



## Articolo Originale

# Anticoagulazione regionale con citrato nelle terapie sostitutive in Area Critica: 10 anni di esperienza dialitica di un singolo Centro

L.E. Nkouka, P. Maida, M. Pallotti, C. Venanzio

Dipartimento di Area Medica, SCDO di Nefrologia e Dialisi, Ospedale CTO, Torino



Lucie Ernestine Nkouka

## Introduzione

Nel 1960, quasi contemporaneamente all'avvio del primo programma di dialisi nei cronici effettuato da Scribner a Seattle (Washington, USA), Morita et al (1) hanno segnalato il possibile uso del citrato come anticoagulante in dialisi. Dopo un silenzio durato vent'anni, il citrato è stato riproposto nei pazienti cronici a rischio emorragico come alternativa all'eparina (2), e dieci anni più tardi nei pazienti acuti sottoposti a tecniche continue (CRRT) (3).

Da allora, il citrato come anticoagulante alternativo all'eparina ha avuto una lenta e costante diffusione nelle terapie sostitutive renali (RRT) in Area Critica (ICU). Infatti, in condizioni cliniche di episodi di sanguinamento franco in atto o recente, o di soluzioni di continuo della integrità tissutale, il trattamento sostitutivo dialitico con eparina come anticoagulante del circuito extracorporeo espone i pazienti a un significativo rischio emorragico. Tra i diversi metodi di anticoagulazione alternativi proposti, nei pazienti ad elevato rischio emorragico e in trattamento continuo, il citrato si è dimostrato il più sicuro ed efficace (4-7).

## Il citrato come anticoagulante di dialisi

Il citrato è un normale metabolita nel corpo umano, dosabile nel plasma (valori normali < 0,2 mmol/L) e presente come prodotto intermedio del ciclo di Krebs nei

mitocondri. Tessuti ricchi di mitocondri come il fegato, il muscolo scheletrico e i reni sono capaci di captare il citrato in eccesso nel sangue e di metabolizzarlo, contribuendo a diminuirne i tassi ematici (8).

Lo ione calcio è un elemento chimico cardine nei meccanismi che portano alla formazione del coagulo. La cascata coagulativa non può realizzarsi se il calcio ionizzato ( $iCa^{++}$ ), cioè la parte libera e diffusibile pari a circa il 50% del calcio totale (valori normali di  $iCa^{++}$ ; 1-1,2 mmol/L), scende a valori inferiori a 0,4-0,3 mmol/L.

Il citrato agisce come anticoagulante proprio per la sua capacità di formare complessi stabili con il calcio ematico e di diminuire la concentrazione di  $iCa^{++}$  (fino a valori di 0,4-0,3 mmol/L), e quindi impedendo al calcio di agire in qualità di fattore essenziale per l'attivazione di alcuni fattori della coagulazione. L'aggiunta di citrato al sangue del circuito porta a una riduzione del  $iCa^{++}$  che è direttamente proporzionale alla quantità aggiunta. Nel circuito extracorporeo la calcemia raggiunge valori inferiori a 0,3 mmol/L, e con questi valori il sangue ha tempi di formazione del coagulo molto allungati (9).

Il citrato fornisce un'anticoagulazione regionale limitata al circuito extracorporeo, dove raggiunge elevate concentrazioni (3-5 mmol/L) e chela il  $iCa^{++}$ . Viceversa, a livello sistemico il citrato mantiene concentrazioni fisiologiche perché la quota di citrato che rientra al paziente viene metabolizzato nel ciclo di Krebs, principalmente nel fegato.

Il trattamento con citrato viene condotto utilizzando un bagno privo di calcio, onde evitare di neutralizzare rapidamente l'effetto del citrato ricalcificando il sangue già all'interno del circuito e favorendo la coagulazione nel pozzetto venoso. Pertanto con il dialisato effluente (o

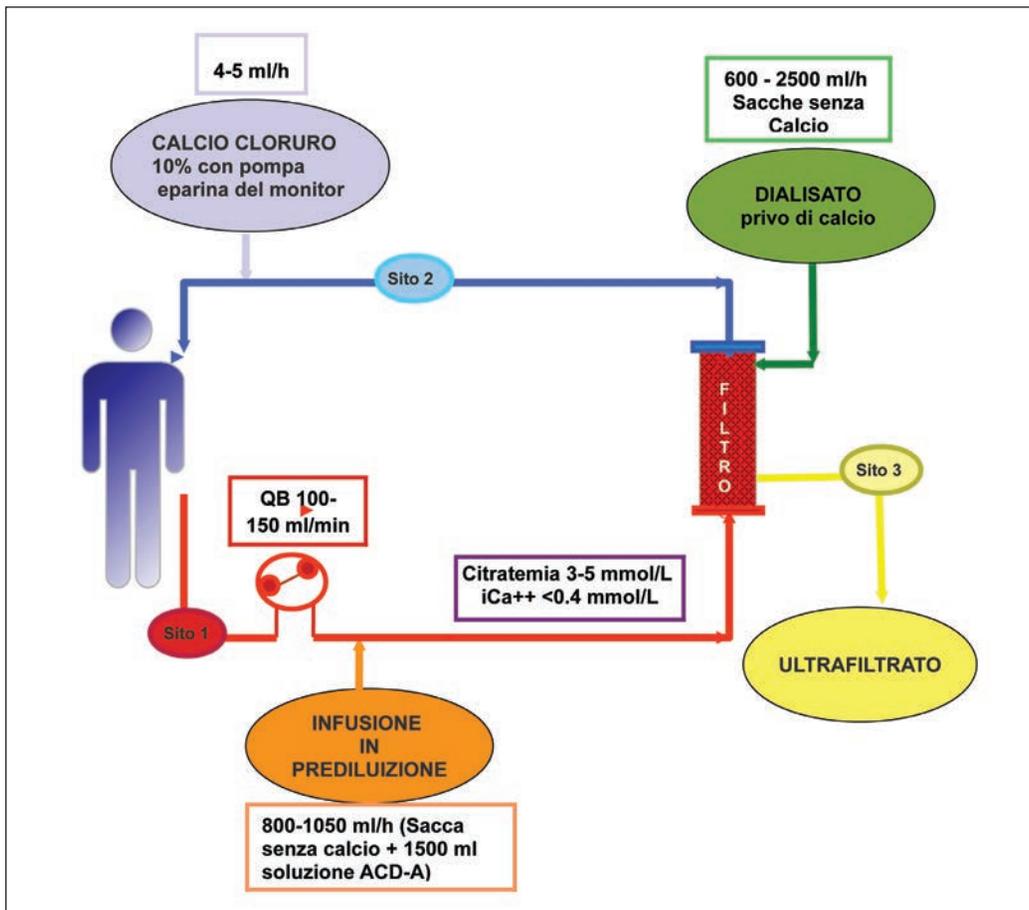


Fig. 1 - Schema di anticoagulazione regionale con citrato in emodiafiltrazione in prediluzione.

con ultrafiltrato) si perdono discrete quantità di calcio, che vengono rimpiazzate con una infusione di calcio direttamente nell'estremità venosa del circuito prima che rientri nel paziente (Fig. 1).

### Lo schema di anticoagulazione con citrato in CVVHDF in prediluzione

Dal 2001 abbiamo applicato in pazienti in Area Critica, con necessità di CRRT ed a elevato rischio emorragico (grandi ustionati, politraumi) un protocollo di anticoagulazione regionale con citrato in CVVHDF in totale prediluzione. Più precisamente, nel periodo 2001-2010 sono stati trattati 283 pazienti, di cui 133 pazienti con citrato (69 GU, 64 ICU). per un totale di 1265 giorni di dialisi (647 giorni GU, 618 giorni ICU).

Il protocollo con citrato è stato semplificato al massimo, con totale controllo delle infusioni da parte del monitor senza l'aggiunta di pompe esterne di infusione. Si tratta quindi di una CVVHDF con citrato aggiunto alle sacche di prediluzione (sottoforma di ACD-A), con sacche di dialisato prive di calcio, e con infusione di rimpiazzo del calcio (Calcio Cloruro al

10%) al termine del circuito ematico.

Alcune scelte strategiche di fondo hanno orientato la scelta del materiale e della metodica. Per una migliore organizzazione del lavoro abbiamo adottato un solo tipo di monitor (Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germania), che tecnicamente era in grado di fornire tutti i tipi di metodiche utilizzabili ed era adatto allo schema di anticoagulazione regionale con citrato adottato. L'obiettivo era quello di avere livelli di allarme sensibili e compatibili con il modello organizzativo scelto, e di consentire un risparmio di tempo nel teaching. Sempre per ottimizzare il trattamento e permettere una omogeneità di tecnica, si è optato per un solo tipo di dialisi, l'emodiafiltrazione. La scelta della CVVHDF nasce dalla sua versatilità e dalla combinazione di un moto diffusivo e convettivo (11). Infatti, in CVVHDF si perdono nel dialisato con il moto diffusivo quantità significative di complessi  $iCa^{++}/citrato$ . In tal modo si migliora notevolmente la tolleranza all'anticoagulazione regionale in pazienti potenzialmente a rischio di accumulo del citrato (shock settico, epatopatici), perché aumentando le perdite con il dialisato si diminuisce il carico di citrato che ritorna al paziente e che dovrà essere metabolizzato (10, 11).



## Monitoraggio dell'anticoagulazione con citrato in CVVHDF

Il protocollo di sorveglianza dell'anticoagulazione con citrato si pone come obiettivi: 1) il controllo del corretto assemblaggio del sistema; 2) il monitoraggio dell'efficienza; 3) la variazione delle velocità di infusione della soluzione con ACD-A in prediluizione, del dialisato e del calcio cloruro. A tal fine, si eseguono prelievi di emogasanalisi (EGA) sui punti di prelievo del circuito extracorporeo, con disponibilità dei risultati real-time/bed-side direttamente in Area Critica.

Nel sistema utilizzato su monitor Multifiltrate, l'infusione della soluzione con ACD (citratazione del sangue) inizia sulla linea arteriosa tra la pompa sangue e il filtro, e precisamente nel sito dell'infusione della soluzione contenente citrato previsto dal fabbricante per l'infusione in prediluizione. L'infusione di calcio cloruro 10% (ricalcificazione) viene effettuata tramite la pompa eparina del monitor riempita con soluzione di calcio cloruro 10% alla fine del circuito extracorporeo, tramite un set ad Y posto nella linea di rientro del sangue al paziente. In questo modo si evita l'aggiunta di dispositivi esterni non controllati dal monitor.

Il prelievo di EGA viene eseguito a intervalli ben precisi e in punti diversi del circuito.

All'inizio del trattamento si eseguono un EGA arterioso (dal punto di prelievo sulla linea arteriosa del circuito, valori normali di  $iCa^{++}$ : 1,0-1,3 mmol/L) e un EGA venoso (dal punto di prelievo sulla linea venosa del circuito dopo 10 minuti di dialisi, valori normali di  $iCa^{++}$ : 0,2-0,4 mmol/L). Questi 2 prelievi permettono di avere il dato di partenza del  $iCa^{++}$  del sangue del paziente, e il valore  $iCa^{++}$  del sangue del circuito. Il valore del  $iCa^{++}$  del circuito rilevato a 10 minuti assume l'importante significato di controllo del corretto assemblaggio del circuito, e di efficienza del sistema. Successivamente, ogni 6/12 ore (al mattino e sera) si ripetono i controlli sia sistemico che del circuito, con adeguamento delle velocità di pompa sangue, infusione di citrato, di dialisato e di calcio.

Il flusso di infusione del citrato in prediluizione viene adattato alla velocità della pompa sangue, in modo da mantenere costante il rapporto tra i due valori per una concentrazione di citrato nel sangue del circuito extracorporeo di circa 4 mmol/L.

La velocità di infusione del dialisato viene disposta dal medico nefrologo che valuta il paziente quotidianamente e compila la prescrizione dialitica, in base alle necessità di depurazione e quindi dalla richiesta di litri da scambiare nelle 24 ore. Il totale del volume dell'effluente (infusione + dialisato + perdita peso) influenza a sua volta le perdite di calcio (11), e quindi la velocità con cui deve

avvenire l'infusione di calcio alla fine del circuito. Una tabella, sempre presente nelle scheda dialisi di accompagnamento del monitor, guida la prescrizione dialitica del medico.

L'infusione di calcio cloruro viene controllata (ed eventualmente modificata) ogni 12 ore. Si inizia il trattamento con 4,5-5 ml/ora con valori di  $iCa^{++}$  nei range di norma (1,0- 1,3 mmol/L). Sulla base del dato del valore dello ione calcio sistemico ottenuto dall'EGA l'infermiere varia la velocità di infusione secondo lo schema della Tabella I.

## Utilità del dosaggio del citrato sistemico

Per ottimizzare la sicurezza del protocollo in uso, ultimamente nel nostro Centro abbiamo inserito nel monitoraggio dell'anticoagulazione con citrato la sorveglianza della citratemia (11).

Il dosaggio della citratemia sistemica viene utilizzato come strumento routinario nella valutazione dell'accumulo del citrato in pazienti a rischio. Si considerano a rischio i pazienti con insufficienza epatica, che nella nostra esperienza sono costituiti da pazienti con shock settico e multiorgan failure (10). Oltre che a livello sistemico, il citrato può essere dosato in punti diversi del circuito, per ottimizzare l'aumento di perdita del citrato con il dialisato e diminuire la quantità che ritorna al paziente (11).

## Coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in pazienti con shock settico: l'esperienza con citrato

La CPFA è una metodica extracorporea che accoppia alla dialisi tradizionale la filtrazione del plasma e la sua successiva restituzione dopo assorbimento su resina idrofobica. Essa ha una precipua indicazione nei pazien-

**TABELLA I - SCHEMA DI VARIAZIONE DELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE DEL CALCIO CLORURO 10% SULLA BASE DEL VALORE DI  $iCa^{++}$  SISTEMICO**

Calcio ionizzato	Infusione calcio cloruro (ml/ora su Pompa Eparina del monitor)
Ca <sup>++</sup> 0,8 - 0,9 mmol/L	Aumentare di 1 ml/ora
Ca <sup>++</sup> 0,9 - 1,0 mmol/L	Aumentare di 0,5 ml/ora
Ca <sup>++</sup> 1,0 - 1,3 mmol/L	OK
Ca <sup>++</sup> 1,3 - 1,4 mmol/L	Diminuire di 0,5 ml/ora
Ca <sup>++</sup> 1,4 - 1,5 mmol/L	Diminuire di 1 ml/ora

ti con danno renale acuto, shock settico e multiorgan failure. In corso di CPFA l'anticoagulazione del circuito deve essere elevata (Eparina da 800-1000U/ora) per avere una buona efficienza di plasmafiltrazione e di assorbimento del plasma sulla resina. Di conseguenza, le metodiche a "bassa anticoagulazione" non sono possibili per la CPFA nei pazienti con un quadro di IRA, shock settico con sanguinamento in atto o ad elevato rischio emorragico. Nel nostro Centro abbiamo applicato per la prima volta nel 2001 un protocollo di anticoagulazione regionale con citrato in pazienti grandi ustionati e in politraumatizzati sottoposti a CPFA-CVVHF (4, 12). Nel periodo 2001-2010 sono stati trattati con CPFA-HF 31 pazienti con shock settico e AKI, per un totale di 238 sedute di CPFA-HF (180 con eparina e 58 con citrato).

Il protocollo di anticoagulazione regionale con citrato in corso di CPFA ha costituito una valida alternativa al trattamento con l'eparina in termini di efficienza, sicurezza e fattibilità. Il numero di cartucce perse per coagulazione del circuito plasma nel gruppo CPFA-Citrato era significativamente inferiore rispetto al gruppo CPFA-Eparina (4, 12). Inoltre la citratemia nel circuito raggiungeva i 3-5 mmol/L, garantendo così una buona anticoagulazione ( $iCa^{++} < 0.3$  mmol/L), e la resina contenuta nella cartuccia non assorbiva il citrato, in quanto i livelli di citratemia pre- e post-cartuccia erano sovrapponibili (5). Con il protocollo da noi studiato, la citratemia sistemica si è sempre mantenuta in valori di sicurezza ( $< 0.6$  mmol/L) non dando origine a fenomeni di accumulo. Questo dato riveste particolare importanza se si considera che la popolazione era costituita da pazienti critici con shock settico ed AKI, con verosimilmente una limitata capacità metabolica del citrato (5).

## Conclusione

Il protocollo di anticoagulazione con citrato attualmente in uso nel nostro Centro è tecnicamente semplice, è stato ben accettato dall'équipe infermieristica, ed è il risultato di un continuo lavoro di ottimizzazione. Da un punto di vista tecnico, il tempo di montaggio del monitor è solo leggermente superiore a quello impiegato con eparina standard. La gestione del trattamento con il sodio citrato è a carico del personale infermieristico della dialisi. Ogni intervento, prescrizione e dato vengono registrati in un'unica cartella che viene gestita in collaborazione con il personale medico.

Nella nostra esperienza, l'anticoagulazione regionale con citrato è una metodica relativamente facile, la cui padronanza e sicurezza possono essere raggiunte in breve tempo sia da parte del personale medico che infermie-

ristico. Essa è alternativa all'eparina nei pazienti ad alto rischio emorragico e particolarmente in quelli in trattamento continuo, nei quali il rischio emorragico è più elevato rispetto ai pazienti trattati in modo intermittente.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il personale Infermieristico e Medico della Nefrologia e Dialisi del CTO per la loro collaborazione e disponibilità, e in particolare il Dottor Filippo Mariano per la revisione critica del lavoro.

## Riassunto

Oggigiorno, dopo vent'anni di esperienza il citrato può essere considerato a pieno titolo un vero anticoagulante alternativo all'eparina per le terapie sostitutive in Area Critica.

L'anticoagulazione con citrato è regionale, perché viene anticoagulato solo il circuito extracorporeo con risparmio della coagulazione sistemica del paziente.

Dal 2001 abbiamo utilizzato per i pazienti afferenti alla Terapia Intensiva DEA /Grandi Traumi (ICU), con danno renale e necessitanti di trattamento sostitutivo ad alto rischio emorragico o sanguinamento in atto (per la maggior parte pazienti con grandi traumi, grandi ustionati "GU"), un protocollo di anticoagulazione regionale con citrato in emodiafiltrazione continua (CVVHDF), intermittente prolungata a 7-11 ore (I-HDF) e coupled plasma-filtration adsorption (CPFA-HF).

Nel periodo 2001-2010 sono stati trattati 283 pazienti, di cui 133 pazienti con citrato (69 GU, 64 ICU), per un totale di 1265 giorni di dialisi (647 giorni GU, 618 giorni ICU). Le sedute di CPFA-HF sono state in totale 238, di cui 58 con citrato.

Il protocollo adottato si è rivelato sicuro (nessun episodio di ipocalcemia grave) ed efficace (sopravvivenza dei circuiti superiore con citrato che con eparina). Il monitoraggio del  $iCa^{++}$  sistemico e del circuito extracorporeo tramite emogasanalisi e dosaggio delle citratemie si è rivelato fattibile e di facile gestibilità anche durante le ore notturne con la fattiva collaborazione del personale infermieristico delle ICUs.

**Parole Chiave:** Citrato, Anticoagulazione, Emodialisi, Area Critica



*Indirizzo degli Autori:*

Dr. Lucie Ernestine Nkouka  
Dipartimento di Area Medica  
SC di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale CTO  
Via G. Zuretti 29  
10126 Torino  
lucie.nkouka@cto.to.it

---

## Bibliografia

1. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-43.
2. Pinnick RV, Wiegman TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk of bleeding. *New Eng J Med* 1983; 308: 258-61.
3. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38: 976-81.
4. Mariano F, Tetta C, Stella M, Biolino P, Miletto A, Triolo G. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22: 313-9.
5. 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: 260-5.
6. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2361-7.
7. Mariano F, Bergamo D, Gangemi EN, Hollò Z, Stella M, Triolo G. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: success and limits. *Int J Nephrol* 2011; doi:10.4061/2011/748320.
8. Krebs HA. Rate control of the tricarboxylic acid cycle. *Adv Enzyme Regul* 1970; 8: 335-53.
9. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 748-52.
10. 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; 36:1735-43.
11. Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; doi:10.1093/ndt/gfr106.
12. Solinas M, Maida P, Vincenti A, et al. Regional citrate anticoagulation in septic patients with acute renal failure treated by coupled plasma filtration and adsorption. *EDTNA ERCA J* 2004; 30: 6.