

**“ALMA MATER STUDIORUM A.D. 1088”
UNIVERSITA' DI BOLOGNA**

**DOTTORATO IN SCIENZE MEDICHE
SPECIALISTICHE**

XXVI ciclo

Settore Concorsuale di afferenza 06/D2

Settore Scientifico disciplinare MED/14

TESI DI DOTTORATO

**" OTTIMIZZAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI
ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON
CITRATO IN CRRT "**

Dott.ssa Mariacarmela Ambrosino

Coordinatore Dottorato Prof. Sandro Mattioli

Relatore Prof. Gaetano La Manna

Correlatore Dott. Santo Morabito

ESAME FINALE ANNO 2014

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una complicanza grave della chirurgia cardiaca ed in letteratura si segnala un'incidenza variabile tra l'1% ed il 30%, in rapporto alla definizione di IRA adottata. 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 intorno al 60-70% [1].

La prognosi è influenzata dai fattori di comorbidità che predispongono allo sviluppo di IRA e dalle complicanze non renali legate alla presenza di "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS). L'IRA, oltre a rappresentare un fattore indipendente di rischio di mortalità, si associa ad un aumento dell'incidenza di complicanze gravi non renali che possono condurre all'*exitus* durante il decorso postoperatorio [3].

Le terapie sostitutive renali continue (CRRT) [4,5] sono le metodiche attualmente più utilizzate nel paziente "critico" con IRA e instabilità emodinamica [6,7]. L'adeguatezza dell'anticoagulazione ha una notevole influenza sull'efficacia del trattamento e sulla durata dell'emofiltro [8,9]. Pertanto, la necessità di anticoagulazione continua, 24 ore su 24, 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 [2].

PROTOCOLLI DI ANTICOAGULAZIONE IN CRRT

Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a CRRT l'indicazione al trattamento deriva dalla presenza di IRA associata a MODS e instabilità emodinamica. Il deficit funzionale di più organi e la sepsi, frequente complicanza durante la degenza in Unità di Terapia Intensiva (UTI), sono solitamente accompagnati da alterazioni dei fattori della coagulazione. Nelle UTI post-chirurgiche si aggiunge un rischio emorragico legato all'intervento stesso.

Inoltre, la sindrome uremica si associa di per sé ad aumentata tendenza al sanguinamento, alla quale concorre in misura determinante la disfunzione piastrinica, legata all'azione di differenti fattori patogenetici (tossine uremiche non meglio identificate, ossido nitrico, anemia quando presente, etc) [10]. Contemporaneamente, l'IRA può associarsi ad uno stato procoagulante correlato all'aumentata espressione di *tissue factor* (TF) sulle cellule monucleate attivate e sulle cellule endoteliali, alla *down-regulation* di

fattori anticoagulanti naturali e alla inibizione della fibrinolisi [11]. La circolazione extracorporea può a sua volta avere effetti negativi sulle piastrine (attivazione da contatto con superfici estranee e/o aria, *shear stress* prolungato, esaurimento funzionale da attivazione prolungata), e sulla coagulazione (aumentata formazione di TF) [11].

Inoltre, la durata del circuito può essere influenzata da fattori legati al trattamento dialitico stesso come l'arresto del flusso ematico per malfunzionamento dell'accesso vascolare e l'eccessiva emoconcentrazione in corso di emofiltrazione [11].

Indipendentemente dalla modalità di RRT scelta, il mantenimento del circuito extracorporeo e del filtro risultano, comunque, di primaria importanza ai fini di un trattamento efficiente e per tale motivo nelle RRT vengono di solito impiegate sostanze ad azione antiemostatica. Tali farmaci possono ovviamente incrementare ulteriormente il rischio emorragico [12].

Complicanze emorragiche maggiori sono riportate in letteratura con percentuali variabili ma comunque elevate (6-30%) nei pazienti con IRA sottoposti a RRT con interessamento frequente del tratto gastro-enterico superiore. E' da sottolineare che in corso di IRA il verificarsi di una complicanza emorragica aumenta in maniera significativa il rischio di mortalità già particolarmente elevato [13].

La somministrazione di sostanze antiemostatiche in corso di RRT

ha lo scopo di mantenere il funzionamento del circuito extracorporeo per un tempo sufficiente a garantire un'adeguata efficienza del trattamento. In parallelo può contribuire a ridurre le perdite ematiche dovute a coagulazione parziale e/o totale del circuito stesso [14]. E' noto, inoltre, che gli effetti della RRT sugli *outcomes* più importanti nel paziente con IRA ed *in primis* sulla mortalità potrebbero essere influenzati dalla dose di trattamento, che viene ad essere determinata principalmente dalla durata e dal ritmo dialitico. Nel caso specifico della CRRT l'interruzione non programmata del trattamento ed il conseguente *down-time* rivestirebbero un ruolo di primo piano nel determinare l'effettiva durata e quindi la dose dialitica effettivamente somministrata. A questo proposito la coagulazione del circuito extracorporeo è indicata come la causa più frequente di interruzione non programmata nelle CRRT e può comportare una differenza tra tempo prescritto e tempo effettivo anche di 5-8 ore per giorno. Per tale motivo l'efficienza della CRRT, teoricamente superiore rispetto a quella delle intermittenti, potrebbe essere ridotta in misura rilevante se rapportata alle 24 ore prescritte di trattamento, con conseguenti riduzioni della dose dialitica somministrata rispetto a quella prescritta variabili tra il 20 ed il 32% nelle 24 ore [12]. Un altro aspetto che non deve essere trascurato è quello legato all'aumentato fabbisogno trasfusionale conseguente alla coagulazione parziale o totale di un circuito extracorporeo che può contenere da 150 a 300

ml di sangue. Dati della letteratura documentano che nel caso specifico delle CRRT il fabbisogno trasfusionale può raggiungere valori particolarmente elevati ed equivalenti a circa una unità di emazie concentrate al giorno. Infine il verificarsi di frequenti interruzioni della RRT per coagulazione dei circuiti determina inevitabilmente un aumento del carico di lavoro per il personale infermieristico e dei costi [12]. Pertanto, l'obiettivo del trattamento anticoagulante ottimale è quello di minimizzare il rischio emorragico prevenendo, allo stesso tempo, la formazione di coaguli nel circuito extracorporeo.

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 [15]. L'anticoagulazione sistemica dovrebbe essere comunque ormai evitata in pazienti a rischio di sanguinamento [15].

ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO

L'anticoagulazione con citrato è stata descritta per la prima volta da Morita et al. nel 1961 in emodialisi intermittente [16]. Successivamente è stato proposto il suo impiego in CRRT [17,18].

L'effetto anticoagulante del citrato è legato alla sua capacità di chelare il calcio ionizzato (**Fig.1**). Tale metodica prevede, infatti, l'infusione all'inizio del circuito extracorporeo del citrato, che chela il calcio ionizzato (Ca^{++}) e diminuisce di fatto la sua concentrazione nel circuito da 1-1.2 mmol/L a 0.3-0.5 mmol/L con conseguente inibizione della cascata coagulativa (**Fig.1**). L'anticoagulazione del circuito può essere controllata dosando i valori di Ca^{++} post-filtro con conseguenti aggiustamenti della velocità di infusione del citrato al fine di ottenere il target desiderato di Ca^{++} . [19]

L'anticoagulazione del circuito extracorporeo non si estende al paziente grazie al ripristino dei valori di calcio ionizzato che avviene al rientro del sangue nella circolazione sistemica. Il rapido metabolismo del citrato, infatti, produce bicarbonato (tre molecole di bicarbonato per ogni molecola di citrato) e libera il calcio precedentemente chelato. Occorre osservare che le membrane da emofiltrazione sono liberamente permeabili al citrato (peso molecolare 294 Da). Pertanto, di tutto il citrato immesso nel

circuito, una parte complessata come Ca^{++} -citrato viene persa nel filtro con l'ultrafiltrato (o con il dialisato) ed una parte ritorna al paziente.

Nella dialisi con citrato, la reinfusione (ed eventualmente il dialisato) sono generalmente privi di Ca^{++} ed è quindi necessaria un'infusione di calcio alla fine del circuito extracorporeo (o direttamente al paziente) con lo scopo di rimpiazzare la quota di Ca^{++} persa come ultrafiltrato o dialisato [19].

La quota di citrato che ritorna al paziente con il circuito venoso entra nel ciclo di Krebs ed è, dunque, rapidamente metabolizzata a livello epatico, muscolare e renale [18].

L'anticoagulazione regionale con citrato è stata di recentemente indicata come metodica di prima scelta in tutti i pazienti che necessitano di CRRT nei reparti di terapia intensiva e che non presentano controindicazioni al suo utilizzo [20]. Tale suggerimento deriva dai numerosi vantaggi presentati dalla metodica stessa. È stato infatti dimostrato, da una recente meta analisi, come l'anticoagulazione regionale con citrato si associ ad un minore rischio di sanguinamento e, di conseguenza, ad una minore richiesta di emotrasfusioni, non solo nel pz ad alto rischio ma anche in tutte le altre tipologie di pz. [19].

Un ulteriore vantaggio dell'anticoagulazione con citrato deriva dalle caratteristiche di maggiore biocompatibilità della metodica, per la quale esiste dimostrazione di una minore attivazione dei leucociti e delle

piastrine rispetto all'impiego di eparina [19]. Alcuni studi su pazienti in emodialisi cronica, hanno dimostrato una riduzione della degranolazione dei polimorfonucleati durante la seduta dialitica in caso di impiego di anticoagulazione con citrato rispetto al trattamento con eparina. Tale fenomeno è stato attribuito al fatto che verosimilmente il rilascio di lattoferrina e mieloperossidasi dai granuli citoplasmatici dei polimorfonucleati è un fenomeno Ca^{++} dipendente e viene pertanto limitato con la chelazione del calcio da parte del citrato all'interno del circuito ematico [21].

Successivamente, attraverso studi di microscopia elettronica, sono state confrontate le fibre delle membrane di emodialisi dopo trattamenti condotti con eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o citrato. Nei circuiti in cui era stata impiegata l'anticoagulazione regionale con citrato non si è osservata la formazione né di trombi né di reti di fibrina ed era presente una più piccola quantità di cellule aderenti alla superficie delle fibre rispetto all'eparina. Tale condizione si potrebbe associare secondo gli autori ad un vantaggio non solo in termini di efficienza dialitica ma anche di biocompatibilità con una riduzione dell'attivazione del sistema del complemento, delle piastrine e dei polimorfonucleati [22].

In corso di anticoagulazione regionale con citrato sono state descritte varie alterazioni metaboliche, quali alcalosi ed acidosi metabolica, ipernatriemia, ipocalcemia.

L'alcalosi può verificarsi in caso di eccessivo carico metabolico di citrato e di solito può essere prevenuta utilizzando liquidi di reinfusione e/o dialisato con una concentrazione ridotta di bicarbonato e/o riducendo la dose di citrato. L'ipernatriemia può derivare dall'uso di soluzioni di citrato di sodio ad elevata concentrazione (ipertoniche per ciò che riguarda il contenuto di sodio) e può essere facilmente prevenuta con una corretta combinazione delle soluzioni per CRRT utilizzate (bagno dialisi e/o soluzione di reinfusione a basso contenuto di sodio).

La complicanza di più frequente riscontro è rappresentata dall'ipocalcemia che può essere causata, ad esempio, dalla perdita di Ca^{++} con l'ultrafiltrato non correttamente bilanciata dall'infusione di calcio; è fondamentale, in tal caso, un stretto monitoraggio del Ca^{++} nel corso del trattamento.

L'acidosi metabolica rappresenta una ulteriore possibile complicanza in corso di anticoagulazione regionale con citrato e può essere legata a: a) inadeguato metabolismo del citrato in pazienti con insufficienza epatica grave e/o ipoperfusione tissutale (shock settico, shock cardiogeno); b) insufficiente apporto di basi legato ad inadeguata combinazione delle soluzioni utilizzate e/o inadeguata impostazione dei parametri CRRT. L'acidosi metabolica dovuta ad elevati livelli di citratemia è caratterizzata da un aumento del rapporto $\text{Ca totale}/\text{Ca}^{++}$ [23]. Una riduzione del Ca^{++} è, infatti, un indice precoce di accumulo di citrato. Come conseguenza della

riduzione del Ca^{++} , si avrà un aumentato fabbisogno di supplementazione di calcio in infusione esterna che si aggiunge all'accumulo di complessi calcio-citrato determinando un aumento della calcemia totale. L'aumento del rapporto tra Calcemia totale e Ca^{++} sistemico (Calcium Ratio) è, attualmente, il parametro più utilizzato per identificare un accumulo di citrato. Valori superiori a 2.5 sono indicativi di accumulo [24].

Elevati livelli di lattatemia all'inizio della CRRT possono essere associati ad un aumentato rischio di accumulo di citrato, in quanto indicativi di alterazioni a livello mitocondriale. La pratica clinica ha comunque dimostrato che non esiste una vera e propria controindicazione assoluta all'uso dell'anticoagulazione regionale con citrato in queste tipologie di pazienti; infatti, la metodica può essere ugualmente utilizzata monitorando ancor più strettamente i livelli di calcemia totale, Ca^{++} ed eventualmente, eseguendo degli aggiustamenti della velocità di infusione del citrato.

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 [25,26,27]. In presenza di parametri emocoagulativi

normali, la CRRT senza eparina si associa, invece, ad una durata del circuito extracorporeo spesso inaccettabile (< 12 h). I valori di aPTT sistemico sono ben correlati alla durata dell'emofiltro ed all'incidenza di complicanze emorragiche [28]. E' 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 [2].

Le nuove linee guida consigliano l'utilizzo dell'anticoagulazione regionale con citrato come prima scelta di trattamento nei pz ad alto rischio di sanguinamento che non presentano controindicazioni all'utilizzo della metodica. [20].

L'obiettivo dell'anticoagulazione regionale con citrato è di ridurre la concentrazione ematica di calcio ionizzato all'interno del circuito extracorporeo (target: concentrazione Ca^{++} nel circuito extracorporeo tra 0,3 e 0,4) attraverso l'infusione di una soluzione di citrato in grado di chelare ioni calcio. I livelli di Ca^{++} si modificano in rapporto alla concentrazione ematica di citrato all'interno del circuito. Pertanto, la velocità di infusione necessaria per raggiungere livelli di Ca^{++} desiderati è strettamente correlata al flusso ematico ed alla concentrazione di citrato nella soluzione impiegata. L'eliminazione di calcio con l'effluente determina una riduzione

indesiderata del Ca^{++} sistemico e richiede pertanto l'infusione di quantità variabili di calcio cloruro o di calcio gluconato in una linea venosa centrale (target: Ca^{++} sistemico 1.1-1.25 mmol/L). Nei pazienti in grado di metabolizzare il citrato l'equilibrio acido-base è mantenuto attraverso la generazione di bicarbonato. Il carico metabolico di citrato che giunge al pz è dato dalla differenza tra la dose di citrato prescritta e la quantità di citrato persa con l'effluente.

L'utilizzo delle diverse soluzioni contenenti citrato esistenti in commercio, in associazione alle varie soluzioni utilizzate come liquido di sostituzione ed i parametri impostati al momento dell'inizio del trattamento, possono essere associati ad un'elevata variabilità dell'equilibrio acido base.

Indipendentemente dalla metodica di anticoagulazione utilizzata, un problema costantemente presente in corso di CRRT, è rappresentato dall'ipofosfatemia che si verifica in più dell' 80% dei casi in corso di trattamento sostitutivo che preveda l'utilizzo di liquidi di sostituzione standard.

Il nostro studio ha cercato di dimostrare l'efficacia e la sicurezza dell'anticoagulazione regionale con citrato in CVVH basato sull'utilizzo di una soluzione di citrato (18 mmol/L) associata ad una soluzione di reinfusione contenente fosfato, recentemente disponibile in commercio, al fine di ridurre l'ipofosfatemia in corso di CRRT. Abbiamo inoltre cercato di dimostrare i vantaggi di questo nuovo protocollo rispetto a quanto

precedentemente osservato con l'impiego di una soluzione di citrato a concentrazione minore (12 mmol/L), associata a soluzioni di reinfusione standard (CB30/PRISMASOL 2), prive di fosfato.

PAZIENTI, MATERIALI E METODI

Da settembre 2011 sono stati studiati tutti i pz con IRA post-cardiochirurgica ricoverati c/o il Reparto di Terapia Intensiva Post-operatoria del Policlinico Umberto I di Roma, sottoposti a CVVH con anticoagulazione regionale con citrato per almeno 72 ore.

Al fine di ridurre al minimo il rischio di accumulo di citrato, e per cercare di prevenire l'ipofosfemia indotta dalla CRRT, abbiamo modificato il nostro precedente protocollo che prevedeva l'utilizzo di una soluzione di citrato contenente 12 mmol/L associata a soluzioni di reinfusione standard (CB 30/PRISMASOL 2). Stiamo attualmente utilizzando le seguenti nuove soluzioni recentemente disponibili in commercio in Europa: una soluzione in pre-diluizione contenente citrato alla concentrazione di 18 mmol/L (Prismocitrate 18; Gambro; citrato trisodico 18 mmol/l, Na⁺ 140, Cl⁻ 86) associata ad una soluzione di reinfusione in post-diluizione contenente fosfato (Phoxilium; Gambro; HPO₄²⁻ 1.2 mmol/L, HCO₃⁻ 30, Ca⁺⁺ 1.25, Mg⁺⁺ 0.6, K⁺ 4, Na⁺ 140, Cl⁻ 115.9) (**Fig.2**).

Tutti i pazienti selezionati per il trattamento con citrato sono stati trattati tramite l'impiego di apparecchiature dedicate (Monitor Prismaflex; Gambro Lundia AB, Lund, Sweden) e l'utilizzo di un emofiltro PAES (HF 1000, 1.15 m², Gambro, Meyzieu, Francia).

All'inizio del trattamento, la velocità di infusione del citrato veniva impostata in rapporto al flusso sangue, al fine di ottenere una concentrazione di citrato nel circuito pari a 2.5-3 mmol/L. Se necessario, il flusso del citrato poteva essere modificato fino ad ottenere un Ca⁺⁺ del circuito (c-Ca⁺⁺) ≤ 0.5 mmol/L. La velocità di infusione della soluzione di reinfusione in post-diluzione contenente fosfato, veniva impostata al fine di raggiungere la dose dialitica totale prescritta. Allo scopo di mantenere i valori di Ca⁺⁺ sistemico (s-Ca⁺⁺) tra 1.1 e 1.25 mmol/L, in linea venosa centrale esterna veniva infuso calcio cloruro al 10%. Un rapporto Calcio totale/s-Ca⁺⁺ > 2.5 era indicativo di accumulo di citrato. Nel corso dei giorni di trattamento, emocromo, elettroliti e parametri di coagulazione sono stati controllati quotidianamente. I parametri inerenti l'equilibrio acido-base, i valori di potassiemia e di s-Ca⁺⁺ erano monitorizzati almeno ogni 4 ore attraverso prelievo per EGA. La rimozione di potassio, magnesio e fosfati con la CVVH è stata bilanciata dalla supplementazione di KCl (infusione continua in pompa siringa), magnesio solfato (2-3g/24h) e fosfato di sodio (Esafosfina 5 g/50 ml).

Le cause di interruzione di trattamento sono state identificate

attraverso l'attenta analisi dei dati riportati su una memory card presente all'interno del monitor Prismaflex. Un'evidente coagulazione del circuito o un raddoppio della "filter drop pressure" (intesa come differenza tra pressione pre-filtro e pressione post-filtro) erano motivo di sostituzione del circuito. Interruzioni del circuito legate allo spostamento dei pz dal reparto (ad esempio esecuzione di indagini strumentali o necessità di nuovo accesso in sala operatoria), o a valutazione del recupero della funzione renale, sono state considerate interruzioni programmate.

E' stata, inoltre, approntata una scheda raccolta dati con i parametri necessari per il monitoraggio del circuito e del paziente (**Fig.3**):

- 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, magnesemia, conta piastrine, Hb, Hct;
- caduta pressione all'interno del filtro ("filter drop pressure");
- annotazione di eventuali complicanze emorragiche o di altri eventi rilevanti.

RISULTATI

Con l'impiego del nuovo protocollo, sono stati sottoposti a CVVH con anticoagulazione regionale con citrato 10 pazienti (pz) con IRA post-cardiochirurgica. Le caratteristiche cliniche al momento dell'inizio della CRRT (Mediana SOFA score 15 vs 13) sono riportate nella **Tab. 1**.

I parametri impostati all'inizio del trattamento, inclusa la dose dialitica prescritta, corretta per la pre-diluizione, e la dose di citrato sono riportati nella **Tab. 2**.

Tutti i pazienti sono stati trattati per almeno 72 ore con una durata mediana di trattamento di 98,5 h (IQR 89-105.5). Sono stati utilizzati 25 circuiti con una durata media di 46.8 ± 30.3 h (mediana 43 , IQR 26-56) per un totale di 1170 ore. Solo nell' 8% dei circuiti utilizzati si è assistito a coagulazione dell'emofiltro. La maggior parte delle interruzioni risultavano essere o programmate (64%) o legate al malfunzionamento dell'accesso vascolare (28%).

La dose dialitica prescritta e quella effettivamente somministrata sono state rispettivamente 26 ± 1.5 e 25.4 ± 3.2 ml/Kg/h.

Il calcio ionizzato del circuito è rimasto nel target desiderato (mediana 0.44 mmol/l).

Il calcio ionizzato sistemico è rimasto costantemente nei range di normalità

richiedendo soltanto poche modifiche dell'infusione di calcio cloruro nell'arco delle 24 ore (1-2 modiche nelle 24 ore) senza riscontro di ipocalcemia o ipercalcemia (**Fig.4**).

I parametri relativi all'equilibrio acido-base ed i principali elettroliti ematici monitorati sono riportati in **Tab.3**. I livelli di bicarbonatemia e i valori di ph sono rimasti costantemente vicini ai range di normalità senza necessità di infusione di bicarbonato di sodio o modifiche dei parametri iniziali della CVVH con citrato 18 mmol/L. In nessun paziente si è osservata acidosi metabolica correlata ad accumulo di citrato; il rapporto calcio totale/s-Ca⁺⁺ è rimasto costantemente inferiore a 2.5. Analogamente nessun episodio di alcalosi metabolica è stato osservato in corso di CVVH con citrato. L'andamento dei parametri relativi all'equilibrio acido-base sono riportati in **Fig.5**.

I valori di fosforemia si sono mantenuti stabilmente nel range di normalità (IQR 0.9-1.4 mmol/l) (tabella 2 articolo). In corso di CVVH, solo 3 dei 10 pazienti trattati (30%) hanno necessitato di supplementazione di fosfato (0.9 ± 2 g /24 h) per lieve (n=2) e moderata (n=1) ipofosforemia. Non si è mai osservata grave ipofosforemia.

L'andamento dei valori di fosforemia è riportato in **Fig.5**.

L'utilizzo di una soluzione di reinfusione contenente fosfato, che rappresentava il 50-60% circa della dose dialitica totale, ha permesso un

mantenimento dei valori di fosforemia progressivamente sempre più vicini ai range di normalità nel corso dei giorni di trattamento.

In considerazione dell'effetto chelante del citrato anche sul magnesio è stato necessario somministrare magnesio solfato (2-3gr/24h) in entrambi i gruppi di trattamento. La rimozione di K⁺ con la CVVH è stata bilanciata dalla supplementazione di KCl in infusione continua in pompa siringa al fine di evitare l'insorgenza di ipopotassiemia. (**Tab.3**).

Nessun paziente ha avuto sanguinamenti attivi durante la CVVH con citrato e la mediana della quantità di emazie trasfuse è stata di 0.28 ± 0.33 unità di emazie/24h. La conta piastrinica non ha mostrato significativi cambiamenti in corso di CRRT.

Confrontando il protocollo attuale (18 mmol/l) con quello precedentemente utilizzato (12 mmol/l), abbiamo potuto osservare un miglior controllo dell'equilibrio acido-base senza necessità di interventi aggiuntivi e in assenza di episodi di alcalosi metabolica. A questo proposito, come già riportato dal nostro gruppo, nei pazienti trattati con la soluzione di citrato a più bassa concentrazione era stata infatti necessaria, per ottimizzare il controllo dell'acidosi metabolica, una supplementazione di bicarbonato di sodio in infusione continua (5.8 ± 5.9 mmol/h) nel 90% dei casi [28].

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dal 2008 a 2011 abbiamo utilizzato l'anticoagulazione regionale con citrato dapprima come metodica alternativa all'eparina standard e successivamente come metodica di prima scelta nei pazienti post-cardiochirurgici, utilizzando un protocollo in modalità CVVH che prevedeva l'impiego di una soluzione di citrato 12 mmol/L associata a soluzioni di reinfusione in post-diluizione a composizione standard.

Questo protocollo garantiva sia una adeguata durata dei circuiti, minimizzando i periodi di down-time, sia una riduzione della necessità di emotrasfusioni; tuttavia, l'utilizzo di basse concentrazioni di citrato era frequentemente associato ad un non-ottimale bilancio dei tamponi richiedendo nella maggior parte dei pazienti (circa 90%) una supplementazione di bicarbonato di sodio [28].

Al fine di ottimizzare il controllo dell'equilibrio acido-base, abbiamo implementato un nuovo protocollo sostituendo la soluzione di citrato 12 mmol/L con una soluzione a 18 mmol/L recentemente disponibile in commercio, associata ad una soluzione di reinfusione contenente fosfato da poco introdotta per uso specifico in CRRT.

In questa esperienza preliminare il protocollo da noi proposto ha permesso di mantenere un soddisfacente controllo dell'equilibrio acido-base senza

necessità di infusioni di bicarbonato di sodio e senza riscontro di alcalosi metabolica, che rappresentava una possibile evenienza con la combinazione di soluzioni utilizzata nel nuovo protocollo. L'ottimizzazione dell'equilibrio acido-base è stata ottenuta adottando una strategia di riduzione del carico metabolico di citrato, attraverso la prescrizione di una dose di citrato più bassa (2.5-3 mmol/L calcolata nell'acqua corporea) e l'utilizzo di un target di $c\text{-Ca}^{++}$ leggermente più elevato (0.5 mmol/L) rispetto a quello comunemente riportato in letteratura.

Sebbene questi target debbano essere ulteriormente confermati in un campione più ampio di pazienti, il loro utilizzo ha dimostrato, nella nostra esperienza, una adeguata sopravvivenza dei circuiti ed una bassa incidenza di coagulazione come causa di interruzione della CRRT.

A tal proposito è ben noto come il mantenimento di un basso carico di citrato rappresenti un punto chiave per la sicurezza della gestione della CRRT; l'utilizzo di basse dosi di citrato rappresenta, inoltre, una valida strategia per prevenire l'accumulo di citrato nei pazienti critici. Il protocollo da noi descritto ha utilizzato dosi di citrato tra le più basse riportate fino ad ora in letteratura.

Nel corso dei giorni di trattamento, non si è mai riscontrato alcun episodio di acidosi metabolica secondario ad alterato metabolismo del citrato, e il rapporto calcio totale/ $s\text{-Ca}^{++}$, comunemente considerato un indice indiretto

di accumulo di citrato, non ha mai superato la soglia di 2.5.

Altro scopo del protocollo era quello di ridurre l'ipofosforemia legata alla CRRT grazie all' utilizzo di una soluzione di reinfusione contenente fosfato. A tal proposito è ben noto come una grave ipofosforemia si associ ad astenia generalizzata, paralisi dei muscoli respiratori, disfunzione miocardica, riduzione delle resistenze vascolari periferiche ed encefalopatia. Nel nostro studio l'utilizzo di una soluzione di reinfusione contenente fosfato, che rappresentava il 50-60% della dose dialitica totale, ha permesso di prevenire l'ipofosforemia nel 70% dei pazienti. Nel restante 30%, è stata necessaria una supplementazione con basse dosi di fosfato per correggere la presenza di lieve e moderata ipofosforemia.

Sebbene questa soluzione contenente fosfato sia già stata utilizzata in CRRT questa è la prima volta che ne è stato proposto l'utilizzo in corso di anticoagulazione regionale con citrato.

Infine, al termine di questa esperienza preliminare, abbiamo potuto valutare come l'utilizzo di una soluzione di reinfusione contenente calcio sia comunque associata ad una adeguata sopravvivenza dei circuiti senza comparsa di coaguli nel gocciolatore venoso. E' noto che l'uso di una soluzione di reinfusione contenente calcio sia generalmente sconsigliata in corso di anticoagulazione regionale con citrato in quanto può rappresentare uno svantaggio in termini di sopravvivenza dei circuiti; tuttavia il contenuto di

calcio (1.25 mmol/L) presente nella soluzione contenente fosfato da noi utilizzata era comunque più basso di quello utilizzato nei liquidi di sostituzione convenzionali utilizzati in CVVH (1.75 mmol/L). A nostro avviso il potenziale svantaggio legato all'uso di una soluzione di reinfusione contenente calcio può essere controbilanciata dal vantaggio di evitare di utilizzare una soluzione di reinfusione priva di calcio con conseguente riduzione della quantità di calcio cloruro in infusione, allo stesso tempo riducendo i rischi di errore nella gestione delle sacche.

In conclusione, in questa esperienza preliminare la nostra proposta di un protocollo di CVVH con citrato in pre-post-diluzione nei pazienti critici, ha dimostrato come una più bassa dose di citrato e il mantenimento di un target del calcio ionizzato del circuito più alto dei valori fino ad ora descritti, siano comunque associati ad una adeguata sopravvivenza dei circuiti.

Infine, l'utilizzo del nuovo protocollo (citrato 18 mmol/L in combinazione con soluzione di reinfusione contenente fosfato) si è associato ad un miglior controllo dell'equilibrio acido-base e, rispetto a quanto riportato in letteratura con le soluzioni convenzionali, ha consentito di ridurre l'incidenza di ipofosfemia indotta dalla CRRT contribuendo alla semplificazione del trattamento CRRT.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H, Rodriguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, Javierre C, Ventura JL, Manez R. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Crit Care* 2013 Dec 13; 17(6):R293
2. Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-50
3. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after openheart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-246
4. Sigler MH, Teehan BP. Solute transport in continuous hemodialysis: a new treatment for acute renal failure. *Kidney Int* 1987; 32:562-571
5. Geronemus R, Schneider N. Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:610-613
6. Bellomo R, Boyce N. Acute continuous hemodiafiltration: a prospective study of 110 patients and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:508-518
7. Morabito S, Pierucci A, Palumbo R, Cicciarelli A, Guzzo I, Cinotti GA, Chiavarelli R, Cassese M: Early predictive indicators of mortality in

patients with acute renal failure associated with multiple organ failure.
[Abstract]. J Am Soc Nephrol 1997; 8:204A

8. Manns M, Sigler MH, Teehan BP: Continuous Renal Replacement Therapies: An Update. Am J Kidney Dis 1998; 32(2): 185-207
9. Mehta RL, Dobos GJ, Ward DM. Anticoagulation in continuous renal replacement procedures. Seminars in Dialysis 1992; 5(1): 61-68
10. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. Am J Med Sci 1998; 316: 94-104
11. Oudemans-van Straaten H.M, Wester J.P.J. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? Intensive Care Med 2006; 32:188–202
12. Fiaccadori E, Rotelli C, Parenti E, et al. Trattamento anticoagulante per le terapie sostitutive della funzione renale (RRT) nell'insufficienza renale acuta. G Ital Nefrol. 2006 May-Jun; 23 (Suppl 36): S120-6
13. Brophy, PD, Somers, MJ, Baum, MA, et al.: Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). Nephrol Dial Transplant 2005; 20:1416
14. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:690-96
15. Santo Morabito, Valentina Pistolesi, Alessandro Pierucci.
Anticoagulazione regionale con citrato: verso un trattamento di prima

scelta. *G. Ital Nefrol* 2012; 29 (1): 14-19

16. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J. Med Sci* 1961; 242:32-42
17. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward BM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38:976-981
18. 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(5):1991-1997
19. Oudemans-van Straaten and Ostermann. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice *Crit Care* 2012, 16:249
20. KDIGO 2012
21. Bos J. C., Grooteman M. P. C., van Houte A. J. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1387–1393
22. Hofbauer R., Moser D. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1578-1583
23. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Critical Care Med* 2001; 29: 748-52
24. Nurmohamed SA, Jallah BP, Vervloet MG, Yldirim G, ter Wee PM,

Groeneveld AB. Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013 Apr 18;14:89.

25. Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med* 1993; 19:329-332
26. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26(11):1652-1657
27. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R: Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J.* 2004; 50: 76-80
28. S. Morabito, V. Pistolesi, L. Tritapepe, L. Zeppilli, F. Polistena, E. Strampelli, A. Pierucci. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Critical Care* 2012, 16:R111

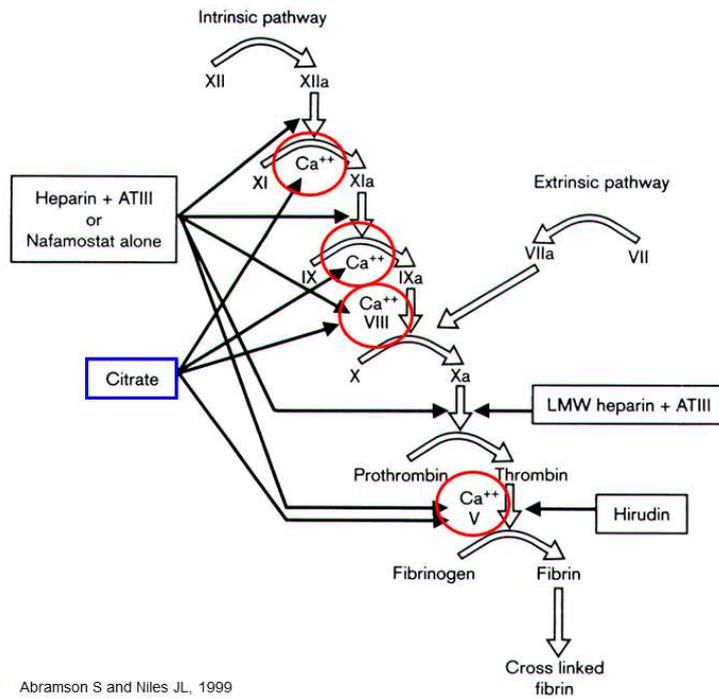


Figura 1 Abramson S and Niles JL, 1999

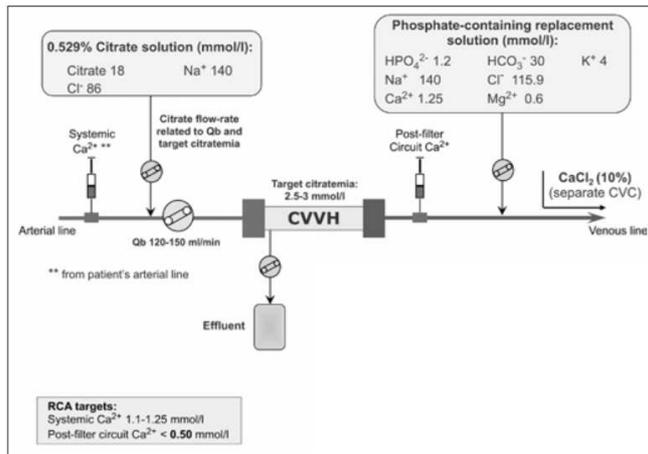


Fig. 2 - Pre-post dilution RCA-CV-VH circuit, composition of the commercially available CRRT solutions adopted for the protocol.

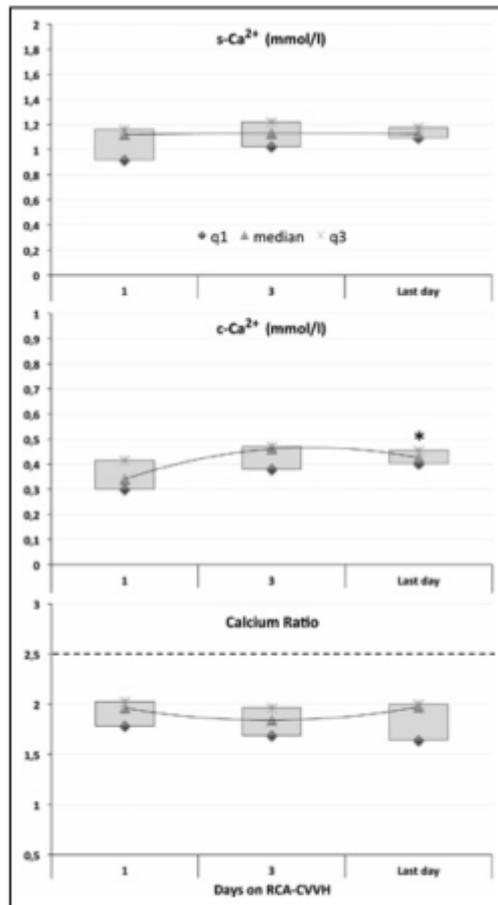


Fig. 4 Systemic (s-Ca²⁺), circuit Ca²⁺ (c-Ca²⁺) and Calcium Ratio throughout RCA-CVVH days. Data are shown as median and interquartile range (q1 to q3). *p<0.05.

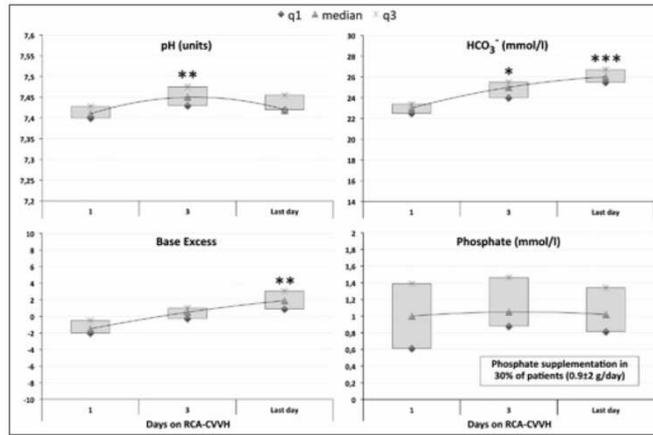


Fig. 5 - Main acid-base parameters and serum phosphate levels throughout RCA-CVVH days. A low amount of phosphate supplementation was required in only 3 out of 10 patients (30%). Data are shown as median and interquartile range (q1 to q3). * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.001$.

TABLE I - CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS AT THE TIME OF RCA-CVVH START

Number = 10 (8 men, 2 women)	
Age, years	73.5 (61-82)
Body weight, kg	72.5 (70-75)
Oliguric AKI [§]	70%
Mean arterial pressure, mmHg	80 (65-80)
Use of vasopressors or inotropes	70%
Mechanical ventilation	80%
Artificial nutrition	100%
SOFA score	13 (12-15)
SOFA cardio-vascular score	3 (2-3)
Serum creatinine, mg/dl	1.9 (1.6-2.3)
Blood urea nitrogen, mg/dl	39 (29-60)
Hemoglobin, g/dl	11.35 (11.4-11.6)
Platelet count, x10 ³ /µl	121 (89-165)
Antithrombin III activity, %	59 (57-82)
APTT Ratio	1.56 (1.3-2.2)
Sodium, mmol/l	141.5 (138-143)
Potassium, mmol/l	4.15 (4-4.6)
Total Calcium, mmol/l	1.98 (1.75-2.12)
Phosphorus, mmol/l	1.3 (1-1.7)
Magnesium, mmol/l	0.75 (0.74-0.76)
pH, units	7.41 (7.4-7.44)
Bicarbonate, mmol/l	23 (21.5-24.5)
Base Excess	-1.5 (-2.5 to -0.5)
pCO ₂ , mmHg	34.5 (30-37)
Lactate, mmol/l	1.75 (1.5-3)
Bilirubin, mg/dl	0.92 (0.82-1.2)
Aspartate aminotransferase, IU/l	215 (55-793)
Alanine aminotransferase, IU/l	39 (22-103)
Albumin, g/dl	2.4 (2.1-2.8)
Heart surgery:	
Coronary artery bypass grafting	30%
Coronary artery bypass grafting + valvular surgery	40%
Ascending aorta replacement	30%

Data are expressed as median (IQR) or percentage.
[§]According to AKIN criteria (Crit Care 2007; 11:R31).

Tabella 2 INITIAL RCA – CVVH SETTINGS	
Prescribed dialysis dose ⁵ , ml/kg/h	26.6 (25.3-27.1)
Blood flow rate, ml/min	140 (140 – 140)
Pre-dilution citrate solution flow rate, l/h	0.9 (0.9 – 0.9)
Post-dilution replacement fluid flow rate, l/h	1.2 (1.2 – 1.2)
Estimated citrate load, mmol/h	10.86 (10.68 - 11.12)
Estimated citrate dose, mmol/l	2.71 (2.63 – 2.85)

Data expressed as median (IQR)

⁵Corrected for pre-dilution

TABLE III - LABORATORY VARIABLES AND SUPPLEMENTATION NEEDS DURING RCA-CVVH

Systemic Ca ²⁺ , mmol/l	1.14 (1.08-1.19)
Total Calcium, mmol/l	2.15 (2.08-2.3)
Calcium Ratio	1.97 (1.82-2.01)
Circuit Ca ²⁺ , mmol/l	0.44 (0.38-0.49)
Blood urea nitrogen, mg/dl	34.65 (24-40)
Hemoglobin, g/dl	10.15 (9.6-10.5)
Platelet count, x10 ³ /µl	108 (61-165)
Antithrombin III activity, %	73 (57-84)
aPTT Ratio	1.5 (1.3-1.95)
Sodium, mmol/l	135 (134-136)
Potassium, mmol/l	4.3 (4.1-4.5)
Phosphate, mmol/l	1.1 (0.9-1.4)
Magnesium, mmol/l	0.76 (0.7-0.86)
pH, units	7.43 (7.41-7.47)
Bicarbonate, mmol/l	24.4 (23.2-25.6)
Base Excess	0 (-1.5 to 1.1)
pCO ₂ , mmHg	35 (33-39)
Lactate, mmol/l	1 (0.7-1.3)
Supplementation needs	
CaCl ₂ infusion, mmol/h	2.1 (1.6-2.6)
KCl infusion, mmol/h	2 (0-4)
Magnesium Sulphate, g/day	2 (2-3)
Need for phosphate supplementation, n (%)	3/10 (30%)
g of phosphorus/day	0.9 ± 2

Data are expressed as median (IQR) or mean ± SD or percentage.