Norepinephrine								
	Epinephrine								
	Terlipressin								
MECHANICAL ORGAN SUPPORT									
VAD		Y	Y	Y	Y				
NIMV		N	N	N	N				
Respiratory Rate									
Urinfo Data									
	Urine output								

Figura 21: Esempio di raccolta delle analisi giornaliere

Per i pazienti senza insufficienza renale si è pensato di eleggere a “giorno evento” fittizio, il giorno che fosse la media dei giorni di sviluppo di insufficienza renale da parte dei pazienti affetti dalla patologia. La media scientifica è risultata di 2,6 giorni; si è deciso di prendere il terzo giorno, sempre ore 6:00 del mattino, come “giorno evento” fittizio per i pazienti privi di insufficienza renale e di andare ad analizzare le precedenti 48 ore all’evento, comparando gli stessi dati con quelli dei pazienti a cui è insorta la patologia.

Di due pazienti con insufficienza renale si è riscontrato un trend di salita e poi di discesa della creatinina nell’arco dell’analisi tramite URINFO2000. Si è deciso di usare il secondo episodio di crescita della creatinina come “giorno evento” per l’analisi delle 48 ore precedenti.

I dati minuto per minuto delle 48 ore precedenti al “giorno evento” sono stati salvati in file di testo (.txt), e hanno subito una ulteriore elaborazione e analisi tramite il software MATLAB. I dati sono stati sommati per intervalli di tempo fissati, ottenendo così il totale della diuresi per quello shift temporale prescelto, e sono state calcolate le pendenze tra somme dei dati sulla produzione di urina (df) e intervalli successivi di tempo (df/dt). La scelta è caduta su un intervallo di 20 minuti, stimato come un buon compromesso tra la diuresi ogni minuto, troppo dettagliata, e la diuresi ogni 3 o 6 ore che normalmente è utilizzata nella pratica clinica.



Figura 23: Esempio di elaborazione dei dati estratti dal Logger-controller

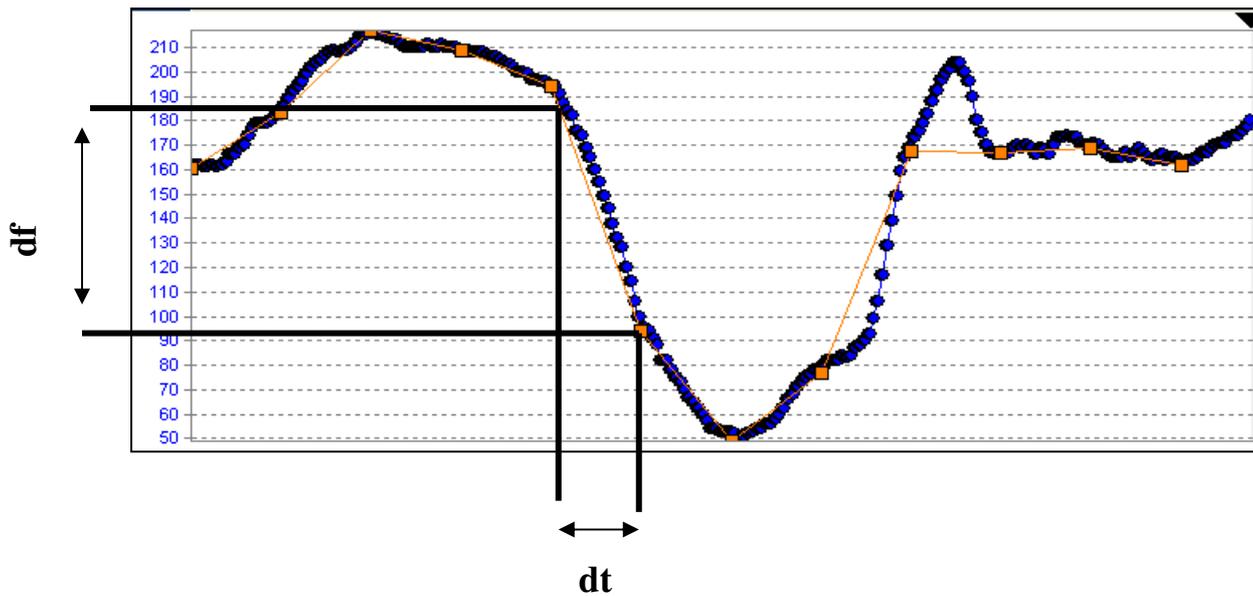


Figura 24: Esempio di calcolo della pendenza della curva della produzione di urina ogni 20 minuti

Successivamente è stata analizzata la pendenza della curva trovata, imponendo la ricerca di un trend di discesa della produzione di urina inferiore ad una soglia dello 0,01 percentuale; questo naturalmente per individuare fenomeni di calo della produzione di urina che potrebbero essere marker dell'insorgenza di insufficienza renale acuta.

I valori che hanno soddisfatto la condizione di inferiorità della soglia dello 0,01 sono stati raccolti in una matrice e per ogni paziente si è calcolata la media e la varianza di tale matrice per riga. Poi sono stati applicati metodi di analisi dei dati, come la funzione di autocorrelazione, di stima parametrica per sistemi non lineari, e metodi di verifica della sensibilità e specificità dei dati statistici ricavati, per individuare un possibile parametro discriminante tra pazienti aventi sviluppato insufficienza renale e non.

Funzione di correlazione ed autocorrelazione

Nell'elaborazione dei segnali, l'importante è avere un indicatore quantitativo della “somiglianza” tra due segnali $x(t)$ e $y(t)$. Un candidato per questo scopo potrebbe essere il prodotto scalare dei due segnali. Il prodotto scalare di due segnali reali $x(t)$ e $y(t)$ è definito come:

$$\langle x, y \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)y(t)dt$$

Il prodotto scalare però non è un buon indicatore della “somiglianza” tra due segnali $x(t)$ e $y(t)$ perché è influenzato dal ritardo. Ad esempio, se $x(t) = \sin 2\pi ft$ e $y(t) = \cos 2\pi ft$, si ha $\langle x, y \rangle = 0$. Le funzioni seno e coseno sono ortogonali, pur essendo una la versione traslata dell'altra rispetto al tempo.

Per avere un indicatore della “somiglianza”, occorre una definizione che tenga conto anche dei ritardi (sfasamenti) tra i due segnali.

Una buona misura della “somiglianza” tra due segnali $x(t)$ e $y(t)$ è data dalla loro correlazione $R_{xy}(t_1, t_2)$:

$$R_{xy}(t_1, t_2) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t + t_1)y(t + t_2)dt$$

che è il prodotto scalare dei due segnali traslati nel tempo di t_1 e t_2 rispettivamente. In generale, la correlazione è una funzione di due istanti temporali.

Per correlazione, infatti, si intende una relazione tra due variabili casuali tale che a ciascun valore della prima variabile corrisponda con una certa regolarità un valore della seconda. Non si tratta necessariamente di un rapporto di causa ed effetto ma semplicemente della tendenza di una variabile a variare in funzione di un'altra.

Per segnali deterministici, la correlazione dipende solo dalla differenza $t_1 - t_2 = \tau$ e si può scrivere come:

$$R_{xy}(\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t + \tau)y(t)dt$$

La correlazione dipende dall'ordine con cui vengono considerati i due segnali $x(t)$ e $y(t)$:

$$\begin{aligned} R_{yx}(\tau) &= \int_{-\infty}^{+\infty} y(t + \tau)x(t)dt = \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} x(t' + \tau)y(t')dt' = \\ &R_{xy}(-\tau) \end{aligned}$$

dove si è usata la sostituzione $t' = t + \tau$ (e quindi $dt' = dt$).

Due segnali per cui $R_{xy}(\tau) = R_{yx}(\tau) = 0$ per $\forall \tau$ sono incorrelati.

L'autocorrelazione, invece, è uno strumento matematico usato frequentemente nella teoria dei segnali per l'analisi di funzioni o di serie di valori. Essa è la correlazione incrociata del segnale (o più in generale del valore di una variabile) con se stesso. L'autocorrelazione è utile per cercare in un segnale pattern che si ripetono, in modo tale da determinare la presenza di un segnale periodico che è stato sepolto da un rumore, o identificare la frequenza fondamentale di un segnale che non contiene originariamente la componente di frequenza del rumore.

La correlazione di un segnale con se stesso è l'autocorrelazione $R_{xx}(\tau)$:

$$R_{xx}(\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t + \tau)x(t)dt$$

L'autocorrelazione di un segnale reale è una funzione pari:

$$R_{xx}(-\tau) = R_{xx}(\tau)$$

L'autocorrelazione calcolata per $\tau = 0$ è l'energia del segnale:

$$R_{xx}(0) = \int_{-\infty}^{+\infty} |x(t)|^2 dt = E$$

E questo valore è il massimo della funzione di autocorrelazione. Infatti qualsiasi segnale è massimamente correlato con se stesso quando lo sfasamento è nullo:

$$R_{xx}(0) \geq R_{xx}(\tau)$$

E l'uguaglianza vale solo se $x(t)$ è un segnale periodico con periodo T e τ è un multiplo intero di T ; in questo caso anche l'autocorrelazione è periodica con periodo T .

Autocorrelazione in Matlab

Matlab mette a disposizione la funzione *autocorr* per il calcolo della funzione di autocorrelazione che è stata utilizzata in questa tesi, per auto correlare le colonne della matrice creata con le pendenze negative della curva della produzione di urina. La sintassi per la funzione di autocorrelazione è la seguente:

```
autocorr(Series,nLags,M,nSTDs)
```

```
[ACF,Lags,Bounds] = autocorr(Series,nLags,M,nSTDs)
```

- `autocorr (Series, nLags, M, nSTDs)` calcola e traccia i campioni della funzione di autocorrelazione di serie temporali stocastiche e univariate con limiti di confidenza. Per tracciare la sequenza della funzione di autocorrelazione senza limiti di confidenza, occorre definire `nSTDs = 0`.
- `[ACF,Lags,Bounds] = autocorr(Series,nLags,M,nSTDs)` calcola e ritorna in un vettore la funzione di autocorrelazione.

Stima parametrica

La **Teoria della stima** è un ramo della statistica e dell'elaborazione numerica dei segnali che ha come obiettivo la stima di parametri, scalari o vettoriali, a partire da dati misurati/empirici, la cui distribuzione è influenzata dai valori effettivi assunti da tali parametri. Uno stimatore è una funzione deterministica dei dati misurati, che, in relazione ad un determinato criterio di ottimalità, assume il valore del parametro stimato.

L'intero obiettivo della teoria della stima è di arrivare ad uno stimatore, e preferibilmente di implementarne uno che sia realmente utilizzabile. Lo stimatore è una funzione deterministica che a partire dai dati misurati produce una stima del parametro.

E' preferibile derivare uno stimatore che esibisca proprietà di ottimalità.

Questi sono i passi generali per determinare uno stimatore:

- ✓ Determinazione di un modello per il sistema, che includa sia la dipendenza dal parametro che le componenti aleatorie di disturbo (rumore/errore).
- ✓ Determinazione dei limiti a cui deve sottostare uno stimatore. Tali limiti, ad esempio possono essere trovati attraverso la determinazione dell'incertezza della stima effettuata.
- ✓ Sviluppo di uno stimatore.
- ✓ Analisi delle performances dello stimatore, attraverso simulazioni/esperimenti.

Gli stimatori o metodi di stima più usati sono i seguenti:

- Metodo della massima verosimiglianza
- Metodo dei momenti
- Stimatore ai Minimi quadrati

Per questo lavoro di tesi è stato usato uno stimatore ai minimi quadrati, per trovare un modello generalizzato del trend di discesa delle pendenze della curva della produzione di urina.

Stimatore ai minimi quadrati (Least Square o Weighted Least Square)

I dati misurati a tempo discreto $z=[z_1, z_2, \dots, z_n]$, sono sempre sporcati dall'errore di misura, che è la componente aleatoria/casuale della misurazione. La misura z si compone di: uscita predetta dal modello dei dati $G(p)$, campionata a tempo discreto,

con $p=[p_1,p_2,\dots,p_n]$ vettore dei parametri, e dal vettore dell'errore di misura $v=[v_1,v_2,\dots,v_n]$, che si comporta come una componente additiva.

$$z = G(p) + v$$

Il vettore dei parametri di cui si compone il modello è incognito e per un suo generico valore il vettore:

$$e(p) = z - G(p) \quad \text{errore di predizione}$$

fornisce la differenza tra il vettore dei dati (z) e quello delle predizioni del modello $G(p)$ per quel valore del vettore dei parametri p . Se, per quel valore del vettore p , $e(p)$ è piccolo, significa che i dati misurati sono molto vicini a quelli predetti dal modello e cioè che quel valore del vettore p è buono.

La bontà della stima si misura con una norma (Appendice B). Tra tutti i valori possibili per il vettore p , quello stimato con lo stimatore ai minimi quadrati è quello che rende minima la variabile scalare $\|e(p)\|^2$.

$$\hat{p} = \underset{p}{\operatorname{argmin}} \|e(p)\|^2 = \underset{p}{\operatorname{argmin}} \frac{[z-G(p)]^T [z-G(p)]}{\text{funzione costo } J(p)}$$

Possiamo definire, inoltre, distanza pesata tra modello e dati la quantità

$$\|z - G(p)\|_{\Sigma_v^{-1}}^2 = [z - G(p)]^T \sum_v^{-1} [z - G(p)]$$

Con $\sum_v v$ matrice di covarianza del vettore degli errori di misura v e considerare come stima del vettore p una stima che renda minima la distanza pesata tra modello e dati

$$\hat{p}_{WLS} = \underset{p}{\operatorname{argmin}} \|e(p)\|_{\sum_v^{-1} v}^2 = \underset{p}{\operatorname{argmin}} \frac{[z-G(p)]^T \sum_v^{-1} v [z-G(p)]}{\text{funzione costo } J(p)}$$

Il motivo per l'applicazione di una stima pesata, risiede nella capacità di questo stimatore, di seguire l'aderenza ai dati in proporzione alla loro affidabilità relativa.

Se il modello, che si utilizza, è lineare nei parametri $p=[p_1, p_2, \dots, p_n]$ allora si riesce a descrivere il vettore delle misure come

$$z = G * p + v \quad \text{con } G \text{ matrice } n * M$$

dove n è il numero dei parametri, mentre M è il numero delle variabili indipendenti. E la stima WLS ha una espressione determinabile analiticamente come

$$\hat{p}_{WLS} = (G^T \sum_v^{-1} v G)^{-1} G^T \sum_v^{-1} v z$$

Nel caso di modelli non lineari nei parametri, il problema non ha soluzione in forma chiusa; bisogna usare dei metodi iterativi. Tra questi, i più famosi sono quelli del gradiente e della ricerca diretta. Il metodo del gradiente più usato è quello di Gauss-Newton, mentre quello di ricerca più usato è quello del simplesso.

Il metodo di Gauss-Newton

L'idea di base di questo metodo è di scegliere un valore iniziale di \hat{p} e di ripetere i passi:

- Si usa la formula di Taylor arrestata al primo ordine per linearizzare il modello attorno p a rispetto ai parametri incogniti
- Si risolve il problema Least Square lineare trovando $\widehat{\Delta p}$
- Si aggiorna \hat{p} tramite $\widehat{\Delta p}$

Finché la funzione costo $\|z - G(p)\|_{\sum v^{-1} v}^2$ non smette di scendere.

Risultati dell'identificazione numerica

Trovato il valore di p che soddisfa la funzione costo e quindi determinato il modello, per valutare la bontà dei risultati si procede con due metodi di analisi:

1. Analisi dei residui
2. Precisione delle stime

Ottenuto \hat{p} definiamo il vettore dei residui $r=[r_1, r_2, \dots, r_n]$ come l'errore di predizione

$$r = z - G(p)$$

Essendo $v = z - G(p)$ vettore degli errori di misura, dove p è il valore vero del vettore dei parametri tuttora incognito, possiamo pensare che

$$r = z - G(p) = \hat{v}$$

Se il modello (= struttura + valore numerico dei parametri) è “buono”, è logico attendersi che i residui siano compatibili con le proprietà statistiche dell’errore di misura.

Analisi dei residui

Sappiamo che l’errore di misura è a campioni scorrelati, ci attenderemo quindi che i residui siano tra loro molto indipendenti. Sappiamo, inoltre, che l’errore di misura è a campioni gaussiani scorrelati, con matrice di covarianza nota, pari a

$$\sum_v v = \text{diag}(\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_n^2)$$

Dove σ_n è la varianza dell’errore di misura; se definiamo i residui pesati come $wr_k = r_k/\sigma_k$ è naturale attendersi che siano poco correlati e principalmente di ampiezza compresa tra -1 ed 1.

Precisione delle stime

Per avere una idea dell’affidabilità del valore del vettore dei parametri p trovato, si definisce il vettore dell’errore della stima come

$$\tilde{p} = p - \hat{p}$$

dove \tilde{p} è un vettore aleatorio, essendolo anche \hat{p} .

La capacità del vettore di errore di stima di variare è misurata dalla sua matrice di covarianza

$$\text{cov}(\tilde{p}) = E[\tilde{p}\tilde{p}^T]$$

Questa matrice dà un’informazione quantitativa sul range di valori che l’errore di stima può assumere, fornendo dunque una misura della precisione (ovvero dell’incertezza) con cui stimiamo il vettore p .

$$SD(\hat{p}_i) = \sqrt{\text{var}(\tilde{p}_i)} \quad \text{standard deviation della stima}$$

$$\hat{p}_i \pm SD(\hat{p}_i)$$

intervallo di confidenza

Nei casi pratici si preferisce riportare l'incertezza in termini relativi

$$CV(\hat{p}_i) = 100 * \pm \frac{SD(\hat{p}_i)}{\hat{p}_i}$$

coefficiente di variazione

Stima parametrica in Matlab

Matlab, Matrix Laboratory, mette a disposizione una funzione per la stima parametrica non lineare: la funzione *lsqnonlin*, che è stata richiamata in questo lavoro di tesi per eseguire la stima parametrica ai minimi quadrati pesati non lineari sui dati ottenuti dall'autocorrelazione del segnale del calo della produzione di urina, usando come parametri iniziali della stima le medie della funzione di autocorrelazione e come funzione un modello generato in modo tale che mimasse specificatamente il pattern dei segnali auto correlati. La sintassi per la funzione di stima parametrica non lineare è la seguente:

`x = lsqnonlin (fun, x0)`

`x = lsqnonlin (fun, x0, lb, ub)`

`x = lsqnonlin (fun, x0, lb, ub, opzioni)`

`x = lsqnonlin (problema)`

`[X, resnorm] = lsqnonlin (...)`

`[X, resnorm, residuo] = lsqnonlin (...)`

`[X, resnorm, residuo, exitflag] = lsqnonlin (...)`

`[X, resnorm, residuo, exitflag, output] = lsqnonlin (...)`

`[X, resnorm, residuo, exitflag, output, lambda] = lsqnonlin (...)`

`[X, resnorm, residuo, exitflag, output, lambda, Jacobiano] = lsqnonlin (...)`

dove *x* è un vettore e *fun* è una funzione che restituisce un valore vettoriale.

$x = \text{lsqnonlin}(\text{fun}, x_0)$ inizia nel punto x_0 , che è il valore iniziale dei parametri assegnato dall'operatore e trova un minimo della somma dei quadrati delle funzioni descritte in fun.

Sensibilità e specificità

La sensibilità e la specificità sono due misure che vengono impiegate per valutare la capacità di individuare, fra gli individui di una popolazione, quelli provvisti del «carattere» ricercato e quelli che invece ne sono privi. In pratica, per i nostri scopi, il «carattere» è rappresentato sempre dalla presenza o meno di insufficienza renale acuta.

Per meglio comprendere la definizione di sensibilità e specificità, è utile partire dalla tabella a due entrate che viene qui riprodotta.

esito test ↴	pazienti AKI	pazienti non-AKI	TOT.	
+ (T+)	a	b	a+b	totale test-positivi
- (T-)	c	d	c+d	totale test-negativi
TOT.	a+c	b+d	n	
	totale pazienti AKI	totale pazienti non-AKI		

Figura 25: Tabella per il calcolo di sensibilità e specificità

La sensibilità è la capacità di identificare correttamente i pazienti affetti da insufficienza renale acuta.

In termini di probabilità, la sensibilità è la probabilità che un paziente affetto dalla patologia risulti positivo al test. Possiamo anche dire che la sensibilità è la proporzione di animali ammalati che risultano positivi al test con il valore di soglia stabilito.

Quest'ultima definizione è la più indicata per risalire al calcolo del valore di sensibilità: nella tabella i pazienti affetti dalla patologia sono rappresentati da (a+c) e, fra questi, i positivi al test sono rappresentati da (a); quindi, la sensibilità si calcola con la proporzione $a/(a+c)$.



Figura 26: definizione di sensibilità

La frazione $a/(a+c)$ ha la particolarità di includere al denominatore il valore presente al numeratore; si tratta quindi di una *proporzione* che può assumere soltanto un valore compreso fra 0 e 1 (esprimibile anche come valore percentuale da 1 a 100).

Ad un esame superficiale, potrebbe sembrare che la sensibilità sia l'unica qualità desiderabile in un test: infatti, sembrerebbe un eccellente risultato il poter identificare correttamente tutti i pazienti con la patologia impiegando un test con una sensibilità del 100%. Tuttavia, esaminando meglio la questione, si giunge alla

conclusione che la suddetta qualità non è sufficiente. Infatti, è necessario anche un altro requisito: il test deve identificare come positivi **oltanto** i pazienti che hanno la patologia; cioè, è necessario che fra i positivi al test non siano inclusi anche i pazienti sani. Da questa osservazione discende il concetto di specificità.

La specificità è la capacità di identificare correttamente i pazienti privi della patologia. In termini di probabilità, la specificità è la probabilità che un paziente sano risulti negativo al test. Possiamo anche dire che la specificità è la proporzione di pazienti sani che risultano negativi al test. Quest'ultima definizione è la più indicata per risalire al calcolo del valore di specificità. Nella tabella i pazienti privi della patologia sono rappresentati da (b+d) e, fra questi, i negativi al test sono rappresentati da (d); quindi, la specificità si calcola con la proporzione $d/(b+d)$.
 Notare che anche la specificità, analogamente alla sensibilità, è definita attraverso una proporzione e quindi assume un valore compreso fra 0 e 1.

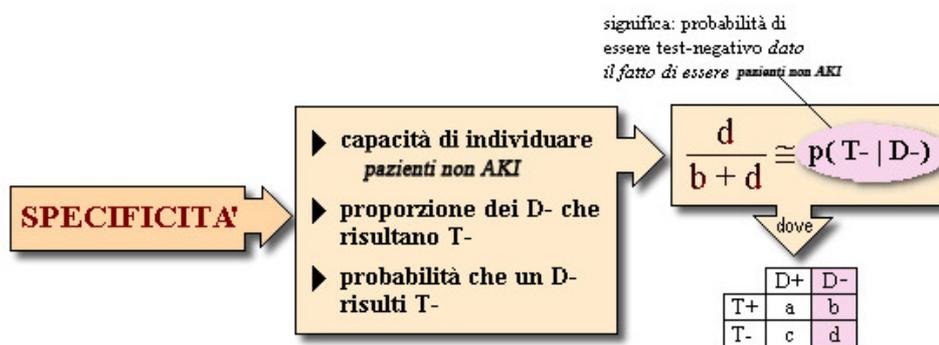


Figura 27: Definizione di specificità

Infine si possono riassumere le peculiarità di sensibilità e specificità di un test come:



Figura 28: Riassunto sensibilità VS specificità

Sensibilità e specificità, soglia di cut-off

Finora abbiamo illustrato le caratteristiche di un ipotetico test presumendo che esso fornisca risultati del tipo positivo/negativo oppure sano/malato oppure sì/no. Questo tipo di misurazione, in cui i dati vengono suddivisi in due categorie, viene detto «nominale dicotomico», ed i test vengono detti «qualitativi» in quanto misurano la «qualità» e non la «quantità» di un fenomeno.

In altri casi, però, i test forniscono risultati classificabili in più di due categorie. Ad esempio, lo stato di un paziente potrebbe essere classificato come: peggiorato, stazionario, poco migliorato, migliorato, molto migliorato. Le variabili di questo tipo, in cui dati qualitativi vengono suddivisi in più categorie con una direzione chiaramente implicita dal migliore al peggiore, vengono dette «ordinali». Ancora, i test possono fornire risultati numerici (variabili «continue») che variano con un *continuum*. In tutti questi casi occorre stabilire un valore critico o soglia o cut-off, che rappresenta il limite di separazione tra «positività» e «negatività» del test, cosa che corrisponde generalmente alla separazione fra presenza o assenza della patologia. Nel caso dei test non-dicotomici, la sensibilità e la specificità possono essere fatte variare a piacimento. Giustificiamo questa affermazione, e discutiamone le implicazioni, per mezzo di un esempio.

Nella figura sotto sono riportate delle curve teoriche ottenute supponendo di saggiare una popolazione costituita da pazienti con una certa infezione (curva rossa) e pazienti non infetti (curva verde). Vediamo come è stato costruito il grafico. Sull'asse delle ascisse (orizzontale) è stata riportata il risultato di un test condotto sui pazienti. I valori sono compresi fra 0.2 a 1.6; essi sono proporzionali alla quantità di anticorpi presenti nel siero: più anticorpi ci sono nel siero e maggiore è il valore risultato dal test. Ovviamente, più il risultato è elevato, maggiori sono le probabilità che il paziente sia infetto. Sull'asse delle ordinate (verticale) è riportata la frequenza di osservazioni, cioè il numero di pazienti che hanno evidenziato il titolo corrispondente in ascissa. Si nota che i pazienti non-infetti hanno fatto registrare valori del test mediamente più bassi rispetto ai pazienti infetti: la curva verde è infatti più a sinistra rispetto alla rossa. Si nota anche che le due curve si sovrappongono parzialmente, ed è proprio questa area di sovrapposizione che verrà presa in considerazione nella discussione che segue.

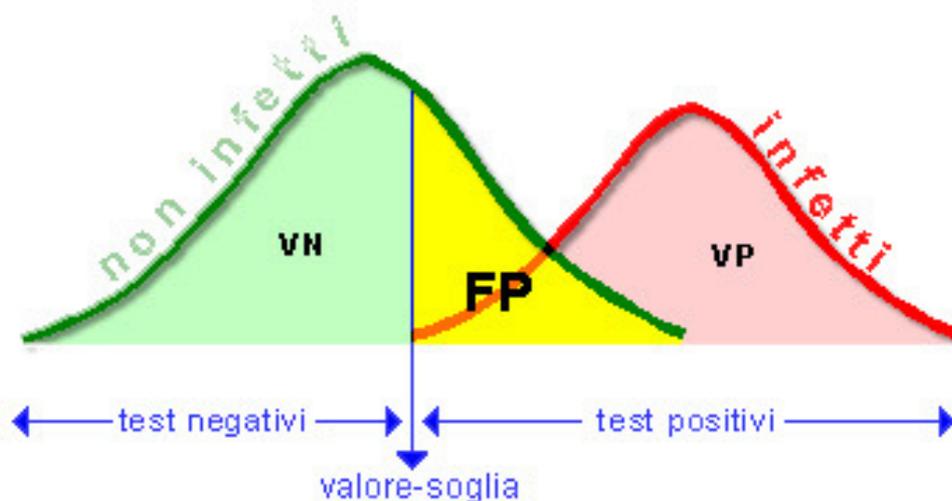


Figura 29: soglia di cut-off

Ora, il problema è quello di stabilire un limite di separazione (soglia o cut-off) fra infetti e sani, ossia di stabilire un titolo al di sopra del quale il paziente viene ritenuto infetto e al di sotto del quale viene ritenuto sano. Per essere più chiari, si deve

rispondere alla seguente domanda: a partire da quale valore del test si giudica infetto un paziente?

Supponiamo di adottare come cut-off il valore di 1.0. Ciò significa che si dichiarerà come "sano" ogni paziente con valore del test ≤ 1.0 , e si dichiarerà "infetto" ogni paziente con valore del test > 1.0 .

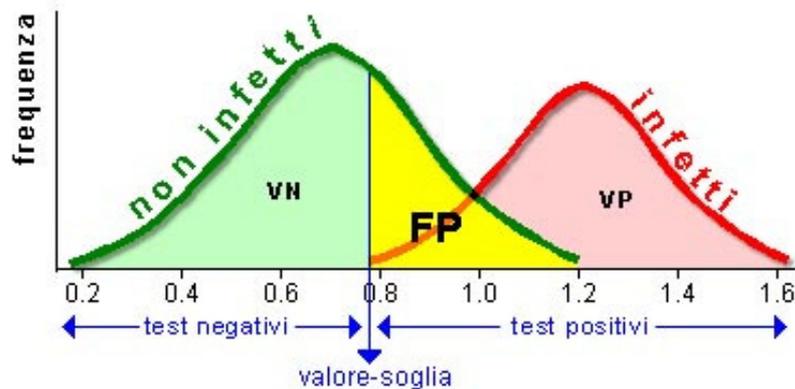
Si può notare che con un cut-off di 1 i pazienti vengono suddivisi in **quattro classi**: (1) i veri negativi (VN) evidenziati dall'area verde; (2) i veri positivi (VP, area rosa); (3) i falsi negativi (FN, area viola); (4) i falsi positivi (FP, area gialla). In effetti queste quattro classi corrispondono a quelle già viste precedentemente in cui sono state definite la sensibilità e la specificità di un test.



Figura 30: Test sensibilità/specificità VS soglia di cut-off

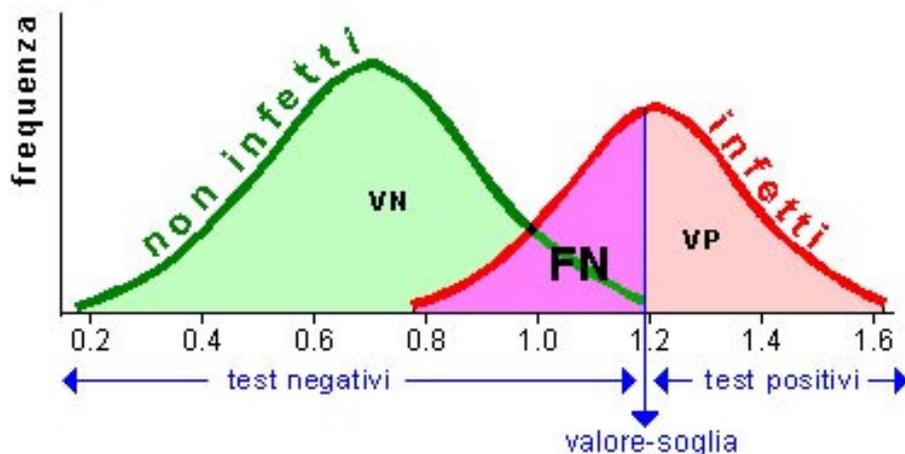
Quanto finora esposto è valido nell'ipotesi di adottare il valore di 1.0 come cut-off. Ma che cosa succede se venisse adottato un cut-off diverso?

Esaminando la figura sotto in cui il cut-off è stato abbassato a 0.8, si nota come sotto questa nuova ipotesi, il test riesce ad individuare tutti i soggetti infetti (cioè raggiunge una sensibilità del 100%, essendo il valore della cella C = zero).



Quindi, se fosse adottato un criterio di interpretazione secondo cui "tutti i pazienti con risultato del test >0.8 sono dichiarati infetti", si avrebbe il vantaggio di riuscire ad individuare tutti gli infetti, ma al prezzo di includere tra i pazienti positivi un numero considerevole di soggetti sani (quelli appartenenti alla «coda di destra» della distribuzione dei pazienti sani, area in giallo nella Figura). Questo comporta un abbassamento della specificità.

Supponendo ora di voler adottare un criterio di interpretazione diverso rispetto ai precedenti, ossia un criterio che consenta di individuare con certezza tutti i soggetti sani. In altre parole, si vuole che tutti i pazienti non-infetti vengano classificati come negativi al test, ossia si vuole che il test abbia una specificità del 100%. Osservando il grafico sotto: si dovrebbe scegliere un valore-soglia >1.2 ma, come contropartita, si classificherebbero erroneamente come sani molti pazienti infetti (area viola), e quindi si otterrebbe un basso valore di sensibilità.



In genere è conveniente scegliere una situazione di compromesso, scegliendo un valore di cut-off prossimo a 1.0. Questo comporta che sia la sensibilità che la specificità siano inferiori al 100%, e che quindi si osserva una certa proporzione di risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

Gli inconvenienti ora accennati derivano dalla inevitabile, parziale sovrapposizione dei valori della variabile misurata dal test nelle due curve di distribuzione (sani e infetti).

Pertanto, la sensibilità può essere aumentata, ma solo a spese della specificità, e viceversa.

Concludendo: un test sensibile dovrebbe essere scelto quando le conseguenze di una mancata diagnosi sono particolarmente gravi (es. malattie ad esito solitamente mortale, ma che possono essere efficacemente curate). I test sensibili sono utili anche durante il processo diagnostico iniziale, al fine di ridurre il ventaglio di possibilità (diagnosi differenziale) quando esso è ampio. In tal caso, il test sensibile viene applicato soprattutto allo scopo di escludere una o più malattie. Infatti, un test sensibile è di maggior aiuto al clinico quando fornisce un risultato negativo.

Un test specifico è particolarmente utile per confermare una diagnosi già effettuata con altri mezzi. Infatti, un test specifico raramente è positivo in assenza della malattia. I test altamente specifici sono particolarmente utili quando un risultato falso positivo risulta particolarmente dannoso (sotto l'aspetto organico, emotivo per il proprietario, finanziario ecc.). In sostanza, un test molto specifico è di maggior aiuto al clinico quando fornisce un risultato positivo.

Capitolo 7

Risultati

In quest'ultimo capitolo, si presentano i risultati ottenuti nelle diverse fasi dell'analisi dei dati, facendo alcune riflessioni e conclusioni sugli esiti raggiunti durante lo svolgimento dello studio.

Iniziamo con l'illustrare i dati e i grafici ottenuti dopo una prima elaborazione effettuata tramite cartelle di lavoro Excel; per poi procedere ad illustrare i passi dell'elaborazione effettuati tramite il software Matlab e le funzioni e i metodi di analisi visti nel precedente capitolo.

Prima manipolazione

Parliamo delle prime manipolazioni effettuate sui dati; gli elementi salvati e restituiti dal Logger-controller sono misure di volume, cioè la somma del quantitativo di urina prodotta nel tempo. Per estrapolare la produzione minuto per minuto, è stata eseguita una differenza tra dati adiacenti in successione temporale. Successivamente si sono sommati e graficati i dati per intervalli di tempo diversi ad esempio 5, 15, 30 e 60 minuti.

date	vol(ml)	min	min flow	5 min flow	15 min flow	30 min flow	60 min flow
Mon Dec 6 13:15:00 2010	365.934	0	0	31.113	99.443	199.345	420.671
Mon Dec 6 13:16:00 2010	374.135	1	8.201	38.413	104.435	207.127	430.792
Mon Dec 6 13:17:00 2010	381.94	2	7.805	37.512	101.13	206.965	428.722
Mon Dec 6 13:18:00 2010	389.44	3	7.5	48.256	98.413	206.424	430.025
Mon Dec 6 13:19:00 2010	397.047	4	7.607	41.524	96.511	206.29	429.959
Mon Dec 6 13:20:00 2010	404.347	5	7.3	40.255	96.062	206.452	429.986
Mon Dec 6 13:21:00 2010	411.647	6	7.3	38.782	96.97	206.519	429.597
Mon Dec 6 13:22:00 2010	430.196	7	18.549	36.576	97.784	205.399	427.815
Mon Dec 6 13:23:00 2010	430.964	8	0.768	23.816	87.546	192.724	416.17
Mon Dec 6 13:24:00 2010	437.302	9	6.338	28.838	94.99	199.144	423.127
Mon Dec 6 13:25:00 2010	443.129	10	5.827	28.075	96.625	201.492	423.302
Mon Dec 6 13:26:00 2010	448.223	11	5.094	27.24	97.846	204.441	425.41
Mon Dec 6 13:27:00 2010	454.012	12	5.789	27.042	98.045	207.732	427.223
Mon Dec 6 13:28:00 2010	459.802	13	5.79	26.341	97.936	209.738	429.588
Mon Dec 6 13:29:00 2010	465.377	14	5.575	26.149	98.315	212.49	433.516
Mon Dec 6 13:30:00 2010	470.369	15	4.992	27.732	99.902	214.071	436.811
Mon Dec 6 13:31:00 2010	475.265	16	4.896	30.948	102.692	216.754	438.463
Mon Dec 6 13:32:00 2010	480.353	17	5.088	34.166	105.835	218.04	439.083
Mon Dec 6 13:33:00 2010	485.951	18	5.598	37.389	108.011	219.199	440.268
Mon Dec 6 13:34:00 2010	493.109	19	7.158	40.003	109.779	220.186	441.581
Mon Dec 6 13:35:00 2010	501.317	20	8.208	40.818	110.39	220.708	441.75
Mon Dec 6 13:36:00 2010	509.431	21	8.114	39.658	109.549	222.675	441.58
Mon Dec 6 13:37:00 2010	517.742	22	8.311	36.837	107.615	221.813	442.125
Mon Dec 6 13:38:00 2010	525.954	23	8.212	34.206	105.178	221.503	442.829
Mon Dec 6 13:39:00 2010	533.927	24	7.973	32.163	104.154	221.125	443.31
Mon Dec 6 13:40:00 2010	540.975	25	7.048	31.352	104.867	219.037	443.263
Mon Dec 6 13:41:00 2010	546.268	26	5.293	32.086	106.595	219.254	442.854
Mon Dec 6 13:42:00 2010	551.948	27	5.68	34.832	109.687	218.762	442.864
Mon Dec 6 13:43:00 2010	558.117	28	6.169	36.416	111.802	219.169	442.297

Figura 31: prima elaborazione dei dati in cartelle Excel

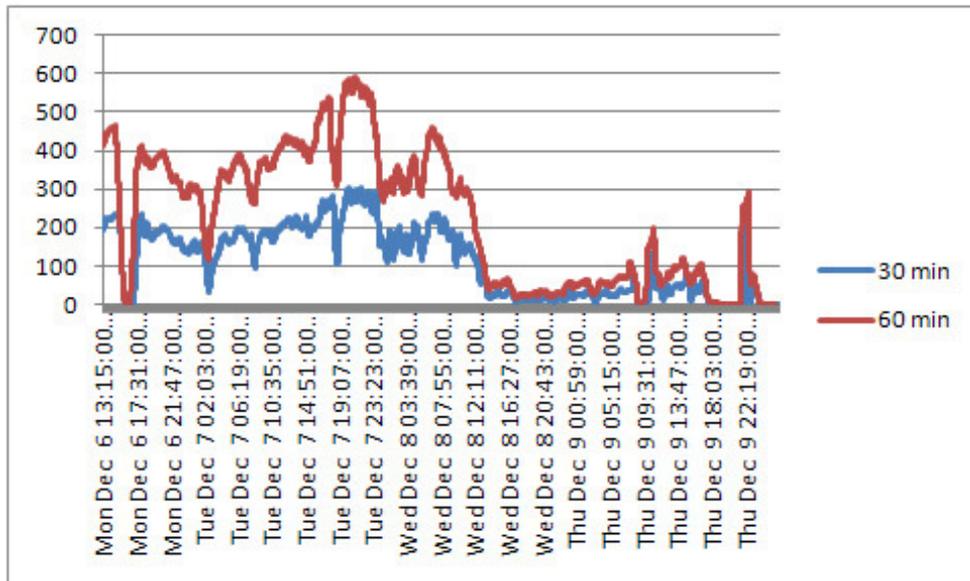


Figura 32: grafico della diuresi ogni 30 e 60 minuti

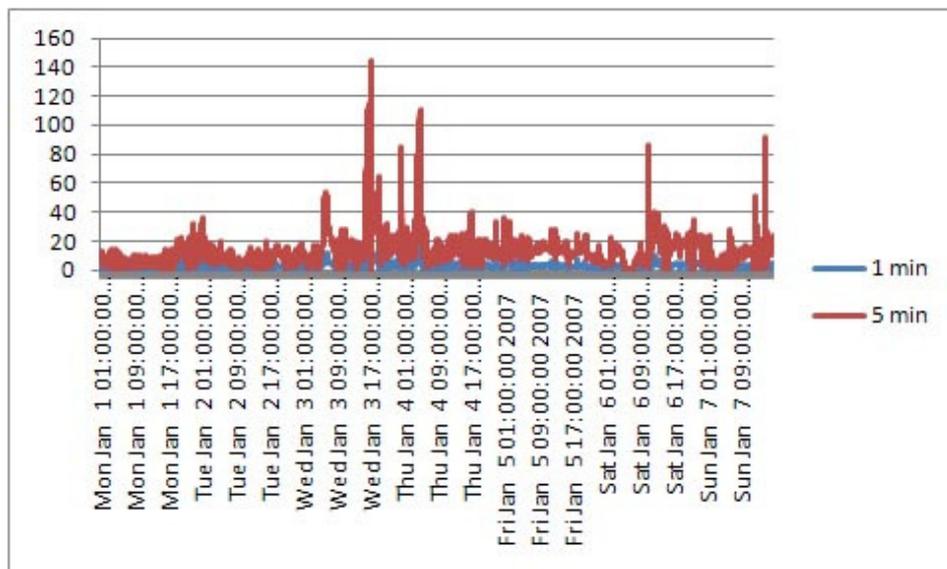


Figura 33: grafico della diuresi ogni minuto ed ogni 5 minuti

Funzione di autocorrelazione e stima parametrica

I dati della produzione di urina ogni minuto, ottenuti col metodo sopra illustrato, sono stati salvati in file di estensione .txt e sono stati successivamente elaborati col software Matlab

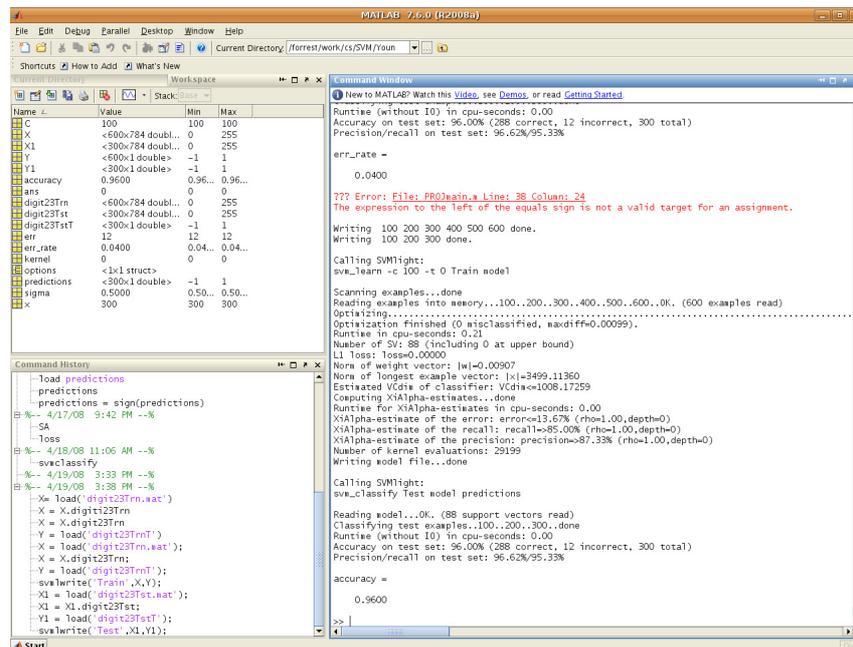


Figura 34: esempio di command window del software Matlab

E' stato scritto un codice che analizzasse i dati dei file in formato di testo, che li sommasse in "blocchetti" di venti minuti e che calcolasse la pendenza tra "blocchetti" successivi. I valori ricavati sono stati raccolti in vettori.

```
%intervallo di analisi considerato
st=20;
n=length(data);
tt=9;
%num. di blocchetti di lunghezza st che ci sono in data(1^ blocchetto da 1 a
st,2^ blocchetto da st+1 a 2*st ecc...)
m=(n/st);
soglia=0.01;
f_p=9;

%faccio la somma dei valori nei blocchetti di lunghezza st
pp=zeros(round(m),1);
pp(1)=sum(data(1:1*st));
for i =1:m-1
    pp(i+1)=sum(data((i*st)+1:i*st+st));
end

%calcolo la pendenza della curva generata dalla somma dei blocchetti per istanti
di tempo successivi
slope=zeros(round(m),1);
for j=2:m-1
    slope(j-1)=(pp(j)-pp(j-1))/pp(j-1);
end
```

Successivamente è stata imposta una soglia dello 0,01 percentuale al vettore contenente le pendenze della curva della diuresi ogni 20 minuti; i valori della pendenza della produzione di urina che hanno soddisfatto un trend di discesa inferiore alla soglia stabilita sono stati raggruppati in una matrice chiamata “vet_statistico” o altrimenti scartati. Per chiarire, la matrice suddetta avrebbe dovuto contenere i valori dei tratti della curva con pendenza negativa, cioè avrebbe dovuto tenere traccia della quantità degli episodi di oliguria e della loro durata.

```

n_eventi=0;
esclusi=0;
limit=1;
UO=0;
for j=3:round(m)
if (slope(j) < soglia) || (slope(j+2)<soglia & slope(j+1)<soglia &
slope(j)<soglia*f_p & slope(j-1)<soglia) || (slope(j-2)<soglia & slope(j-
1)<soglia & slope(j)<soglia*f_p*soglia & slope(j+1)<soglia)
    esclusi=esclusi+1;
    UO=UO+pp(j)/intervallo;
    vet_statistico(esclusi,limit)=slope(j);
    UO_esc(esclusi,limit)=UO;
    me_UOO=sum(UO_esc)./sum(UO_esc~=0);
else
    me=sum(vet_statistico)./sum(vet_statistico~=0);
    evento(j,1)=1;
    n_eventi=n_eventi+1;
    limit=limit+1;
    esclusi_vett(limit-1,1)=esclusi;

%     for i=1:length(esclusi_vett)
%         if esclusi_vett(i)>0
%             varianza(i)=var(vet_statistico(:,i),0,1);
%         else
%             varianza(i)=0;
%         end
%     end

blocchetti_esclusi(j,1)=esclusi;
UO_tot(j,1)=UO;
UO=0;
esclusi=0;

end
end

```

La pendenza della curva di diuresi ogni venti minuti e la lunghezza delle colonne del “vet_statistico” sono state graficate per cercare eventuali falle nel codice o per capire se ci fossero effettive relazioni tra i trend di discesa della curva, ovvero tra gli episodi di oliguria, e la matrice identificata dalla soglia imposta.

Il codice infatti è stato scritto per individuare gli intervalli in cui la produzione di urina fosse in calo e di contarli fintanto che non fosse tornata a salire.

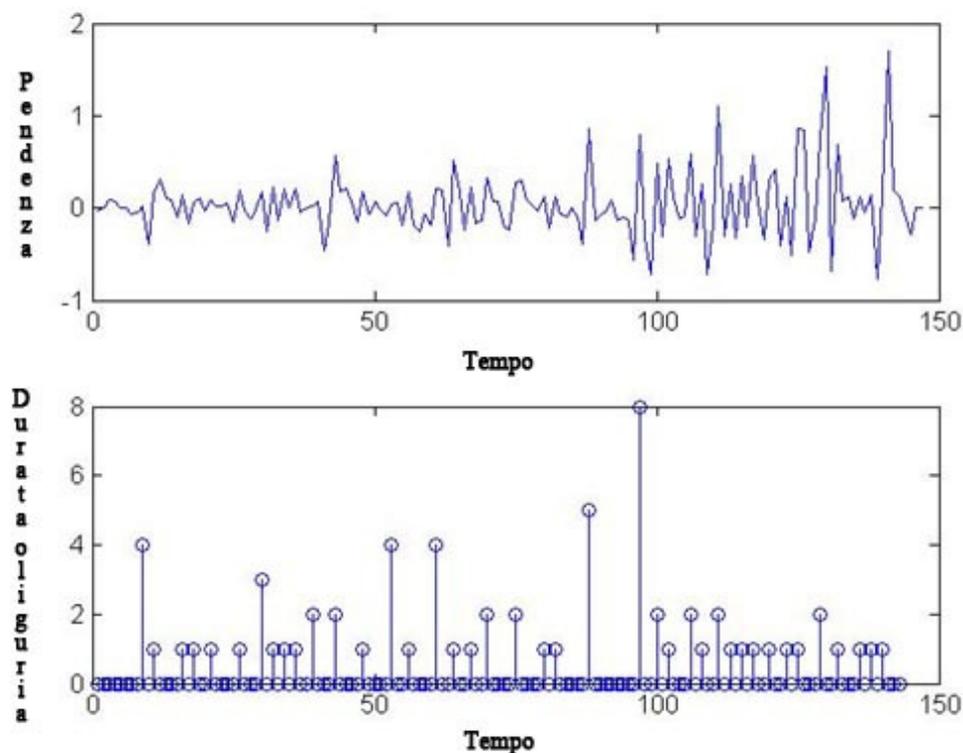


Figura 35: pendenze della curva di diuresi e durate degli episodi di oliguria

Si è pensato di cercare gli episodi di oliguria per capire se, scartate la cause date da somministrazione di diuretici, fluidi o bloccaggi dello strumento, ci fosse un parametro discriminante tra le matrici contenenti i trend di discesa della diuresi per i pazienti con insufficienza renale acuta e quelli che invece non l’hanno sviluppata.

Per ottenere dei dati che potessero essere confrontabili si è svolta l’autocorrelazione tra i campioni della matrice contenente gli episodi di oliguria e la loro durata, sia per il gruppo AKI che per quello non AKI.

```

% calcolo della funzione di autocorrelazione
for k=1:size(vet_statistico,2)
[ACF(:,k)] = autocorr(vet_statistico(:,k),size(vet_statistico,1)-1);
ACF(isnan(ACF)) = 0;
end

%calcolo della media per righe della matrice ACF
for j=1:size(ACF,2)
for i=1:size(ACF,1)
me_ACF(i,:) = sum(ACF(i,j))./sum(ACF(i,j)~=0);
end
end

```

Inoltre, della matrice di autocorrelazione così trovata per ogni paziente, se ne è calcolata la media per righe, ottenendo un nuovo vettore chiamato “me_ACF”, che è stato successivamente usato come valore iniziale per la stima parametrica tramite la funzione *lsqnonlin*.

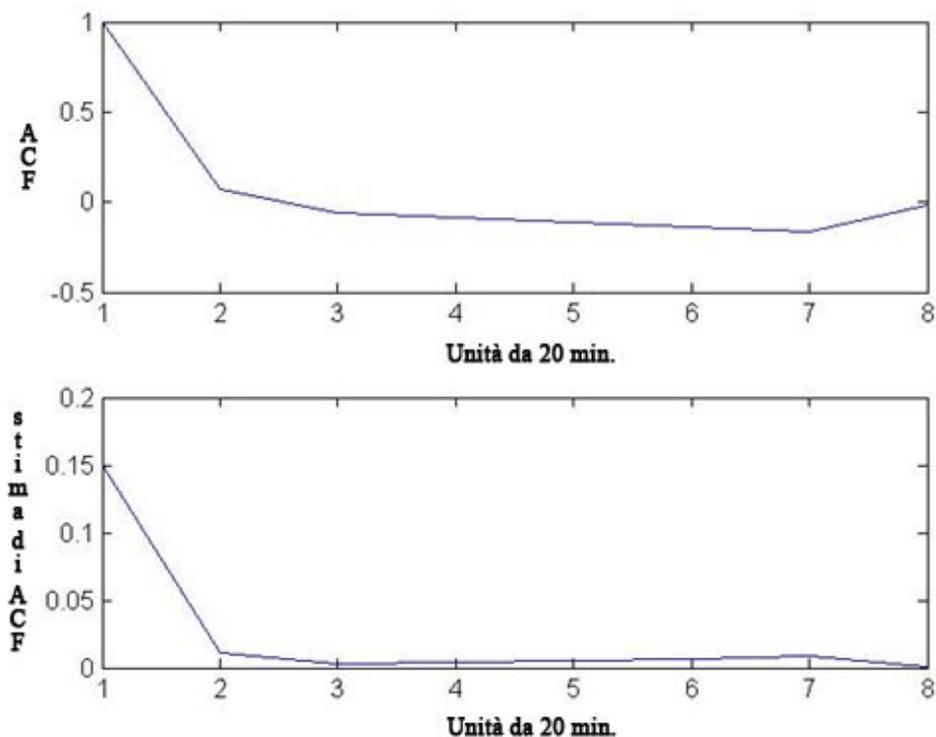


Figura 36: grafico della media della funzione di autocorrelazione (sopra) e della stima parametrica della stessa (sotto)

```

% stima parametrica effettuata sulla media dei valori della funzione di
% autocorrelazione
struct.p=[me_ACF];
struct.LB=struct.p/10;
struct.UB=abs(struct.p/5);
X0=struct.p;
%options=optimset('TolFun',1e-3,'TolX',1e-3);
options = optimset('Largescale','off');

for i=1:size(vet_statistico,2)
struct.z=vet_statistico(:,i);
struct.sd=varianza(:,i);
if struct.sd~=0;

[p_est(:,i),resnorm(i),residual(:,i),exitflag(i),output,lambda,J]=lsqnonlin('mod
ello',X0,struct.LB,struct.UB,options,struct);
end
end

```

La funzione di stima parametrica non lineare ha restituito sia i valori dei nuovi parametri stimati, che quelli dei residui pesati; questi ultimi sono stati graficati per vedere se fossero il più possibile scorrelati, proprietà che non è stata verificata.

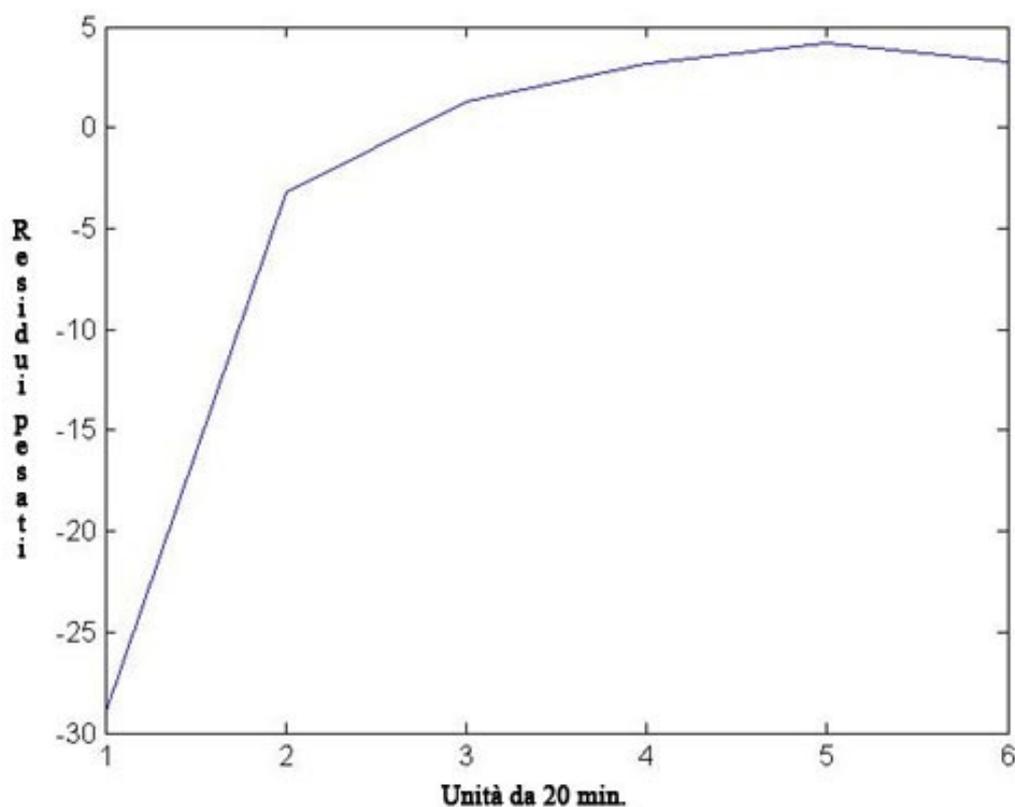


Figura 37: esempio di residui pesati, ricavati con la stima parametrica

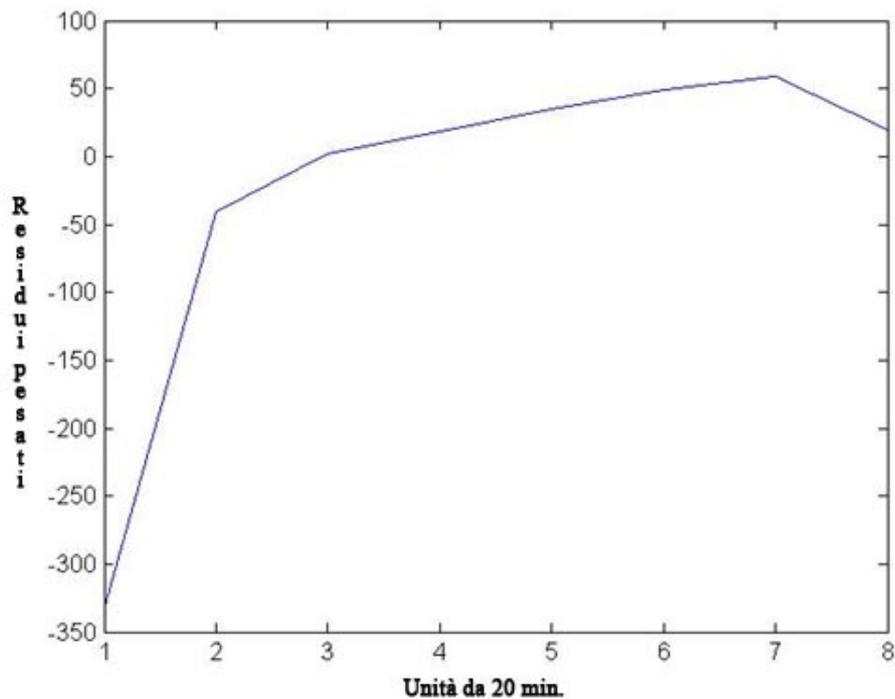


Figura 38: esempio di residui pesati

I grafici di tutti gli otto pazienti che hanno sviluppato AKI e quelli di tutti i 17 pazienti che non hanno avuto insufficienza renale acuta sono stati analizzati e confrontati, sia tramite la media della funzione di autocorrelazione (in colore rosso nei grafici), sia tramite la stima parametrica effettuata sulla funzione di autocorrelazione (colore blu nei grafici).

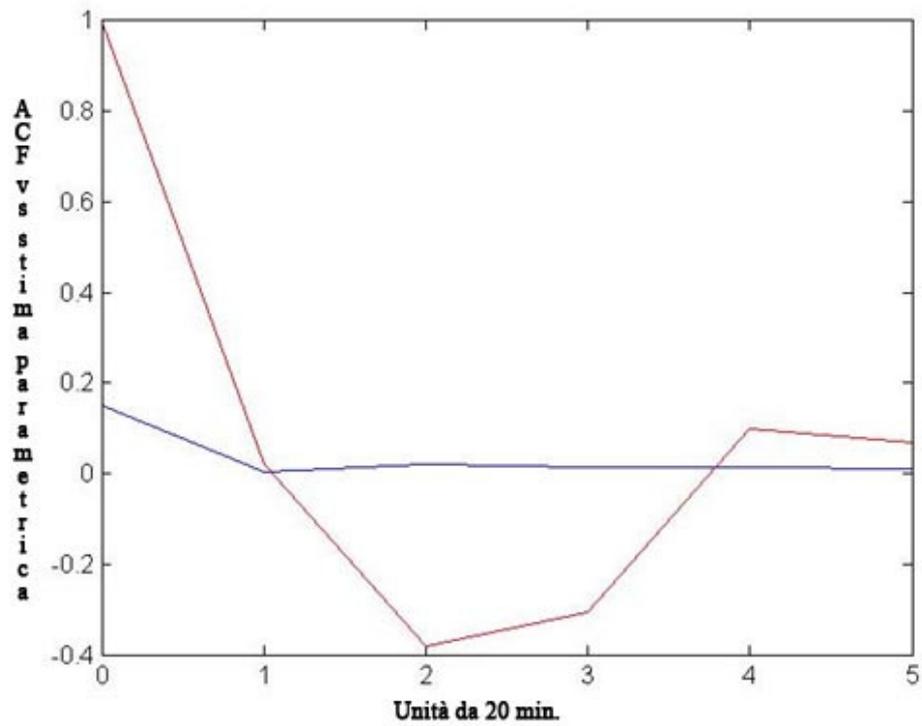


Figura 39: grafico della media della funzione di autocorrelazione (rosso) e della sua stima parametrica (blu) per un paziente non AKI

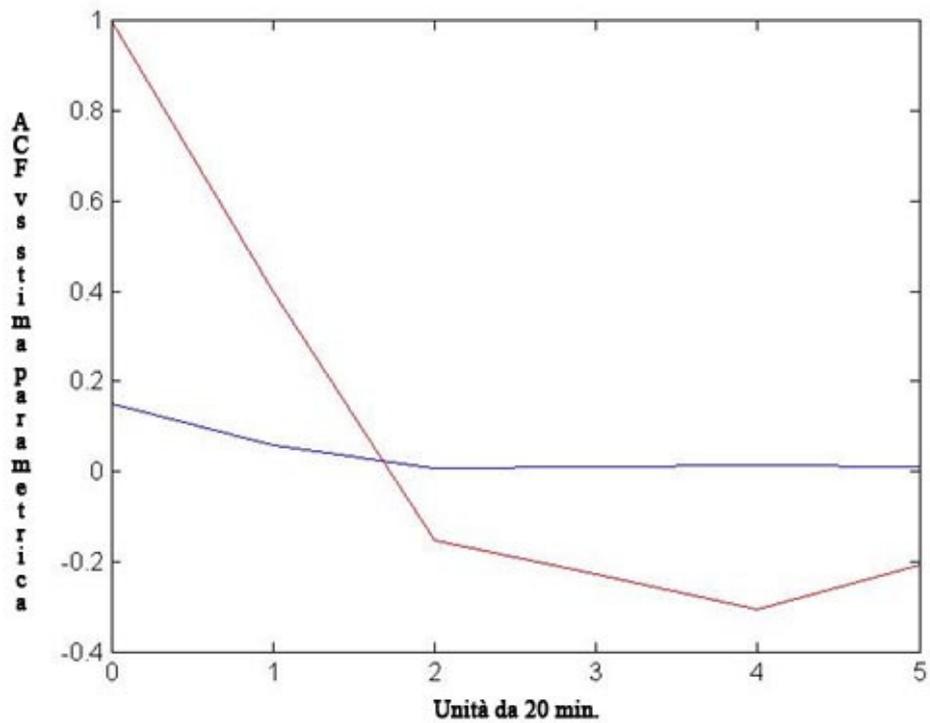


Figura 40: grafico della media della funzione di autocorrelazione (rosso) e della sua stima parametrica (blu) per un paziente non AKI

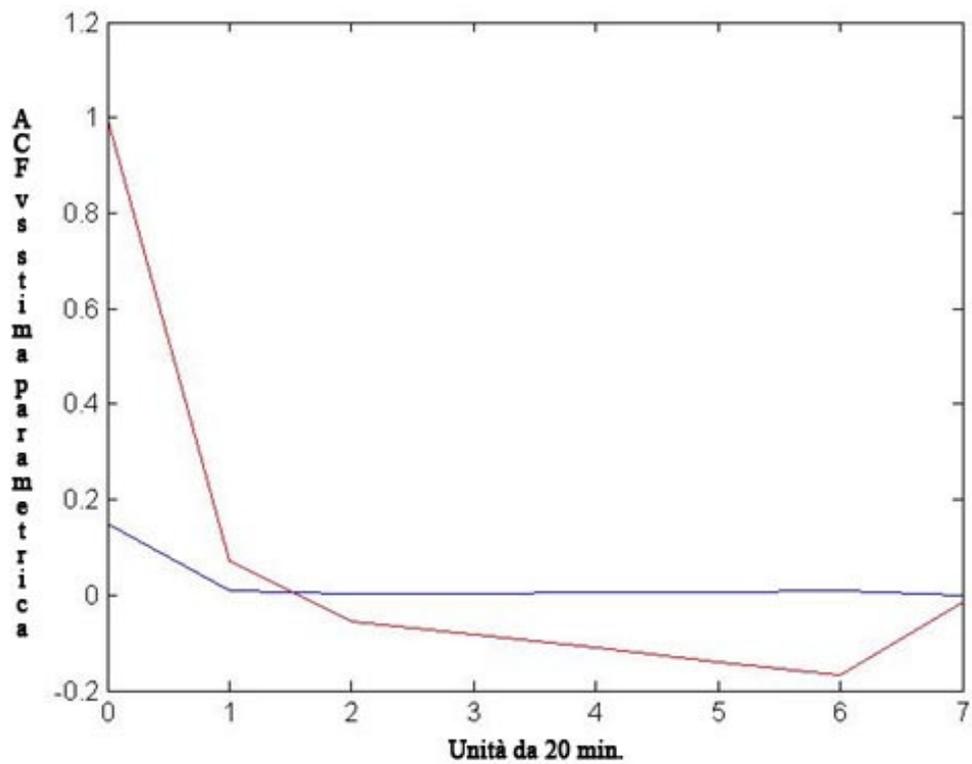


Figura 41: grafico della media della funzione di autocorrelazione (rosso) e della sua stima parametrica (blu) per un paziente AKI

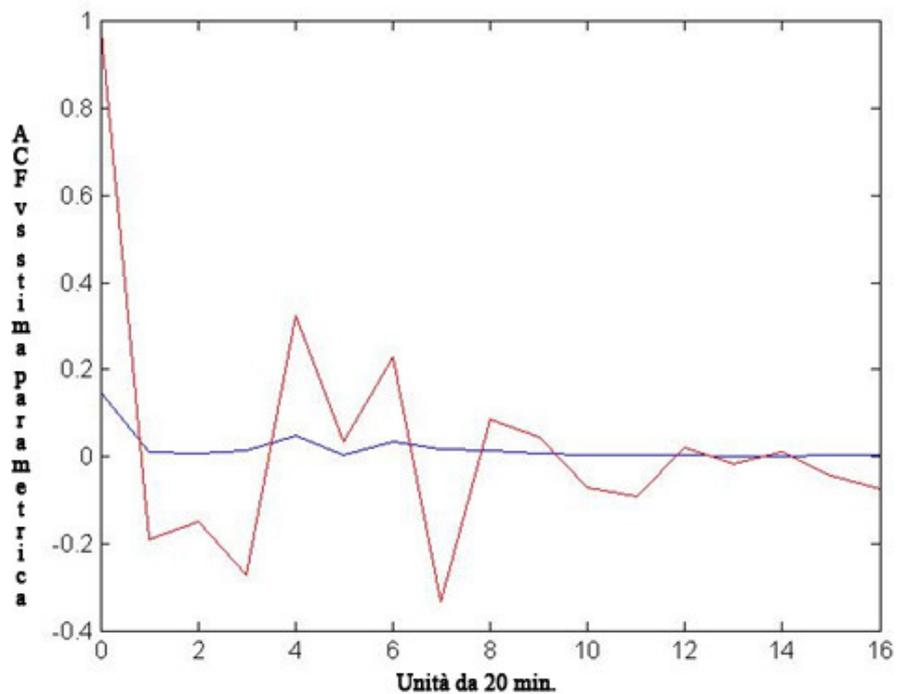


Figura 42: grafico della media della funzione di autocorrelazione (rosso) e della sua stima parametrica (blu) per un paziente AKI

Il valore in assoluto più discriminante, tra i pazienti AKI e quelli non-AKI, è apparso subito essere la durata media degli episodi di oliguria. Infatti per i pazienti AKI la durata è stata calcolata pari a 10 unità da 20 minuti, mentre per i pazienti non affetti dalla insufficienza renale la durata è stata calcolata pari a 6 unità da 20 minuti. Ancora, è stato pensato di prendere la lunghezza massima per ogni paziente degli episodi di lì oliguria e di graficarle, in modo tale da poter trovare una soglia di durata massima degli episodi di calo della diuresi che potesse discriminare nettamente tra pazienti a rischio di insufficienza renale acuta e non.

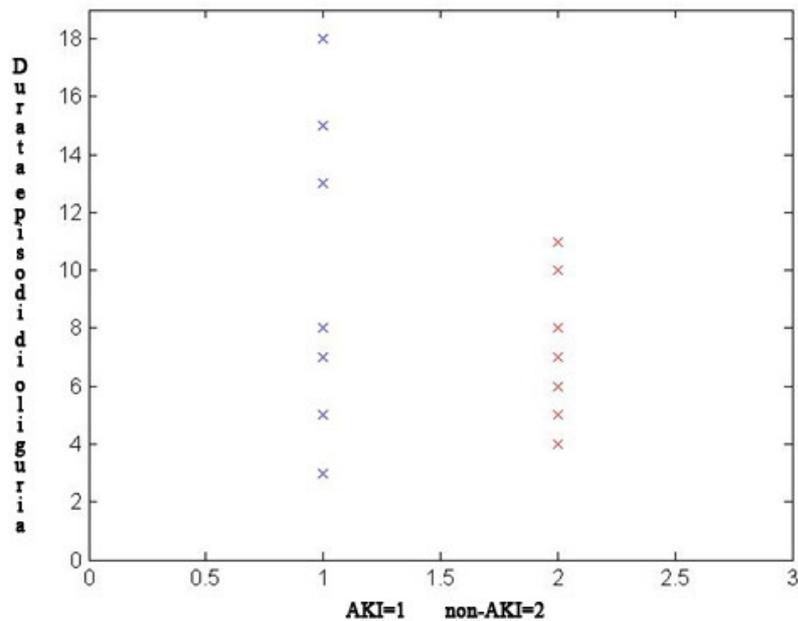


Figura 43: distribuzione delle durate degli episodi di oliguria per pazienti AKI (sinistra) e non-AKI (destra)

La nuvola di destra rappresenta la durata massima in termini di unità di 20 minuti ciascuna, degli episodi di oliguria per i pazienti non-AKI; mentre quella di sinistra la rappresenta per i pazienti affetti da insufficienza renale.

Si può notare ad un primo colpo d'occhio come la nuvola dei pazienti non affetti dalla patologia sia più concentrata attorno ad un valore della durata degli episodi di oliguria, mentre per i pazienti AKI il fenomeno è più sparso.

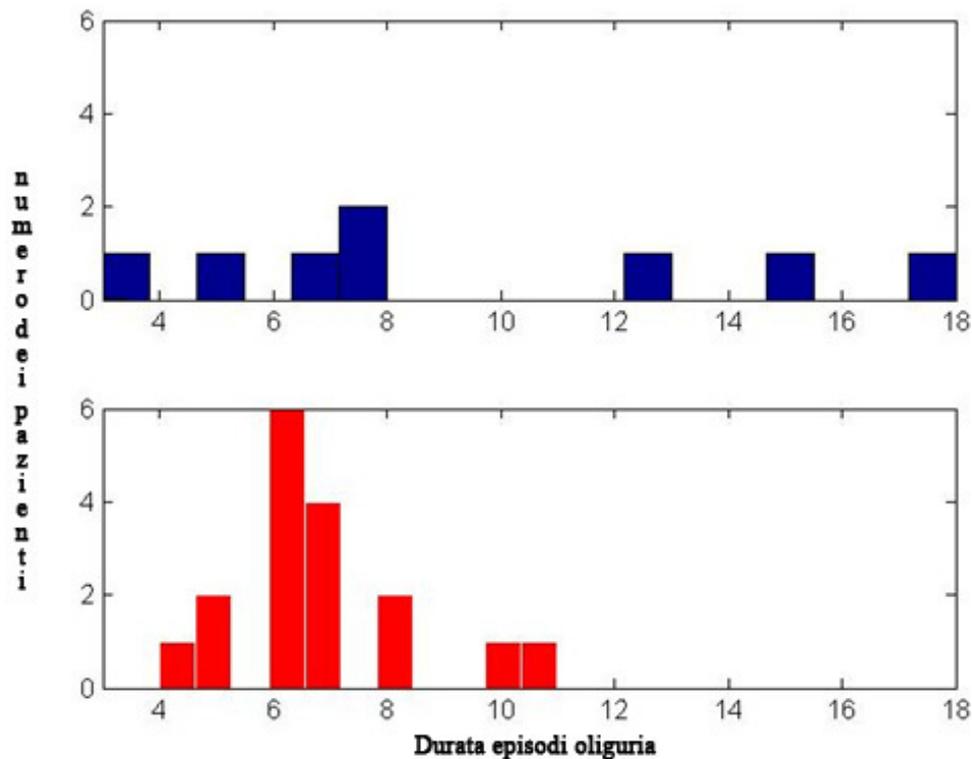


Figura 44: durata degli episodi di oliguria e numero dei pazienti che hanno sviluppato episodi della durata indicata in ascissa (pazienti AKI in blu, pazienti non-AKI in rosso)

Ancora, sull'asse delle ascisse sono state rappresentate le durate degli episodi di oliguria, mentre sull'asse delle ordinate sono stati rappresentati il numero di pazienti che hanno sviluppato fenomeni di oliguria della suddetta durata rappresentata in ascissa. Una soglia discriminante è sembrata la durata di 8 blocchetti composti da unità di 20 minuti.

Per questa soglia è stata valutata la sensibilità e la specificità dei risultati ottenendo una sensibilità del 62% ed una specificità del 76%.

esito test ↓	pazienti AKI	pazienti non-AKI	TOT.
Test pos : 9 pazienti	5 pazienti	4 pazienti	9
Test neg: 16 pazienti	3 pazienti	13 pazienti	16
TOT.	8	17	25

totale test-positivi (9)
 totale test-negativi (16)
 totale pazienti AKI (8)
 totale pazienti non-AKI (17)

Figura 45: sensibilità e specificità del test (positivi o meno allo sviluppo di AKI) dopo aver imposto una soglia di 8 unità da 20 minuti come durata per gli episodi di oliguria

Le conclusioni che si possono trarre da questa analisi è che l'indice più discriminante tra i pazienti aventi sviluppato insufficienza renale acuta e quelli che invece non l'hanno sviluppata, è la durata media degli episodi di oliguria registrati tra i due gruppi di studio.

L'obiettivo di questo lavoro inizialmente era quello di poter validare il criterio di Urine Output, ovvero di produzione di urina, come criterio indipendente da quello della creatinina sierica. Purtroppo le evidenze scientifiche hanno dato ragione ancora ai criteri RIFLE ed AKIN per cui Urine Output da solo non funziona come criteri predittivo per l'individuazione di AKI.

Successivamente è stata vista come una conquista molto significativa l'aver steso o comunque inizializzato un protocollo di utilizzo dello strumento URINFO2000, che potrà così essere utilizzato in nuovi progetti di ricerca.

Gli esiti di questo lavoro di tesi non scoraggiano, infatti si tratta ancora di uno studio in via sperimentale ed il numero dei paziente è stato, per cause di tempo, esiguo. Non sarebbe sbagliato effettuare altre ricerche in ambito clinico, anche per introdurre un sistema più accurato e standardizzato di somministrazione dei fluidi ai pazienti affetti da complicanze renali.

Volendo aprire nuovi spunti per analisi o studi successivi, infatti è emerso da un studio di D.Cruz et al. che per pazienti che avessero già sviluppato insufficienza renale acuta, avere una somministrazione di fluidi o di diuretici più restrittiva che libera incidesse positivamente sull'indici di mortalità. Qui entrerebbe in gioco URINFO2000 proprio perché la sua precisione nella misurazione della diuresi quotidiana andrebbe a migliorare la prassi clinica di fluid balance (ovvero di somministrazione di fluidi o di diuretici), aiutando a monitorare più precisamente le condizioni di idratazione dei pazienti affetti da AKI e stabilizzando il più possibile la loro situazione.

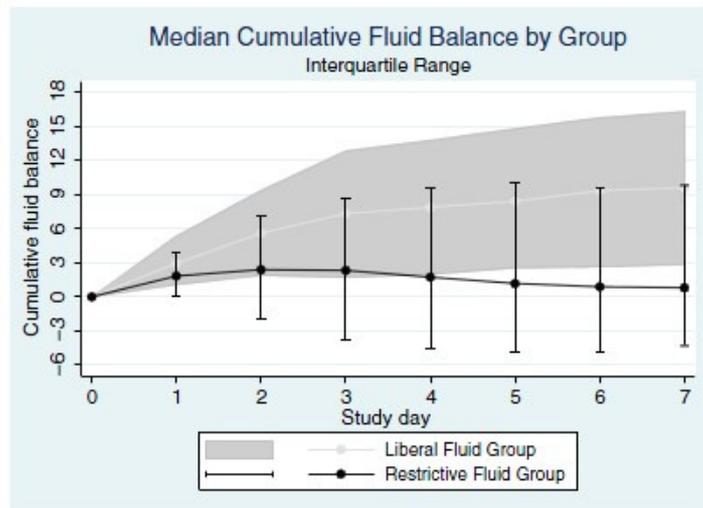


Figure 1. | Cumulative fluid balance over the first 7 days by fluid-management group (median values and interquartile range).

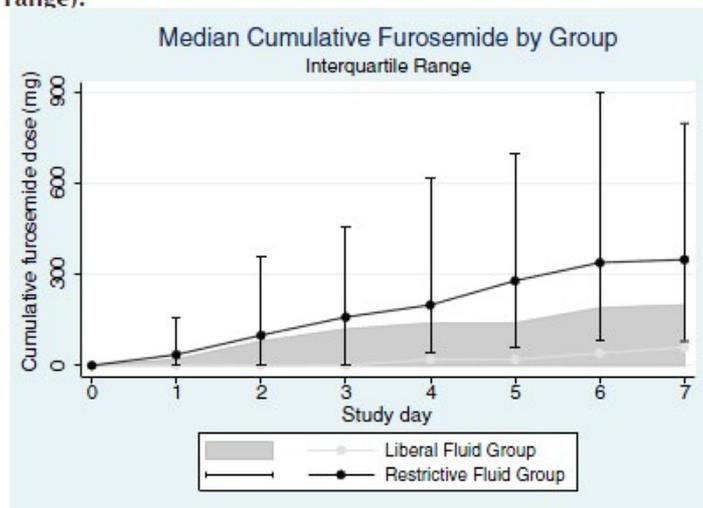


Figure 2. | Cumulative furosemide dose over the first 7 days by fluid-management group (median values and interquartile range).

Figura 46: strategie di somministrazione dei fluidi fino a 7 giorni (strategia più restrittiva e più libera a confronto, studio di Cruz)

Appendice A

Valutazione della funzionalità renale

E' ormai dimostrato che per la determinazione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG), sono più affidabili i calcoli di stima mediante apposite formule, rispetto all'esecuzione della Clearance della Creatinina.

Le due principali formule per il calcolo della VFG sono quella di Cockroft-Gault e quella derivata dallo studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), anche se attualmente la più utilizzata è una modificazione semplificata della MDRD (sMDRD o simplified MDRD).

Il calcolatore qui presentato fornisce una stima della VFG mediante la formula di Cockroft-gault e quella della sMDRD. Tutti i campi sono obbligatori eccetto il peso e l'altezza che sono indispensabili per la formula di Cockroft-Gault ma non per la sMDRD. Se quindi tralasciate questi dati, avrete solo la VFG stimata dalla sMDRD.

Sesso: M <input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Età: <input type="text"/>	Paziente di colore: <input type="checkbox"/>
Peso (Kg.): <input type="text"/>	Altezza (cm.): <input type="text"/>	Creatinina sierica: <input type="text"/>
Presenza di danno renale per almeno 3 mesi, individuato con esame delle urine o diagnostica per immagini o con analisi del sangue diverse dalla creatinina: <input type="checkbox"/>		
<input type="button" value="Reimposta"/>		

ATTENZIONE! I valori di Creatinina plasmatica da utilizzare, sono quelli ottenuti mediante il metodi enzimatici e NON mediante il metodo di Jaffè, e sono

decisamente più bassi. I valori normali della creatininemia determinata con metodo enzimatico sono 0.8-1.2 mg/dl (maschi) e 0.6-0.9 mg/dl (femmine) e per alcuni tipi di reattivi, sono addirittura più bassi: 0,62-1,10 mg/dl (maschi) e 0,45-0,75 mg/dl (femmine) è necessario pertanto considerare attentamente i valori normali riportati ed il metodo analitico adottato dal laboratorio che ha eseguito la determinazione.

Appendice B

La norma Euclidea

La norma euclidea del vettore $x=[x_1, x_2, \dots, x_n]$ è

$$\|X\|^2 = X^T X = \sum_{i=1}^N X_i^2 \quad \text{con } i=1,2,\dots,n$$

La norma euclidea del vettore $x=[x_1, x_2, \dots, x_n]$ pesata per la matrice quadrata di dimensione n Φ definita positiva è

$$\|X\|_{\Phi}^2 = X^T \Phi X$$

Bibliografia

Ganong, W. F., Midrio, M., Cioffi, L., De Luca, B., (1999). *Fisiologia medica*. Piccin.

Madsen, H., (2007). *Time series analysis*. Chapman & Hall/CRC.

Ross, S. M., (2004). *Introduction to probability and statistics for engineers and scientists*. Elsevier.

Macedo, E., Malhotra, R., Claire-Del Granado, R., Fedullo, P., Mehta, R. L., (2010). Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*.

Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., Levin, A. and the Acute Kidney Injury Network (AKIN), (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*.

Bar-Lavie, Y., Menachem, I., Mayo, A., (2007). Urine Production Acceleration Rate and Peak Urine Production Rate, New Bed-Side, Real-Time Physiological Assays of Renal Function. Department of Critical Care Medicine, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.

McMahon, B. A., Phelan, D., Murray, P. T., Marsh, B., Power, M., (2010). Oliguria and anuria (acute kidney injury part I). *Patient-Centred Acute Care Training*.

Masselli, G. M. P., (2008). *Collaudo di apparecchiature biomediche: aspetti misuristici e di ricerca*. Faculty of Engineering. PhD Course in Biomedical Engineering.

Paz, R., Bash, R., (2010). URINFO, continuous real time urine output monitoring. FlowSense Medical Ltd.

Bagshaw, S.M., George, C., Bellomo, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–1574

Ricci, Z., Cruz, D., Ronco, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008.

Dinna, N., C., Zaccaria, R., Ronco C., 2009. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care* 2009.

Ringraziamenti

Ringrazio I miei genitori, Antonella e Paolo, e mia sorella, Anna, per tutte le possibilità e il sostegno che mi hanno offerto sempre e costantemente.

Il Prof. Alfredo Ruggeri per la sua disponibilità e la supervisione per questo lavoro di tesi.

Il Prof. Claudio Ronco per la possibilità offertami di entrare a conoscenza del reparto di nefrologia e di questo progetto di tesi.

L'Ing. Francesco Garzotto per la sua professionalità e competenza, ma soprattutto per la disponibilità e l'aiuto, offertomi nell'analisi delle problematiche emerse durante questo progetto.

La Dott.ssa Anthi Panagiotou per i suggerimenti e per la pazienza dimostrata nel seguirmi durante la fase sperimentale vera e propria.

La Dott.ssa Dinna Cruz e tutto la staff della nefrologia di Vicenza per l'accoglienza e la gentilezza sempre dimostratami.

I miei amici, che mi son sempre stati vicini e mi hanno sempre sostenuta, anche durante l'esperienza universitaria.