

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Mediche Specialistiche,
Progetto Formativo in Scienze Nefrologiche ed Uro-Andrologiche

Ciclo XXIV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2 - ENDOCRINOLOGIA, NEFROLOGIA E
SCIENZE DELLA ALIMENTAZIONE E DEL BENESSERE
Settore Scientifico Disciplinare: MED/14 - Nefrologia

TITOLO TESI

**CRRT nel paziente ad alto rischio emorragico:
ottimizzazione di un protocollo di anticoagulazione
regionale con citrato**

Presentata da: Dott.ssa VALENTINA PISTOLESI

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Gaetano La Manna

Dott. Santo Morabito

Esame finale anno 2012

INDICE

Abstract	pag 3
Introduzione	pag 5
Razionale dell'anticoagulazione regionale con citrato	pag 8
Complicanze metaboliche ed elettrolitiche in corso di RCA: strategie di prevenzione	pag 10
Prospettive future e protocolli semplificati	pag 14
Razionale e scopo dello studio	pag 15
Pazienti, materiali e metodi	pag 17
Risultati	pag 22
Discussione e conclusioni	pag 26
Bibliografia	pag 33
Tabelle	pag 38
Figure	pag 41

Abstract

Introduzione: L'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) è una valida opzione in pazienti ad alto rischio emorragico. Lo scopo del nostro studio è stato di valutare, in pazienti critici sottoposti a CRRT per insufficienza renale acuta post-cardiochirurgica, efficacia e sicurezza di un protocollo di RCA in CVVH con l'impiego di una soluzione di citrato a bassa concentrazione (12mmol/L).

Metodi: L'RCA-CVVH è stata adottata come alternativa all'eparina o alla CRRT senza anticoagulante (no-AC). Criteri per lo switch verso l'RCA: coagulazione dei circuiti entro 24h o complicanze legate all'eparina. Per facilitare l'impostazione dei parametri CVVH, abbiamo sviluppato un modello matematico per stimare il carico metabolico di citrato e la perdita di calcio.

Risultati: In 36 mesi, sono stati sottoposti a RCA-CVVH 30 pazienti. La durata dei circuiti con RCA (50.5 ± 35.8 h, mediana 41, 146 circuiti) è risultata significativamente maggiore ($p < 0.0001$) rispetto all'eparina (29.2 ± 22.7 h, mediana 22, 69 circuiti) o alla no-AC CRRT (24.7 ± 20.6 h, mediana 20, 74 circuiti). Il numero di circuiti funzionanti a 24, 48, 72 h è risultato maggiore durante RCA ($p < 0.0001$). I target di Ca^{++} sistemico e del circuito sono stati facilmente mantenuti (1.18 ± 0.13 e 0.37 ± 0.09 mmol/L). Durante l'RCA-CVVH nessun paziente ha avuto complicanze emorragiche e il fabbisogno trasfusionale si è ridotto rispetto alle altre modalità (0.29 vs 0.69 unità/die, $p < 0.05$). Le piastrine ($p = 0.012$) e l'AT-III ($p = 0.004$) sono aumentate durante RCA riducendo la necessità di supplementazione. L'RCA è stata interrotta per accumulo di citrato in un solo paziente (calcemia totale/s- $Ca^{++} > 2.5$).

Conclusioni: L'RCA ha consentito di prolungare la durata dei circuiti riducendo il fabbisogno trasfusionale e la necessità di supplementazione di AT-III e piastrine. L'utilizzo di un modello matematico ha facilitato l'impostazione dei parametri CVVH. L'RCA appare meritevole di maggiore considerazione come metodica di anticoagulazione di prima scelta in pazienti ad alto rischio emorragico sottoposti a CRRT.

Abstract

Introduction: Regional citrate anticoagulation (RCA) is a valid option in patients at high risk of bleeding. The aim was to evaluate the efficacy and safety of RCA-CVVH using a low concentration citrate solution in critically ill patients at high risk of bleeding undergoing Continuous Renal Replacement Therapies (CRRT) for Acute Kidney Injury (AKI) following cardiac surgery.

Methods: In cardiac surgery patients we adopted, as alternative to heparin or no anticoagulation (no-AC), RCA-CVVH using a 12 mmol/L citrate solution. Criteria for switching to RCA: early circuit clotting or heparin related complications. To facilitate CVVH settings, we developed a mathematical model to estimate metabolic citrate load and calcium loss.

Results: Thirty patients were switched to RCA-CVVH from no-AC or heparin. RCA-CVVH filter life (50.5 ± 35.8 hrs, median 41, 146 circuits) was significantly longer ($p < 0.0001$) if compared to heparin (29.2 ± 22.7 hrs, median 22, 69 circuits) or no-AC (24.7 ± 20.6 hrs, median 20, 74 circuits). Probability of circuit running at 24, 48, 72 hrs was higher during RCA-CVVH ($p < 0.0001$). Targets circuit and systemic Ca^{++} were easily maintained inside the target range (0.37 ± 0.09 and 1.18 ± 0.13 mmol/L). During RCA-CVVH no patients had bleeding complications and transfusion rate was lower if compared to other AC modalities (0.29 vs 0.69 blood units/day, $p < 0.05$). PLT count ($p = 0.012$) and AT-III activity ($p = 0.004$) increased throughout days of RCA reducing supplementation needs. RCA has been stopped for citrate accumulation in one patient (total calcemia/s- $\text{Ca}^{++} > 2.5$).

Conclusions: In this study, RCA allowed to safely prolong filter life decreasing transfusion rate and supplementation needs for AT-III and PLT. The use of a mathematical model allowed to simplify CVVH settings. Therefore, RCA should be worthy of more consideration as first choice CRRT anticoagulation modality in patients at high risk of bleeding.

Introduzione

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una complicanza grave della chirurgia cardiaca, riportata in letteratura con un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30%, in rapporto alla definizione di IRA adottata (1). Nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della gestione post-operatoria dei pazienti nelle unità di terapia intensiva (UTI), la mortalità risulta ancora elevata e varia tra il 15% ed il 30%. L'incidenza di IRA di grado grave, tale da richiedere trattamento dialitico, è invece stimata tra l'1% ed il 5% con una mortalità estremamente elevata (60-70%) (1, 2).

Le terapie sostitutive renali continue (CRRT) (3) sono ormai di impiego diffuso nei pazienti "critici" ricoverati in UTI con Acute Kidney Injury (AKI) associato a Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) e instabilità emodinamica (4, 5).

Le CRRT offrono la possibilità di una rimozione lenta di liquidi e soluti, di una correzione graduale degli squilibri elettrolitici e acido-base, di un'ottimizzazione dell'apporto nutrizionale tramite nutrizione parenterale e/o enterale (5).

La necessità di anticoagulazione prolungata, in soggetti che possono presentare un rischio emorragico elevato (interventi chirurgici, trombocitopenia, insufficienza epatica, deficit di fattori della coagulazione) rappresenta uno svantaggio potenziale delle CRRT e rimane ancora un problema aperto (6). Il rischio di complicanze emorragiche minori o maggiori nel paziente con AKI varia notevolmente, dal 4 al 30%, in relazione alle diverse casistiche e alla terapia sostitutiva impiegata (7-10). Nel caso specifico delle CRRT è documentato che l'anticoagulazione standard con eparina si associa ad elevato fabbisogno trasfusionale, equivalente a circa un'unità di

emazie concentrate nelle 24 ore (11). A questo proposito, è da sottolineare che in corso di AKI il verificarsi di una complicanza emorragica aumenta in maniera statisticamente significativa la mortalità (OR 2.57) (8). D'altra parte, l'interruzione non programmata del trattamento CRRT e il conseguente *down-time* rivestono un ruolo di primo piano nel determinare la durata effettiva e quindi la dose dialitica somministrata (12, 13). La coagulazione del circuito extracorporeo è segnalata come la causa più frequente d'interruzione non programmata della CRRT e può comportare una differenza tra tempo prescritto e tempo effettivo anche di 5-8 ore al giorno (12). Inoltre, il verificarsi di frequenti interruzioni della CRRT determina inevitabilmente un aumento sia del carico di lavoro infermieristico sia dei costi (13). Pertanto, l'obiettivo del trattamento anticoagulante "ideale" è quello di ridurre al minimo le complicanze emorragiche assicurando, allo stesso tempo, una durata ottimale del circuito extracorporeo. Il rischio emorragico può essere ridotto effettuando, ove possibile, il trattamento CRRT senza eparina o adottando metodiche di anticoagulazione alternative (14).

Nei pazienti con deficit dei fattori della coagulazione e/o con piastrinopenia è possibile effettuare il trattamento senza eparina, ma la durata del circuito può risultare limitata in una percentuale di casi non trascurabile (14,15). È interessante osservare che nel trial multicentrico "VA/NIH ATN study", solo il 20.3% dei pazienti in CRRT (CVVHDF) sono stati trattati con eparina, mentre nel 54.6% è stata effettuata CVVHDF senza eparina e nel 25.1% sono stati impiegati protocolli di anticoagulazione alternativi (20.4% citrato, 4.7% altre metodiche) (16). Con questa strategia di anticoagulazione, tuttavia, il target di dose dialitica prescritto è stato effettivamente raggiunto nel 70% circa dei pazienti (16). E' importante, pertanto, un

approccio razionale al problema dell'anticoagulazione che tenga in debito conto, prima dell'avvio del trattamento CRRT, l'eventuale presenza di fattori di rischio di sanguinamento. La scelta del protocollo di anticoagulazione in CRRT deve essere anzitutto suggerita dalle caratteristiche del paziente, ma anche dall'esperienza del personale medico ed infermieristico, dalla facilità d'impiego e di monitoraggio del trattamento (17). L'anticoagulazione sistemica dovrebbe essere comunque evitata in pazienti a rischio di sanguinamento (17).

Tra le diverse metodiche emergenti, l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) sembra ragionevolmente essere la più promettente (18,19). L'uso del citrato consente di prolungare notevolmente la durata del circuito a fronte di un rischio emorragico pressoché inesistente (11,20). La metodica è stata descritta per la prima volta in emodialisi intermittente da Morita et al. (21) ed è stata successivamente introdotta da Mehta anche in CRRT (22). Nonostante gli evidenti vantaggi, la RCA ha avuto una diffusione limitata a causa di una serie di fattori non trascurabili: complessità, perplessità legate al rischio di complicanze metaboliche, necessità di preparare soluzioni "ad hoc", rischio di accumulo di citrato in situazioni cliniche particolari (18).

Razionale dell'anticoagulazione regionale con citrato

L'effetto anticoagulante del citrato è legato alla sua capacità di chelare il calcio ionizzato (19, 23, 24). La metodica prevede l'infusione, nella linea arteriosa del circuito extracorporeo, di una soluzione contenente citrato che chela il calcio ionizzato riducendo la sua concentrazione nel circuito (target: 0.3-0.4 mmol/L) (Fig. 1) (19, 23, 24). Come è noto, l'attivazione di molti fattori della coagulazione è calcio dipendente e la cascata coagulativa viene così interrotta a diversi livelli (Fig. 2). La concentrazione di calcio ionizzato nel circuito si modifica in rapporto alla citratemia e la velocità di infusione necessaria per raggiungere livelli di calcio ionizzato desiderati è strettamente correlata al flusso ematico ed alla concentrazione di citrato nella soluzione impiegata (23). Per mantenere il target di calcio ionizzato nel circuito (0.3-0.4 mmol/L) è in genere sufficiente mantenere una citratemia intorno a 3 mmol/L (21, 25). Le membrane utilizzate in CRRT sono liberamente permeabili al citrato ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, PM 258 Da, PM 294 in forma diidrato) con un coefficiente di sieving > 0.9 (25). La perdita di calcio con l'effluente, prevalentemente sotto forma di complessi calcio-citrato [$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$, PM 498], determina una riduzione indesiderata del calcio ionizzato sistemico che deve essere evitata tramite infusione al paziente di calcio cloruro (CaCl_2) o di calcio gluconato (obiettivo: calcio ionizzato sistemico 1.1-1.25 mmol/L). In maniera analoga, anche il magnesio viene chelato dal citrato e va incontro a rimozione e necessita pertanto di essere supplementato (23). Pertanto, di tutto il citrato in ingresso nel circuito, una parte va incontro a rimozione con l'effluente, in misura variabile in relazione ai parametri operativi impostati (23), mentre la rimanente quota rappresenta l'effettivo carico metabolico di citrato al

paziente. Quest'ultima quota è rapidamente metabolizzata in bicarbonato (tre molecole di bicarbonato per ogni molecola di citrato) attraverso il ciclo di Krebs a livello epatico, muscolare e renale; durante questo processo viene liberato il calcio precedentemente chelato.

In particolari condizioni cliniche (insufficienza epatica, shock settico o cardiogeno con ipoperfusione tissutale), il metabolismo del citrato può essere rallentato provocando effetti indesiderati da accumulo (19, 23).

Infine, è stato segnalato che il metabolismo del citrato rappresenta una potenziale fonte di energia per il paziente, quantificabile in circa 3 Kcal/g (0.59 Kcal/mmol) (24).

Complicanze metaboliche ed elettrolitiche in corso di RCA: strategie di prevenzione

Nonostante sia stata ampiamente documentata l'efficacia della RCA, il suo impiego non ha trovato finora larga diffusione. Infatti, in una "survey" internazionale sull'impiego delle terapie sostitutive in area critica, condotta in 54 terapie intensive, è emerso che la RCA, pur risultando la terza metodica più utilizzata, veniva impiegata solo nel 9.9% dei trattamenti CRRT (26). Più recentemente, nell'ambito dello studio multicentrico randomizzato "VA/NIH ATN study", la RCA è stata adottata nel 20.4% dei trattamenti CVVHDF (16).

La scarsa diffusione della RCA può essere, almeno in parte, attribuita alle riserve derivanti dal rischio di complicanze metaboliche e alla relativa complessità della metodica. Inoltre, fino a qualche anno fa non erano disponibili in commercio soluzioni per CRRT dedicate alla RCA ed era necessario, pertanto, adattare soluzioni di citrato utilizzate in ematologia per trattamenti di aferesi (ACD-A), il cui utilizzo doveva essere associato a soluzioni di bagno dialisi e/o reinfusione preparate *ad hoc*, prive di calcio e con concentrazioni variabili di sodio e/o bicarbonato.

In passato sono stati proposti numerosi protocolli di RCA che si distinguono per tipo di metodica (CAVH, CVVH, CVVHD, CVVHDF), parametri CRRT (flusso ematico, flusso bagno dialisi e/o reinfusione, dose citrato) e soluzioni impiegate (composizione elettrolitica e concentrazione di citrato) (20, 22, 27, 28). Inoltre, la combinazione dei diversi fattori sopraelencati si traduceva sovente in notevoli differenze anche in termini di carico metabolico di citrato.

In corso di RCA sono state descritte complicanze metaboliche, quali alcalosi ed

acidosi, ipernatremia, ipocalcemia e ipercalcemia. L'alcalosi è dovuta a un eccessivo carico metabolico di citrato e può essere prevenuta utilizzando liquidi di reinfusione e/o dialisato con una concentrazione adeguatamente ridotta di bicarbonato (23). L'ipernatremia può derivare dall'uso di elevate quantità di citrato trisodico ed è stata descritta con l'impiego di soluzioni ad alta concentrazione (23, 29). L'ipocalcemia è una potenziale complicanza dell'anticoagulazione regionale con citrato ed è legata a una perdita di calcio ionizzato o di complessi calcio-citrato con l'effluente, non correttamente bilanciata dall'infusione sistemica di calcio (23, 29), mentre l'ipercalcemia può derivare da eccessiva supplementazione di calcio e/o da accumulo del complesso calcio-citrato. In quest'ultimo caso, si osserva un incremento della calcemia totale, a fronte di un calcio ionizzato normale o ridotto.

L'acidosi metabolica può manifestarsi in pazienti con alterato metabolismo del citrato (insufficienza epatica, ipoperfusione tissutale) ed è caratterizzata da "anion gap" elevato (23). Si associa, generalmente, ad aumento del rapporto Ca totale/calcio ionizzato che rappresenta un valido indice indiretto di accumulo di citrato ed è utilizzato per il monitoraggio del trattamento come surrogato dei livelli di citratemia (30). Gli effetti indesiderati da accumulo di citrato sono più frequenti in presenza di un carico metabolico > 25 mmol/h e sono stati segnalati, prevalentemente, quando l'esperienza con questa metodica era ancora in fase iniziale (18, 29).

L'insufficienza epatica grave e l'ipossiemia sono i principali fattori di rischio per l'accumulo di citrato (31) che può essere prevenuto mettendo in atto una serie di strategie essenzialmente mirate a ridurre il carico di citrato al paziente (32,33). Compatibilmente con i parametri operativi della CRRT, il mantenimento di un basso flusso ematico (intorno a 120 mL/min) consente di ridurre la dose di citrato

necessaria per mantenere il target di calcio ionizzato nel circuito che può essere a sua volta aumentato a valori intorno a 0.4 mmol/L, ancora compatibili con una durata del filtro adeguata (31, 33). Inoltre, l'ottimizzazione della dose dialitica diffusiva e/o convettiva svolge un ruolo fondamentale e permette di aumentare la clearance del citrato con percentuali di riduzione del carico metabolico, rispetto alla quantità infusa pre-filtro, di circa il 50-60% (32).

Esistono diverse segnalazioni di utilizzo della RCA senza insorgenza di particolari complicanze anche in pazienti con insufficienza epatica grave (34) e/o con shock settico (32). In particolare, Mariano et al. hanno dimostrato che un'accurata strategia di ottimizzazione della RCA, mirata a ridurre il carico metabolico di citrato attraverso la messa in atto degli accorgimenti sopra riportati, permetteva di ottenere risultati ottimali anche in pazienti con shock settico e instabilità emodinamica grave che richiedevano supporto con noradrenalina a dosi elevate (32). Infatti, a fronte di una durata del circuito superiore a quella ottenuta con eparina, oltre a non essere state osservate complicanze emorragiche, non si sono verificate alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base (32).

Recentemente, la disponibilità in commercio di soluzioni *ad hoc* per la RCA in CRRT (soluzione di reinfusione con citrato e bagno dialisi privo di calcio) (35, 36) ha creato i presupposti per una semplificazione della metodica, requisito indispensabile per una più ampia diffusione.

Le perplessità legate ai costi potrebbero rappresentare un ulteriore ostacolo alla diffusione della RCA. Tuttavia, a fronte di segnalazioni di un maggior costo della CRRT con citrato (37), rispetto alla CRRT con eparina, inizia a emergere qualche evidenza che il risparmio legato alla minore incidenza di complicanze emorragiche e

alla minore frequenza di sostituzione del circuito potrebbe ribaltare l'analisi globale dei costi a favore della RCA (38). Studi finalizzati in tal senso, che tengano conto anche del fabbisogno trasfusionale, potrebbero fornire ulteriori elementi di valutazione.

Prospettive future e protocolli semplificati

L'ottimizzazione della RCA, attraverso gli accorgimenti precedentemente segnalati, e la semplificazione dei protocolli hanno migliorato non solo la sicurezza della metodica, ma rappresentano un presupposto importante per una sua maggiore diffusione. L'introduzione di apparecchiature per CRRT con sistemi d'infusione integrati e software dedicati alla RCA rappresenta un'ulteriore prospettiva di ottimizzazione, finalizzata ad aumentare la sicurezza e a minimizzare il rischio di errore umano nell'impostazione dei parametri e nella connessione delle sacche (39). A questo proposito, Szamosfalvi et al., attraverso l'analisi cinetica dei flussi dei soluti in corso di SLED, hanno elaborato un sistema sperimentale semiautomatizzato di RCA che permetteva di ottenere un'accurata previsione del bilancio del calcio e un controllo integrato delle pompe di infusione (39).

Sistemi integrati che si propongono gli stessi obiettivi sono stati resi recentemente disponibili per l'uso clinico in CRRT (36) e la loro ottimizzazione rappresenta un ulteriore passo verso la semplificazione e la diffusione della RCA. In assenza di sistemi automatizzati, è possibile, per ciò che riguarda la cinetica del calcio durante RCA, avvalersi di modelli statistici o matematici che permettono di effettuare una stima approssimativa del bilancio calcico e dell'infusione di calcio cloruro riducendo il rischio di complicanze e la necessità di aggiustamenti successivi (40, 41).

RAZIONALE E SCOPO DELLO STUDIO

La necessità di anticoagulazione 24 ore su 24 rappresenta il principale svantaggio in corso di CRRT. Nei pazienti che presentano gravi deficit della coagulazione è possibile effettuare il trattamento senza impiego di anticoagulanti (14, 15). In presenza di parametri emocoagulativi normali, la CRRT senza eparina si associa, nella maggior parte dei casi, ad una durata del circuito extracorporeo inadeguata (<12 ore). I valori di aPTT sistemico sono ben correlati alla durata dell'emofiltro ed all'incidenza di complicanze emorragiche (6). In corso di anticoagulazione con eparina, è pertanto necessario che l'aPTT sistemico sia mantenuto entro un range ristretto per prevenire una precoce coagulazione del circuito e, allo stesso tempo, minimizzare i rischi di complicanze emorragiche. E' stato riportato che, nella maggior parte dei casi, il mantenimento di un aPTT sistemico compreso tra 1.5 e 2 volte la norma permette di raggiungere questi obiettivi (6).

La nostra esperienza con la CRRT ha avuto inizio nel 1991, grazie alla stretta collaborazione con i colleghi cardiocirurghi e rianimatori della Terapia Intensiva post-cardiologica (UTI post-operatorie della I e II Divisione dell'Istituto di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi della "Sapienza" Università degli Studi di Roma).

Per quanto riguarda l'anticoagulazione, il nostro protocollo prevede, come primo "step", il tentativo di non utilizzare eparina nei soggetti con complicanze emorragiche in atto e/o con aPTT prolungato (>1.5-2 volte la norma) e/o con trombocitopenia grave (<50.000/ μ L) (Fig. 3). Una durata del circuito inferiore a 24 ore è considerata, tuttavia, indicazione allo "switch" verso protocolli di anticoagulazione alternativi (Fig.

3). Negli ultimi anni abbiamo utilizzato in più occasioni l'anticoagulazione regionale con eparina-protamina, che si è dimostrata una valida opzione in pazienti ad alto rischio emorragico (15).

Come precedentemente sottolineato, tra i diversi protocolli alternativi è stata dimostrata l'efficacia della RCA il cui impiego, tuttavia, non ha finora trovato larga diffusione a causa della relativa complessità della metodica, legata soprattutto alla necessità di preparare soluzioni *ad hoc*.

In passato sono stati proposti numerosi protocolli di RCA che si distinguono per tipo di metodica (CAVH, CVVH, CVVHD, CVVHDF), parametri CRRT (flusso ematico e flussi infusione) e soluzioni impiegate (composizione elettrolitica e concentrazione di citrato) (20, 22, 27, 28).

Scopo dello studio è stato valutare, in pazienti critici con IRA sottoposti a CRRT, l'efficacia e la tollerabilità di un protocollo di RCA in CVVH attraverso l'impiego di una soluzione a bassa concentrazione, recentemente introdotta in commercio.

Ci siamo proposti, inoltre, di sviluppare un modello matematico per la stima del carico metabolico di citrato, del bilancio dei tamponi e del calcio, finalizzato a semplificare l'impostazione dei parametri iniziali della CVVH.

PAZIENTI, MATERIALI E METODI

Da maggio 2008, in pazienti ad elevato rischio emorragico sottoposti a CRRT per IRA post-cadiochirurgica, abbiamo adottato l'RCA come alternativa all'eparina o alla CRRT senza impiego di anticoagulante (no-AC CRRT).

Il trattamento è stato effettuato con monitors dedicati PRISMAFLEX (Gambro Lundia AB, Sweden). Sono stati utilizzati kit PRISMAFLEX ST100 o HF1000 (Gambro, Meyzieu, France) con emofiltro in AN69ST (acrilonitrile sodio metallil sulfonato, 1 mq) o PAES (poly-aryl-ether-sulfone, 1.15 mq), rispettivamente.

Il trattamento anticoagulante standard prevedeva l'impiego di eparina in infusione continua nella linea arteriosa pre-filtro alla dose iniziale di 5 UI/Kg/h, successivamente modificata in rapporto ai valori di aPTT sistemico (obiettivo: aPTT 45-55 s oppure aPTT ratio 1.5-2).

I pazienti ad elevato rischio emorragico sono stati assegnati alla no-AC CRRT in rapporto alla presenza di almeno uno dei fattori sotto indicati:

- grave piastrinopenia ($< 50.000/\mu\text{L}$)
- complicanze emorragiche in atto: emorragia gastrointestinale, perdite ematiche dai drenaggi (torace, pericardio)
- alterazioni dei parametri della coagulazione (aPTT o ACT $> 1.5-2$ volte la norma)
- intervento cardiochirurgico o sui grossi vasi nelle ultime 48 h.

Una durata del circuito extracorporeo inferiore a 24 h è stata considerata indicazione per il passaggio dalla no-AC CRRT al protocollo di RCA (Fig. 3).

La CRRT con eparina o senza anticoagulante è stata effettuata in CVVHDF, con

reinfusione in pre-diluizione, utilizzando una soluzione con tampone bicarbonato (HCO_3^- 32, Ca^{++} 1.75, Mg^{++} 0.5, K^+ 2, Na^+ 140 mmol/L; PrismaSol 2, Gambro, Sondalo, Italia) sia come dialisato che come soluzione di reinfusione. E' stata impostata una dose dialitica iniziale di 30 ml/Kg/h con l'obiettivo di assicurare una dose dialitica prescritta, corretta per la pre-diluizione [fattore di correzione= $Q_b/(Q_b+\text{velocità di infusione soluzione di reinfusione in pre-diluizione})$], di almeno 25 ml/Kg/h.

L'RCA è stata effettuata in modalità CVVH (RCA-CVVH). Al fine di anticoagulare il circuito, è stata utilizzata, come soluzione di reinfusione in pre-diluizione, una soluzione contenente citrato alla concentrazione di 12 mmol/L (citrato/acido citrico 10/2, Prismocitrate 10/2) (Fig. 1). La velocità iniziale è stata impostata in relazione al flusso sangue, al fine di garantire una concentrazione ematica di citrato nel circuito pari a 3 mmol/L (calcolata sull'acqua plasmatica). Successivi aggiustamenti della velocità di reinfusione del Prismocitrate sono stati effettuati, se necessario, per mantenere il Ca^{++} circuito ($c\text{-Ca}^{++}$) <0.4 mmol/L. I controlli del $c\text{-Ca}^{++}$ sono stati effettuati post-filtro ogni 6-8 ore. In post-diluizione è stata utilizzata una soluzione di reinfusione con tampone bicarbonato (PrismaSol 2), ad una velocità iniziale tale da raggiungere una dose dialitica totale di 30 ml/Kg/h, con l'obiettivo di assicurare una dose dialitica prescritta, corretta per la prediluizione, di almeno 25 ml/Kg/h.

Al fine di ridurre il carico metabolico di citrato, compatibilmente con i parametri operativi imposti dall'accesso vascolare (pressione di accesso), è stata consigliata l'impostazione di un flusso ematico tra 130 e 150 mL/min.

L'infusione di CaCl_2 10% (272 mg di Ca elementare in 10 mL pari a 0.68 mmol/mL) è stata effettuata utilizzando un accesso venoso centrale separato (Fig. 1); la velocità

di infusione iniziale è stata stabilita in base al flusso dell'effluente e al Ca^{++} sistemico (s- Ca^{++}). Successivi aggiustamenti della velocità di infusione di CaCl_2 sono stati effettuati sulla base dei controlli di Ca^{++} sistemico (s- Ca^{++}), eseguiti alla prima ora di trattamento e successivamente ogni 4 h (emogasanalisi su sangue arterioso) al fine di mantenere un s- Ca^{++} compreso nel range di normalità (1.1-1.25 mmol/L) (Fig. 4).

Per facilitare l'impostazione dei parametri iniziali della RCA-CVVH abbiamo utilizzato un modello matematico che ha consentito di stimare approssimativamente il carico metabolico di citrato, il bilancio dei tamponi (citrato e bicarbonato) e la perdita di calcio con l'effluente. Il modello, sviluppato con il database FileMaker (FileMaker Inc, USA) e compatibile con la maggior parte dei "devices" portatili (smartphones, tablets o notebooks), ci ha consentito di effettuare agevolmente, al letto del paziente, i calcoli per le impostazioni dei parametri della CVVH (Fig. 5). Sieving coefficient utilizzati: 0.9 per il citrato, 1.0 per il Ca^{++} e i bicarbonati. Campi di "Input": Q_b , concentrazione di citrato della soluzione impiegata, flusso del Prismocitrate, concentrazione di bicarbonato e calcio ionizzato nella soluzione di reinfusione in post-diluizione, flusso della soluzione in post-diluizione, bicarbonati e calcio ionizzato del paziente, ematocrito e proteine plasmatiche, velocità di ultrafiltrazione. Campi di "output" calcolati (corretti per la pre-diluizione dove necessario): concentrazione ematica del citrato pre-filtro calcolata sull'acqua plasmatica, velocità dell'effluente totale, frazione di filtrazione, carico metabolico di citrato stimato, bilancio dei tamponi e del calcio con la CVVH, infusione di CaCl_2 suggerita.

Gli elettroliti sierici (Ca, P, K, Mg), l'assetto coagulativo e l'emocromo sono stati controllati ogni 24 h. L'equilibrio acido-base e gli elettroliti (Ca^{++} , K^+) sono stati

valutati almeno ogni 4 h attraverso esame emogasanalitico (GEM Premiere 4000, Instrumentation Laboratory UK Ltd). Un rapporto calcio totale sistemico/s-Ca⁺⁺ > 2.5 è stato considerato segno indiretto di accumulo di citrato (30). La rimozione di potassio, magnesio e fosfati con la CVVH è stata bilanciata dalla supplementazione di KCl (infusione continua in pompa siringa), magnesio solfato (2-3 g/24h) e fosfato di sodio (Esafosfina 5 g/48h). Le cause di interruzione del trattamento sono state accuratamente registrate dopo valutazione degli eventi e degli allarmi di pressione memorizzati sulla Prismaflex memory card. Per definire l'interruzione per coagulazione abbiamo considerato la presenza di segni evidenti di coagulazione nel circuito o un incremento del 100% della "filter drop pressure" (differenza tra pressione arteriosa pre-filtro e pressione venosa post-filtro). Indipendentemente dalla modalità di anticoagulazione in corso, il numero di unità di emazie trasfuse per ogni giorno di trattamento è stato accuratamente registrato per tutto il periodo.

E' stata approntata, inoltre, una scheda raccolta dati con i parametri necessari per il monitoraggio del circuito e del paziente (Fig. 6):

- data e ora inizio trattamento e successive sostituzioni del circuito (calcolo durata circuito);
- flusso ematico e flusso dei liquidi di reinfusione in pre e/o post diluizione;
- velocità infusione CaCl₂;
- s-Ca⁺⁺ e c-Ca⁺⁺;
- ACT circuito;
- equilibrio acido-base (pH, HCO₃⁻, EB);
- calcemia totale, magnesiemia, conta piastrine, Hb, Hct;
- caduta pressione all'interno del filtro ("filter drop pressure") ottenuta sottraendo

la pressione venosa alla pressione pre-filtro;

- annotazione di eventuali complicanze emorragiche o di altri eventi rilevanti.

Analisi statistica

I dati sono riportati come $media \pm DS$. L'analisi statistica per le variabili continue è stata effettuata utilizzando il t-test di Student o l'ANOVA (con il test post-hoc di Bonferroni, dove appropriato). L'analisi dei dati non parametrici è stata effettuata utilizzando il test dei ranghi di Wilcoxon per campioni correlati o il test di Kruskal-Wallis per campioni indipendenti. L'analisi di sopravvivenza dei circuiti è stata effettuata con metodo di Kaplan-Meier e la distribuzione delle curve di sopravvivenza è stata comparata con il Log Rank (Mantel-Cox) test. Tutti i test sono a 2 code (livello di significatività 5%). Per l'analisi statistica è stato utilizzato l'applicativo IBM SPSS statistical software (19.0, SPSS Inc., USA).

RISULTATI

In un periodo di 36 mesi, sono stati sottoposti a RCA-CVVH 30 pazienti (21 M, 9 F; età media 70.5 ± 9.4 , range 46-85), le cui principali caratteristiche cliniche all'inizio del trattamento sono sintetizzate nella Tabella 1. I pazienti sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico di rivascularizzazione miocardica (n=9), di dissecazione aortica tipo A (n=8), di sostituzione valvolare aortica o mitralica (n=5), o intervento combinato di rivascularizzazione e sostituzione valvolare (n=8). In tutti i pazienti l'RCA è stata iniziata in seguito a ripetute interruzioni del trattamento (almeno 2 volte) prima delle 24 h per coagulazione dei circuiti in corso di no-AC CRRT. In 15 pazienti era stato precedentemente necessario lo "switch" dall'anticoagulazione sistemica con eparina alla no-AC CRRT per l'elevato fabbisogno trasfusionale (5 pazienti per sanguinamento dai drenaggi toracici, 3 pazienti dalla tracheostomia e 3 pazienti senza perdite emorragiche manifeste) e/o il riscontro di grave piastrinopenia ($<50.000/\mu\text{L}$) (6 pazienti).

I principali parametri all'avvio dell'RCA-CVVH sono riportati nella Tabella 2. Il Prismocitrate 10/2 è stato reinfuso in prediluizione ad una velocità iniziale di 1697 ± 242 mL/h in relazione al flusso sangue, impostato tenendo conto delle pressioni di accesso e di rientro e della frazione di filtrazione. Il carico metabolico iniziale di citrato (stimato dal modello matematico) è stato pari a 11.5 ± 2.1 mmol/h (Tab. 2). I controlli del c-Ca⁺⁺ effettuati post-filtro ogni 6-8h hanno confermato l'adeguatezza del flusso di Prismocitrate 10/2 nella maggior parte dei casi, documentando valori di c-Ca⁺⁺ nel singolo paziente <0.4 mmol/L (valore medio 0.37 ± 0.09 mmol/L). In rare occasioni (3/146 circuiti) il riscontro di c-Ca⁺⁺

ripetutamente al di sopra dell'obiettivo stabilito (>0.40 mmol/L) ha reso necessario un aumento della velocità di infusione della soluzione contenente citrato.

Il controllo del s-Ca⁺⁺ è stato effettuato ogni 4 h per consentire adeguate modifiche della velocità di infusione del CaCl₂. La media complessiva di s-Ca⁺⁺ è stata di 1.18 ± 0.13 mmol/L. La sostanziale stabilità nel corso del trattamento dei valori di s-Ca⁺⁺ ha fatto sì che le modifiche sulla velocità di infusione di CaCl₂ siano state in numero esiguo nell'arco delle 24h (1-2 variazioni). La velocità di infusione di CaCl₂ è stata mediamente mantenuta intorno a 3.49 ± 1.14 mL/h (2.38 ± 0.78 mmol/h). La quantità di calcio elementare somministrata nelle 24h è stata pari a 2.3 ± 0.7 g. Non vi sono stati episodi di ipocalcemia o ipercalcemia di rilevanza clinica. In un solo paziente con shock cardiogeno è stata necessaria la sospensione della somministrazione di citrato per incremento del rapporto CaTot/s-Ca⁺⁺ >2.5 (max 3.08), indice indiretto di accumulo. Il valore medio di Ca tot/s-Ca⁺⁺ ratio nei 30 pazienti è stato pari a 1.98 ± 0.2 .

Il controllo metabolico ed elettrolitico è stato soddisfacente per tutta la durata del trattamento. La creatininemia e il BUN si sono stabilizzati su valori medi rispettivamente di 1.57 ± 0.91 mg/dL e 32.3 ± 16.5 mg/dL. Al fine di evitare l'insorgenza di ipopotassiemia e/o ipofosforemia, la rimozione di K⁺ e fosfati con la CVVH è stata bilanciata dalla supplementazione di KCl (infusione continua in pompa siringa) e di fosfato di sodio (Esafosfina 5g 1fl ogni 48 h). In considerazione dell'effetto chelante del citrato, che si estende anche al magnesio, è stato necessario somministrare magnesio solfato in tutti i pazienti (2-3 gr/24 h).

Complessivamente, nei 30 pazienti sono stati utilizzati 146 circuiti per una durata totale di 7372 h di RCA-CVVH. La durata media dei circuiti è stata 50.5 ± 35.8 h, con

una mediana di 41 h ed un range di 4.5-163 h (Tab. 3). Escludendo le interruzioni programmate, la durata media dei circuiti è stata di 52.8 ± 36.5 h (mediana 48). La durata della CVVH è stata >24 h nel 73% dei casi, >48 h nel 42% e >72 h nel 28% (Tab. 3). Nessun trattamento si è interrotto per coagulazione dell'emofiltro ed in nessun caso si è verificato un aumento della "filter drop pressure" al di sopra del 50% rispetto ai valori basali. In un solo caso è stato necessario sostituire il set, dopo 91 h di trattamento, per la presenza di coaguli nel pozzetto venoso. Le cause di interruzione del trattamento sono state le seguenti: malfunzionamento dell'accesso vascolare (34%), errori o problemi tecnici (24%), interruzione programmata (20%), procedure diagnostiche o terapeutiche (14%), altro (8%) (Tab. 3).

Prima di iniziare l'RCA-CVVH, nello stesso gruppo di pazienti sono stati utilizzati 69 circuiti con eparina (2015 h) e 74 circuiti senza utilizzo di anticoagulante (1827 h), con una durata rispettiva di 29.2 ± 22.7 h (mediana 22) e 24.7 ± 20.6 h (mediana 20), in entrambi i casi significativamente inferiore rispetto al trattamento con citrato ($p=0.0001$). Le cause di interruzione e la durata dei circuiti a 24, 48, 72 h (%) in corso di eparina e no-AC CRRT sono riportate nella Tabella 3. Le curve di Kaplan-Meier relative alla durata dei circuiti, per ogni modalità di anticoagulazione, sono riportate nella Figura 7. La discrepanza tra dose dialitica prescritta e somministrata, calcolata come delta dose, è stato -4.7% durante l'RCA, significativamente inferiore rispetto all'eparina e alla no-AC CRRT (rispettivamente -13% e -12.7% r, $p<0.0001$). La dose prescritta era comparabile tra le 3 modalità di anticoagulazione, mentre la dose somministrata è risultata maggiore durante citrato (25.6 ± 4.9 mL/Kg/h) rispetto ad eparina (23.7 ± 7.2 mL/Kg/h, $p=0.016$) e no-AC (23.1 ± 8 mL/Kg/h, $p<0.001$) (Tab. 3).

L'andamento dei principali parametri di laboratorio riguardanti lo stato metabolico ed elettrolitico dei 30 pazienti nei primi 4 giorni e alla fine della CRRT con citrato è riportato nelle Figure 8-16. In 24 su 30 pazienti la persistenza di una moderata acidosi metabolica durante l'RCA-CVVH, non legata ad accumulo di citrato, ha richiesto un'infusione supplementare di bicarbonato di sodio (5.8 ± 5.9 mmol/h).

Durante l'RCA non si sono verificate complicanze emorragiche e il fabbisogno trasfusionale si è ridotto in maniera significativa sia se valutato come *"trend"* nel corso dei giorni di trattamento RCA-CVVH (Fig. 17) sia se confrontato con i periodi di CRRT con eparina (0.29 vs 0.62, $p=0.017$) o senza anticoagulante (0.29 vs 0.64 unità/die, $p=0.019$) (Fig. 18). I valori di conta piastrinica e di AT III sono gradualmente aumentati nel corso del trattamento ($p=0.012$ e $p=0.004$, rispettivamente) (Fig. 19-20), consentendo la sospensione delle supplementazioni di piastrine e AT III, ove prima necessarie. La sopravvivenza a 30 giorni è stata del 63.3% mentre la sopravvivenza alla dimissione è stata del 43.3%. Al momento della dimissione, il recupero della funzione renale, definito come possibilità di sospendere la terapia sostitutiva, è stato osservato in una percentuale elevata dei pazienti sopravvissuti (11/13, 84.6%).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'impiego delle terapie sostitutive renali continue (CRRT) è molto diffuso nel paziente "critico" con AKI, instabilità emodinamica, MODS e ipercatabolismo (3-5). Un potenziale svantaggio di queste tecniche deriva dalla necessità di anticoagulazione 24 ore su 24 che è generalmente indispensabile per il mantenimento dell'efficienza del sistema e per un ottimale controllo metabolico. L'IRA post-cardiochirurgica è caratterizzata da un elevato rischio emorragico legato sia all'intervento sia al decorso in UTI (sanguinamento gastrointestinale o dalle vie respiratorie). In tale situazione clinica, pertanto, è opportuno adottare, per la terapia sostitutiva renale, un protocollo di anticoagulazione idoneo. Tra le possibili alternative all'anticoagulazione standard con eparina, nei soggetti che presentano un elevato rischio di sanguinamento, l'applicazione di protocolli che prevedano l'impiego di citrato sembra essere la proposta più promettente in termini di efficacia e sicurezza (18, 19).

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno permesso di confermare la superiorità della RCA rispetto all'anticoagulazione sistemica con eparina sia in termini di durata dei circuiti sia di riduzione del rischio emorragico. Una metanalisi recente, che includeva 6 studi randomizzati, ha confermato che l'RCA è in grado di prolungare la durata dei circuiti e di ridurre il rischio emorragico in maniera significativa rispetto ai gruppi di controllo (42).

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare, in pazienti "critici" sottoposti a CRRT per IRA post-cardiochirurgica, l'efficacia e la sicurezza di un protocollo semplificato di RCA. In questa popolazione selezionata di pazienti, la strategia di anticoagulazione

era mirata a ridurre il rischio di complicanze emorragiche mantenendo, allo stesso tempo, una durata del circuito adeguata. Tutti i pazienti hanno ricevuto l'RCA per un elevato rischio emorragico o per l'insorgenza di complicanze legate alla somministrazione di eparina e, in ogni caso, dopo un tentativo di effettuare la CRRT senza impiego di alcun anticoagulante. A tale proposito, bisogna sottolineare come nello studio ATN più del 50% dei trattamenti di CVVHDF erano stati effettuati senza impiego di anticoagulanti e, tuttavia, nello stesso studio il target di dose dialitica prescritta era stato raggiunto solo nel 70% dei pazienti (16). Nella nostra esperienza lo *switch* dalla no-AC CRRT all'RCA-CVVH ha consentito di prolungare in maniera statisticamente significativa la durata dei circuiti e di minimizzare i periodi di *downtime*. Infatti, la dose somministrata è stata pari al 95% circa della prescritta, con una discrepanza tra dose prescritta e somministrata significativamente minore rispetto alla CRRT con eparina e senza impiego di anticoagulante ($p < 0.0001$).

Nella nostra esperienza la durata dei circuiti in corso di CVVH con citrato, in media superiore a 48 h, è risultata paragonabile a quella riportata da studi precedenti e la durata dei circuiti anticoagulati con citrato è risultata superiore rispetto ai trattamenti effettuati con eparina o senza anticoagulazione. A fronte dell'ottimale anticoagulazione del circuito extracorporeo, i pazienti non hanno riportato complicanze emorragiche e il fabbisogno trasfusionale si è notevolmente ridotto. Inoltre, la conta piastrinica e l'AT-III sono aumentate nel corso dei giorni di RCA, a livelli sufficienti da permettere di sospendere la supplementazione.

In uno studio prospettico randomizzato, Monchi et al. hanno confrontato RCA ed anticoagulazione standard con eparina non frazionata in CVVH (11). La mediana della durata dei circuiti è stata significativamente maggiore durante RCA (70 h vs 40

h, $p < 0.0007$) associandosi inoltre ad una netta riduzione del fabbisogno trasfusionale (da 1 U/die nel gruppo eparina a 0.2 U/die nel gruppo citrato, $p < 0.0008$) (9). Un ridotto fabbisogno di trasfusioni e una minore incidenza di complicanze emorragiche sono stati successivamente confermati da Betjes et al. (43). In una casistica di 30 pazienti con AKI, Kutsogiannis et al. hanno rilevato una durata media del circuito CVVHDF di 124.5 h nel gruppo citrato e di 38.3 h nel gruppo eparina ($p < 0.001$) con un rischio emorragico significativamente inferiore nel gruppo citrato (RR 0.15, CI 0.02-0.96) (20). Nello stesso studio, inoltre, la coagulazione del circuito rappresentava la causa predominante d'interruzione della CRRT nel gruppo eparina (53.5%) mentre nel gruppo citrato era indicata come causa d'interruzione solo nel 16.7% dei casi (20). Analogamente, anche nella nostra esperienza, in nessun caso il trattamento è stato interrotto per coagulazione dell'emofiltro né è stato mai registrato un incremento significativo della *"filter drop pressure"*.

In un recente studio randomizzato, Oudemans et al. hanno messo a confronto, in 200 pazienti critici trattati con CRRT, la RCA e l'anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare (LMWH) evidenziando, a fronte di una durata dei circuiti confrontabile, una ridotta percentuale di sanguinamento nel gruppo trattato con citrato (6% vs 16%) (44). Inoltre, gli Autori hanno segnalato un incremento inatteso della sopravvivenza a 3 mesi nel gruppo citrato, apparentemente non giustificato dalla minore incidenza di complicanze emorragiche. L'analisi post-hoc ha dimostrato che le differenze di sopravvivenza erano più evidenti in alcuni sottogruppi di pazienti (sepsi, post-chirurgici, SOFA score più elevato) (44). È stato quindi ipotizzato che gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza potrebbero essere in parte spiegati da un'attività

“immunomodulatoria” del citrato che sarebbe in grado di limitare l’attivazione dei mediatori dell’infiammazione, secondaria all’interazione sangue-membrana (45). È stato sperimentalmente dimostrato, infatti, che il citrato, a differenza dell’effetto pro-infiammatorio segnalato per l’eparina (46), è in grado di attenuare, attraverso una riduzione della disponibilità di calcio ionizzato, processi calcio-dipendenti come l’attivazione dei neutrofilii e il rilascio dei mediatori dai granuli intracellulari (45). Tuttavia, in un recentissimo trial multicentrico randomizzato, condotto in 170 pazienti, pur essendo stata evidenziata la superiorità del citrato rispetto all’eparina non frazionata in termini di durata dei circuiti e di complicanze emorragiche (5.7% vs 14.5%), non è stato possibile confermare gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza (47). Sebbene il nostro studio non avesse lo scopo di comparare la sopravvivenza di gruppi di pazienti sottoposti a diverse strategie di anticoagulazione, nella nostra popolazione di pazienti con IRA post-cardiochirurgica e MODS grave, la sopravvivenza alla dimissione è stata simile a quella riportata da Oudemans-van Straaten nel gruppo di pazienti trattati con citrato.

Nonostante le numerose evidenze riguardo l’efficacia e la sicurezza dell’RCA, la diffusione di questa strategia alternativa di anticoagulazione appare ancora relativamente limitata, oscillando tra il 10 e il 20% (16, 26). Probabilmente, tra le possibili spiegazioni, l’RCA non ha ancora avuto un’ampia diffusione per la complessità dei vecchi protocolli proposti e per le perplessità legate al rischio di complicanze metaboliche ed elettrolitiche. Nel nostro studio abbiamo adottato un protocollo semplificato di RCA in CVVH in pre-post diluizione in cui il citrato è stato utilizzato sia come soluzione anticoagulante sia come soluzione di reinfusione in pre-diluizione. Per raggiungere la dose dialitica prescritta e per minimizzare la quantità di

calcio da supplementare, abbiamo utilizzato in post-diluizione una soluzione di reinfusione contenente calcio. L'impiego della soluzione contenente calcio ha permesso di ridurre, rispetto a quanto riportato in letteratura, la quantità di CaCl₂ infuso in linea venosa centrale separata, senza comportare un maggior rischio di coaguli nella linea venosa di rientro. Inoltre, l'utilizzo del modello matematico, utilizzato per stimare la citratemia ed il bilancio del calcio, ha permesso di calcolare in maniera semplice i parametri iniziali della CVVH consentendo, inoltre, di minimizzare la necessità di interventi aggiuntivi dopo l'avvio del trattamento. In particolare, il calcolo della velocità iniziale del CaCl₂ ha fatto sì che le correzioni sulla velocità di infusione da effettuare nelle prime 24 h di ogni sessione CRRT fossero in numero esiguo (solo 1-2) e ha permesso di evitare complicanze legate ad ipo o ipercalcemia.

Per quanto riguarda le complicanze metaboliche ed elettrolitiche, i vecchi protocolli erano caratterizzati da un'estrema variabilità nella composizione delle soluzioni di citrato utilizzate, e richiedevano, nella maggior parte dei casi, la necessità di adattare la composizione elettrolitica delle soluzioni utilizzate come reinfusione e/o bagno dialisi (28). In particolare, l'alcalosi e l'ipernatremia, complicanze peculiari dell'RCA, sono state riportate in passato soprattutto con l'impiego di soluzioni ad alta concentrazione e con un carico metabolico di citrato intorno a 25 mmol/h (28), livello soglia più frequentemente associato a complicanze metaboliche (18). A tale proposito, per prevenire l'insorgenza di complicanze metaboliche, dovrebbe essere messa in atto ogni strategia mirata a prevenire un eventuale accumulo di citrato, attraverso la riduzione della quantità di citrato somministrata, riducendo il flusso ematico, o l'incremento della quantità di citrato rimossa, ottimizzando le "clearances"

diffusiva/convettiva. Mariano et al. hanno dimostrato come una gestione attenta dell'RCA, mirata a ridurre il carico metabolico di citrato, possa consentire di ottenere una buona tollerabilità metabolica anche in pazienti con grave shock settico (32). Anche il protocollo adottato nel nostro studio, caratterizzato dall'impiego di una soluzione di citrato a bassa concentrazione, ha permesso di effettuare un'adeguata RCA in assenza di complicanze metaboliche ed elettrolitiche. Infatti, il basso carico di citrato, ampiamente sotto la soglia raccomandata, ha permesso di prevenire l'accumulo di citrato in tutti i pazienti, tranne in uno in grave shock cardiogeno. D'altra parte, la bassa quantità di citrato somministrata al paziente ha portato ad un apporto di tamponi in alcuni casi "subottimale" con la CRRT. Di conseguenza, nonostante l'ottimizzazione dei parametri dialitici (i.e. modificazione della velocità di infusione della soluzione in post-reinfusione a tampone bicarbonato), la persistenza di una lieve acidosi metabolica ha richiesto la necessità di una supplementazione aggiuntiva di bicarbonati. Risultati analoghi sono stati riportati in precedenza da Hetzel in uno studio multicentrico in cui l'RCA è stata effettuata in CVVH utilizzando una soluzione di citrato alla concentrazione di 13 mmol/L (47). E' nostra opinione, dunque, che il bilancio dei tamponi richieda ulteriori aggiustamenti in caso di impiego di soluzioni di citrato a concentrazione molto bassa. Il nostro proposito è ora di valutare l'uso di una soluzione di citrato a maggiore concentrazione al fine di poter personalizzare l'apporto di tamponi, attraverso la modulazione della velocità di reinfusione della soluzione in post-diluizione a seconda delle necessità cliniche del paziente.

In conclusione, il nostro protocollo di RCA appare sicuro, di facile applicazione ed efficace nel prevenire la coagulazione del circuito, minimizzando i periodi di *down-time*, in pazienti critici con IRA postcardiochirurgica associata a MODS. Inoltre, l'RCA

ha consentito, in assenza di complicanze metaboliche ed emorragiche, di prolungare la durata dei circuiti e di ridurre il fabbisogno trasfusionale, così come la supplementazione di AT-III e piastrine, rispetto alle altre metodiche di anticoagulazione. Per tali ragioni, l'RCA è meritevole di maggiore considerazione come metodica di prima scelta in pazienti critici ad alto rischio emorragico sottoposti a CRRT. In studi futuri, i nostri sforzi saranno focalizzati a migliorare il protocollo di RCA-CVVH con l'obiettivo di minimizzare la necessità di supplementazione di calcio e di ottimizzare il bilancio dei tamponi nel singolo caso, utilizzando combinazioni diverse di differenti soluzioni di citrato e di reinfusione in post-diluizione. In prospettiva futura, infatti, l'ottimizzazione dei parametri operativi e ulteriori adattamenti della composizione delle soluzioni per CRRT e delle soluzioni dedicate alla RCA potrebbero permettere di ridurre al minimo la necessità di supplementazione di calcio e magnesio, ma anche di potassio e fosfati, con l'obiettivo di semplificare al massimo la gestione della terapia sostitutiva e dell'anticoagulazione regionale.

Bibliografia:

1. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
2. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158- 62.
3. Sigler MH, Teehan BP. Solute transport in continuous hemodialysis: a new treatment for acute renal failure. *Kidney Int* 1987; 32:562-571.
4. Ronco C, Bellomo R. Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 597-600.
5. Morabito S, Pistolesi V, Cibelli L, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies (CRRT) will remain the most widely adopted dialysis modality in the critically ill. *G Ital Nefrol* 2009; 26:13-21.
6. Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:145-150.
7. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S237-244.
8. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59:1510-1519.
9. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL. Multicentre evaluation of anti-coagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1416-1421.
10. Guzzo I, Morabito S, Solazzo A, Muzi L, Pistolesi V, Cibelli L, Pierucci A. Anticoagulation modalities in continuous renal replacement therapies (CRRT). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:109 A.
11. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30:260-265.
12. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control

- during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29:575-578.
13. Fiaccadori E, Rotelli C, Parenti E, Giacosa R, Picetti E, Antonucci E, Maggiore U, Cabassi A. Antithrombotic strategies or renal replacement therapies in acute renal failure. *G Ital Nefrol* 2006; 23:S120-126.
 14. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1652-1657.
 15. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16:566-571.
 16. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359:7-20.
 17. Davenport A, Mehta S. The Acute Dialysis Quality Initiative--part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9:273-81.
 18. Mariano F, Triolo G. Anticoagulation of extracorporeal circuit in critically ill patients. *G Ital Nefrol* 2007; 24:34-42.
 19. Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif* 2010; 29:191-196.
 20. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67:2361-2367.
 21. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242:32-42.
 22. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38: 976-981.
 23. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus* 2009; 2:439-447.
 24. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011; 15:202.

25. Mariano F, Morselli M, Bergamo D, Hollo Z, Scella S, Maio M, Tetta C, Dellavalle A, Stella M, Triolo G. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Mar 8. [Epub ahead of print doi: 10.1093/ndt/gfr106]
26. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33:1563-1570.
27. Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55:1991-1997.
28. Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60:370-374.
29. Fall P, Szerlip HM. Continuous renal replacement therapy: cause and treatment of electrolyte complications. *Semin Dial* 2010; 23:581-585.
30. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:806-811.
31. Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *NDT Plus* 2009; 2:11-19.
32. Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1735-1743.
33. Pistolesi V, Morabito S, Vitaliano E, Cibelli L, Ambrosino M, Polistena F, Zeppilli L, Serraiocco M, Strampelli E, Sacco MI, Pierucci A. CRRT in critically ill patients at high risk of bleeding: evaluation of different anticoagulation modalities. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2011; 28 (S53):S56.
34. Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, Bacher A. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011; 39:273-279.
35. Davies H, Morgan D, Leslie G. A regional citrate anticoagulation protocol for pre-dilutional CVVHDF: the 'Modified Alabama Protocol'. *Aust Crit Care* 2008; 21:154-165.

36. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009; 37:2018-2024.
37. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70:963-968.
38. Park JS, Kim GH, Kang CM, Lee CH. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011; 26:68-75.
39. Szamosfalvi B, Frinak S, Yee J. Automated regional citrate anticoagulation: technological barriers and possible solutions. *Blood Purif* 2010; 29:204-209.
40. Messa M, Romano G, Leonardi S, Mazzolini S, Mioni R, Ferrara G, Marega A, Montanaro D. Determinazione del bilancio calcico durante CVVHDF con citrato. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2010; 27 (S51):S36.
41. Morabito S, Pistolesi V, Vitaliano E, Cibelli L, Ambrosino M, Pierucci A. Development of a bedside tool for initial setting and optimization of calcium and buffers balance during regional citrate anticoagulation CVVH. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2010; 27 (S51):S49.
42. Zhang Z, Hongying N (2012) Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 38:20-28
43. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007; 20:602-608.
44. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, Dijkman LM, Zandstra DF. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37:545-552.
45. Andersson T, Dahlgren C, Pozzan T, Stendahl O, Lew PD. Characterization of fMet- Leu-Phe receptor-mediated Ca²⁺ influx across the plasma membrane of human neutrophils. *Mol Pharmacol* 1986; 30:437-443.
46. Leitienne P, Fouque D, Rigal D, Adeleine P, Trzeciak MC, Laville M. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1631-1637.
47. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, Kribben A, Himmele R, Grabensee B, Rump LC. Regional citrate versus

systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:232-239.

Tab 1- Principali parametri e caratteristiche cliniche dei pazienti all'avvio della CRRT

n = 30 (21 M, 9F)

Età (anni)	70.5 ± 9.4 (46-85)
Creatininemia (mg/dL)	2.5 ± 0.9
BUN (mg/dL)	53.5 ± 25.1
Pressione arteriosa media (mmHg)	72.5 ± 10.6
Oliguria	94%
Ventilazione meccanica	100%
Nutrizione Parenterale Totale e/o Enterale	100%
Farmaci inotropi	73.3%
APACHE II score	32 ± 4.7
SOFA score	13.7 ± 2.5
Tipo di intervento:	
Rivascolarizzazione miocardica	30%
Rivascolarizzazione miocardica + sostituzione valvolare	26.7%
Sostituzione aorta scendente	26.7%
Sostituzione valvolare	16.6%

Tab 2- Parametri iniziali RCA-CVVH

Dose dialitica (mL/Kg/h)	33.6 ± 3.3
Flusso ematico (mL/min)	134.8 ± 13.6
Flusso soluzione citrato in pre-diluizione (L/h)	1.69 ± 0.24
Flusso soluzione in post-diluizione (L/h)	0.77 ± 0.18
Calcio Cloruro 10% (mL/h)	3.6 ± 1.5
Dose citrato reinfusa (mmol/h)	20.4 ± 2.9
Carico metabolico di citrato stimato (mmol/h)	11.5 ± 2.1

Tab 3- Durata circuiti, cause d'interruzione CRRT, dose dialitica prescritta e somministrata

	RCA (n=146)	Eparina (n=69)	No-AC (n=74)
DURATA CIRCUITI			
Media ± DS (ore)	50.5±35.8**	29.2±22.7	24.7±20.6
Mediana (ore)	41	22	20
> 24ore	73%	43%	38%
> 48ore	42%	23%	12%
> 72ore	28%	10%	5%
CAUSE D'INTERRUZIONE			
Malfunzionamento CVC	34%	19%	16%
Errori/problemi tecnici	24%	13%	3%
Interruzione programmata	20%	0%	1%
Procedure diagnostiche/terapeutiche	14%	3%	4%
Coagulazione	0%	59%	68%
Altro	8%	6%	8%
DOSE DIALITICA			
Dose prescritta (mL/Kg/h)	26.8±3.8	27.3±4.7	26.6±7.1
Dose somministrata (mL/Kg/h)	25.6±4.9*	23.7±7.2	23.1±8
Delta dose (%)	4.7±12.1**	13±20.5	12.7±19.1

Analisi univariata, ANOVA con Bonferroni post-hoc test, **p<0.0001; *p<0.02

Anticoagulazione regionale con citrato in CVVH: schema circuito

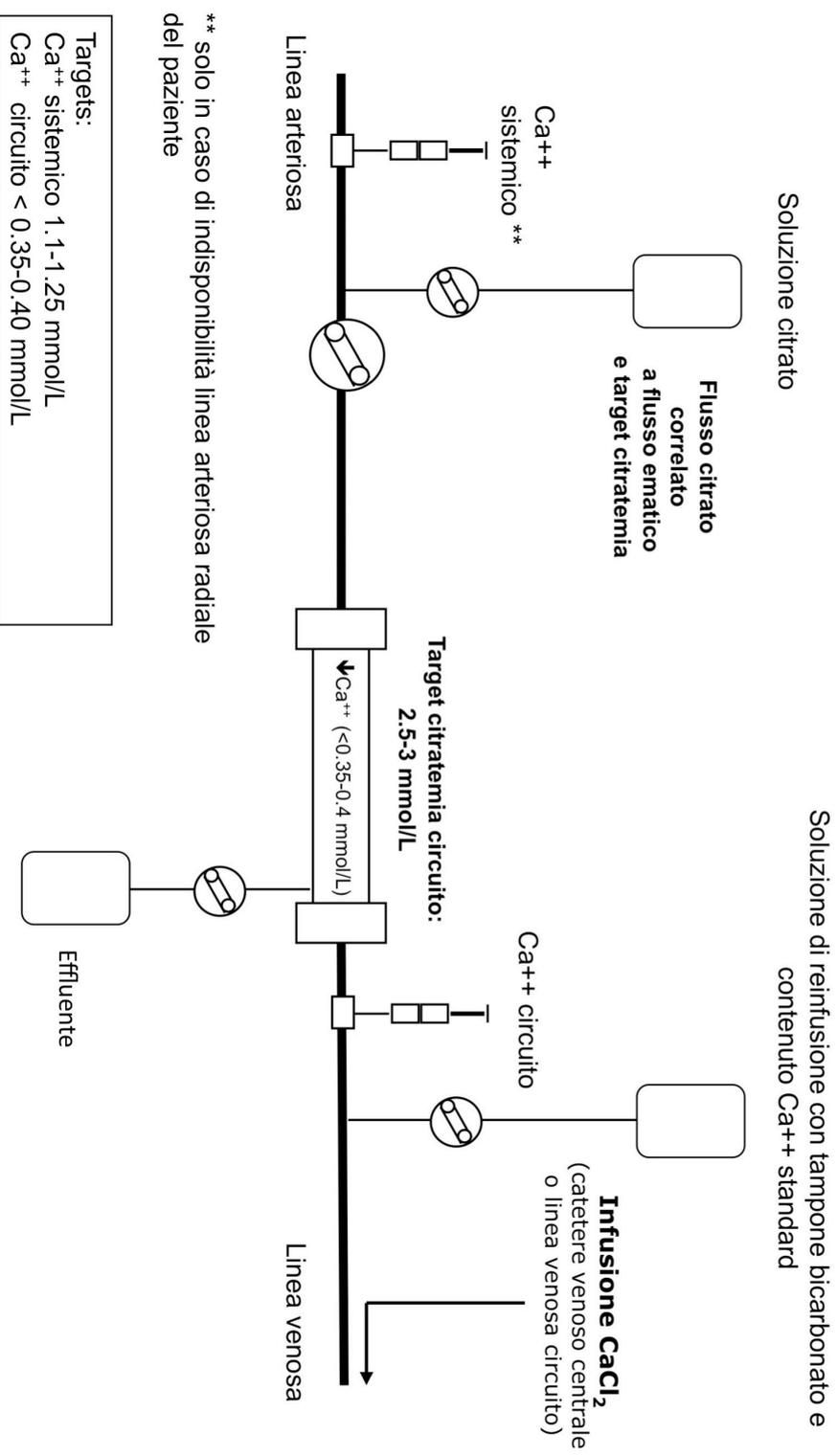
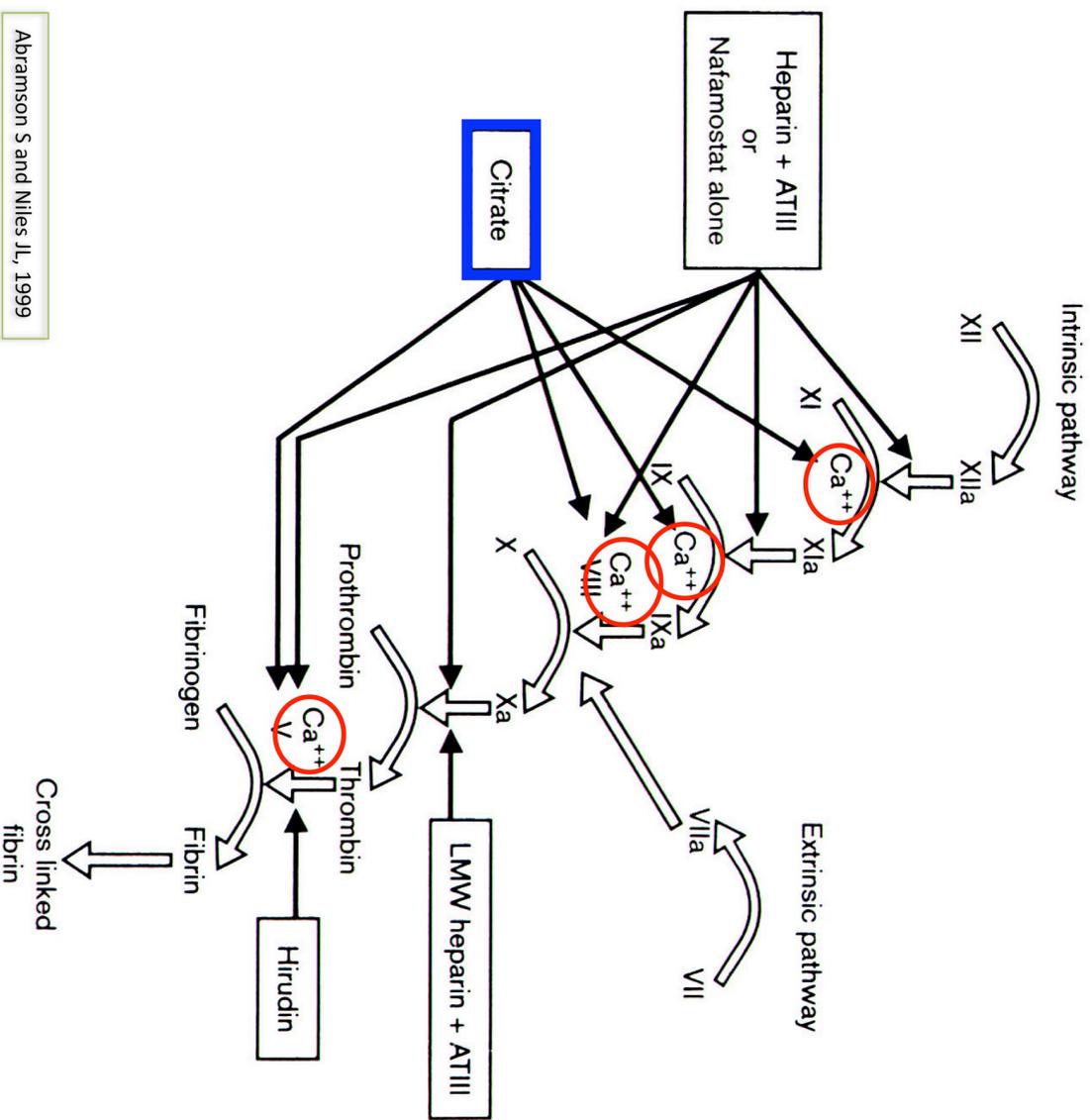


Figura 1

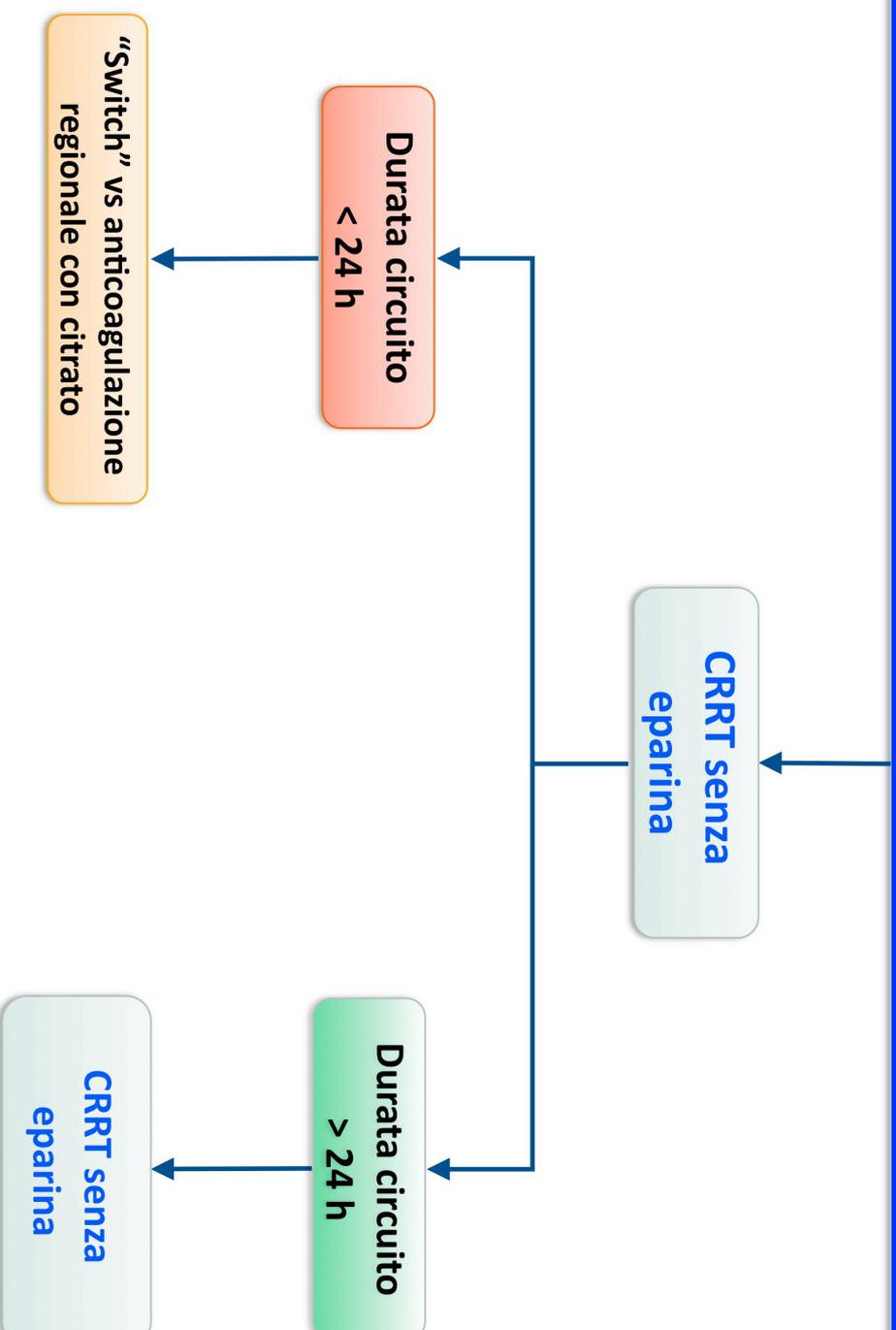
Anticoagulazione regionale con citrato



Abramson S and Niles JL, 1999

Figura 2

CRRT IN PAZIENTI A RISCHIO EMORRAGICO ELEVATO



- **Criteri di definizione rischio emorragico elevato:** Conta piastrinica $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, sanguinamento in atto, prolungamento aPTT (> 45 s), intervento o revisione chirurgica nelle ultime 48 h

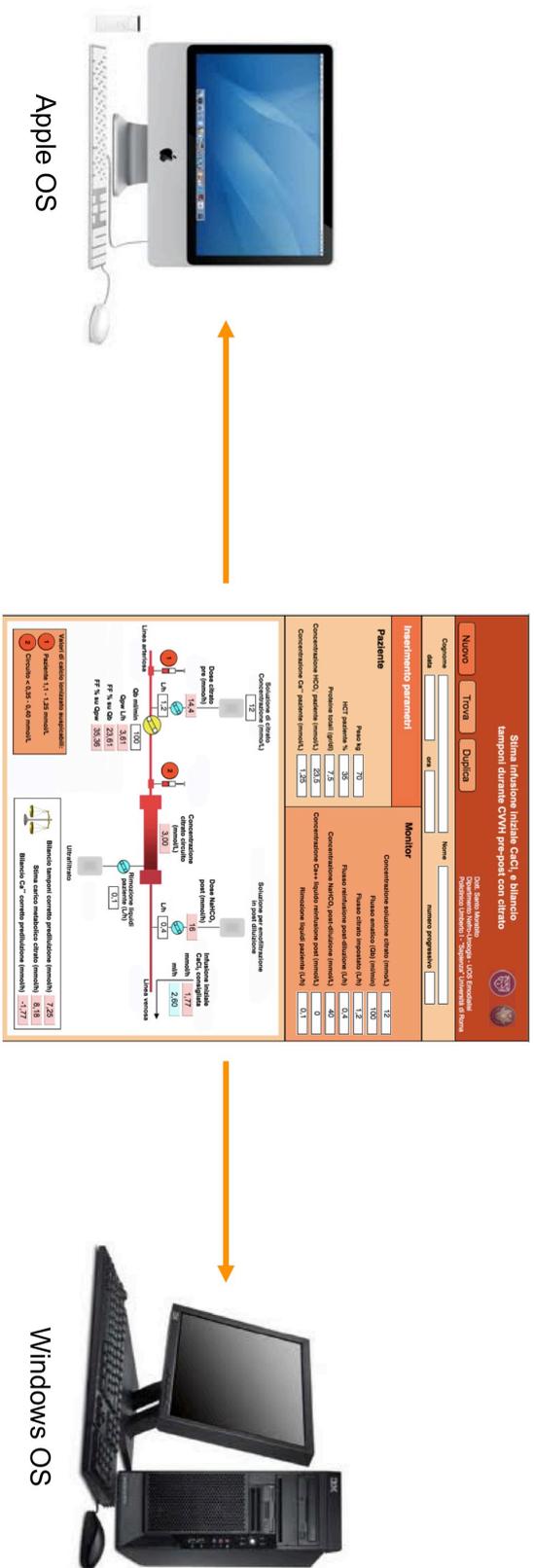
Modificata da: S. Morabito et al. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (suppl 36): S52-60

Figura 3

Tabella III - Modificazioni infusione CaCl_2 in rapporto a Ca^{++} sistemico (mmol/L)
<p>se $\text{Ca}^{++} > 1.50$ ridurre 40%</p> <p>se $\text{Ca}^{++} > 1.25$ ridurre 20%</p> <p>se Ca^{++} compreso 1.1 - 1.25: velocità invariata</p> <p>se $\text{Ca}^{++} < 1.1$: aumentare 20%</p> <p>se $\text{Ca}^{++} < 1.0$: aumentare 40%</p> <p>se $\text{Ca}^{++} < 0.90$: aumentare 50%</p> <p>se $\text{Ca}^{++} < 0.8$: contattare MdG o nefrologo</p>
<p>N.B. In caso di persistenza di valori non adeguati, controllare siringa infusione ed aumentare la frequenza dei controlli. Se necessario, apportare ulteriori modifiche velocità infusione CaCl_2.</p>
<p>N.B. Il prelievo per Ca^{++} deve essere eseguito utilizzando siringhe dedicate (emogasanalisi).</p>
<p>Obiettivo dell'infusione di CaCl_2: mantenimento Ca^{++} sistemico tra 1.1 e 1.25 mmol/L.</p>

N.B. SOSPENDERE INFUSIONE CaCl_2 IN CASO DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CVH CON CITRATO.





Apple OS

Netbook

Smartphone

Tablet

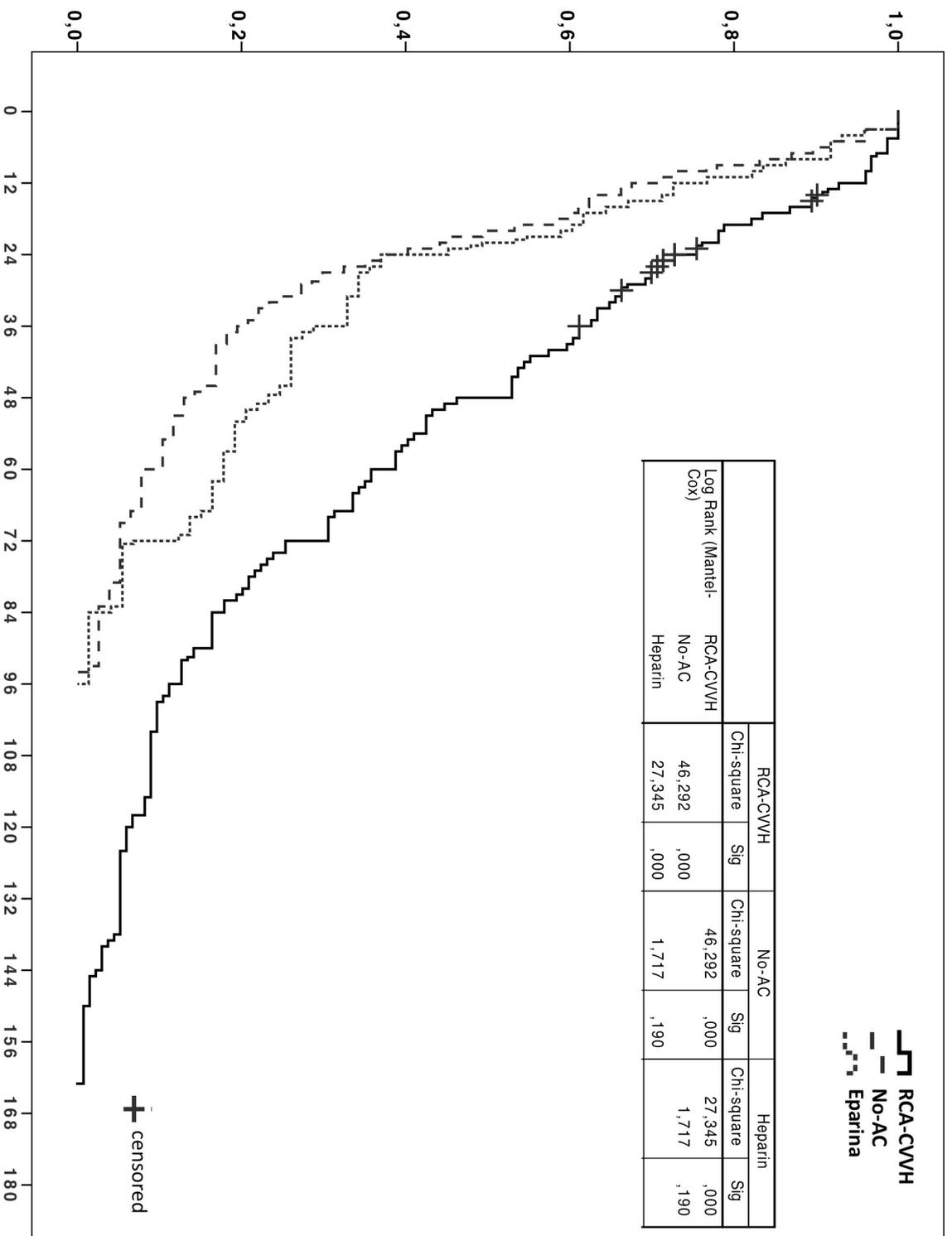
Windows OS



U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

Figura 5

CURVE ATTUARIALI DURATA CIRCUITI CRRT



Durata circuiti, ore

Figura 7

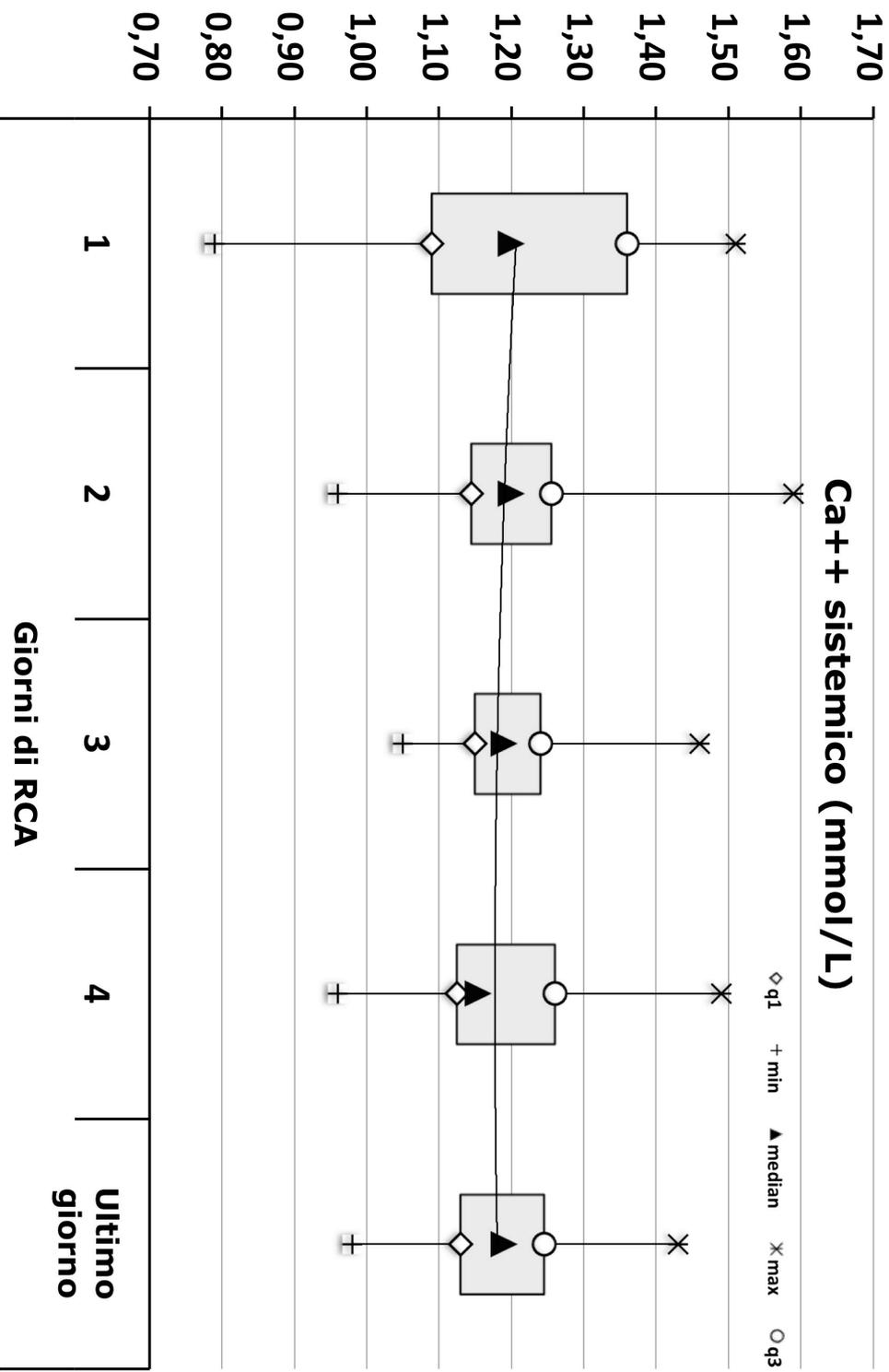
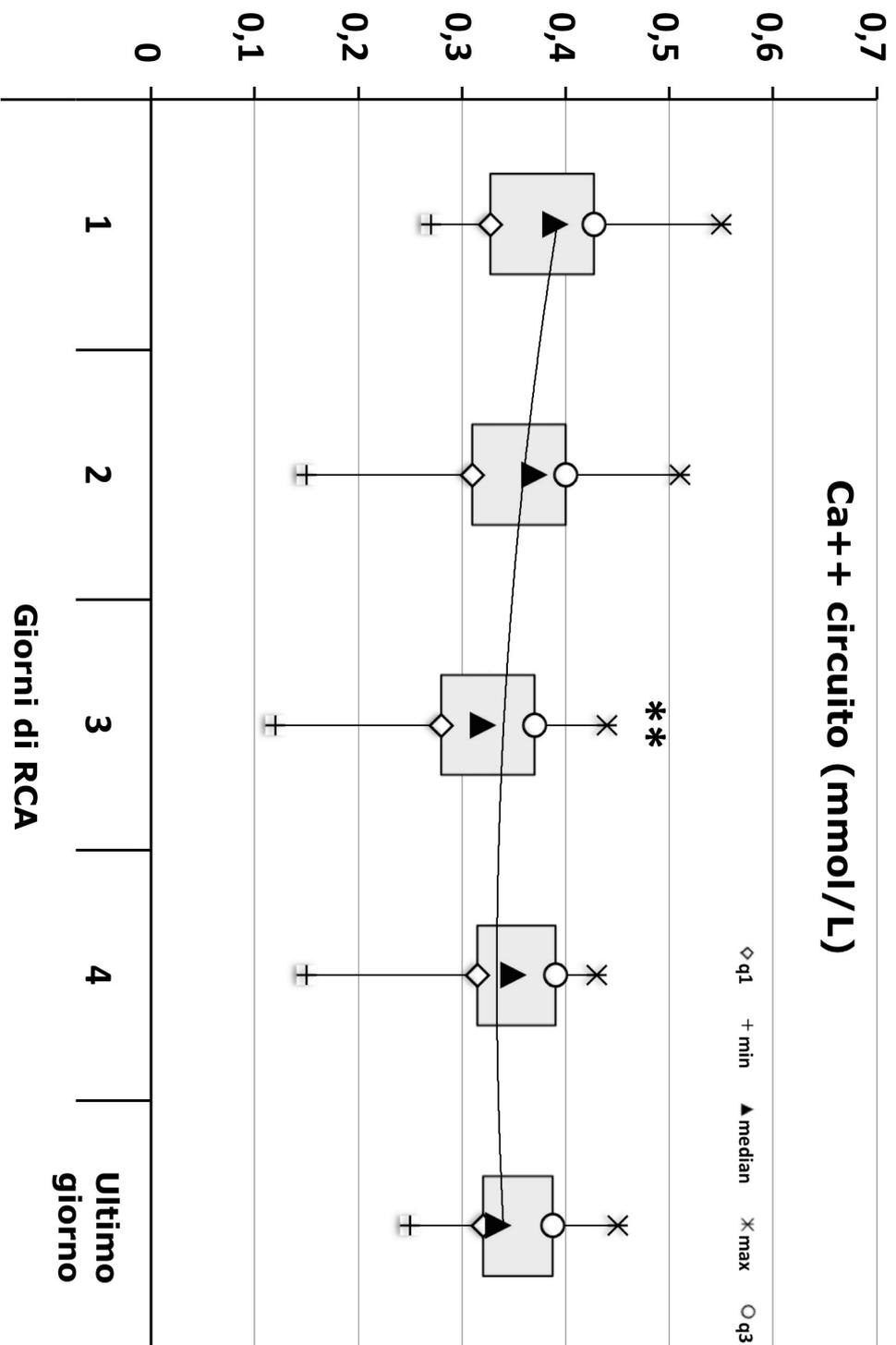


Figura 8



** p<0,02

Figura 9

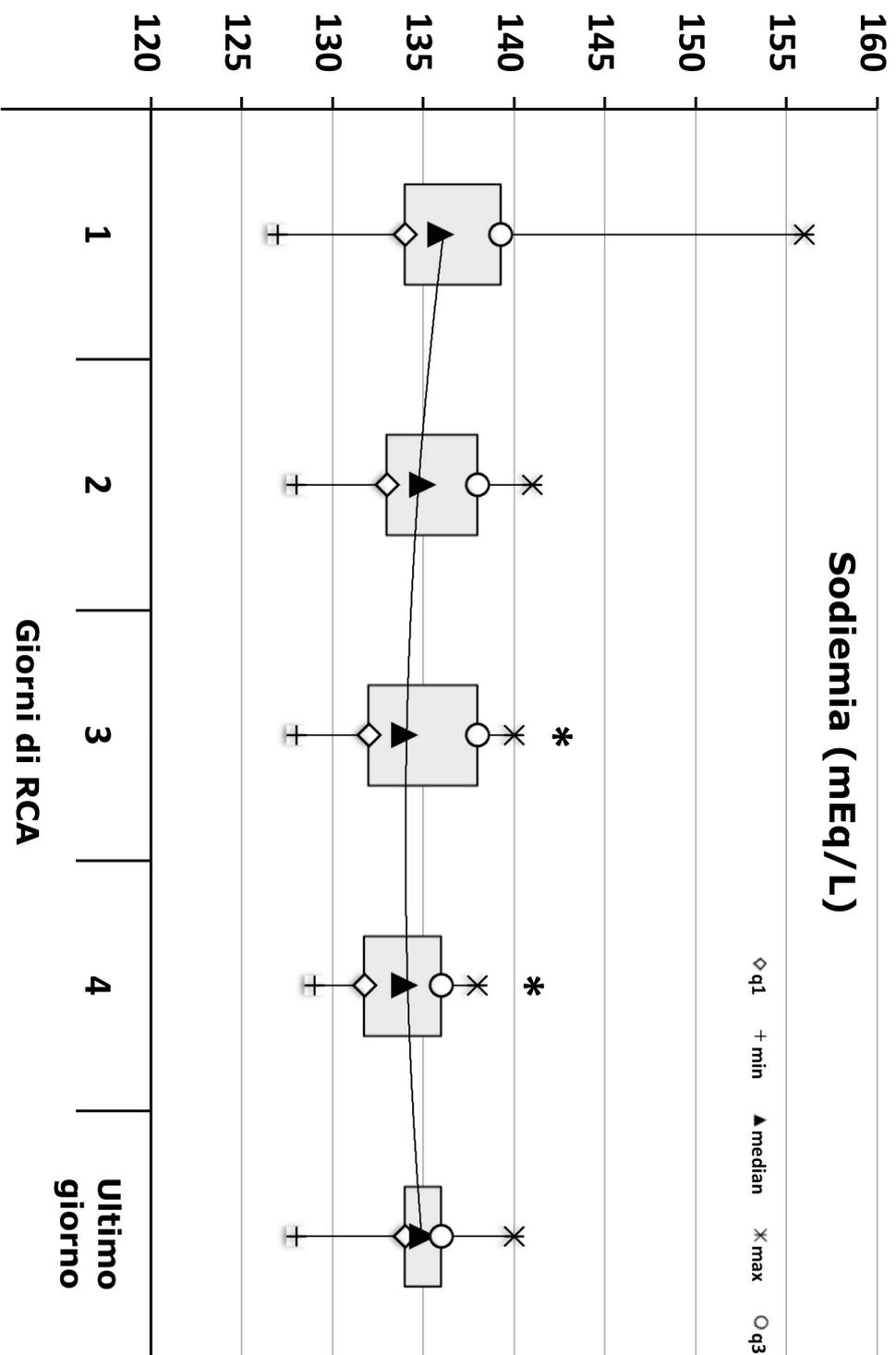


Figura 10

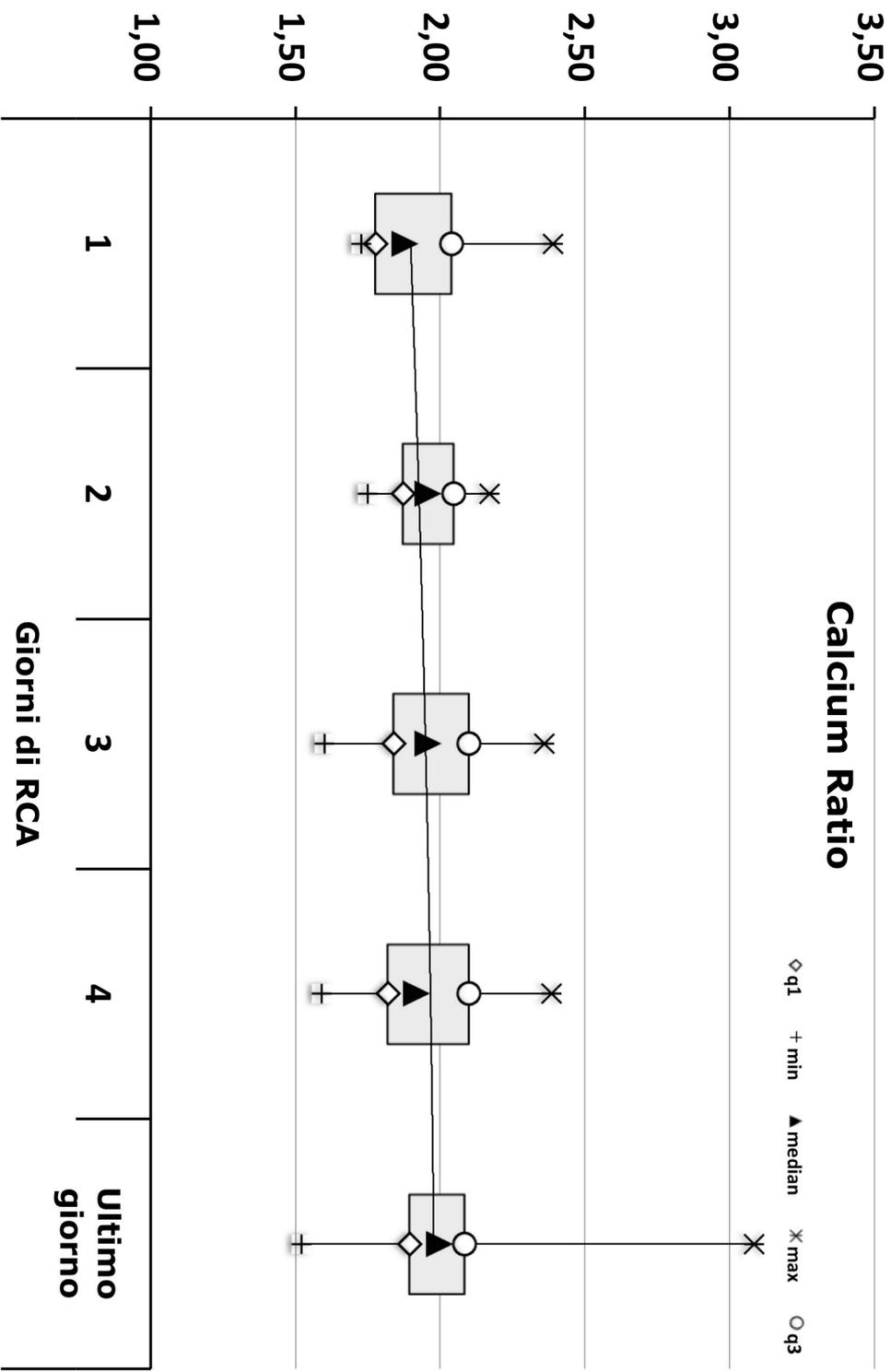


Figura 11

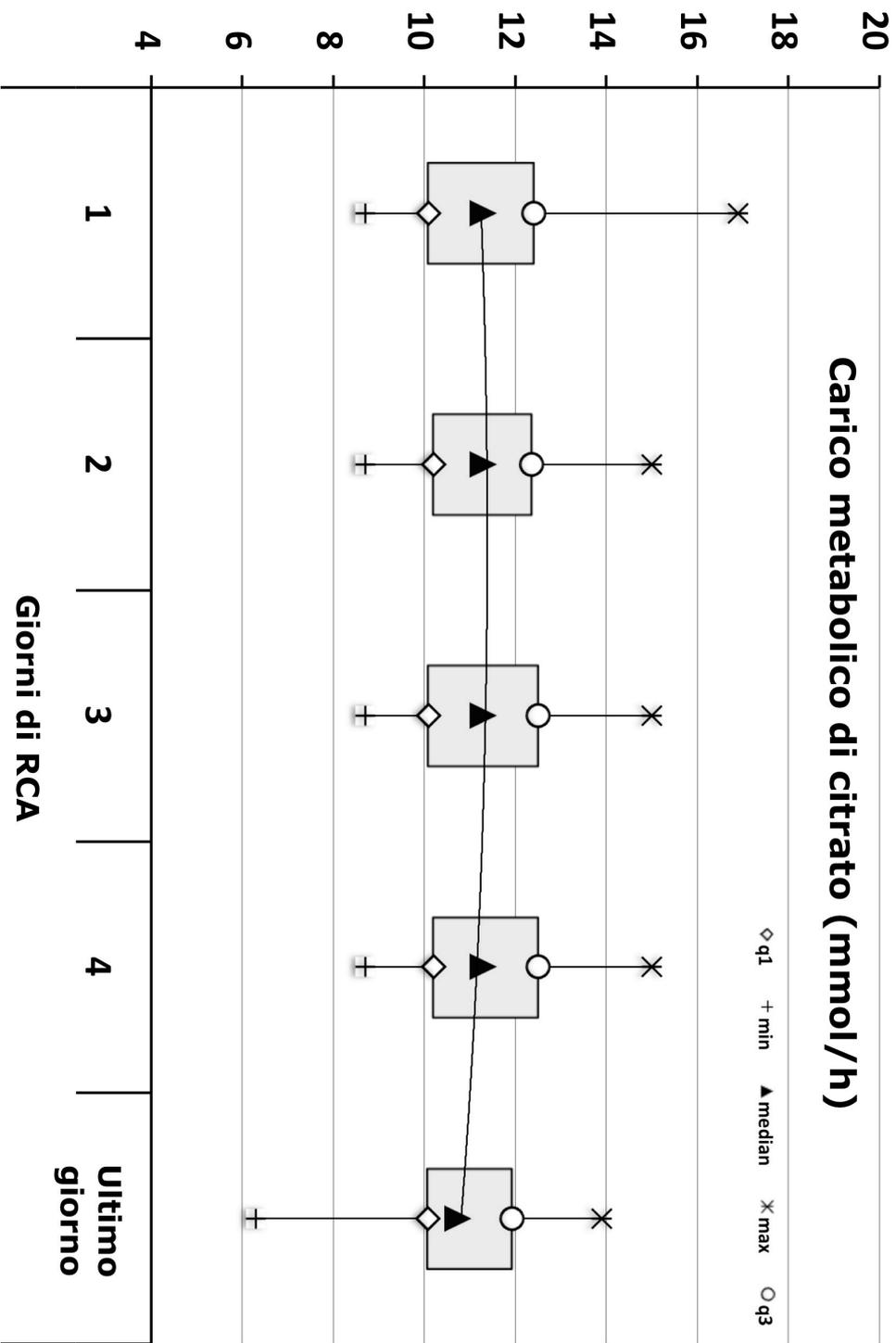


Figura 12

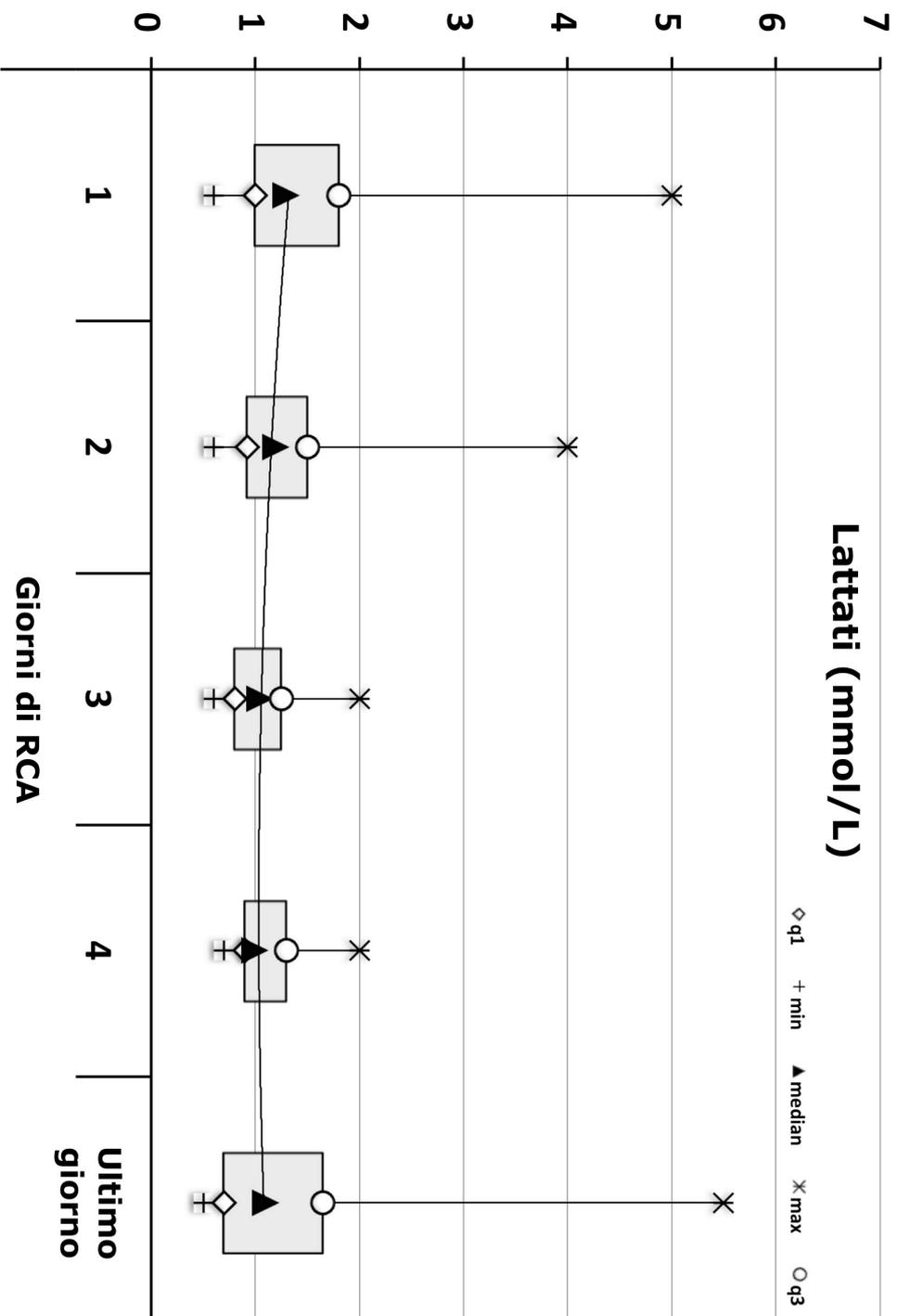


Figura 13

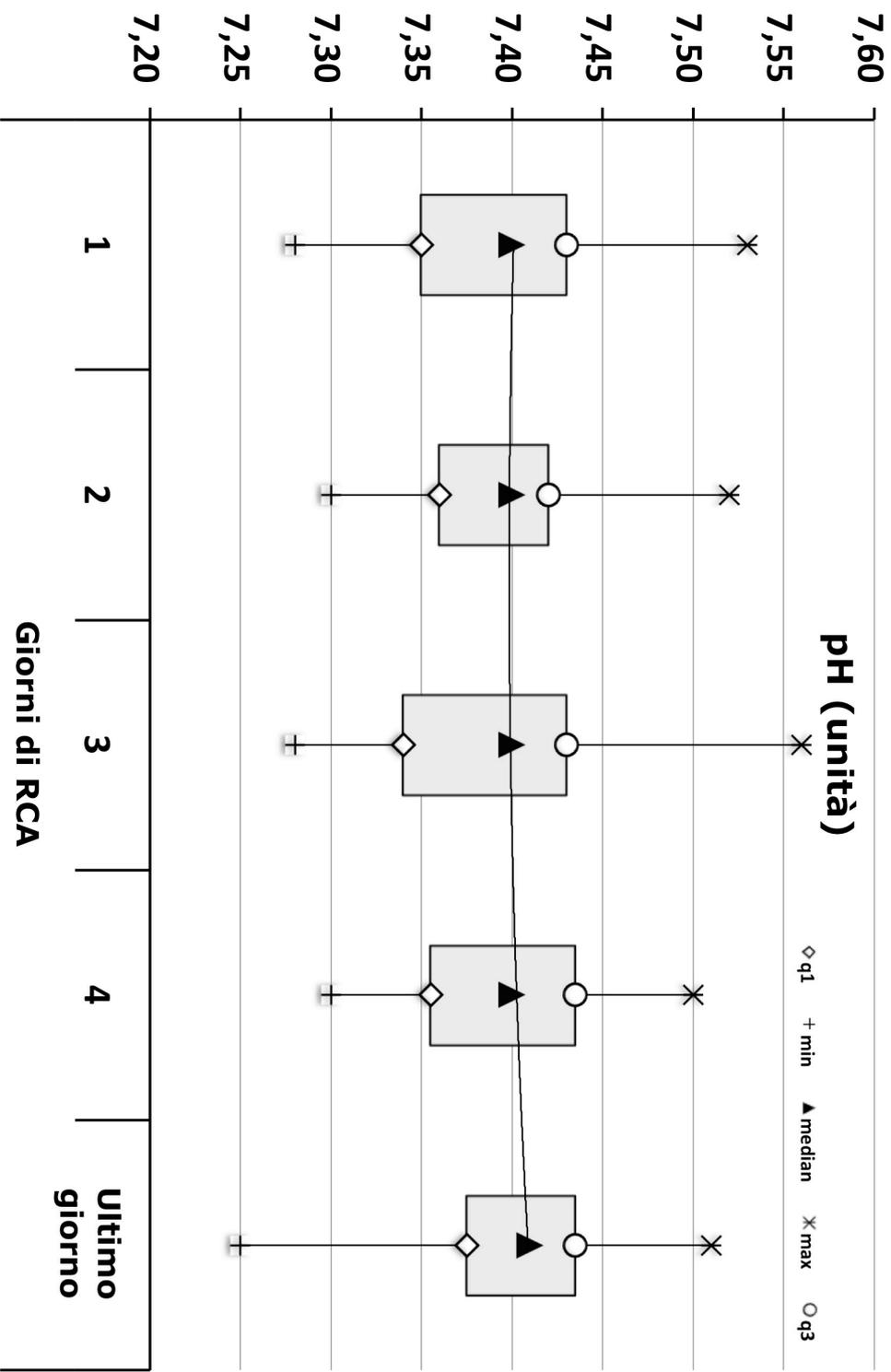


Figura 14

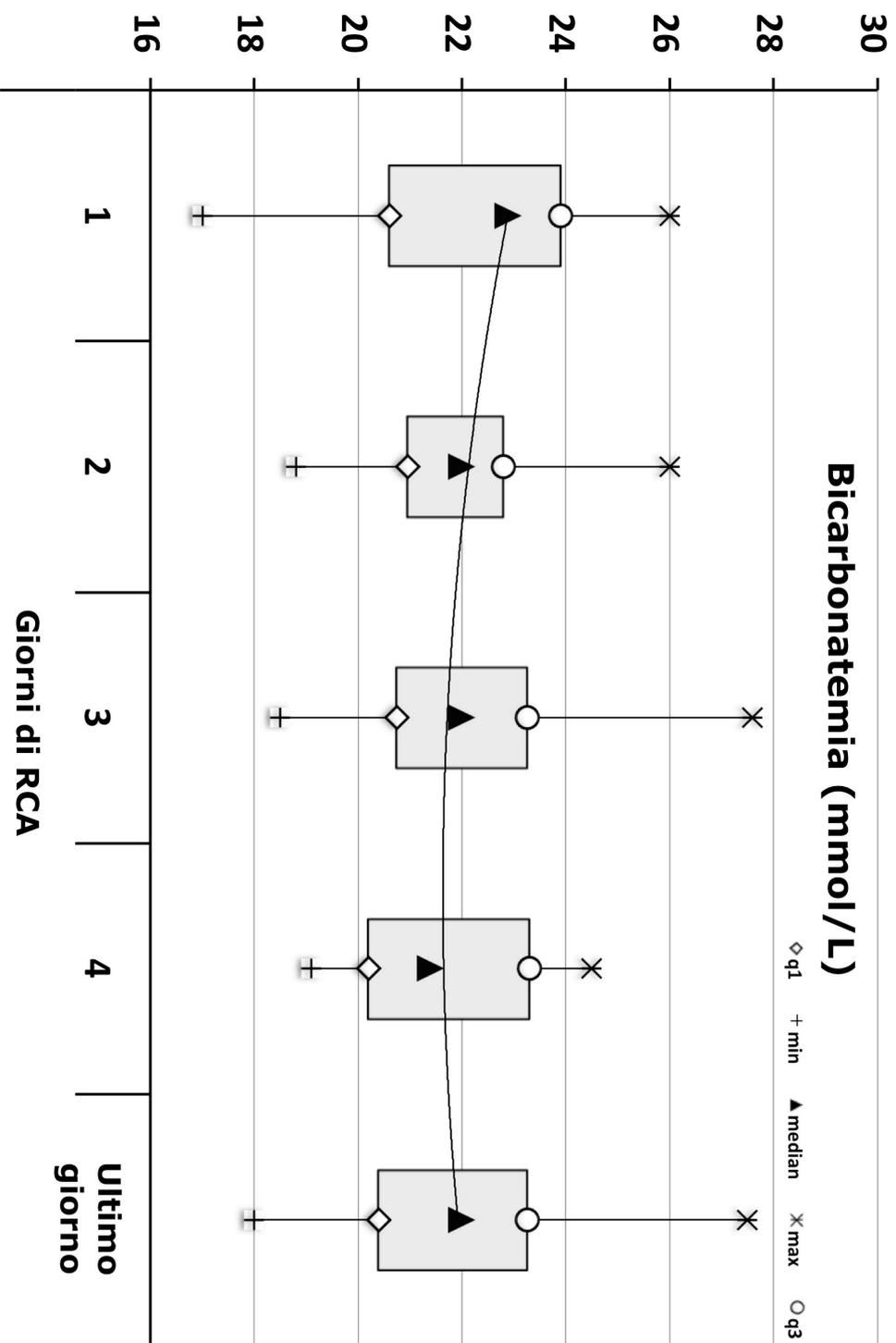


Figura 15

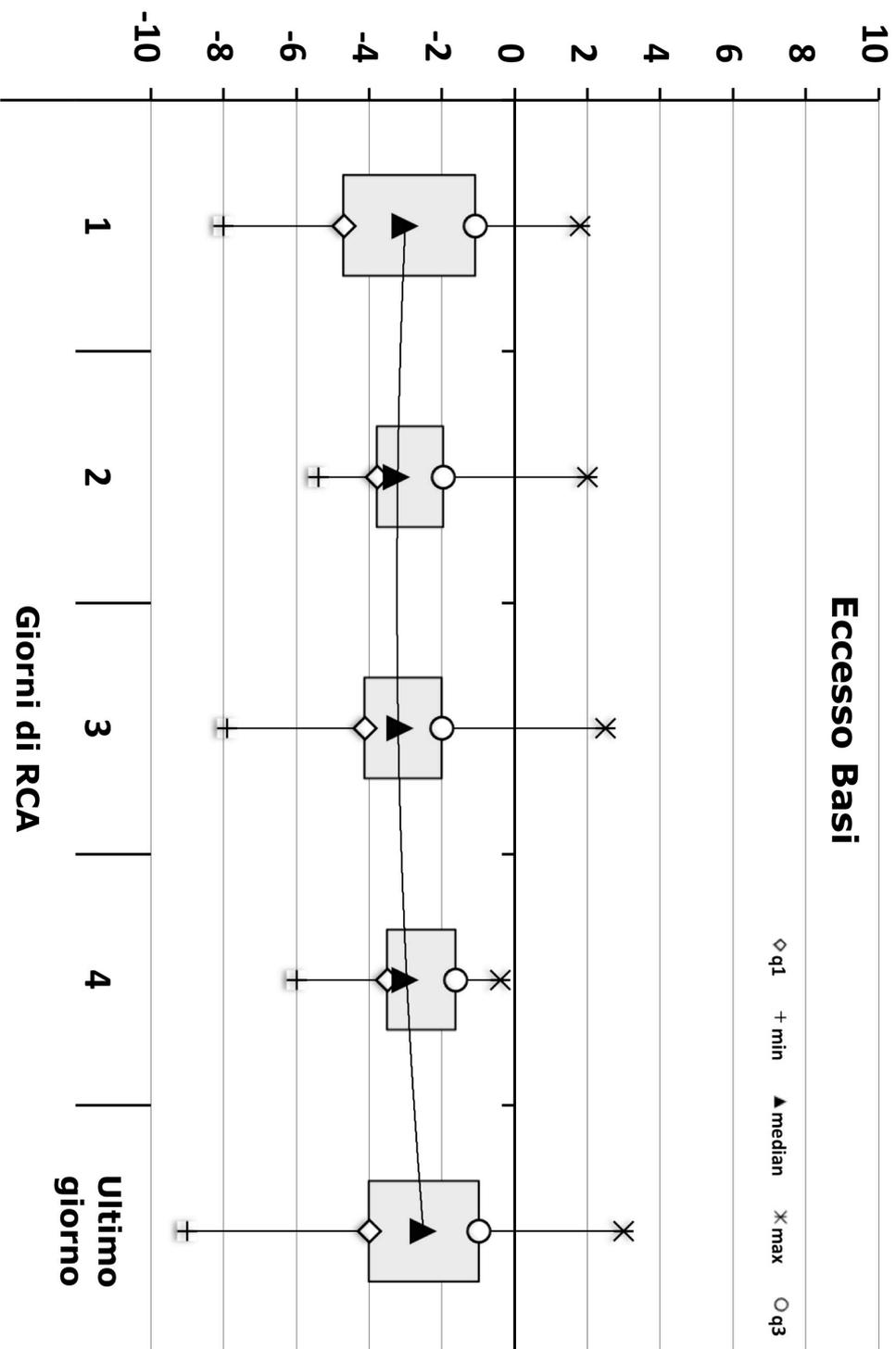


Figura 16

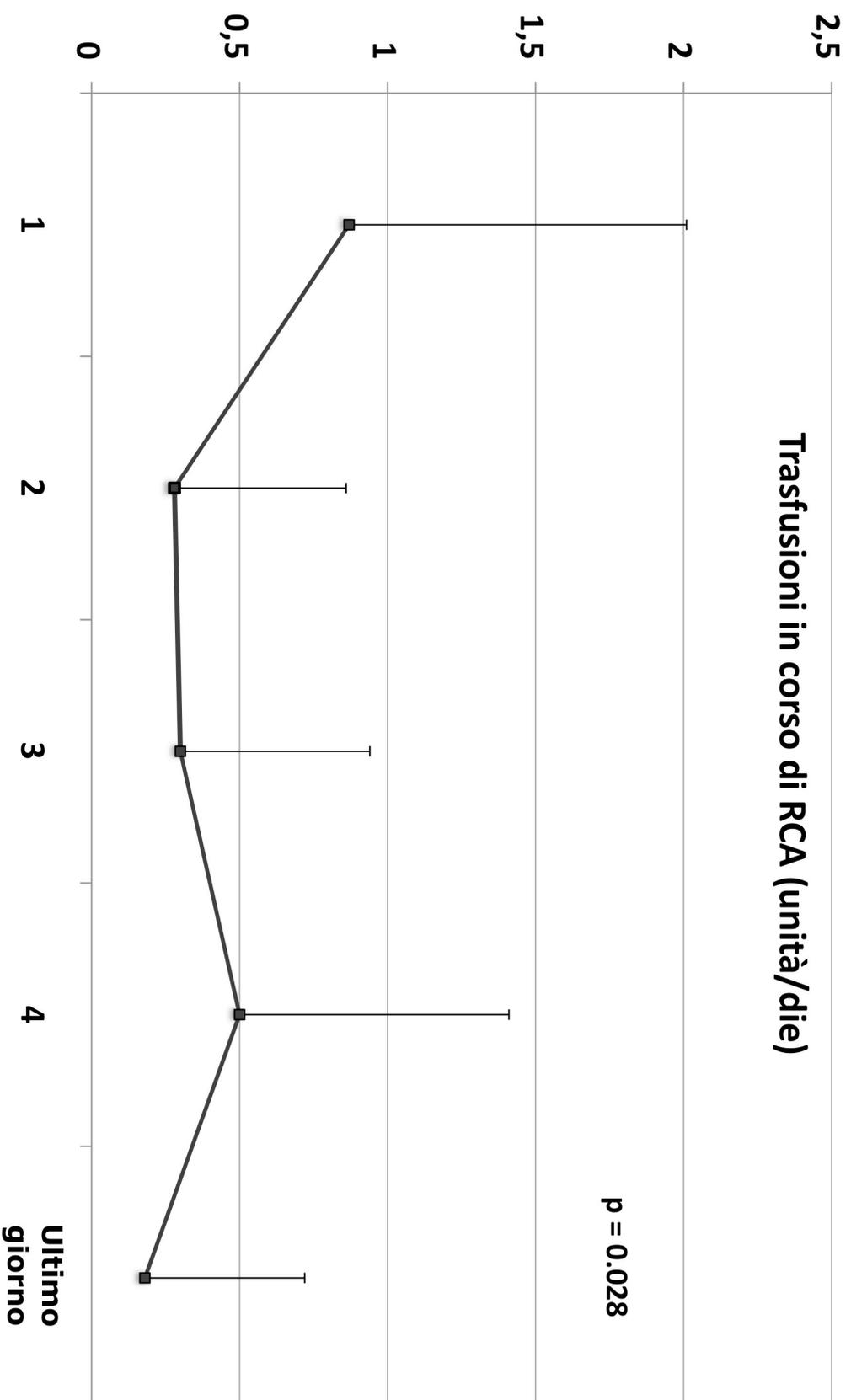


Figura 17

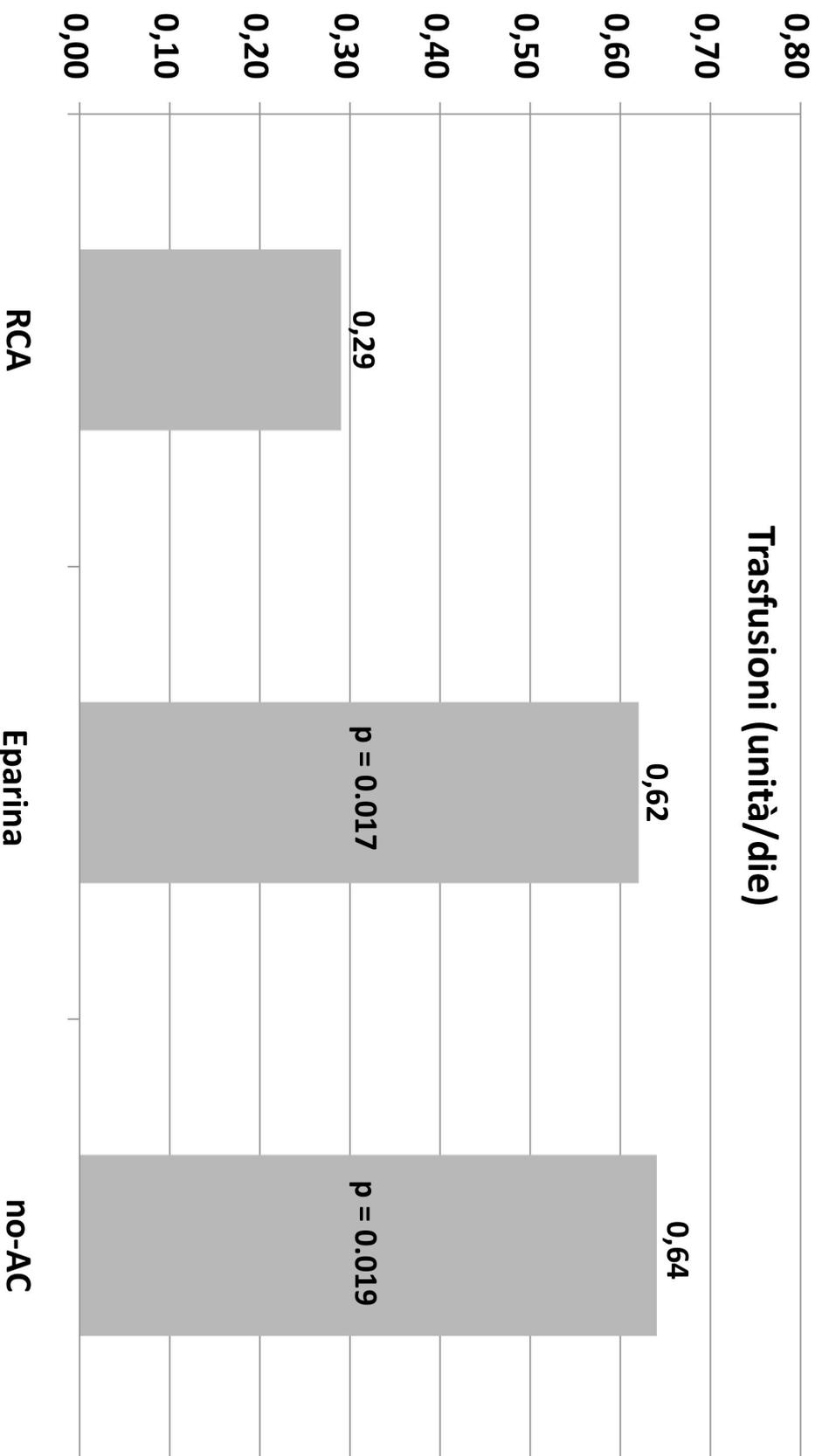
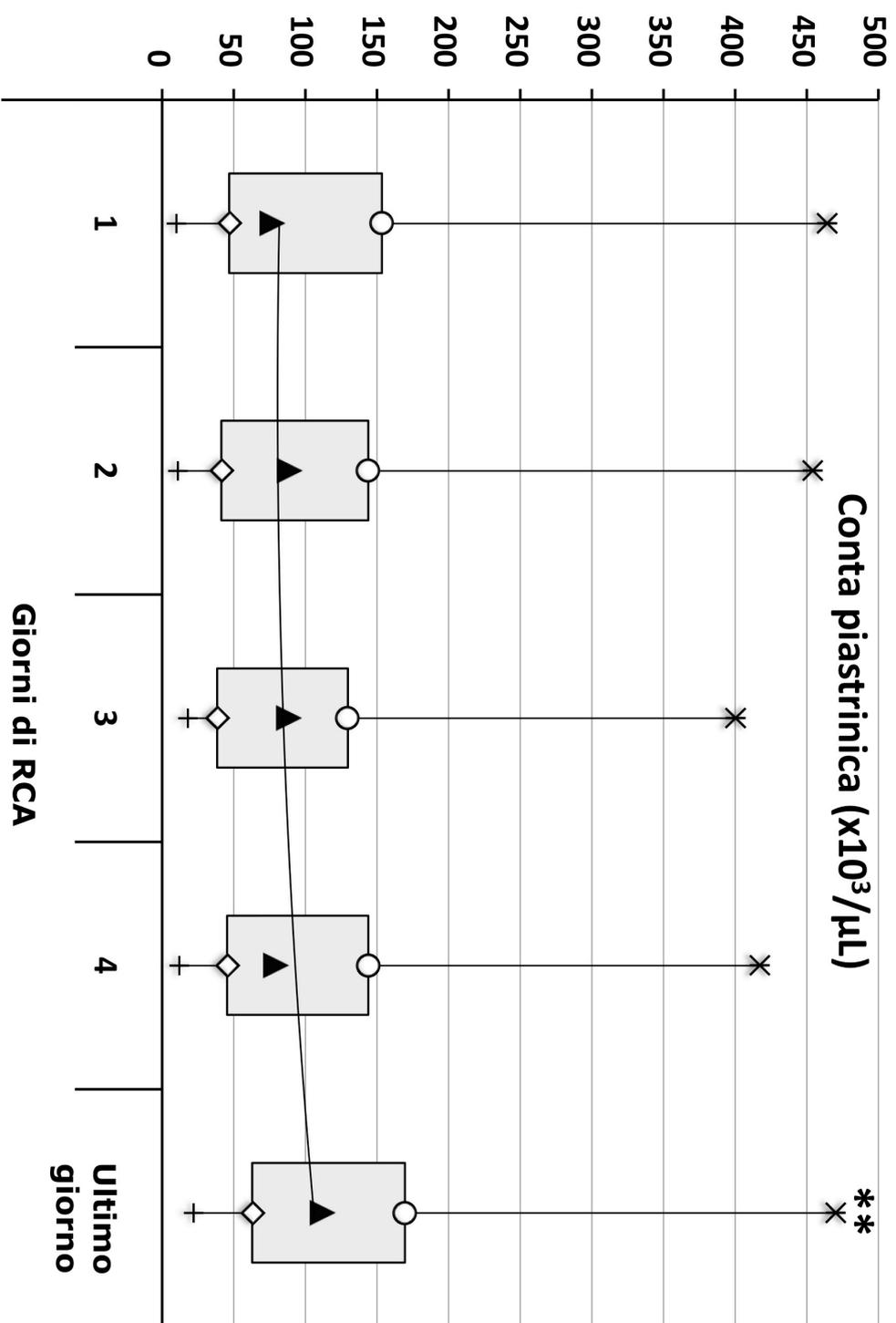
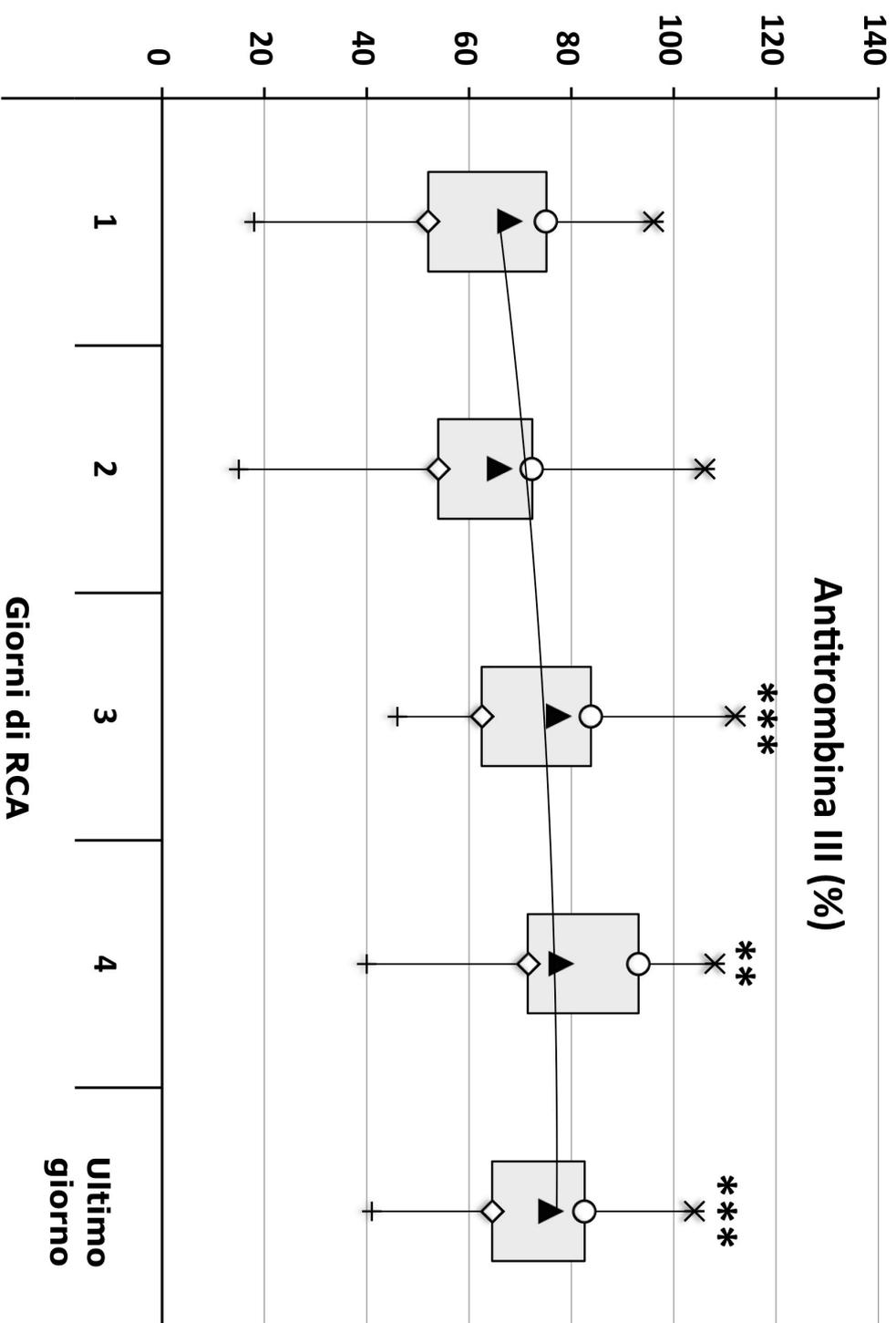


Figura 18



** p<0.02

Figura 19



** p<0.02, *** p<0.005

◇ q1 + min ▲ median ✕ max ○ q3

Figura 20