

L'anticoagulazione del circuito extracorporeo nei pazienti critici in terapia intensiva

F. Mariano, G. Triolo

Dipartimento di Area Medica, S.C.D.O. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera CTO/CRF/Maria Adelaide, Torino

Anticoagulation of extracorporeal circuit in critically ill patients

Heparin is currently the most popular anticoagulant for extracorporeal circuits in ICUs. Yet, heparin may also be considered as an invasive procedure possibly complicated by bleeding in post-surgical patients who are often septic and with largely exposed skin areas.

Over time many alternatives in anticoagulation have been suggested and applied with varying outcomes, including both systemic (heparinoids, thrombin inhibitors, nafamostat, prostacyclin) and regional (saline flushes, protamin coupled heparin, citrate). Among all, citrate is emerging as the most promising method with regard to efficacy, safety and feasibility, beside its being more and more used, particularly in North America and northern European countries. Many reasons could explain this success, such as low costs, uncomplicated technology, easy handling and complete reversibility of its anticoagulant activity. Above all, the main advantage of citrate is its capacity to provide anticoagulation specific to the extracorporeal circuit without involving the patient.

In critically ill patients the bleeding rate is more frequent in continuous than in intermittent treatments, and the bleeding risk is often per se the main factor hindering the practical feasibility of "continuous" treatment. (G Ital Nefrol 2007; 24: 34-42)

KEY WORDS: Anticoagulation, Citrate, Hemodialysis, Hemofiltration, Heparin, Intensive Care

PAROLE CHIAVE: Anticoagulazione, Citrato, Emodialisi, Eparina, Terapia intensiva

Introduzione

Le terapie continue sostitutive renali (CRRT) in Terapia Intensiva (ICU) sono tecniche attualmente molto diffuse e fanno parte della terapia disponibile nella maggior parte dei Centri. È verosimile pensare che analogamente a quanto già avvenuto in un passato recente, il loro impiego verrà incrementato con un ampliamento delle indicazioni alle CRRT. Il successo e la diffusione di queste nuove metodiche è basato sulla loro facilità d'uso e fattibilità in pazienti per definizione "critici", molto spesso postchirurgici e settici. Questi pazienti presentano sovente una notevole instabilità emodinamica con scarsa tolleranza dialitica, e traggono giovamento da una metodica dialitica come la CRRT lenta e prolungata nel tempo.

Nei pazienti critici il limite principale dell'applicazione delle CRRT rimane la necessità di anticoagulare in modo efficace il paziente, per prevenire la coagulazione prematura del circuito extracorporeo (1, 2). Se esistono delle buone

ragioni cliniche per avere un'efficiente anticoagulazione del circuito extracorporeo (Tab. I), d'altra parte l'anticoagulazione sistemica è nella maggior parte dei casi una procedura invasiva. I possibili sanguinamenti da superfici cruenti o ferite chirurgiche, dalla tracheostomia, dal tratto gastroenterico o dalla mucosa del tratto respiratorio superiore durante le manovre di aspirazione costituiscono una grave complicanza. Il sanguinamento assume rilevanza clinica se si considera che la sua incidenza è elevata (varia dal 4 al 23%), e che qualora si verifici porta sempre a modificare in senso riduttivo lo schema di anticoagulazione classico con eparina sistemica (3, 4).

Nella storia della circolazione extracorporea, l'irudina estratta dalle sanguisughe è stata il primo anticoagulante usato (5). Soltanto alla fine degli anni Venti si cominciò ad impiegare nell'uomo l'eparina, estratta in quantità sufficientemente pura dalla mucosa intestinale del maiale. A distanza di 80 anni l'eparina non frazionata (UFH) è ancora l'anticoagulante sistemico più usato al mondo nel manteni-

TABELLA I - LE RAGIONI CLINICHE DI UN'EFFICIENTE ANTICOAGULAZIONE DEL CIRCUITO EXTRACORPOREO

- La perdita prematura per coagulazione del circuito riduce il tempo effettivo di dialisi ed aumenta il *down-time*
- Un alto tasso di coagulazione del circuito significa anemizzazione e necessità di più frequenti trasfusioni
- Un alto tasso di coagulazione del circuito porta sul lungo termine:
 - ad un aumento del carico di lavoro del personale
 - ad un aumento dello *stress*
 - ad un incremento generale dei costi della ICU

TABELLA II - LE STRATEGIE OGGI DISPONIBILI DI ANTICOAGULAZIONE IN RRT**SISTEMICHE**

- Eparina non frazionata
- Eparina a basso peso molecolare
- Eparinoidi (danaparoid*, dermatan)
- Inibitori diretti della trombina (lepirudin, argatroban*, altri)
- Inibitori Serin-esterasi (nafamostat mesilato*)
- Prostaciclina e analoghi (iloprost, epoprostenolo)

REGIONALI

- No anticoagulazione (lavaggi di fisiologica, prediluizione, altro)
- Eparina-Protamina
- Citrato

* Non disponibile in Italia

mento della pervietà del circuito extracorporeo. Nel corso degli ultimi 40 anni, da quando le tecniche extracorporee sono diventate una realtà clinica diffusa, oltre all'UFH e all'eparina a basso peso molecolare (LMWH) sono stati proposti ed applicati con alterne fortune altri metodi di anticoagulazione. Questi metodi alternativi nati per ovviare agli effetti collaterali dell'eparina ed in primis al sanguinamento, comprendono sia metodiche sistemiche (eparinoidi, gli inibitori della trombina, il nafamostat, la prostaciclina) che regionali (lavaggi del circuito con fisiologica, l'uso della protamina accoppiata all'eparina ed il citrato) (Tab. II). Tra tutte queste alternative le modalità di anticoagulazione regionali sono indubbiamente le più interessanti, perché in questo caso l'anticoagulazione è virtualmente ristretta al circuito extracorporeo, senza effetti rilevanti sul circolo sistemico e pressoché priva di invasività per il paziente. E tra le metodiche regionali il citrato è il metodo più promettente per la sua efficacia, sicurezza e fattibilità.

Anticoagulazione sistemica

Eparina non frazionata (UFH)

Come già accennato, l'eparina è l'anticoagulante ancora oggi più utilizzato nelle terapie extracorporea ed è lo *standard* di riferimento per i nuovi anticoagulanti. In effetti, l'e-

parina si avvicina abbastanza come farmaco a quelle caratteristiche che dovrebbero essere proprie dell'anticoagulante ideale (Tab. III). L'UFH è poco costosa, efficace, relativamente sicura, e facilmente monitorizzabile nella sua azione anticoagulante con il test dell' aPTT. Inoltre è disponibile la protamina, un efficace antagonista dell'eparina utilizzabile in caso di sanguinamento da sovradosaggio di farmaco.

Scoperta più di 90 anni fa da McLean (6), UFH è una miscela di glicosaminoglicani ramificati con *range* variabile da 3000 a 30000 Da ed un peso molecolare medio di 15000 Da (circa 45 unità monosaccaridiche). Al contrario, le LMWH sono più omogenee nella composizione con un peso molecolare medio di 5000-6000 Da (Fig. 1). La principale attività anticoagulante dell'eparina è dovuta alla sua interazione con l'antitrombina III (ATIII) ed alla conseguente formazione del complesso eparina-Antitrombina (eparina-AT). Il complesso eparina-AT trasforma l'azione inibitrice dell'ATIII sulla trombina, fisiologicamente lenta e progressiva, in una attività inibitoria rapida e irreversibile con consumo di ATIII. L'eparina si lega alla ATIII tramite una singola sequenza pentasaccaridica, che è stata recentemente sintetizzata e costituisce un nuovo promettente anticoagulante sintetico.

Somministrando una *bolus* dose di UFH (di fatto una miscela di polianioni di peso molecolare variabile), soltanto un terzo della dose si lega all'ATIII a formare il complesso eparina-AT. I rimanenti due terzi, dotati hanno scarsa affini-

TABELLA III - LE CARATTERISTICHE BIOLOGICHE E CLINICHE DI UN ANTICOAGULANTE IDEALE

L'ANTICOAGULANTE IDEALE	
■	A basso costo
■	Efficiente
■	Con rapida attività e corta emivita
■	Facilmente maneggevole e monitorabile
■	Disponibilità di un antagonista
■	Minimi effetti collaterali (complicanze emorragiche)
■	Effetti positivi addizionali

tà per l'ATIII, hanno un basso effetto anticoagulante alle usuali concentrazioni terapeutiche. Invece a concentrazioni più elevate queste rimanenti parti possono svolgere anch'esse un'attività anticoagulante, catalizzando l'effetto dell'ATIII su una seconda proteina della coagulazione, il fattore Eparinico II.

Il complesso eparina-AT responsabile, come detto, della maggior parte dell'effetto anticoagulante dell'eparina, agisce soprattutto attraverso la sua potente attività di inibizione della trombina e del fattore Xa. Esistono delle diversità nell'attività del complesso eparina-AT su questi due enzimi della cascata coagulativa: 1) la trombina è circa 10 volte più sensibile all'inibizione del complesso eparina-ATIII rispetto al fattore Xa; 2) l'attività inibitoria sulla trombina richiede un legame specifico tra eparina e ATIII (tramite la sequenza pentasaccaridica) ed un legame aspecifico di carica tra eparina e trombina; 3) l'inibizione sul fattore Xa richiede solo il legame specifico tra eparina e ATIII tramite la sequenza pentasaccaridica. Pertanto le molecole di eparina di più basso peso molecolare (< 18 molecole saccaridiche) perdono la capacità di inibire la trombina (non sono capaci di legare simultaneamente la trombina e l'eparina), ma mantengono con la sequenza pentasaccaridica la capacità di inibire il fattore Xa (eparine a basso peso molecolare). Con l'inattivazione della trombina, l'eparina non solo inibisce la formazione del coagulo, ma anche tutte le attività biologiche della trombina sulle piastrine (la trombina è un potente attivatore biologico delle piastrine) e sugli altri fattori della coagulazione (conversione del fattore V --> Va e del fattore VIII --> VIIIa).

Da quanto detto, si può comprendere che l'attività anticoagulante dell'UFH in vivo sul singolo paziente non sia facilmente prevedibile per alcune ragioni: a) solo un terzo dell'UFT contiene la sequenza pentasaccaridica; b) la clearance dell'UFT è molto influenzata dalla lunghezza della catena polisaccaridica. Infatti, nella miscela dell'UFH le

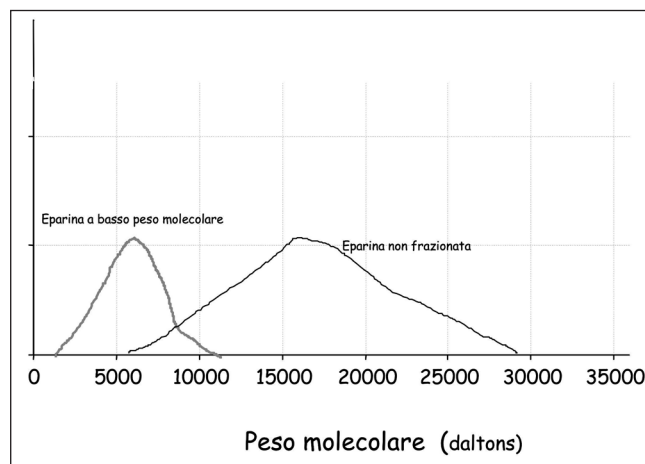


Fig. 1 - Differente distribuzione dei pesi molecolari nelle eparine non frazionate (UFH) e frazionate (LMWH).

molecole di eparina ad alto peso molecolare hanno due tipi di clearance: 1) una clearance cellulare, dovuta al legame dell'eparina con l'endotelio e con i recettori presenti sui macrofagi, che promuove la rimozione dell'eparina dal circolo con meccanismo di tipo rapido saturabile; 2) una clearance renale, caratterizzata da una cinetica di eliminazione lenta e non saturabile. Viceversa, le molecole di UFT a più basso peso molecolare hanno un solo tipo di clearance, quella renale. Quindi nell'anticoagulazione prolungata ed in presenza di insufficienza renale grave si ha un accumulo di eparine a basso peso molecolare e, di conseguenza, cambia l'attività anticoagulante dell'eparina con una diminuzione del rapporto attività antifattore IIa/attività anti-Xa. Si modifica anche l'attività eparinica sulle piastrine, che è peraltro di tipo bifasico e non del tutto prevedibile. L'attività bifasica dell'eparina sulle piastrine è stata dimostrata anche *in vitro*, dove a seconda delle condizioni sperimentali l'UFT può indurre o inibire l'aggregazione piastrinica.

Inoltre, altri fattori possono modificare l'attività anticoagulante dell'UFT *in vivo*. L'UFT, quale polianione, si lega in modo aspecifico a molte plasmaproteine, in particolare alle proteine della fase acuta dell'infiammazione. Questo legame aspecifico riduce la sua attività anticoagulante e contribuisce in modo non prevedibile al cosiddetto fenomeno della "resistenza" all'UFT. L'emivita biologica apparente dell'UFT è quindi dose dipendente, e varia da 30 min (osservabile dopo una *bolus* dose di 25 U/kg) fino a 60 e 150 min osservabili dopo una *bolus* dose di 100 e 400 U/kg, rispettivamente.

Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento la CRRT è spesso un equilibrio tra la tendenza del circuito a coagulare e le complicanze emorragiche. Nei pazienti sottoposti a CRRT con eparina la durata del filtro e l'incidenza delle complicanze emorragiche vanno di pari passo. Nei pazienti con anticoagulazione più spinta (PTT tra 45 e 55 sec) gli episodi di sanguinamento e la durata del filtro erano signifi-

ficativamente più elevati come incidenza rispetto ai pazienti anticoagulati di meno e con un PTT tra 15 e 35 sec (1). L'incidenza globale degli episodi di sanguinamento sotto eparina riportata in letteratura rimane comunque elevata, con un *range* di mortalità che in alcune casistiche supera il 20%. Questo dato è importante, qualora si consideri che nei pazienti con Insufficienza Renale Acuta in Terapia Intensiva il sanguinamento clinico importante (che richiede terapia trasfusionale) è di per sé un fattore di rischio significativo di mortalità (1-4). Oltre al sanguinamento, in corso di impiego prolungato di UFT è possibile la comparsa di un altro importante effetto collaterale costituito dalla piastrinopenia indotta da eparina (HIT) (per una esauriente e recente *review*) (7).

In corso di CRRT la dose raccomandata di eparina per una buona anticoagulazione in pazienti non a rischio di sanguinamento è di 2000-5000 UI di bolo iniziale, seguito da 5-10 UI/kg/ora con un *target* di PTT di 1-1.4 volte il normale.

Eparina a basso peso molecolare

L'impiego nei pazienti trattati con CRRT in Terapia Intensiva dell'LMWH non ha dimostrato in confronto all'UFH dei vantaggi in termini di sicurezza farmacologica e di durata del filtro (8-10).

Come già accennato precedentemente, a diversità della UFH che ha la doppia *clearance* cellulare (rapida e saturabile) e renale (lenta e non saturabile), le LMWH hanno soltanto una *clearance* renale. Inoltre, considerando che la *clearance* delle LMWH da parte del filtro anche con membrane altamente permeabili è trascurabile, nel paziente con ARF senza diuresi residua le LMWH hanno una emivita molto lunga.

In uno studio prospettico randomizzato e controllato in 47 pazienti trattati con CVVHDF in prediluizione, una dose fissa di LMWH (dalteparina, bolo iniziale di 20 unità/kg + infusione a 10 unità/kg/hr, attività anti-fattore-Xa di 0.49 ± 0.07 UI/mL, media \pm SD) è stata confrontata ad una dose di UFH variabile e aggiustata in modo da avere un PTT di 70-80 sec (bolo iniziale di 2000-5000 unità + infusione continua a 10 unità/kg/hr, PTT di 79 ± 4.3 sec). L'analisi secondo Kaplan-Meier non ha evidenziato differenze significative tra le due modalità di anticoagulazione nella durata media del filtro (dalteparina 46.8 ± 5.03 ore vs UFH 51.7 ± 7.51 ore, $p = 0.75$), nella riduzione della conta piastrinica (dalteparina 41.8 ± 26.6 vs UFH $63.0 \pm 25.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0.57$), negli episodi di sanguinamento (5 episodi per dalteparina e 7 episodi con l'UFH, $p = 0.53$) e nella necessità trasfusionale ($p = 0.90$). I costi giornalieri della terapia anticoagulante, compresi gli *assays* di controllo, erano più alti di circa il 10% impiegando la LMWH. Sulla base di questi dati, gli Autori concludono che "...UFH rimane il nostro anticoagulante di scelta per l'emofiltrazione continua in terapia intensiva" (9).

Alle considerazioni farmacologiche e cliniche sopra dette

occorre aggiungere che in Italia le LMWH sono più care, che il *test* di monitoraggio non è sempre disponibile in urgenza (dosaggio attività antifattore Xa), che sono senza un valido antidoto (eccetto dalteparin) e che in caso di HIT le LMWH *cross*-reagiscono fino al 90% con l'eparina non frazionata. L'uso endovenoso delle LMWH al posto dell'UFH nei pazienti in CRRT non è al momento consigliabile.

La dose utilizzata di LMWH (nadroparin, enoxaparin e dalteparin) in pazienti non a rischio di sanguinamento deve porsi come obiettivo un *target* di anticoagulazione misurata come attività anti-Xa pari a 0.25-0.35 UI/mL.

Test di verifica

1) L'interazione tra il sangue ed il circuito extracorporeo determina:

- L'attivazione della cascata coagulativa
- La generazione di trombina
- La generazione di fattore Xa
- Un'attivazione delle piastrine
- Tutte le precedenti.

2) L'eparina non frazionata agisce principalmente attraverso:

- Un legame con l'antitrombina III
- Un legame con il cofattore eparinico II
- Un legame con il fattore VII
- La protamina
- Tutte le precedenti.

3) L'emivita dell'eparina a basso peso molecolare nel paziente con Insufficienza Renale Acuta:

- È aumentata
- È diminuita per la *clearance* vicariante epatica
- È diminuita solo se il paziente è in emofiltrazione, in quanto l'eparina viene eliminata dal filtro di dialisi
- È sovrapponibile a quella del paziente sano

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

- Nessuna delle precedenti.

Eparinoidi

Con il termine di Eparinoidi si intendono polisaccaridi polianionici simili all'eparina, ma diversi nelle loro caratteristiche immunologiche e nel substrato di azione. Da un punto di vista clinico, gli eparinoidi comprendono due farmaci, il danaparoid (non in commercio in Italia) ed il dermatan solfato (Aclotan®, Mistral®). Data la loro bassa reattività crociata con gli anticorpi antieparina (< 10%), esiste l'indicazione specifica al loro impiego quali sostituti dell'eparina nei pazienti affetti da HIT. Il danaparoid è una miscela di eparan solfato, dermatan solfato e condroitin solfato.

L'attività antitrombotica del danaparoid è complessa, dovuta all'inibizione del fattore Xa (mediata dall'ATIII) e ad una inibizione parziale della trombina. L'eliminazione del farmaco è soltanto renale, con una emivita, espressa come attività anti-Xa di circa 25 ore.

Le esperienze cliniche con questi farmaci, quali anticoagulanti nelle CRRT, sono scarse. In una analisi retrospettiva sull'impiego del danaparoid in 13 pazienti in ICU con sospetta HIT, la vita media del filtro è stata di 37 ore con un livello di anticoagulazione, espressa come attività anti-Xa pari a 0.40 UI/mL. Con il protocollo usato, l'incidenza di sanguinamenti che hanno richiesto la terapia trasfusionale è stata elevata (6 su 13 pazienti) (11).

La dose di danaparoid da impiegare, consigliata nei pazienti in CRRT non a rischio di sanguinamento, è di 750 U a bolo seguita da 1-2 U/kg/ora al fine di ottenere un *target* di attività anti-Xa pari a 0.25-0.35 UI/mL.

Il dermatan solfato catalizza l'inattivazione selettiva della trombina attraverso il cofattore Eparinico II e non interagisce né con l'ATIII né con altri fattori della coagulazione. Vi è discreta esperienza nell'uso del dermatan solfato nei pazienti cronici emodializzati affetti da HIT, dove è considerato un sostituto efficace e sicuro dell'eparina (12). Una esperienza sull'uso del dermatan solfato dei pazienti in ICU e sottoposti a RRT è stata recentemente presentata al convegno sulla CRRT di San Diego, 2005 (13). Centotredici pazienti sono stati analizzati retrospettivamente ed è stato fatto un confronto tra dermatan solfato (*bolus* dose di 150 mg all'inizio seguito da 15 mg/ora di mantenimento) e UFH. La coagulazione prematura del circuito è stata osservata nel 19.9% (su 294 sessioni di SLE-HF) e nel 19% (su 572 sessioni di SLE-HF) dei circuiti anticoagulati con dermatan solfato e con UFH, rispettivamente (13).

Il *target* di anticoagulazione con dermatan solfato è ottimale con un PTT pari a 1-1.4 volte il normale, ottenibile di solito con una *bolus* dose di 150 mg ed un mantenimento di 15 mg/ora.

Inibitori della trombina

Gli inibitori della trombina comprendono l'irudina, i suoi analoghi sintetici lepirudina (Refludan®) ed altre molecole non in commercio in Italia, e l'argatroban (non in commercio in Italia). Di tutte queste l'argatroban è la molecola più interessante, capostipite di una nuova classe di inibitori della trombina peptidomimetici derivati dall'arginina. Sono farmaci di basso peso molecolare (argatroban 526.6 Da) che non necessitano di modificazioni posologiche in corso di insufficienza renale.

Anche con questi farmaci le esperienze cliniche di CRRT sono limitate. Nei pochi pazienti sottoposti a CRRT e anticoagulati con lepirudina, il sanguinamento è stato una complicanza di frequente osservazione (14). Il PTT non è un parametro affidabile di monitoraggio, non esistono antidoti specifici e l'emivita della lepirudina si allunga di molto in

corso di insufficienza renale, fino a 2 giorni nei pazienti anurici (14). Inoltre la lepirudina è costosa ed è stata descritta negli emodializzati cronici la comparsa di anticorpi anti-lepirudina, che sarebbero responsabili di un ulteriore allungamento dell'emivita del farmaco.

La dose di irudina suggerita ai fini di ottenere una efficiente anticoagulazione è data da una dose di mantenimento pari 0.005-0.01 mg/kg/ora (nessuna dose di carico), oppure da boli ripetuti di 2 mg/kg. Il monitoraggio ottimale va fatto con "l'Ecarin Clotting Time", con *target* 80-100 sec.

L'argatroban è un farmaco con un discreto legame proteico (54%), un elevato metabolismo epatico ed una completa eliminazione biliare (emivita 39-51 min). Come dimostrato in un recente lavoro, la CRRT non determinava alcuna variazione significativa della *clearance* dell'argatroban (*clearance* dell'argatroban prima della CRRT ed in corso di CRRT: 17.7 +/- 12.8 e 17.0 +/- 9.5 L/ora, rispettivamente) (15). In una *review* retrospettiva su 50 sedute di CRRT con argatroban in pazienti affetti da HIT, si sono avuti dei nuovi episodi di trombosì in 2 pazienti (4%, nessun decesso) e di sanguinamento necessitanti trasfusione in 3 pazienti (6%) (16).

La FDA ha recentemente approvato l'uso dell'argatroban in pazienti affetti da sindrome HIT e attacco ischemico acuto cerebrale, o se sottoposti ad interventistica percutanea coronarica o ad emodialisi. La dose raccomandata è pari a una dose di carico 250 µg/kg, seguita da 0.5-2 µg/kg/min, con un *target* terapeutico dell'aPTT pari a 1-1.4 volte il normale.

Prostaciclina e suoi analoghi

L'esperienza con prostaciclina e inibitori delle serin esterasi (nafamostat mesilato) è riferibile soprattutto ai pazienti in terapia intensiva post-cardiochirurgica, e limitata nel caso del nafamostat all'area medica giapponese (17, 18). L'iloprost è stato usato con successo in combinazione all'eparina a basso dosaggio nei pazienti post-cardiochirurgici (17), e l'epoprostenolo (Flolan®) è stato impiegato in uno studio osservazionale quale unico agente antiemostatico nella CRRT (19). Il protocollo dell'epoprostenolo consisteva in un'infusione continua a 4 ng/kg/min in pazienti sottoposti a CVVH in prediluizione (QB di 200 mL/min, prediluizione a 1.5 L/ora con soluzione contenente bicarbonato); su 51 pazienti trattati, il 15.5% ha presentato episodi ipotensivi richiedenti infusioni di fluidi e/o amine, ci sono stati 4 episodi emorragici maggiori, e la durata media del circuito è stata di 15 ore (19).

Gli analoghi della prostaciclina non interferiscono direttamente con la cascata coagulativa, ma agiscono attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Sono farmaci relativamente costosi, attualmente impiegati quali vasodilatatori nell'ipertensione polmonare e nelle arteriopatie periferiche.

Test di verifica

4) Il dermatan solfato è una valida alternativa all'eparina nella trombocitopenia indotta da eparina:

- Vero
- Vero, ma è necessaria una conta piastrinica > 100000
- Vero, ma è necessaria una conta piastrinica > 50000
- Falso
- Non esistono esperienze certe a riguardo.

5) L'argatroban è un anticoagulante di sintesi:

- Capace di inibire la trombina solo in presenza di ATIII
- In grado di inibire direttamente la trombina
- In grado di inibire selettivamente il fattore Xa
- Ad eliminazione esclusivamente renale
- A lunga emivita.

6) Gli eparinoidi hanno una reattività crociata con l'eparina < 10%:

- Falso
- Vero, ma solo in pazienti trattati con eparina non frazionata sotto cute
- Vero
- Non esistono esperienze certe a riguardo
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Anticoagulazione regionale

Varianti tecniche sul circuito

Nel corso degli ultimi 25 anni sono state proposte e valutate molte varianti tecniche sul circuito e/o sui filtri al fine di allungarne la vita, sia studiando la dialisi senza eparina e con eparina a basso dosaggio.

Sono stati studiati gli effetti favorevoli ottenibili con: 1) un aumento del flusso sanguigno; 2) il lavaggio del filtro e delle linee con i boli di fisiologica; 3) il *priming* del filtro e delle linee con albumina e eparina al posto di fisiologica eparinata; 4) l'uso di filtri a flussi paralleli e di più ampia superficie; 5) la somministrazione di eparina nel pozzetto venoso, oppure in altri punti del circuito ed in un più ampio volume; 6) la reinfusione in prediluizione rispetto alla postdiluizione. Tutte queste varianti tecniche non hanno portato benefici sulla vita dei circuiti, con l'eccezione dell'uso della prediluizione (20). Studiando in parallelo la postdiluizione e la prediluizione, Uchino et al. hanno osservato che la vita media dei filtri era significativamente ridotta in postdiluizione rispetto alla prediluizione (13.0 vs 18.0 ore, $p = 0.021$). L'analisi della regressione lineare multivariata dimostrava che la prediluizione era un fattore indipendente di sopravvivenza del filtro ($p = 0.029$), accanto ad altri fattori

già noti in precedenza come la conta piastrinica ($p = 0.0035$) e la quantità di eparina ($p = 0.046$) (20).

Anticoagulazione regionale con eparina-protamina

Il sistema protamina-eparina è stato storicamente la prima metodica di anticoagulazione regionale che ha avuto una importante applicazione clinica. L'eparina anticoagula il sangue all'inizio del circuito, e l'infusione di protamina neutralizza l'attività dell'eparina alla fine del circuito. Il rapporto eparina/protamina è una costante stechiometrica, in quanto per neutralizzare 100 unità di eparina è necessario infondere 1 mg di protamina.

Nonostante alcuni favorevoli lavori, il sistema protamina-eparina non ha mai raggiunto una vera diffusione in corso di CRRT nelle ICU. Le critiche a questa metodica riguardano la necessità di un frequente monitoraggio dei parametri coagulativi del circuito, di precisi aggiustamenti posologici dei due farmaci al fine di mantenere la costanza stechiometrica e la possibilità di un "rebound" di anticoagulazione a fine trattamento. È possibile avere la presenza di eparina libera in circolo per la diversa e più veloce cinetica di eliminazione della protamina rispetto a quella dell'eparina. In un gruppo di pazienti post-cardiochirurgici con ARF ad alto rischio di sanguinamento e con difficoltà di gestione del circuito extracorporeo (vita del circuito con dialisi senza eparina era < 24 ore), l'uso dell'anticoagulazione regionale con eparina-protamina allungava significativamente la vita media del filtro a 37.8 ore (21).

In un recente articolo, Van der Voort et al. (22) hanno studiato la vita dei filtri in due studi *cross-over* randomizzati prospettici, in cui si inserivano nel primo caso i fattori *pre-versus* post-diluizione, e nel secondo caso l'uso di una LMWH (nadroparina) *versus* eparina-protamina. La vita media del filtro in CVVH era di 45.7 vs 16.1 ore in pre- e post-diluizione ($p = 0.005$), e di 39.5 vs 12.3 ore con la nadroparina e l'eparina-protamina ($p = 0.045$), rispettivamente. La prediluizione si confermava in CVVH un importante fattore di sopravvivenza del filtro, così come la nadroparina sistemica era superiore all'anticoagulazione regionale con eparina-protamina (22).

Anticoagulazione regionale con citrato

Il citrato è stato usato in emodialisi per la prima volta nel 1960 da Morita et al. (23). Trent'anni più tardi la tecnica dell'anticoagulazione regionale con citrato rivista da Mehta et al. è stata applicata con successo nei pazienti critici trattati con RRT (24).

L'anticoagulazione consiste nell'infondere all'inizio del circuito extracorporeo del citrato, che chela il calcio ionizzato (iCa^{++}) e diminuisce di fatto la sua concentrazione nel circuito da 1-1.2 mmol/L a 0.3-0.5 mmol/L. Dato che gli enzimi della cascata coagulativa sono Ca^{++} dipendenti il sangue diventa poco coagulabile. Occorre osservare che le

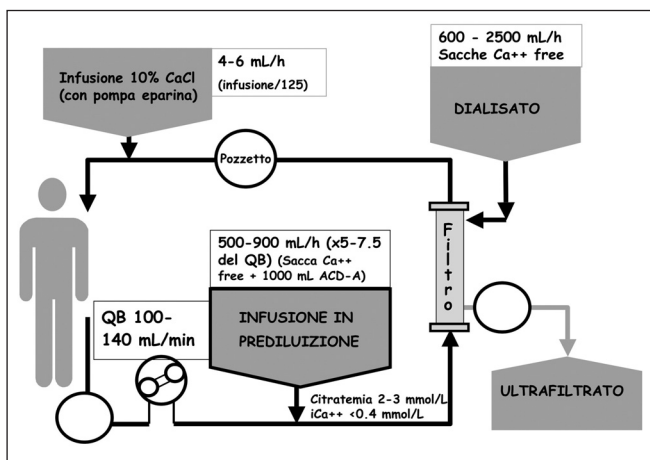


Fig. 2 - Schema di anticoagulazione regionale con citrato (CVVHDF in pre-diluzione) attualmente impiegato presso l'Ospedale CTO, Torino. Protocollo operativo dei flussi sanguigni, infusione, dialisato e ricalcificazione. Monitor Multifiltrate (Fresenius), sacche Ca⁺⁺-free ed emofiltro in polisulfone di ampia superficie (1.4 - 1.8 mq) (modificato da 29).

membrane da emofiltrazione sono liberamente permeabili al citrato (peso molecolare 192 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 con il sangue della linea venosa di rientro (25). Nella dialisi con citrato, l'infusione (ed eventualmente il dialisato) sono privi di Ca⁺⁺, e quindi l'infusione di Ca⁺⁺ che avviene alla fine del circuito extracorporeo (o direttamente nel paziente) ha unicamente lo scopo di rimpiazzare la quota di Ca⁺⁺ persa come ultrafiltrato o dialisato (Fig. 2).

La quota di citrato che ritorna al paziente con il circuito venoso entra nel ciclo di Krebs ed è rapidamente metabolizzato in bicarbonato a livello epatico, muscolare e renale. Con la metabolizzazione del citrato il Ca⁺⁺ (che era prima complessato come Ca⁺⁺-citrato) ritorna libero, rientra nel pool del iCa⁺⁺ ed il paziente viene preservato dalla anticoagulazione sistemica.

In corso di anticoagulazione regionale con citrato sono state descritte varie alterazioni metaboliche, quali alcalosi metabolica, ipernatriemia, ipocalcemia ed acidosi metabolica. L'alcalosi metabolica è dovuta ad un eccessivo metabolismo del citrato in bicarbonato, e di solito può essere prevenuta dializzando con una concentrazione ridotta di bicarbonato nel liquido di infusione e/o dialisato. L'ipernatriemia può derivare dall'uso di elevate quantità di trisodio citrato, e l'ipocalcemia dalla perdita eccessiva di iCa⁺⁺ con il dialisato. I pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta capacità metabolica per il citrato, il quale accumulandosi può causare acidosi metabolica. L'acidosi metabolica dovuta ad elevati livelli di citratemia è caratterizzata da un elevato "anion gap", e da una diminuzione del rapporto iCa⁺⁺/Ca⁺⁺ totale (26, 27). Questi effetti collaterali sono stati descritti soprattutto in pazienti con alterazioni epatiche,

in presenza di infusioni elevate di citrato (> 25 mmol/ora) e quando l'esperienza con questa metodica era ancora ridotta. Nei pazienti con una funzione epatica conservata di solito il citrato non si accumula ed i livelli di citratemia del paziente si mantengono fisiologicamente < 0.5 mmol/L. In corso di anticoagulazione con citrato è necessario il monitoraggio metabolico del paziente ogni 6-12 ore (acido-base, iCa⁺⁺, Ca⁺⁺ totale), e sulla base dei parametri ematochimici rilevati si deve ottimizzare la dialisi variando la composizione dei liquidi di infusione.

Negli ultimi anni l'anticoagulazione regionale con citrato si è sempre più diffusa nelle ICU, in particolare nel Nord America e nel Nord Europa. Per esempio, sin dall'agosto 1999 in tutta l'area di Calgary (Canada) è stato applicato un protocollo di anticoagulazione in CRRT con le opzioni eparina/citrato, ed i risultati recentemente pubblicati sono significativamente superiori con il citrato rispetto all'eparina (28). Diverse ragioni possono spiegare la diffusione dell'anticoagulante citrato, quali il basso costo, una tecnologia semplice e la sua maneggevolezza e reversibilità; tuttavia, il principale vantaggio rimane la capacità del citrato di fornire una dialisi senza la necessità di anticoagulare il paziente (anticoagulazione regionale ristretta al circuito extracorporeo) (29).

L'anticoagulazione regionale con citrato è stata applicata a molti tipi di RRT, compresi la SLED, la CVVHD, la CVVH e la CVVHDF (29). Il citrato può essere usato in diverse formulazioni, come trisodio citrato, ACD-soluzione A o come infusione in un liquido in prediluzione contenente citrato. Nella maggior parte degli studi di confronto con l'eparina, il citrato ha dimostrato una significativa superiorità in termini di aumento della vita dei filtri e di minore incidenza di complicanze emorragiche (25, 30, 31). Il citrato è stato anche usato con successo con la tecnologia dei sorbenti, in particolare nei pazienti settici con IRA ed alto rischio emorragico o sanguinamento in atto (25). Anche in questi pazienti si è confermata la superiorità del citrato rispetto all'eparina: a fronte di un numero di cartucce usate e di flusso plasma sovrapponibili nei due gruppi eparina e citrato, la perdita di cartucce dovuta a coagulazione del circuito plasma era significativamente inferiore nel gruppo citrato. Inoltre, si è osservata con il protocollo utilizzato una notevole stabilità durante tutta la durata del trattamento dei parametri metabolici (pH e bicarbonati), del iCa⁺⁺ sistemico e del iCa⁺⁺-circuito. Il citrato oltre ad essere un anticoagulante del circuito plasma efficiente e sicuro, è liberamente permeabile alle membrane da emofiltrazione e non è legato dalle resine. Infatti, si è osservata una perfetta sovrapponibilità nei dosaggi di citrato nel circuito e nell'effluente, e nei dosaggi plasmatici di citrato pre- e postcartuccia (25).

Altri recenti dati hanno confermato i positivi risultati del citrato rispetto all'eparina (28, 30-32). Monchi et al. hanno paragonato in uno studio prospettico randomizzato di pazienti in CVVH l'efficacia e la sicurezza della UFH (23 circuiti, bolus dose + mantenimento, con target PTT di 60-80 sec) verso il citrato (26 circuiti, infusione di trisodio

citrato all'inizio del circuito, con *target* il iCa^{++} extracorporeo < 0.3 mmol/L) (30). Dall'analisi dei dati emergeva che la vita media dei filtri era di 40 ore con UFH e di 70 ore con il citrato ($p < 0.007$), con una necessità trasfusionale di 1 sacca/giorno di CVVH nel gruppo eparina e di 0.2 sacca/giorno di CVVH nel gruppo citrato ($p < 0.0008$). In un altro studio prospettico randomizzato (31) coinvolgente 30 pazienti non a rischio emorragico, la vita media del filtro era di 124.5 ore nel gruppo citrato e di 38.3 ore nel gruppo eparina ($P < 0.001$). Riguardo alle complicanze emorragiche, si sono verificati 7 episodi nel gruppo eparina e nessun episodio nel gruppo citrato. Anche dopo un aggiustamento del confronto per i fattori confondenti (livello di ATIII e *score* di malattia), il rischio di emorragia rimaneva significativamente minore nel gruppo citrato (0.14 vs 0.96). In un terzo largo *trial* multicentrico che ha analizzato 138 pazienti per corrispondenti 442 sedute di CRRT divise in 3 gruppi (citrato, UFH o no anticoagulazione), la vita media dei filtri tra i gruppi citrato e UFH era sovrapponibile (UFH 42.1 +/-27.1 ore vs citrato 44.7 +/-35.9 ore) e non vi erano differenze significative nella frequenza di coagulazione del circuito (32); viceversa, i due gruppi presentavano una differenza nelle complicanze emorragiche con un significativo aumento di incidenza nel gruppo UFH. Le sedute nel gruppo no anticoagulazione risultavano essere in termini di durata le più brevi in assoluto (durata media dei filtri: 27.2 +/-21.5 ore, $P < 0.001$), e significativamente diverse dai gruppi UFH e citrato. Infine, nel recente studio effettuato nelle ICU dell'area di Calgary (Canada), su 87 pazienti con IRA e sottoposti a CRRT, 54 sono stati trattati con citrato (212 filtri), 29 con eparina (97 filtri), e 4 con solo lavaggi di fisiologica. La vita media dei filtri era significativamente più alta con il citrato che con l'eparina (40 ore verso 20), con una buona tolleranza dialitica nei 2 gruppi. Nella dialisi con citrato non si sono osservate complicanze metaboliche (ipernatremia, alcalosi o acidosi metabolica, ipocalcemia) e non si sono verificate interruzioni dei trattamenti per complicanze emorragiche (28).

Conclusioni

L'anticoagulazione nelle RRT deve essere adattata per quanto possibile alle specifiche esigenze cliniche del paziente. Se il paziente non è a rischio di sanguinamento, l'eparina *standard* rimane l'anticoagulante di scelta per facilità d'uso, esperienza acquisita e sicurezza. In presenza di aumentato rischio di sanguinamento, l'anticoagulazione regionale con citrato è attualmente una valida alternativa all'eparina. Dato che i circuiti extracorporei anticoagulati con citrato hanno una durata media superiore è possibile ipotizzare che il citrato, in molte situazioni nelle quali vi sia facilità d'uso per disponibilità e esperienza acquisita, tenderà ad essere preferito all'eparina.

Test di verifica

7) La protamina lega l'eparina su base equimolare:

- Vero
- Vero, ma solo per l'eparina a basso peso molecolare
- Vero, ma solo per l'eparina sintetica
- Falso
- Nessuna delle precedenti.

8) Rispetto all'eparina l'anticoagulazione regionale con citrato:

- Aumenta la vita media dei filtri
- Diminuisce gli episodi emorragici
- Aumenta la vita media dei filtri e diminuisce gli episodi emorragici
- Aumenta la vita media dei filtri, diminuisce gli episodi emorragici e le intolleranze agli antibiotici
- Nessuna delle precedenti.

9) Nel paziente trattato con tecnologia dei sorbenti l'anticoagulazione regionale con citrato:

- È una valida alternativa all'eparina
- Si può fare, a patto di fare delle dialisi di durata inferiore alle 4 ore
- È controindicata per la presenza delle resine, che legano il citrato
- Il problema non si pone, perché non è necessaria un'anticoagulazione nella dialisi con sorbenti
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

L'anticoagulazione del circuito extracorporeo con eparina è ancor oggi in Terapia Intensiva la pratica più diffusa nelle terapie sostitutive continue renali. In pazienti per definizione "critici", molto spesso postchirurgici, settici e con estese superfici cutanee esposte, l'uso dell'eparina è in molti casi una procedura invasiva non priva di complicanze importanti quali il sanguinamento. Nel corso degli anni sono stati proposti ed applicati con alterne fortune diversi metodi alternativi di anticoagulazione, sia di tipo sistemico (eparinoidi, inibitori della trombina, nafamostat, prostaclicina) che regionale (lavaggi del circuito con fisiologica, uso della protamina accoppiata all'eparina, citrato). Tra tutte queste metodiche alternative il citrato sta emergendo come il metodo più promettente per efficacia, sicurezza e fattibilità. Il suo uso è sempre più diffuso, in particolare nel Nord America e nei paesi del Nord Europa. Diverse sono le ragioni del suo successo, quali il basso costo, una tecnologia semplice, una notevole maneggevolezza e l'immediata reversibilità dell'azione anticoagulante. Tuttavia il principa-

le vantaggio del citrato rimane la capacità di fornire una anticoagulazione regionale, ristretta al circuito extracorporeo senza il coinvolgimento del paziente virtualmente esterno all'anticoagulazione. L'anticoagulazione regionale è importante nelle terapie sostitutive renali continue, qualora si consideri che l'incidenza di sanguinamento è più elevata nei trattamenti continui rispetto agli intermittenti, e che l'anticoagulazione è spesso di per sé il principale fattore limitante la fattibilità del trattamento "continuo".

Indirizzo degli Autori

Dr. Giorgio Triolo

Dipartimento di Area Medica

S.C.D.O. di Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera CTO/CRF/Maria Adelaide

Via G. Zuretti, 29

10126 Torino

e-mail: dialisi@cto.to.it

Bibliografia

- 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.
- Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S20-7.
- Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 283-303.
- Davenport A, Mehta S. The Acute Dialysis Quality Initiative. VI. Access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 273-81.
- Haas G. Ueber blutwaschung. *Klin Wochenschr* 1928; 7: 1356-62.
- McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-7.
- Gregorini G, Bellandi D, Martini G, Volpi R. La sindrome di trombocitopenia e trombosi indotte dall'eparina (HIT) in emodialisi. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 672-92.
- Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT, Will EJ, Davison AM. Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs* 1993; 17: 717-20.
- Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999; 27: 2224-8.
- de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 2000; 28: 421-5.
- Lindhoff-Last E, Betz C, Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 300-4.
- Boccardo P, Melacini D, Rota S, et al. Individualized anticoagulation with dermatan sulfate for hemodialysis in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2349-54.
- Bermond F, Fenocchio CM, Cantaluppi V, Guarena C, Pacitti A. Anticoagulation with dermatan sulphate for renal replacement therapy in intensive care units. Tenth International Conference on CRRT. March 10-12, 2005, San Diego, CA. Abstract Book.
- Fischer KG, van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int* 1999; (Suppl.) 72: S46-50.
- Tang IY, Cox DS, Patel K, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 231-6.
- Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1601-5.
- Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, et al. Preoperative detection and management of immune heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing heart surgery with iloprost. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 548-54.
- Nakae H, Tajimi K. Correlation between serum nafamostat mesilate and activated coagulation time during continuous hemodiafiltration. *Artif Organs* 2005; 29: 352-4.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole antihaemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002; 28: 586-93.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c94-8.
- 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: 566-71.
- van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005; 23: 175-80.
- Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-43.
- 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.
- 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.
- Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2450-5.
- Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 748-52.
- Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005; 20: 155-61.
- Mariano F, Tetta C, Ronco C, Triolo G. Is there a real alternative anticoagulant to heparin in continuous treatments? *Expert Rev Med Devices* 2006; 3: 5-8.
- 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.
- 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.
- Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multi-center evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20, 1416-21.