

Eparina vs. Citrato nel circuito extracorporeo

Caro Direttore,
ho letto con molto interesse il recente articolo di Mariano e Triolo (1). Le conclusioni, soprattutto, mi inducono a qualche considerazione alla luce della letteratura e dell'esperienza personale.

Le affermazioni che i circuiti extracorporei anticoagulati con citrato hanno una durata media superiore (all'eparina) e siano facili all'uso meritano qualche considerazione.

Il lavoro di Bagshaw (2) è stato contestato (3) metodologicamente e l'Autore non ha potuto fare altro che ammettere (4) la bontà degli appunti mossi: nella casistica degli Autori (2) non c'era differenza statistica-

mente significativa fra eparina e citrato.

Una recente review (5) tratta dall'esperienza delle ICU Australiane non autorizza a trarre conclusioni.

Nella nostra esperienza di trattamento nelle ICU's nel 2006 di 1343 *Kits* per 156 pazienti con una media di 20 ore per *kit*, non abbiamo mai usato citrato di sodio, perché storicamente il nostro gruppo aveva sempre ritenuto che la metodica fosse macchinosa (necessità di soluzioni senza calcio e di infusione dello stesso) e anche perché, nella pratica clinica non abbiamo mai trovato problemi insormontabili con un giudiziooso uso della eparina non frazionata e di

quelle a basso PM; mentre, d'accordo con Spronk (3), confermiamo che, a nostro giudizio, uno degli elementi cardine per un buon funzionamento del circuito è la presenza di un catetere ben funzionante.

Dr. Ugo Vertolli

Divisione di Nefrologia 2
Azienda Ospedaliera di Padova
35128 Padova
✉ e-mail: filiasi@iol.it

1. Mariano F, Triolo G. L'anticoagulazione del circuito extracorporeo nei pazienti critici in terapia intensiva. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 34-42.
2. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJE, 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.
3. Spronk PE, Steenbergen H, ten Kleij M, Rommes JH. Regional citrate anticoagulation does not prolong filter survival during CVVH. *J Crit Care* 2006; 21: 291-2.
4. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJE, Godinez-Luna T. Re: Letter by Spronk et al. entitled "Regional citrate anticoagulation does not prolong filter survival during CVVH". *J Crit Care* 2006; 21: 290-1.
5. Davie H, Leslie G. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICU's. *Aust Crit Care* 2007; 20: 15-26.

Re: Eparina vs. Citrato nel circuito extracorporeo

Dr. Filippo Mariano e Dr. Giorgio Triolo

Dipartimento di Area Medica, S.C.D.O. di Nefrologia e Dialisi,
Azienda Ospedaliera CTO/CRF/Maria Adelaide, 10100 Torino
✉ e-mail: dialisi@cto.to.it

Caro Direttore,

ringraziamo Ugo Vertolli per le sue osservazioni, che ci permettono di riprendere l'argomento dell'anticoagulazione regionale con citrato (1) e di fare alcune considerazioni tratte dalla nostra esperienza personale.

La review aveva lo scopo di fare una panoramica delle tecniche di anticoagulazione oggi disponibili per la CRRT e si è incentrata su quelle metodiche che oggi hanno maggiore utilizzo, cioè l'eparina (storicamente l'anticoagulante più diffuso e considerato lo *standard* di riferimento) e il citrato, una metodica di tipo regionale, promettente e per questo in forte sviluppo.

Nel nostro Centro nel 2001 abbiamo impiegato per la prima volta un protocollo di anticoagulazione regionale con citrato in pazienti grandi ustionati e in politraumatizzati sottoposti a CPFA-CVVHF (2). In questi pazienti, che presentavano un quadro di IRA, shock settico e di alto rischio emorragico o sanguinamento in atto, la necessità di avere un'alternativa all'eparina era forte, in quanto la CPFA-CVVHF richiede di per sé un consumo di eparina elevato (circa 800-1000 U/ora). Vista l'efficacia e la sicurezza di tale modalità di anticoagulazione nei pazienti trattati con CPFA-CVVHF, l'uso del citrato è stato successivamente implementato sulla CVVHDF, scelta come metodica proprio per la sua versatilità e la combinazione di un moto diffusivo e convettivo (3). Infatti, con la CVVHDF si perdono nel dialisato con il moto diffusivo quantità significative di complessi iCa^{++} -citrato. In tal modo si migliora la tolleranza al citrato, diminuendo il carico di citrato che ritorna al paziente e che dovrà essere metabolizzato (3-6). Il protocollo attualmente in uso nella CVVHDF è stato semplificato al massimo, con totale controllo delle infusioni da parte del monitor, senza aggiunto di pompe esterne di infusione. Si tratta quindi di una CVVHDF, con

citrato aggiunto alle sacche di prediluizione (come ACD-soluzione A, facilmente reperibile in commercio) e con infusione di Ca⁺⁺ (come Calcio Cloruro 10%) al termine del circuito ematico tramite la pompa eparina del monitor.

Diversi studi controllati hanno confrontato l'efficacia dell'anticoagulazione con eparina a quella del citrato (4, 7-17). La maggior parte di questi studi, di cui alcuni ampi (15, 17), sono tuttavia di tipo osservazionale e descrivono la fattibilità del metodo proposto. Di solito essi hanno confrontato in modo non randomizzato la durata del filtro e le complicanze emorragiche osservate nei pazienti trattati con il citrato rispetto a dei dati storici, o a dei pazienti di controllo trattati con eparina. Peraltro anche due studi prospettici, controllati e randomizzati hanno confrontato l'impiego di eparina non frazionata e di citrato, ed entrambi hanno dimostrato un aumento significativo della durata dei filtri, ed una diminuzione significativa degli episodi emorragici e della necessità trasfusionale (4, 14).

Molti sono i fattori che, oltre all'anticoagulante impiegato, concorrono alla sopravvivenza del filtro, quali lo stato procoagulativo del paziente, la tecnica del circuito extracorporeo, le caratteristiche del trattamento e l'accesso vascolare (lunghezza, geometria e diametro del catetere, malposizionamento, stato di riempimento del paziente, allarmi di aspirazione) (18). Il malfunzionamento dell'accesso vascolare con continui "stop and go" del flusso ematico comporta seri rischi di perdita del circuito (16), e nella nostra esperienza tale rischio è più elevato in un'anticoagulazione regionale con il citrato (la branca arteriosa del catetere non è scagolata) che in un paziente trattato con anticoagulazione sistemica con eparina.

Il protocollo di anticoagulazione con citrato attualmente in uso nel nostro Centro è tecnicamente semplice, è stato ben accettato dalle *equipe* infermieristiche, ed è il risultato di un continuo lavoro di ottimizzazione (19). Da un punto di vista tecnico, il tempo di montaggio del monitor è solo leggermente superiore a quello impiegato con eparina standard e la gestione ed il controllo della seduta dialitica non si discostano in nulla da quanto previsto nella CRRT con eparina standard. In aggiunta, l'IP del Centro Dialisi controlla ogni 12 ore il valore di iCa⁺⁺ (valore letto sull'EGA eseguito di routine dai Colleghi della Rianimazione) e seguendo le indicazioni del protocollo modifica se necessario la velocità di infusione del Calcio Cloruro attraverso la pompa eparina del monitor (19).

L'anticoagulazione regionale con citrato è una metodica fattibile, la cui padronanza e sicurezza possono essere raggiunte in breve tempo sia da parte del personale medico che infermieristico. 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.

1. Mariano F, Triolo G. L'anticoagulazione del circuito extracorporeo nei pazienti critici in terapia intensiva. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 34-42.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Gupta M, Wadhwa N, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 67-73.
6. Cointault O, Kamar N, Bories P, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 171-8.
7. Mehta RL, McDonald BR, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 210-4.
8. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993; 43: 237-44.
9. Hofmann RM, Maloney C, Ward DM, Becker BN. A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). *Ren Fail* 2002; 24: 325-35.
10. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1419-25.
11. Tobe SW, Aujla P, Walele AA, et al. A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 2003; 18: 121-9.
12. Mitchell A, Daul AE, Beiderlinden M, et al. A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clin Nephrol* 2003; 59: 106-14.
13. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 2004; 61: 134-43.
14. 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.
15. 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.
16. Spronk PE, Steenbergen H, ten Kleij M, Rommes JH. Regional citrate anticoagulation does not prolong filter survival during CVVH. *J Crit Care* 2006; 21: 293-4.
17. 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.
18. Davenport A, Metha S. The Caute Dialysis Quality Initiative. VI. Access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 273-81.
19. 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: 62.