

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

Anticoagulazione regionale con citrato
nella terapia sostitutiva renale continua:
il protocollo Padova.

Relatore:

Prof. Federico Nalesso

Laureando:

Alvise Lugato

1151825

ABSTRACT

Il danno renale acuto (Acute Kidney Injury – AKI) è un problema clinicamente ed epidemiologicamente rilevante che interessa il 10-15% dei pazienti ospedalizzati, arrivando al 50% di quelli ricoverati nei reparti di terapia intensiva, cardiocirurgia, oncologia e nei centri trapianti.

Alla base dell'AKI ci sono diversi meccanismi fisiopatologici che impongono la necessità di adottare una terapia personalizzata e mirata alla singola sindrome che si sviluppa in ciascun paziente.

Nei casi più gravi di danno renale acuto si rende indispensabile l'uso delle terapie sostitutive renali, sia intermittenti (Intermittent Kidney Replacement Therapy – IKRT), sia continue (Continuous Kidney Replacement Therapy - CKRT).

Questo lavoro si concentra sui 104 primi trattamenti di CKRT erogati nelle unità di terapia intensiva del Policlinico Universitario di Padova nel periodo che va da dicembre 2020 ad aprile 2022 ed in particolare su quelli in cui è stato utilizzato il citrato di sodio come anticoagulante del circuito dialitico.

I dati sono stati raccolti in maniera retrospettiva utilizzando il database delle prescrizioni dialitiche e le consegne del Team Acuti dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi.

Sono state valutate le cause che hanno giustificato l'uso di una CKRT e le complicanze di questa, in particolare quelle legate all'uso del citrato di sodio.

L'interruzione del trattamento dovuta a complicanze metaboliche si è resa necessaria in 5 pazienti, nessuno dei quali ha sviluppato un accumulo di citrato clinicamente manifesto (aritmie fatali o crisi ipotensive).

Questo è stato possibile grazie ad un'accurata selezione dei pazienti eleggibili al trattamento e al protocollo usato dal Team Acuti di Padova.

La decisione di interrompere i trattamenti col citrato di sodio è stata presa con ampio margine, scegliendo di non modificare parametri depurativi che avrebbero potuto far continuare il trattamento anche nei 5 pazienti in cui è stato interrotto.

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	7
IL DANNO RENALE ACUTO	7
LA DEFINIZIONE DI AKI	11
I BIOMARKERS	15
CENNI DI TRATTAMENTO DELL'AKI	16
IL RECUPERO DALL'AKI	18
FISIOPATOLOGIA DELLE PRINCIPALI CAUSE DI AKI	19
SEPSI E AKI	19
PRINCÌPI DI TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE	30
LE TERAPIE DI SOSTITUZIONE RENALE CONTINUA	33
L'ANTICOAGULAZIONE DEL CIRCUITO EXTRACORPOREO	39
SCOPO DELLO STUDIO	49
MATERIALI E METODI.....	51
RISULTATI.....	57
DISCUSSIONE	65
CONCLUSIONI.....	69
BIBLIOGRAFIA	71

INTRODUZIONE

IL DANNO RENALE ACUTO

Il danno renale acuto (Acute Kidney Injury – AKI) è un problema clinicamente ed epidemiologicamente rilevante interessando il 10-15% dei pazienti ospedalizzati e arrivando al 50% di quelli ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva, cardiocirurgia, oncologia e nei centri trapianti (1).

La sua importanza dal punto di vista prognostico è altrettanto significativa ed è correlata a molteplici fattori dipendenti dal paziente e dal massimo stadio di AKI raggiunto. Pazienti con danno renale acuto, rispetto a quelli che non lo sviluppano, vanno incontro a periodi di ospedalizzazione più lunghi e a mortalità maggiore, che può arrivare ad aumentare di cinque volte nei pazienti con shock settico (1,2). La mortalità è stimata essere del 23% e si avvicina al 50% nei casi in cui venga impiegata una terapia sostitutiva renale (Kidney Replacement Therapy – KRT) (3). Essa è dovuta sia alla sua correlazione con quadri clinici severi e complessi da trattare, sia agli effetti a breve e a lungo termine che questa condizione può causare grazie agli effetti di cross-talking tra rene ed altri organi e sistemi (4).

È proprio grazie allo studio di queste relazioni che ci si sta muovendo sempre di più dalla suddivisione classica dell'AKI in pre-renale, renale e post-renale, ad una visione del danno renale come una sindrome che può assumere caratteristiche fisiopatologiche e terapeutiche peculiari a seconda della patologia che l'ha causata (Fig.1).

Le cause più frequenti di AKI sono:

1. Uso di farmaci nefrotossici
2. Sepsi
3. Shock
4. Scopenso cardiaco acuto o acuto su cronico (sindromi cardiorenali)
5. Interventi cardiocirurgici
6. Microangiopatia trombotica
7. Tossine
8. Ostruzione delle vie urinarie

9. Malattie neoplastiche

10. Pre- eclampsia

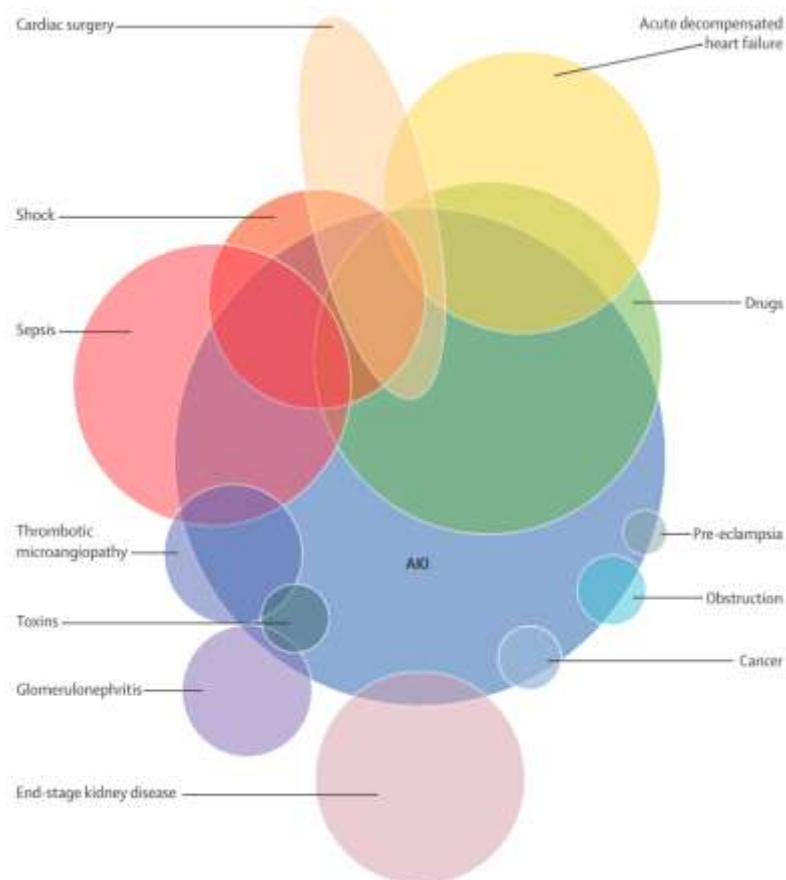


Figura 1: Il danno renale acuto è una sindrome dalle molteplici eziologie, per ciascuna delle quali vengono adottati trattamenti specifici (1).

La presentazione clinica dell'AKI è "silente", non essendo questa causa di sintomi o segni specifici, che, invece, potrebbero essere tardivi rispetto alla sua insorgenza. La diagnosi, perciò, deve partire dal sospetto clinico legato ad una condizione che possa causarla, tenendo presente che a minime variazioni di creatinina sierica (l'esame di laboratorio di prima linea più usato per l'identificazione del danno renale) corrisponde già un danno renale funzionale che coinvolge una perdita di massa nefronica funzionante superiore al 50%, vista l'elevata riserva funzionale dell'organo (1,5). Vi possono anche essere fattori confondenti che alterano le variazioni della creatininemia, determinando una diagnosi tardiva o una non accurata stadiazione dell'AKI. Tra questi si possono considerare la redistribuzione dei fluidi corporei, l'iperidratazione, il riposo a letto costante e il digiuno, fattori

questi che possono introdurre un'ulteriore bias per la diagnosi "classica" di AKI (1).

L'output urinario, classicamente ridotto nel danno renale acuto, può essere parimenti fuorviante, essendo alcune AKI caratterizzate da poliuria, che è comunque presente nella fase di riepitelizzazione tubulare successiva al danno e quindi nelle fasi di recupero renale post-AKI; allo stesso modo il riscontro di oliguria potrebbe essere legato ad un'ipovolemia che non ha causato danno da ipoperfusione al parenchima renale, ma che sta solo determinando una condizione di riassorbimento di fluidi a livello delle porzioni distali del nefrone nel tentativo di ristabilire la volemia efficace.

La presentazione subdola dell'AKI e la latenza nel rialzo dei marcatori classici di malattia rende indispensabile la sensibilità del clinico nei confronti dei fattori predisponenti al suo sviluppo, suddivisibili in fattori di suscettibilità (individuali) e fattori di rischio (situazionali). Due individui esposti allo stesso fattore di rischio avranno diverse probabilità di sviluppare AKI a causa di diversi fattori di suscettibilità ed alla possibile diversa presenza di riserva funzionale renale (Renal Functional Reserve - RFR) (6).

Tra i fattori di suscettibilità:

- Età > 65 anni
- Bassa estrazione sociale
- Etnia afroamericana
- BMI > 30 kg/m²
- Diabete
- Ipertensione
- Insufficienza Renale Cronica
- Pregressa AKI
- Cardiopatia
- Malattie epatiche o polmonari
- Neoplasie maligne.

Tra i fattori di rischio:

- Chirurgia maggiore o cardiocirurgia
- Angiografia coronarica

- Politrauma
- Ustioni
- Sepsi
- Ventilazione meccanica
- Tossine o farmaci nefrotossici
- Disidratazione
- Mezzo di contrasto
- Farmaci vasopressori.

Per poter migliorare la prognosi dei pazienti affetti da AKI risulta quindi essenziale poter avere degli strumenti in grado di effettuare una diagnosi precoce e di stadiare l'AKI in modo da poter attuare tutte le misure preventive per lo sviluppo di ulteriore danno e per limitare l'estensione di questo con passaggio a classi di danno superiori.

La valutazione dei fattori di rischio e di quelli di suscettibilità costituiscono le prime due fasi dell'AKI Risk Assessment (ARA), che si basa sui "Fantastici 4": presentazione clinica, anamnesi, esame obiettivo, indagini di laboratorio.

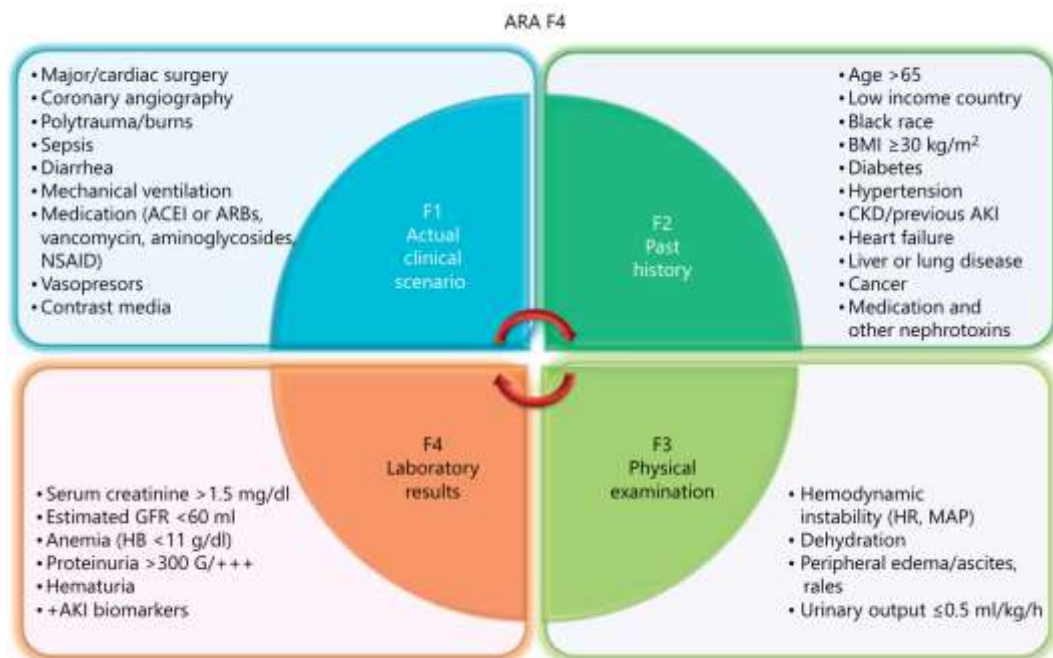


Figura 2: l'ARA F4 propone un algoritmo per identificare il rischio di sviluppare AKI di ogni paziente ricoverato, permettendo un rapido riconoscimento della patologia, la cui prognosi è strettamente tempo-dipendente (7).

Tale strumento operativo per la pratica clinica è stato introdotto per cercare di guidare il clinico nella corretta valutazione dell'AKI considerando tutti i fattori in grado di influenzare la funzione del rene e quindi di partecipare allo sviluppo del danno renale in caso di presenza di uno stress fisiologico.

L'ARA F4 è stato creato come metodo che valuti tutti i pazienti in qualunque contesto clinico e ha lo scopo di dividere i pazienti in alto (2 o più fattori positivi), medio (1 fattore positivo) e basso rischio. I pazienti a rischio moderato devono essere seguiti nelle successive 48 ore ripetendo ogni giorno esame obiettivo (focalizzato su bilancio idrico, segni di scompenso cardiaco e di infezione) ed indagini di laboratorio, quali possono essere i nuovi biomarker di danno renale. Nel caso di positività di questi o di alto rischio andrà chiamato il team nefrologico per acuti, se presente nella realtà dell'ospedale, oppure andrà richiesta una consulenza nefrologica per l'immediata valutazione del paziente (7).

Come detto in precedenza, ciascuna delle cause di AKI ha dei meccanismi fisiopatologici propri (alcuni dei quali ancora in fase di studio o poco conosciuti a livello molecolare e fisiopatologico). In seguito verranno evidenziate epidemiologia, fisiopatologia e accorgimenti terapeutici da adottare in caso di danno renale acuto secondario alle principali patologie ritrovate nella coorte oggetto di questo studio.

LA DEFINIZIONE DI AKI

La definizione di AKI ha subito nel tempo una serie di rivalutazioni indirizzate alla stesura di un'unica definizione universalmente accettata ed in grado di fornire al professionista un valido strumento nella pratica clinica. Nel dettaglio potremmo affermare che non esiste ancora per l'AKI una definizione ideale, ovvero non complessa e con sensibilità e specificità elevate. Tale fattore è ancora più evidente se si analizzano gli episodi di AKI subclinica (8). Nel 2004 l'Acute Dialysis Quality Initiative group pubblicò la classificazione RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease). In tale definizione l'AKI veniva definita come un aumento della creatinina sierica di almeno il 50% del valore basale in meno di 7 giorni, oppure una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (Glomerular

Filtration Rate – GFR) di almeno il 25%, o una diminuzione della diuresi sotto i 0,5 ml/kg/h per almeno 6 ore (6).

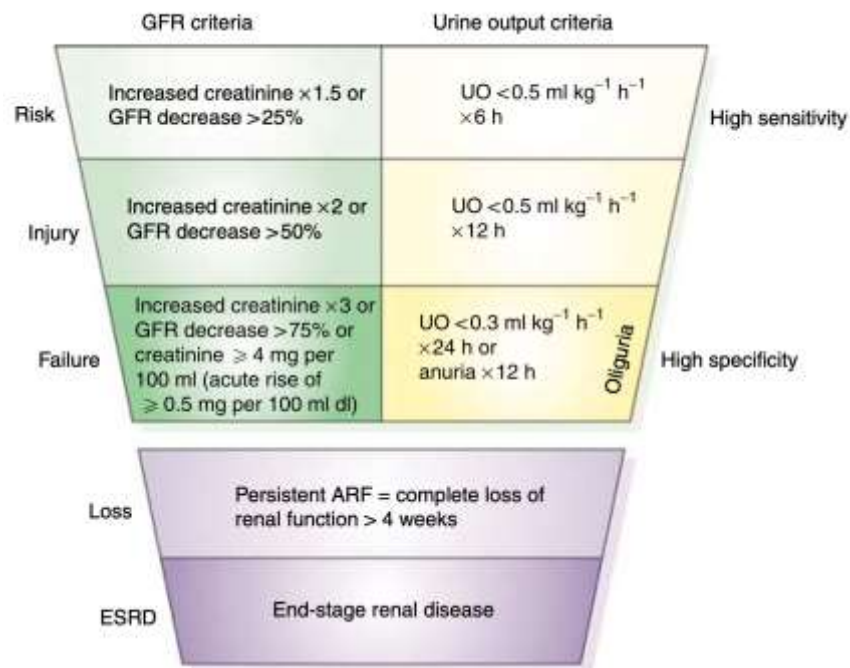


Figura 3: i criteri RIFLE per la diagnosi di danno renale acuto (9).

Negli anni successivi analisi multivariate evidenziarono come un rialzo della creatinina di almeno 0,3 mg/dl (26 $\mu\text{mol/l}$) era indipendentemente associato ad un incremento di quattro volte della mortalità intraospedaliera, proponendo dunque che i pazienti non morissero “con” AKI, ma “di” AKI. Questa osservazione portò, nel 2007, alla pubblicazione della classificazione dell’AKI Network (AKIN). Rispetto alla classificazione RIFLE furono rimossi gli stadi Loss ed End-stage kidney disease in quanto considerati come prodotto della malattia e, quindi, classi di outcome. Nelle classificazioni successive venne abbandonato il criterio basato sulla GFR, difficile da calcolare in tutti i pazienti e soggetto a variazioni matematiche dovute al diverso utilizzo delle formule proposte. Fu introdotto il criterio del rialzo della creatinina sierica $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ in 48h come indicatore di danno renale stadio 1 proprio per sottolineare tutti gli elementi fondamentali descritti in precedenza, ossia il peggioramento dell’outcome del paziente in dipendenza della presenza dell’AKI e la riduzione di almeno il 50% della

funzione renale per determinare una variazione della creatininemia clinicamente evidente.

I criteri AKIN stabilivano anche alcune indicazioni sull'adeguata reinfusione di fluidi affinché fosse esclusa l'ostruzione delle vie urinarie prima della diagnosi, aspetti che furono rimossi nelle successive linee guida KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). In queste ultime fu introdotto il concetto di malattia renale acuta (Acute Kidney Disease - AKD) nel caso in cui il danno renale durasse più di 7 giorni (a differenza dell'AKI che presenta una finestra temporale massima di 7 giorni), ma meno di 90 giorni (a differenza della Chronic Kidney Disease – CKD, che si definisce come un'alterazione del filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min per un periodo maggiore di 90 giorni) in assenza di danni strutturali del rene (6).

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline or ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 h
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 h
3	3 times baseline or ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) increase or initiation of RRT or in patients <18 years a decrease in eGFR <35 ml/min/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 h or anuria ≥12 h

Figura 4: criteri KDIGO per la diagnosi di AKI (10).

Le linee guida KDIGO introducono come criterio per il terzo stadio anche la necessità di cominciare la KRT. Il suo inizio non coincide necessariamente con la presenza di una indicazione strettamente renale alla depurazione extracorporea, ma potrebbero essere presenti condizioni che possono essere trattate dalla KRT determinando un miglioramento dell'outcome del paziente o il trattamento della condizione patologica sottostante l'AKI ed il deterioramento multiorgano. Esempi tipici sono il sovraccarico idrico non responsivo al trattamento diuretico massimale, la presenza di un

avvelenamento o la presenza in circolo di sostanze endogene in grado di determinare un danno diretto del rene con la sua progressiva disfunzione (come la mioglobina nella sindrome da schiacciamento o l'acido urico nella sindrome da lisi tumorale).

Per stabilire un rialzo relativo della creatinina, bisogna possedere un valore basale della stessa, che non sempre è disponibile. Le linee guida permettono di prendere come riferimento una creatinina dosata entro un anno in pazienti stabili e senza CKD. Un altro approccio è quello di prendere come riferimento valori misurati non più di una settimana prima, col rischio che questi riflettano una situazione prodromica di malattia (11). Già da questi elementi si comprende come sia difficile, in pazienti non in follow-up biochimico, poter rintracciare nel tempo l'andamento della funzione renale. In sintesi, finale, tutti questi criteri diagnostici insiti nelle linee guida prendono in considerazione due variabili, la creatinina sierica e la diuresi, che non variano in concomitanza del danno renale, ma si modificano con una certa inerzia. La creatinina in genere varia giorni dopo il calo della GFR, mentre in presenza di riduzioni del GFR da modeste a lievi le variazioni della diuresi potrebbero non essere così evidenti. In aggiunta, e forse più importante, bisogna considerare il fatto che la riserva funzionale del rene, maggiore del 50% della sua funzionalità, permette una grossa perdita parenchimale in assenza di un concomitante rialzo della creatinina sierica determinando nei pazienti a normofunzione renale la comparsa di una forma subclinica di AKI, che solo successivamente alla perdita del 50% della funzione diventa clinicamente evidente (7,8). Da tale considerazione si comprende come sia difficile e complesso diagnosticare e stadiare l'AKI e di come questa diventi una problematica clinica rilevante nei setting assistenziali critici dove diventa di vitale importanza intercettarla per migliorare al massimo la prognosi dei pazienti più critici.

I BIOMARKERS

Un biomarker viene definito come un parametro di cambiamento strutturale, biochimico o genetico che indica la presenza, il peggioramento o la severità di una patologia. Diversi biomarker possono essere utilizzati nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dell'AKI, permettendo di mettere in pratica adeguati provvedimenti clinici. Nonostante la loro utilità essi vanno sempre integrati al giudizio clinico, dal quale non possono prescindere (12).

KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) è una proteina transmembrana che viene presentata dalle cellule tubulari danneggiate. Viene dosata nelle urine e oltre all'indicazione del danno parenchimale potrebbe essere utile anche alla stratificazione prognostica (13).

L'interleuchina 18 (IL-18) è un marcatore di necrosi tubulare acuta su base ischemica. La sua specificità è ridotta a causa della sua produzione in corso di patologie renali diverse dall'AKI (ad esempio infezioni delle vie urinarie) e in corso di patologie extrarenali (ischemia miocardica, patologie polmonari). I valori di IL-18, più che predire l'insorgenza di AKI, correlano con la mortalità legata ad essa e con la necessità di utilizzare una terapia sostitutiva renale (12).

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline, lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili) è un biomarker dosabile nel plasma e nelle urine, dotato di specificità e sensibilità elevatissime. Esso è coinvolto nel processo di rigenerazione delle cellule tubulari, ma viene prodotto anche in altri tessuti, oltre a quello renale e a quello midollare (è coinvolto ad esempio nella risposta infiammatoria di fegato e polmone) (14).

TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 – Inibitore tissutale delle metalloproteinasi 2) e IGFBP7 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 – Proteina legante il fattore simil-insulinico numero 7) sono due fattori coinvolti nell'arresto del ciclo cellulare nella fase G1, in particolare il primo stimola la produzione di p27, il secondo di p21 e p53, che inibiscono le chinasi ciclino-dipendenti fondamentali alla progressione del ciclo cellulare.

L'arresto del ciclo cellulare è fondamentale al fine di proteggere la cellula da un eventuale danno al proprio DNA, ma il persistere di questo stato per un periodo prolungato espone al rischio di fibrosi del tessuto. Il segnale sviluppato da questi due fattori sembra potersi espandere anche in maniera paracrina (15,16).

La presenza di questi fattori in misura superiore alla norma nelle urine o nel plasma esprime solo la maggiore probabilità di un'AKI sottostante, la possibilità di utilizzare queste molecole per ottenerne un vantaggio clinico è quindi limitata.

CENNI DI TRATTAMENTO DELL'AKI

I segni e sintomi di AKI (come la dispnea secondaria al sovraccarico di fluidi, i segni di iperkaliemia visibili all'ECG, la confusione causata dai metaboliti non escreti) non sono specifici e si manifestano dopo un certo periodo di tempo dall'instaurarsi del danno, rendendo la prevenzione un cardine del trattamento di questa patologia. Nel 25% dei casi di AKI, inoltre, è coinvolto almeno un farmaco che può essere considerato nefrotossico. I farmaci che possono causare un danno diretto al rene, come il cisplatino, gli aminoglicosidi, la vancomicina e l'amfotericina B, dovrebbero essere somministrati solo se strettamente necessario, per il minor tempo possibile e possibilmente tenendone monitorate le dosi plasmatiche nel tempo; nel caso di comparsa di AKI la loro prosecuzione dovrebbe essere sempre guidata dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Il mantenimento di una pressione di perfusione ottimale è di vitale importanza e può essere raggiunto tramite la sospensione dei farmaci antipertensivi, un ottimale controllo della volemia ed infine con l'infusione di amine vasoattive, la più usata delle quali è la noradrenalina.

Nei pazienti ad alto rischio di AKI l'iperglicemia potrebbe causare un aumento del lavoro del tubulo e stress ossidativo; le linee guida raccomandano un target di 110-150 mg/dl per questo parametro (3).

In questi pazienti bisogna anche fare attenzione all'uso del mezzo di contrasto, sul quale non bisogna però esitare in caso si sospetti una patologia evolutiva nel breve termine che possa mettere il paziente in

pericolo di vita, la cui tempestiva diagnosi e risoluzione potrebbe essere fondamentale per la prognosi.

Qualora il danno renale si fosse già instaurato sarà indispensabile cominciare un iter diagnostico che faccia giungere il clinico alla diagnosi eziologica, dopo la quale sarà in grado di attuare misure terapeutiche specifiche per la tipologia di AKI identificata.

A partire dallo stadio 2 sarà necessario dosare adeguatamente i farmaci in relazione all'ipotetico GFR del paziente e considerare l'uso della KRT e l'ammissione in un'unità di Terapia Intensiva nel caso in cui il paziente si presenti critico con possibile evolutività in negativo a breve termine delle condizioni cliniche generali.

Dallo stadio 3, se possibile, è da evitare la cateterizzazione della vena succlavia, che potrebbe causare una stenosi della stessa e minare ogni successivo tentativo di inserire un catetere venoso centrale o determinare una stenosi del vaso con perdita di tale asse per l'eventuale confezionamento di un accesso vascolare per KRT cronica nei pazienti evoluti in CKD dopo l'episodio di AKI (3).

High risk of AKI	AKI stage 1	AKI stage 2	AKI stage 3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional haemodynamic monitoring			
Monitor serum creatine and urine output			
Avoid hyperglycaemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
Non-invasive diagnostic workup			
Consider invasive diagnostic workup			
Check for changes in drug dosing			
Consider kidney replacement therapy			
Consider ICU admission			
Avoid subclavian catheters if possible			

Figura 5: principi generali del trattamento dell'AKI in base allo stadio, da linee guida KDIGO (10).

IL RECUPERO DALL'AKI

L'AKI è per definizione una condizione acuta, ma un suo episodio può gravare sulla funzionalità renale per tutta la vita di chi ne ha sofferto. Questo è da ascrivere al fatto che diverse cause di danno renale acuto possono indurre una necrosi di cellule tubulari o la loro perdita a seguito di altri meccanismi, come l'apoptosi dovuta ad AKI secondaria a sepsi (17,18).

Il numero di nefroni di ogni individuo è determinato alla nascita e comincia a calare con l'età a partire dai 25 anni; a causa di tale fenomeno di senescenza individui più anziani avranno una riserva funzionale diminuita o addirittura una funzionalità renale intaccata in assenza di insulti esterni, rendendo ogni episodio di AKI più pericoloso in seguito ad un danno di pari entità (3). In presenza di una riserva funzionale renale decurtata o assente ogni episodio di AKI indurrà perdita di massa nefronica con comparsa e progressivo aggravamento della CKD.

La capacità di rimpiazzare le cellule tubulari perse dopo un episodio di danno renale è ristretta alle cellule progenitrici del rene e il loro danneggiamento può significare un recupero non completo della fisiologia renale. In aggiunta, anche in caso di recupero totale della funzionalità dell'organo, questa potrebbe essere causata non dalla riparazione delle parti del nefrone danneggiate, ma dalla poliploidizzazione di cellule di altri nefroni (ipertrofia compensatoria del rene), rendendo latente un danno renale che potrebbe successivamente manifestarsi a causa di insulti "minori".

Il danno renale acuto non è dunque un episodio che si limita alla settimana nella quale rientra la sua definizione, ma potrebbe seguire l'individuo per tutta la vita, influenzandone la funzione renale per sempre. Il riscontro di albuminuria in seguito ad AKI è indicatore di possibile evoluzione in insufficienza renale cronica (Chronic Kidney Disease – CKD), anche in presenza di una GFR intatta. Le persone affette da AKI hanno un rischio aumentato del 15% per lo sviluppo di ictus, del 22% per quello dell'ipertensione arteriosa, del 40% per quella riguarda l'infarto miocardico e del 58% per quello di sviluppo di scompenso cardiaco (3).

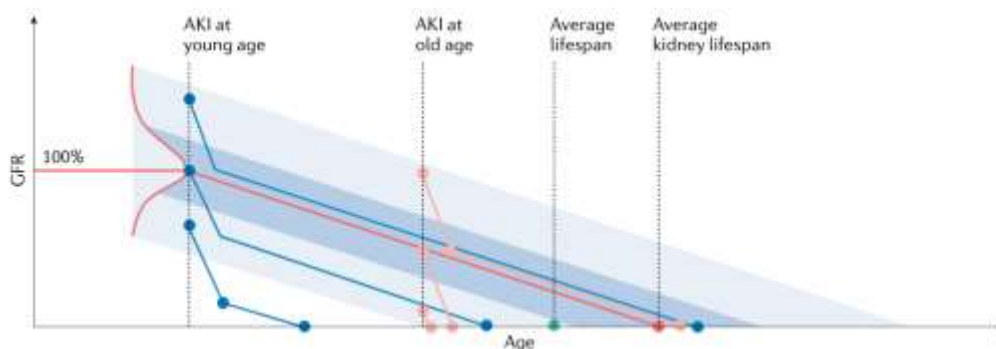


Figura 6: la funzionalità renale è soggetta a variazioni interindividuali e subisce un graduale declino fin dalla giovane età. Episodi di danno renale che si manifestano in età differenti hanno diverse conseguenze nella funzionalità globale dell'organo (3).

FISIOPATOLOGIA DELLE PRINCIPALI CAUSE DI AKI

SEPSI E AKI

La sepsi rappresenta la causa della maggior parte delle AKI nell'ambito dei setting assistenziali critici. L'incidenza di entrambe le patologie è in aumento. Diversi studi hanno indagato la prevalenza di AKI in corso di sepsi, ottenendo valori del 22-50% (17). La mortalità di questa condizione raggiunge valori prossimi al 20% (18).

L'AKI associata a sepsi tende ad essere più grave di quella associata ad altre comorbidità (17).

Il danno renale associato a sepsi è un meccanismo molto più complesso di quanto si potrebbe pensare e la vasodilatazione renale, solidale a quella sistemica, sembrerebbe avere un ruolo determinante nella sua genesi nelle primissime fasi. Nell'AKI settica, infatti, si assiste ad una dissociazione tra il flusso ematico renale (Renal Blood Flow – RBF) e la GFR). Questo potrebbe essere spiegato da una vasodilatazione dell'arteriola efferente e dalla creazione di shunt intrarenali, che sono stati osservati in modelli ovin di AKI settica. La diminuzione della GFR e la creazione di shunt potrebbe essere protettiva nei confronti del rene, permettendo un risparmio del volume ematico efficace, un minor carico di lavoro per i tubuli renali e un

minor afflusso di PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) e ROS all'organo (18).

Oltre agli shunt renali è stata rilevata una proliferazione mesangiale, che sarebbe fondamentale nel controllare la GFR.

Non è stata osservata necrosi tubulare acuta nelle prime fasi di sviluppo della patologia, come ci si potrebbe aspettare come conseguenza dell'interazione tra sostanze tossiche presenti nel sangue in corso di sepsi e cellule tubulari. Non sono stati osservati microtrombi, mentre è stato riscontrato un basso livello di infiammazione (19). L'assenza di necrosi tubulare acuta nei modelli ovini è stata supportata da studi autoptici effettuati sull'uomo, in cui solo il 22% dei pazienti la presentava.

La morte di cellule del tubulo in corso di sepsi è maggiormente legata al meccanismo apoptotico, proprio del danno renale acuto secondario a sepsi. Questo è stato osservato in studi post-mortem, mentre modelli murini hanno mostrato una riduzione del danno renale dopo inibizione della caspasi-3, coinvolta nel meccanismo di apoptosi.

Un altro meccanismo di danno in comune con pazienti che soffrono di AKI da altre cause è quello dello stress ossidativo (18).

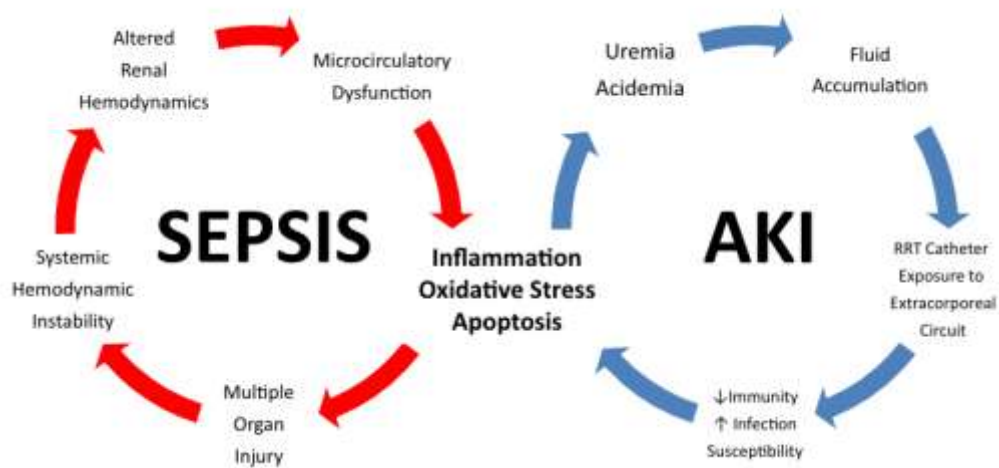


Figura 7: la sepsi, l'AKI e il suo trattamento hanno alcuni meccanismi fisiopatologici in comune (18).

Per quanto riguarda la gestione dell'AKI settica il trattamento antibiotico precoce è fondamentale, col rischio di AKI che aumenta del 40% per ogni ora di attesa. L'espansione volemica aggressiva usata classicamente nel

trattamento della sepsi peggiora la funzionalità di un rene con flusso iperdinamico e con shunt endogeni, causando ischemia dell'organo. Nello studio CLASSIC il peggioramento dell'AKI era più probabile nei pazienti che ricevevano un'espansione volemica più aggressiva (37% vs 54%) (17).

L'uso di furosemide diminuirebbe teoricamente il carico di lavoro dei tubuli gravati dall'ischemia, ma i suoi vantaggi sembrano essere collegati più ad una correzione di un eventuale sovraccarico di fluidi, piuttosto che a questo effetto teorico.

Essendo l'AKI settica una condizione di ipercatabolismo, dovrebbe venire somministrata un vigoroso supporto nutrizionale (20).

L'espansione volemica dovrebbe essere fatta con cristalloidi, essendo i colloid artificiali nefrotossici, ed in particolare alla soluzione fisiologica sarebbero da preferire le soluzioni bilanciate (21).

Allo scopo di mantenere una pressione arteriosa adeguata alla perfusione splancnica, i due vasopressori più efficaci sono la noradrenalina e la vasopressina (20).

In pazienti precedentemente ipertesi la funzionalità renale gioverebbe di una pressione arteriosa media superiore agli 80 mmHg per garantire un'adeguata perfusione su un letto vascolare cronicamente danneggiato dall'ipertensione (17).

In caso di necessità di sostituzione della funzione renale la modalità di KRT più usata nel trattamento di AKI settica è quella continua per garantire un miglior supporto nei pazienti più critici, ma non sono stati dimostrati benefici sicuri in paragone alle metodiche intermittenti. Allo stesso modo non sono stati dimostrati benefici per quanto riguarda il suo uso ad alti volumi, né per quanto riguarda il suo utilizzo precoce, che potrebbe esporre ai rischi di una terapia antibiotica subottimale per eccessiva rimozione (20,22).

L'uso di membrane ad alto cut-off permette di rimuovere citochine infiammatorie, come IL-1 e IL-6.

I benefici della KRT sono dovuti a diversi meccanismi, come il controllo dei fluidi, la rimozione dei picchi eccessivi di fattori infiammatori ed antinfiammatori (che porterebbero determinare una paralisi del sistema immunitario), il controllo dell'equilibrio acido-base, quello della temperatura

corporea e la rimozione dell'urea, che diminuisce l'encefalopatia settica e potrebbe giovare alla funzione emopoietica del midollo osseo (20).

Le tecniche sostitutive renali possono essere integrate con l'emoperfusione, che prevede il diretto contatto del sangue da purificare con un adsorbente (nella maggior parte dei casi una resina) che, sfruttando legami chimici come quelli idrofobici, a ponte d'idrogeno e ionici, sequestra le molecole ad alto peso molecolare dal sangue (20). La combinazione di metodiche diverse nella stessa seduta depurativa permette anche la personalizzazione del trattamento in funzione delle singole esigenze del paziente.

SCOMPENSO CARDIACO E AKI

Lo scompenso cardiaco acuto e acuto su cronico sono due delle cause più rilevanti di danno renale acuto, che si manifesta nel 25-33% dei casi. Si entra in tal caso nello spettro delle sindromi cardiorenali, in particolare della sindrome cardiorenale di tipo 1 (Cardiorenal Syndrome type 1 – CRS1) (23). In diversi casi la CRS1 è un epifenomeno di fattori cronici che danneggiano cronicamente sia cuore che rene, come il diabete mellito e l'ipertensione.

In base alla disfunzione di base dei due organi, la CRS1 può essere suddivisa in:

1. Insufficienza cardiaca ex novo che causa danno renale ex novo
2. Insufficienza cardiaca ex novo che causa danno renale acuto su cronico
3. Insufficienza cardiaca acuta su cronica che causa danno renale ex novo
4. Insufficienza cardiaca acuta su cronica che causa danno renale acuto su cronico.

L'AKI è un fattore di rischio indipendente di mortalità ad un anno in pazienti con scompenso cardiaco acuto (24).

Il meccanismo di cross-talk più importante nella CRS1 è legato al RAAS ed in particolare alla sua iperattivazione in caso di ipoperfusione renale secondaria a un deficit di pompa cardiaco, che può condurre a danno ischemico del parenchima renale. L'attivazione del RAAS causa una

ritenzione di liquidi che aggrava la congestione polmonare secondaria a ipocontrattilità del ventricolo sinistro, aggravando la sintomatologia dello scompenso. L'aldosterone agisce anche direttamente sul tessuto miocardico, inducendone una degenerazione fibrosa. Lo stress causato dallo scompenso cardiaco causa la secrezione a livello ipotalamico di arginin-vasopressina, un ormone dello stress che causa un aumentato riassorbimento d'acqua osmolalità-indipendente attraverso il suo effetto sui recettori V₂ del dotto collettore. Un altro effetto di questo ormone è quello di aumentare il riassorbimento di urea sempre in quest'ultimo sito, aumentando così l'azotemia (25).

Le citochine infiammatorie (come IL-6 e Tumor Necrosis Factor - TNF) prodotte in corso di scompenso cardiaco acuto causano uno stravasamento di fluidi a livello polmonare indipendente dalla funzione di pompa del cuore, aggravando l'ipoperfusione renale (24). L'insufficienza cardiaca acuta può comunemente essere complicata da una polmonite che, attraverso il rilascio di citochine infiammatorie, può alterare ulteriormente la pompa cardiaca e alimentare i meccanismi sopra descritti, oltre che determinare di per sé una forma di AKI (25).

I diuretici dell'ansa sono comunemente usati per ridurre la congestione polmonare in questi pazienti, ma causano un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del RAAS.

Gli ACE-inibitori, classe di farmaci cardine del trattamento dello scompenso cardiaco cronico, alterano i meccanismi di feedback tubulo-glomerulare e potrebbero influenzare l'autoregolazione renale in caso di scompenso cardiaco acuto.

INTERVENTI CARDIOCHIRURGICI E AKI

La prevalenza di AKI in pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici (Cardiac Surgery Associated AKI - CSA-AKI) è del 22%, di cui circa il 14-18% non supera lo stadio 1. Il ricovero ospedaliero è più lungo nei pazienti che la sviluppano (15 giorni vs 10 giorni), la mortalità a breve termine è più di 5 volte (10% vs 1,7%) e quella a lungo termine quasi 3 (30% vs 11,9%). Circa il 2-3% dei pazienti che sviluppano CSA-AKI vengono sottoposti a KRT (26).

La fisiopatologia della CSA-AKI comprende molteplici meccanismi, alcuni dei quali possono esistere già nella fase preoperatoria. L'uso di antibiotici, di ACEi o FANS (gli ultimi due molto usati nella terapia di pazienti cardiopatici) possono provocare un danno tubulare o compromettere i flussi ematici renali. La nefropatia da contrasto (Contrast-Induced AKI - CI-AKI) che si può sviluppare successivamente ad indagini di imaging preoperatorie produce danno renale attraverso meccanismi diretti, come la tossicità tubulare, ed indiretti, come lo stress ossidativo e l'alterazione dell'emodinamica renale tramite iperattivazione del RAAS e riduzione di prostaciline e di ossido nitrico (27).

La ciclosporina, immunosoppressore molto usato nei soggetti trapiantati, è un farmaco noto per la sua nefrotossicità.

I rischi di tipo metabolico presentati dai pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici non sono di secondaria importanza: la nefropatia diabetica, così come un $BMI \geq 20$ sono fattori di rischio per CSA-AKI.

Il meccanismo di ischemia e riperfusione del rene è sicuramente coinvolto nella CSA-AKI ed è causato da diversi meccanismi, come lo shock cardiogeno, l'ipotensione non-cardiogenica, la circolazione extracorporea, la ventilazione meccanica, l'embolia dell'arteria renale e la dissecazione dell'aorta.

Lo shock cardiogeno è spesso causato dalla condizione di base che richiede l'intervento cardiocirurgico e può sopraggiungere anche nella fase postoperatoria, spesso causato da aritmie.

I pazienti cardiocirurgici spesso eseguono l'intervento a cuore fermo utilizzando una circolazione extracorporea per il mantenimento dell'ossigenazione del sangue e la sua circolazione (Cardio-Pulmonary By-Pass – CPB).

Il circuito extracorporeo deve avere flussi idonei alla perfusione degli organi splancnici, in questo viene in aiuto l'ipotermia, che riduce la richiesta di ossigeno di questi organi per la durata dell'allestimento della circolazione extracorporea. Per quanto una circolazione pulsatile possa risultare più fisiologica e teoricamente vantaggiosa, questa non riduce l'incidenza di CSA-AKI. L'emodiluizione necessaria al funzionamento del circuito può essere contrastata aumentando i flussi.

L'embolia dell'arteria renale avviene generalmente in sede d'intervento. Può essere dovuta alla manipolazione del cuore e dell'aorta o dall'inserimento di cannule, facendo staccare emboli settici o provenienti da placche aterosclerotiche. Un'altra fonte di embolia può essere l'aria, che dev'essere rimossa tramite apposite manovre di "de-airing" o tramite l'uso di anidride carbonica.

A questi meccanismi si aggiungono sistemi neuro-ormonali, come l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del RAAS (28,29).

L'utilizzo del by-pass cardio-polmonare (Cardio-Pulmonary By-pass, CBP) è stato associato ad un aumento dei marker infiammatori a causa del contatto del sangue col circuito, dell'ischemia-riperfusione e del danno ossidativo. Questo stato infiammatorio correla con l'insorgenza di AKI e con aumentata mortalità in questi pazienti.

Il danneggiamento degli eritrociti da parte del CPB induce un'anomala liberazione di emoglobina, che catalizza la produzione di radicali liberi, fa precipitare la proteina di Tamm-Horsfall causando danno tubulare ed elimina l'ossido nitrico, causando vasocostrizione delle arteriole. Il ferro liberato dagli eritrociti aumenta la produzione di ROS tramite le reazioni di Fenton ed Haber-Weiss. In uno studio caso-controllo, i pazienti che hanno sviluppato AKI avevano il doppio di emoglobina libera nel plasma rispetto a quelli che non hanno sviluppato questo problema (30,31).

L'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) può contribuire al danno renale tramite la congestione renale, il rischio di contrarre altre infezioni, l'emolisi e l'infiammazione.

Usando volumi e pressioni protettivi in corso di ventilazione meccanica, può essere utile per contrastare l'ipercapnia e l'acidosi respiratoria la rimozione extracorporea di anidride carbonica (Extracorporeal Carbon dioxide Removal – ECCO₂R) (32).

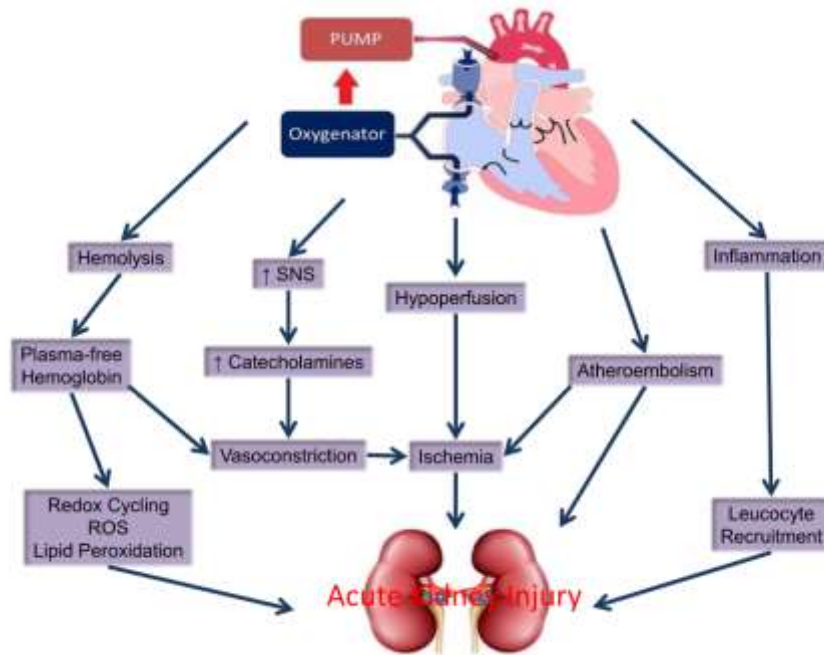


Figura 8: alcuni meccanismi di CSA-AKI di particolare interesse nella fase intraoperatoria (30).

COVID-19 E AKI

L'attuale pandemia causata dal virus SARS-CoV-2, responsabile della sindrome COVID-19, è una causa non trascurabile di AKI.

Il danno renale acuto può arrivare ad interessare il 46% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19, arrivando al 76% nei ricoverati in Terapia Intensiva (33). Fattori di rischio indipendenti per COVID-19 AKI sono l'età avanzata, l'insufficienza renale cronica, epatopatie croniche, diabete mellito, ipertensione arteriosa e l'uso di ventilazione meccanica. La COVID-19 AKI si associa ad una mortalità che è di tre volte quella del COVID-19 senza AKI e 4 volte quella dell'AKI ad eziologia diversa da SARS-CoV-2 (34).

Uno studio multicentrico effettuato negli Stati Uniti ha evidenziato come fino al 19% dei pazienti con COVID-19 ospedalizzati richiedano una terapia sostitutiva renale. Il 34% dei pazienti sottoposti a KRT ne era ancora dipendente alla dimissione e il 18% a 60 giorni (35).

Lo sviluppo di COVID-19 AKI può essere preceduto da ematuria, proteinuria, e sindrome di Fanconi (proteinuria, perdita urinaria di fosfati, iperuricosuria e glicosuria normoglicemica). La proteinuria è tipicamente a basso peso molecolare, suggerendo un'origine tubulare, piuttosto che da

difetto di filtrazione glomerulare (36). A supporto di questo, uno studio basato su autopsie ha rivelato come la maggior parte dei danni a carico del rene fosse di origine tubulare. In aggiunta a ciò, i pazienti i cui reni presentavano glomerulosclerosi focale segmentaria e glomerulopatia collassante (danno comune ad altri virus, come CMV, EBV, HIV, Parvovirus B19) presentavano una malattia da COVID-19 di entità minore rispetto a quelli che avevano sviluppato danno tubulare. Altri rilievi istologici frequenti erano la microangiopatia trombotica ed il danno endoteliale (37).

SARS-CoV-2 è stato rilevato nelle urine, suggerendo un tropismo tubulare o una lassità glomerulare in corso di viremia (il peso molecolare del virus, 600 kDa, non ne permetterebbe una libera filtrazione), ed è stato isolato grazie a biopsie post-mortem, anche se la correlazione tra localizzazione renale del virus e outcome clinico dev'essere ancora chiarita (38).

Diversi fattori sono legati ad uno stato di ipercoagulabilità intraparenchimale a carico del rene, non dissimile dal più noto stato di microangiopatia trombotica intrapolmonare da COVID-19.

Il primo effetto di SARS-CoV-2 sulla coagulazione è diretto: il virus, infatti, riesce a legare le piastrine, attivandole e promuovendo il processo di aggregazione.

La rilevazione di trappole extracellulari dei neutrofilii implica un processo infiammatorio, lo stato di infiammazione promuoverebbe la formazione di coaguli.

Alcuni tra i fattori di rischio per COVID-19 AKI, come ipertensione e diabete mellito, causano disfunzione endoteliale nel rene e minor secrezione di ossido nitrico sintasi endoteliale, fattore vasodilatatore ed antitrombotico.

Un altro tra i fattori di rischio per COVID-19 AKI è l'età avanzata ed il cosiddetto "inflammaging" (stato di infiammazione di basso grado tipico degli individui anziani) potrebbe giovare allo sviluppo di trombi in molteplici sedi, reni compresi.

In ogni caso la valenza dello stato di pro-coagulabilità come fattore di rischio per lo sviluppo di COVID-19 AKI resta da chiarire, vista la sua assenza o il coinvolgimento di una quota di vasi troppo bassa per determinare danno renale acuto in alcuni dei reni dei pazienti deceduti per questa causa (36).

L'infiammazione dovuta in acuto all'infezione è responsabile di danno diretto al rene e di disfunzione endoteliale, grazie a TNF (Tumor Necrosis Factor – fattore di necrosi tumorale) e FAS (recettore cellulare pro-apoptotico), che si legano sia alle cellule tubulari, che a quelle endoteliali.

L'interferone è una molecola utile come difesa dagli agenti virali, SARS-CoV-2 compreso, visto il suo ruolo nell'inibirne la replicazione. Alti livelli di interferone correlano con infezioni meno gravi, ma sono anche tossici per il glomerulo, inducendo glomerulosclerosi e danno a carico dei podociti.

La risposta immunitaria in corso di COVID-19 può essere aberrante, con una "exhaustion" dei linfociti T grazie alla presenza sulla loro membrana cellulare di ACE2 (Enzima Convertitore dell'Angiotensina), a cui il virus si può legare (39). Anticorpi anti-sACE2 (forma solubile dell'enzima convertitore dell'angiotensina) possono essere creati in seguito alla formazione di complessi SARS-CoV-2 – sACE2 e possono in seguito riconoscere come antigene l'ACE tissutale, creando lesioni simil-vasculitiche.

ACE2 è coinvolto anche nella produzione di angiotensina 1-7 a partire dal clivaggio dell'angiotensina I. È un ormone dai molteplici effetti protettivi nel confronto del rene: diuretico, natriuretico e vasodilatatore. Queste azioni vengono esercitate attraverso pathway delle cellule endoteliali coinvolgenti eNOS (endothelial Nitric Oxyde Synthase – Ossido Nitrico Sintasi endoteliale). Il legame tra il virus e ACE2, l'internalizzazione del complesso e la sua conseguente degradazione rendono meno disponibile ACE2 e quindi l'angiotensina 1-7, privando il rene di un meccanismo protettivo. Questo potrebbe essere ulteriormente accentuato nei pazienti affetti da diabete mellito, visto che in modelli murini topi affetti da nefropatia diabetica avevano uno sbilancio tra ACE e ACE2 a favore del primo, che si traduce in uno sbilancio tra angiotensina II e angiotensina 1-7 (39,40).

Il complemento ha una duplice valenza nel danno da COVID-19 AKI. In entrambi è coinvolto il legame del fattore C5a con il proprio recettore, che da una parte aumenta la produzione di fattore tissutale e diminuisce quella di trombomodulina, favorendo uno stato pro-trombotico, dall'altra promuove la metilazione di geni coinvolti nel processo di senescenza delle cellule tubulari, promuovendo la persistenza dello stadio di AKI. Inibitori del

complemento sono stati proposti come possibile arma terapeutica contro la COVID-19 AKI.

I livelli di IL-6 sono correlati, come in altre patologie, a disfunzione multiorgano e ad una prognosi più severa. Nei casi con malattia grave i livelli di questa molecola sono tre volte quelli che si osservano nei casi più lievi. Di contro, anche nei pazienti COVID-19 con malattia grave, il livello di IL-6 (7,9-283 pg/ml) è molto più basso di quello che si osserva nei casi di sepsi (di frequente >20.000 pg/ml) o nei casi di ARDS (Sindrome da distress respiratorio acuto – Acute Respiratory Distress Syndrome) non correlata a SARS-CoV-2 (intorno ai 10.000 pg/ml in corso di sindrome da rilascio di citochine). Questi dati presuppongono un'assenza di una vera e propria tempesta citochinica nella sindrome da COVID-19, ridimensionando il ruolo di questo fattore nella sua patogenesi.

Altri fattori non rene-specifici e nominati in precedenza contribuiscono allo sviluppo di COVID-19 AKI, come quelli emodinamici, viziati dall'uso della ventilazione meccanica ad elevati volumi o pressioni, dalle aumentate resistenze polmonari dovute alla flogosi e alla trombosi e in rari casi dallo sviluppo di miocardite nella fase acuta di malattia (41).

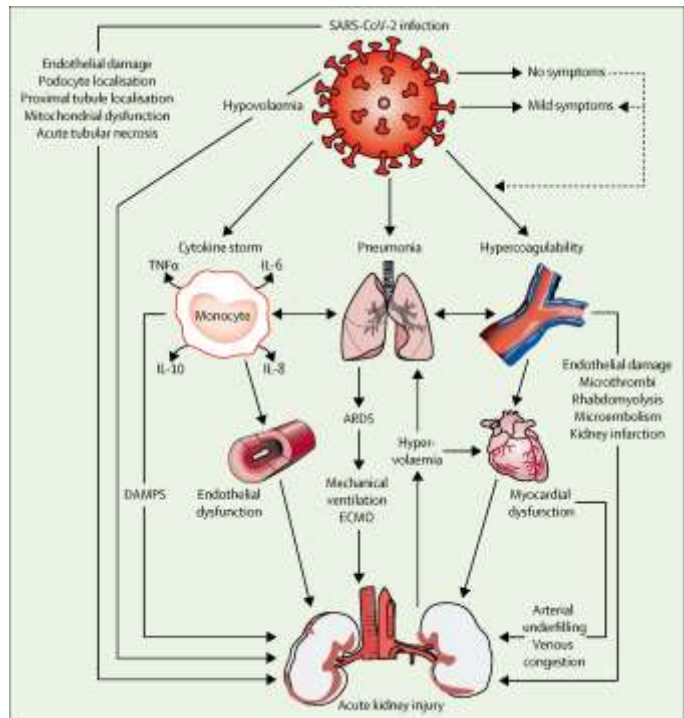


Figura 9: meccanismi fisiopatologici coinvolti nella COVID-19 AKI (41).

I farmaci usati per il trattamento della sindrome possono essere nefrotossici, come la vancomicina, gli aminoglicosidi e la colistina.

Una volta individuati i principali meccanismi fisiopatologici della COVID-19 AKI si rende necessario adottare degli accorgimenti nella terapia di questi pazienti, come l'uso di volumi e pressioni meno elevati nei pazienti intubati, una terapia idrica non liberale, l'uso di corticosteroidi per il controllo dell'infiammazione (36,41).

Le CKRT (Continuous Kidney Replacement Therapy) sono la modalità di trattamento extracorporeo da preferire in caso di pazienti emodinamicamente instabili. La pronazione che si rende necessaria per un efficace trattamento della COVID-19 ARDS rende necessario un attento monitoraggio del catetere venoso. Per questo motivo l'inserzione in sede giugulare è da preferire. In caso di concomitante trattamento con ECMO i cateteri dovrebbero essere inseriti in due siti diversi per evitare la loro coagulazione. L'anticoagulazione del circuito con citrato di sodio (Regional Citrate Anticoagulation – RCA) è il metodo più efficace per prolungare la durata del circuito e ridurre il rischio di sanguinamento. Di tutti i trattamenti continui, l'emodialisi continua veno-venosa (Continuous veno-venous haemodialysis - CVVHD) è quella che garantisce una maggior durata del circuito. La CKRT dovrebbe essere somministrata ad una dose minima di 20-25 ml/kg/h (41).

Anche pazienti affetti da COVID-19 AKI possono trarre beneficio dall'ECMO. In questo caso vengono esposti ai rischi esposti nel paragrafo precedente sulla CSA-AKI.

PRINCÌPI DI TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE

I primi esperimenti mirati a sviluppare una terapia che riuscisse a rimuovere metaboliti dall'organismo risalgono al 1913, ad opera di J. J. Abel e W. J. Kolff. La loro "vividiffusione" fu testata dapprima sui cani e prevedeva il passaggio di sangue all'interno di tubi di celloidina, che fungeva da membrana dialitica. Kolff sviluppò successivamente il primo apparato utilizzabile nella pratica clinica, il dializzatore a tamburo rotante, che prevedeva dei tubi di cellophane disposti attorno ad un cilindro rotante immerso in un bagno di dialisato (42).

“Dialisi” è un termine di uso comune che identifica l’insieme delle terapie di sostituzione o di supporto renale. Questo termine, in realtà, indica più specificamente il processo che elimina soluti dal plasma attraverso il fenomeno fisico della diffusione, ovvero il passaggio di molecole da una parte all’altra di una membrana semipermeabile guidato dal gradiente di concentrazione: statisticamente il moto delle molecole sarà tale da ottenere la stessa concentrazione di soluto da ambo le parti della membrana. La quantità di soluto rimossa dal sangue nell’unità di tempo tramite diffusione sarà:

$$Jx = D * T * A \left(\frac{dc}{dx} \right)$$

Dove:

- D è il coefficiente di diffusione del soluto
- T è la temperatura della soluzione
- A è l’area della superficie della membrana
- dc è il gradiente di concentrazione del soluto
- dx è lo spessore della membrana.

L’altro principio fisico su cui si basano le terapie sostitutive renali è la convezione, per la quale il passaggio di acqua da un compartimento all’altro provoca uno spostamento di sostanze idrofile con sé.

La tecnica di sostituzione renale che sfrutta la convezione viene chiamata filtrazione.

La quantità di ultrafiltrato (il prodotto della filtrazione) prodotto può essere calcolata con la seguente formula:

$$Jf = Kf * TMP$$

Dove:

- K_f è il coefficiente di permeabilità idraulica della membrana
- TMP è il gradiente pressorio transmembrana, dato dalla differenza tra la pressione idrostatica del sangue e la somma tra la pressione

idrostatica dell'ultrafiltrato e la pressione oncotica del sangue ($P_b - P_{uf} - \pi$).

La quantità di soluto tolta dal sangue tramite filtrazione nell'unità di tempo sarà:

$$J_x = J_f * C_b * S$$

Dove:

- C_b è la concentrazione di soluto nel sangue
- S è il coefficiente di sieving (traducibile come "setaccio"), che indica la capacità della membrana di lasciar passare il soluto in questione.

Lo sviluppo di membrane con un alto coefficiente di sieving e con uno spessore ridotto, in combinazione ad alti flussi sanguigni, permette l'accoppiamento dei due principi fisici di filtrazione e diffusione. Mentre la diffusione permette la rimozione di soluti dal basso peso molecolare, la filtrazione allarga il range di rimozione, rendendo possibile la sottrazione dal plasma di molecole di alto peso molecolare, tra le quali sono presenti i mediatori infiammatori coinvolti in molteplici cause di AKI (43,44).

A questi due meccanismi può essere abbinato quello dell'adsorbimento, nominato nel precedente paragrafo sull'AKI indotta da sepsi, che trova impiego anche in caso di avvelenamento, liberazione di sostanze endogene tossiche o sovradosaggio farmacologico.

Rispetto al tempismo di attuazione, la modalità più spesso utilizzata, soprattutto nei pazienti affetti da CKD G5 eseguono, è quella intermittente, definita da sedute che si espandono nell'arco di 3-5 ore. Questa tecnica, che, a causa del ridotto tempo a disposizione, usa alti flussi sanguigni e di dialisato, nell'ambito dell'AKI facilita una rapida correzione del bilancio elettrolitico e dell'equilibrio acido-base ed una rimozione efficace di veleni, tossine endogene (ad esempio in caso di rhabdomiolisi) e farmaci sovradosati, ma sottopone l'organismo a sbalzi volemi e osmotici notevoli e viene quindi sconsigliata in caso di instabilità emodinamica o di elevata pressione intracranica.

La natura intermittente di questi trattamenti si adatta inoltre meglio alla pratica clinica rispetto ai trattamenti continui, permettendo la mobilitazione del paziente al fine di eseguire indagini diagnostiche e terapeutiche (45).

Approcci che combinano i vantaggi dei trattamenti intermittenti a quelli delle terapie sostitutive continue sono la SLED (Sustained Low-Efficiency Dialysis) o SLEDD (Sustained Low-Efficiency Daily Diafiltration).

La loro durata è solitamente di 8-12 ore e vengono eseguite preferibilmente di notte per non interferire con le attività diagnostiche e terapeutiche che si svolgono nelle ore diurne. La macchina usata per questo trattamento è la stessa usata per quelli intermittenti, non è necessario dunque l'acquisto delle più costose macchine per i trattamenti continui. La maggior durata del trattamento rispetto a quelli intermittenti permette un maggior rispetto dell'omeostasi elettrolitica e cardiovascolare. Nonostante gli indiscussi vantaggi, questa terapia ibrida è la meno usata nei reparti di Terapia Intensiva, dove risulta più agevole l'utilizzo di macchine per terapie continue (46).

LE TERAPIE DI SOSTITUZIONE RENALE CONTINUA

Nel 1977 Peter Kramer portò a termine la prima terapia sostitutiva renale continua. Si trattava di una CAVH (Continuous Arteriovenous Hemofiltration, Emofiltrazione artero-venosa continua), tecnica che sfruttava il lavoro cardiaco come pompa del sistema dialitico (47). La CAVH presentava dei vantaggi rispetto alle tecniche intermittenti dell'epoca, come la semplicità di allestimento e di utilizzo e lo scarso volume extracorporeo impiegato. Al giorno d'oggi è stata sostituita nella pratica clinica di tutti i giorni da sistemi che utilizzano una pompa esterna, così da poter regolare finemente i flussi ed evitare l'incannulazione arteriosa, scongiurando pericoli come la rottura dell'arteria, il tromboembolismo e l'ischemia degli arti (43).

Il termine "continuo" si riferisce al giorno solare, saranno definiti così quindi i trattamenti programmati per durare almeno 24 ore.

Ad oggi le terapie sostitutive renali continue usate nella pratica clinica sono:

- CVVH: Continuous venous-venous haemofiltration – Emofiltrazione veno-venosa continua
- CVVHD: Continuous venous-venous haemodialysis – Emodialisi veno-venosa continua
- CVVHDF: Continuous venous-venous haemodiafiltration – Emodiafiltrazione veno-venosa continua
- SCUF: Slow Continuous Ultrafiltration.

I componenti del circuito, tutti presenti nel caso di CVVHDF, che risulta essere la somma del processo diffusivo (CVVHD) e del processo convettivo (CVVH), sono:

- Il catetere venoso
- La pompa per il sangue
- Il filtro: funge da membrana dialitica e di filtrazione
- La sacca per il dialisato (CVVHD e per la reinfusione (CVVH)
- La sacca per l'anticoagulante o la siringa per l'anticoagulante
- La sacca di pre-diluizione per il compenso a monte del filtro del volume di acqua plasmatica che verrà rimossa nel filtro: il suo impiego diluisce il sangue prima del suo passaggio attraverso il filtro, prevenendone la coagulazione, ma riducendo anche la clearance dei soluti, oltre che a ristabilire i livelli di elettroliti nel sangue. In alcuni protocolli può contenere anche l'anticoagulante. Se posta a monte della pompa sangue prende il nome di PBP (Pre-Blood Pump – Pompa Pre-Sangue)
- La sacca di post-diluizione per il compenso a valle del filtro del volume di acqua plasmatica che verrà rimossa nel filtro: la sua funzione è quella di ristabilire gli elettroliti e l'ematocrito del sangue che rientra nell'organismo.

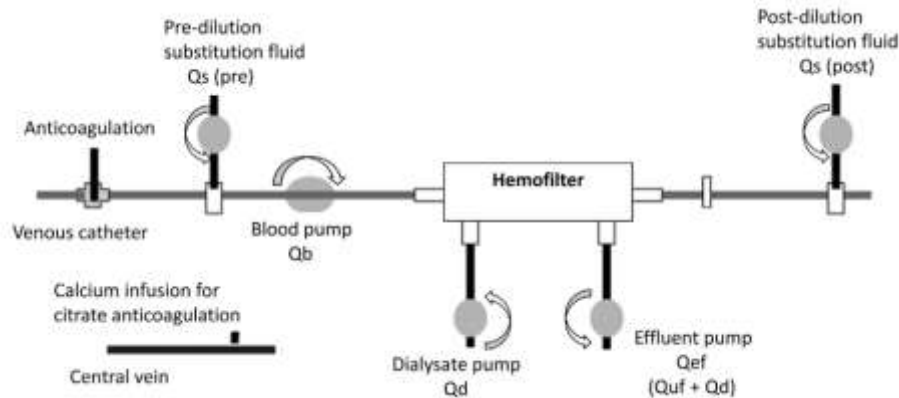


Figura 10: schema delle principali componenti di un circuito per la sostituzione renale continua, nel particolare la tecnica illustrata è la CVVHDF (48).

Circa il 10-20% dei pazienti ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva richiede una terapia sostitutiva renale (2).

In questi pazienti, spesso emodinamicamente instabili, la scelta del trattamento ricade quasi sempre sulle modalità in continuo, che garantiscono un maggior rispetto dell'omeostasi grazie ad alcune caratteristiche, prima tra le quali è la durata nel tempo, pari a 24 ore al giorno, come la funzione naturale del rene. A parità di fluidi sottratti al paziente, sottrarli in 24 ore riduce di molto il problema dell'ipovolemia che verrebbe a crearsi sottraendoli in 4 ore (o in 8 ore, se vengono utilizzate le metodiche ibride). Con queste tecniche la rimozione dell'urea è più lenta, questo comporta la creazione di un minor gradiente osmotico tra plasma ed interstizio e tra interstizio e cellule, che può essere causa, nelle metodiche intermittenti più aggressive, oltre che di riduzione del volume circolante efficace, di edema cellulare per disequilibrio osmotico. Questo è di particolare importanza nei pazienti con ipertensione intracranica, nei quali la scelta in favore di un trattamento continuo è obbligatoria per evitare ripercussioni cerebrali. Il terzo fattore che contribuisce al mantenimento di un'adeguata volemia è quello di una migliore gestione della sodiemia (ottenuta tramite eventuali sacche di pre- e post-diluizione) e quindi dell'osmolalità plasmatica. Oltre ai punti sopracitati, il mantenimento di una volemia stabile permette un utilizzo più efficace e sicuro di amine vasoattive e di inotropi, essenziali in Terapia Intensiva.

Il mantenimento di una volemia costante, senza iper- o ipo-idratazione, è il meccanismo principale di protezione emodinamica attuato tramite CKRT, ma anche la continua rimozione, tramite filtrazione, di mediatori infiammatori, contribuisce a mantenere adeguate la contrattilità miocardica e le resistenze vascolari, specialmente nello shock di natura settica (43,49). I vantaggi dei trattamenti continui non si limitano al settore emodinamico, ma permettono anche di evitare un'aggressiva restrizione proteica che si rende necessaria nei trattamenti intermittenti al fine di non far oscillare in maniera inappropriata i livelli di azotemia (49).

Nonostante i vantaggi della CKRT rispetto alla terapia intermittente, gli studi condotti ad oggi non hanno dimostrato una netta differenza tra le due tecniche per quanto riguarda la mortalità. Questo potrebbe dipendere dal fatto che a godere in maniera più importante dei vantaggi di una terapia continua siano i pazienti più critici; stratificando i pazienti in base alla gravità clinica emerge un vantaggio della CKRT, ma anche questo dato non è universalmente riconosciuto (50–52). Un altro vantaggio della CKRT sembrerebbe essere rappresentato dal maggior recupero renale e dal più precoce svezzamento dalle terapie sostitutive (53,54).

Non si è ancora raggiunto un consensus riguardo al timing di inizio della terapia sostitutiva renale in Terapia Intensiva. I livelli di creatinina sierica e di azotemia sono influenzati non solo dalla funzionalità renale, ma anche dallo stato catabolico, dalla terapia nutrizionale e dalla volemia, fattori spesso difficili da valutare in pazienti così complessi. La prescrizione di CKRT in Terapia Intensiva dev'essere orientata al supporto e/o sostituzione della funzionalità renale e al recupero dell'organo (Renal Recovery), piuttosto che solo alla sua sostituzione, obiettivo da raggiungere, invece, necessariamente in caso di insufficienza renale cronica mediante le tecniche intermittenti. Partendo da questi presupposti non sono fissati dei valori assoluti al di sopra dei quali si debba cominciare la terapia, bensì il timing dev'essere valutato caso per caso. Gli studi effettuati finora indicano che non c'è un rischio di mortalità aumentata derivante da un inizio precoce, ma non è chiaro quanto un ritardo possa influire su di essa (50–52). Questo approccio ha comunque mostrato un aumento della dipendenza dalla

terapia sostitutiva a 90 giorni, che è il cut-off per la definizione di insufficienza renale cronica (45,48,55,56).

L'interruzione del trattamento viene effettuata dopo il recupero della funzionalità renale, anche se non esiste una definizione universale per questo evento. Nella pratica clinica la decisione viene presa in base alla diuresi, ai livelli di creatinina sierica e all'azotemia (45,57).

Per quanto riguarda la dose dialitica, questa viene espressa come volume effluente totale, ovvero come somma del flusso di rimozione dei fluidi (Q_{net}), flusso del dialisato (Q_d) e flussi di reinfusione (Q_r), ai quali bisogna aggiungere il calo peso raggiunto nelle 24 ore, basandosi sull'assunzione che i piccoli soluti raggiungano la saturazione nell'effluente. Questo sarebbe vero se il filtro mantenesse una permeabilità costante, cosa che si discosta dalla realtà a causa della saturazione di questo ad opera di molecole non filtrate, alla possibilità di coagulazione del sangue che viene filtrato e all'eventuale pre-diluizione, che diluendo i soluti ne rallenta la clearance. Il rapporto tra urea nel filtrato (Filtrate Urea Nitrogen - FUN) e urea plasmatica (Blood Urea Nitrogen – BUN) serve a ricavare la vera clearance del circuito in ogni momento e capire dunque il livello di performance del filtro. La vera clearance sarà dunque espressa come:

$$Cl = (Q_{net} + Q_d + Q_r) * \frac{FUN}{BUN}$$

La dose prescritta dovrebbe essere aumentata del 25% in previsione di un declino graduale nel tempo del rapporto FUN/BUN ed in relazione al downtime del circuito (55,58).

In assenza di stati ipercatabolici la dose raccomandata dalle linee guida KDIGO-2021 è di 20-25 ml/Kg/h. Dosi più alte non hanno mostrato vantaggi per quanto riguarda la sopravvivenza, mentre sono correlate a maggiori squilibri elettrolitici e ad un non sicuro recupero della funzionalità renale (45).

Un rischio comune a tutte le terapie sostitutive renali è quello del sottodosaggio dei farmaci. Il paziente che necessita di CKRT presenta delle caratteristiche peculiari, come il sovraccarico di volume, una riduzione delle proteine plasmatiche e il ridotto metabolismo di alcune sostanze che

possono rendere imprevedibile la loro concentrazione plasmatica. Ci sono alcune regole da tenere in considerazione, come:

- farmaci con un elevato volume di distribuzione verranno rimossi in quantità minore dalla KRT
- le terapie che fanno uso della filtrazione rimuovono i farmaci ad elevato peso molecolare più facilmente
- il coefficiente di sieving di un farmaco è più alto nelle prime ore di trattamento, quando il filtro non è saturato da altre molecole.

Come discusso in precedenza, la possibilità di garantire un trattamento di supporto al rene in continuo ha degli indiscussi vantaggi, a patto che questo carattere di continuità venga assicurato. Alcuni motivi di interruzione del circuito sono indipendenti da esso e son dovuti ad esigenze di tipo clinico, come un intervento chirurgico o la scelta di passare ad un trattamento intermittente. Gli accorgimenti di natura tecnica che possono far durare di più il circuito ne coinvolgono diverse parti. Per trattamenti di tempo superiore ad un mese è preferibile usare un catetere a doppio lume in silicone tunnellizzato e cuffiato, che garantisce flussi ematici maggiori. Il sito d'inserzione da favorire è la vena giugulare interna destra, che permette un raggiungimento più diretto alla vena cava superiore rispetto alla controlaterale. In caso di difficoltà può essere inserito nella vena femorale, mentre la vena succlavia non andrebbe usata per l'alto rischio di occlusione e di interferenza con un'eventuale futura fistola arterovenosa. Il catetere in vena giugulare interna, inoltre ha un rischio d'infezione minore rispetto a quello posizionato in vena femorale. In caso di trattamenti di durata inferiore si preferisce il posizionamento di un CVC temporaneo, che potrà essere mantenuto in sede non oltre 20 giorni. L'uso di antibiotici topici è da sconsigliare perché potrebbe favorire la selezione di ceppi batterici resistenti ed infezioni fungine. L'infusione di eparina in ambo i lumi del catetere come priming previene la formazione di trombi e gli attivatori ricombinanti del plasminogeno tissutale o l'urochinasasi possono essere usati in caso di occlusione totale (48).

L'ANTICOAGULAZIONE DEL CIRCUITO EXTRACORPOREO

La prevenzione della coagulazione del circuito è un aspetto di fondamentale importanza nelle terapie sostitutive renali ed in particolare in quelle continue, programmate per durare fino a 72 ore, che è il tempo massimo garantito di funzionamento del filtro e dei tubatismi del circuito. Un efficace protocollo di anticoagulazione permette di raggiungere o avvicinarsi il più possibile alla dose prescritta, usare un minor numero di filtri e di sacche, ridurre il carico di lavoro che grava sul personale medico e infermieristico ed infine ridurre i costi e limitare al massimo la perdita dei circuiti extracorporei con possibili richieste di trasfusione di sangue al paziente. Infatti, una conseguenza della coagulazione del circuito spesso sottovalutata è la perdita di sangue in esso contenuto al momento dell'interruzione, che grava sulle condizioni di pazienti già critici.

Un'ampia suddivisione delle strategie anticoagulanti può essere operata tra quelle sistemiche e quelle regionali. Mentre le prime necessitano l'anticoagulazione sistemica del sangue del paziente, con le seconde si cerca di raggiungere l'esclusiva anticoagulazione del circuito, inserendo l'anticoagulante a monte del filtro e neutralizzando l'effetto dell'anticoagulante prima che il sangue venga reimpresso nel paziente.

L'anticoagulazione di più facile utilizzo è quella sistemica a base di eparina non frazionata. I suoi vantaggi sono i costi ridotti, il facile monitoraggio tramite il tempo di tromboplastina parziale (aPTT) e la possibilità di usare la protamina come antidoto in caso di sovradosaggio. Di contro vi sono l'aumentato rischio emorragico portato al paziente, il rischio di HIT (Heparin-Induced Thrombocytopenia – trombocitopenia indotta da eparina) e il potenziale effetto pro-infiammatorio; quest'ultimo è dovuto al legame che si crea tra eparina e antitrombina, dotata di effetto antinfiammatorio. In caso di HIT potrebbe essere usato l'Argatroban, derivato sintetico della L-Arginina che lega la trombina (59).

L'eparina è stata usata anche come prototipo per l'anticoagulazione regionale, immettendola nel circuito ed antagonizzandola con protamina nel pozzetto venoso di rientro. Questa strategia non si è rivelata più efficace dell'anticoagulazione sistemica con eparina, introducendo peraltro l'incognita dell'uso sistematico della protamina che, avendo un'emivita

inferiore rispetto all'eparina, causava comunque un aumentato rischio emorragico nelle 2-4 ore successive al trattamento (60). In aggiunta vi è il rischio di effetti collaterali mediati dalla protamina stessa, come la vasodilatazione e il rilascio di mediatori infiammatori come istamina e fattori del complemento (59).

L'attuale anticoagulazione regionale viene effettuata utilizzando il citrato di sodio. Tale metodica, in assenza di controindicazioni al suo utilizzo, viene indicata dalle linee guida KDIGO del 2012 come prima anticoagulazione da effettuare nei trattamenti CKRT (61). L'acido citrico ($C_6H_8O_7$), cedendo tre ioni H^+ , mette a disposizione tre cariche negative, due delle quali possono legare gli ioni calcio, dando origine ai complessi citrato-calcio (CCC). Facendo questo il calcio viene sottratto alla cascata coagulativa, facendo venir meno la sua attività sulla via intrinseca e su quella estrinseca della coagulazione, in particolare sull'attivazione dei fattori II, IX, X e XI. Per misurare l'efficacia dell'anticoagulazione del circuito viene solitamente dosato il calcio ionizzato a valle del filtro, che dovrebbe avere una concentrazione di circa 0,25-0,4 mmol/l. Queste sono concentrazioni per le quali attualmente i moderni emogasanalizzatori presentano un'elevata precisione; un protocollo ben sviluppato permette di gestire correttamente le misurazioni del calcio ionizzato nel circuito e di monitorare nel tempo l'effetto anticoagulante ottenuto (59).

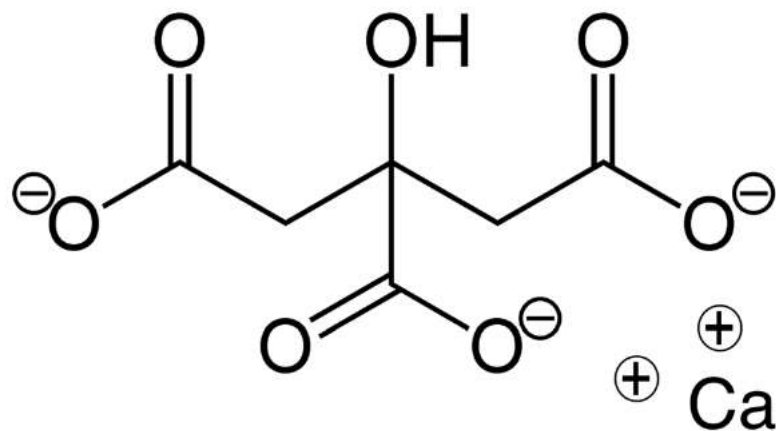


Figura 11: il citrato agisce come anticoagulante tramite la creazione di complessi citrato-calcio (CCC) (62).

La natura regionale di questa anticoagulazione viene resa tale da diversi fenomeni che avvengono all'interno del circuito: grazie al peso molecolare di soli 298 Da e alla natura idrofila dovuta dalla carica negativa spaiata, i CCC hanno un'altissima clearance all'interno del filtro (fino al 50%). I CCC residui, inoltre, rientrano nell'organismo come tali, ovvero avendo esaurito la loro capacità chelante sul calcio.

La macchina analizza la quantità di CCC persi nel circuito ed organizza la reinfusione di CaCl_2 nel post-filtro per compensare la perdita. Questa compensazione sarà impostata come percentuale del calcio perso che verrà reinfusa.

Nei protocolli che utilizzano la sacca pre-pompa come anticoagulante, la formula che consente di calcolare la PBP in modo da ottenere la citratemia desiderata all'interno del filtro è:

$$PBP = Qb * 60 * \frac{\text{citratemia desiderata}}{\text{concentrazione di citrato nella sacca di PBP}}$$

Nella pratica clinica è sufficiente impostare sulla macchina la citratemia desiderata per ottenere automaticamente il valore di PBP necessario ad ottenerla.

Una volta rientrati nell'organismo i CCC vengono metabolizzati in fegato, muscolo scheletrico e rene attraverso il ciclo dell'acido citrico (ciclo di Krebs) (62).

Molti studi concordano sulla maggior efficacia dell'RCA nei confronti dell'anticoagulazione sistemica con eparina. Il metodo più semplice per calcolarla è misurare la durata del circuito. In centri con un'adeguata esperienza nell'uso del citrato, questo parametro gode di notevoli benefici dati dall'RCA, fino a riuscire a farlo diventare il doppio rispetto a quando viene usata l'eparina. Al contrario, in centri che conoscono poco questo sistema, i risultati, seppur presenti nella maggior parte dei casi, sono molto ridimensionati.

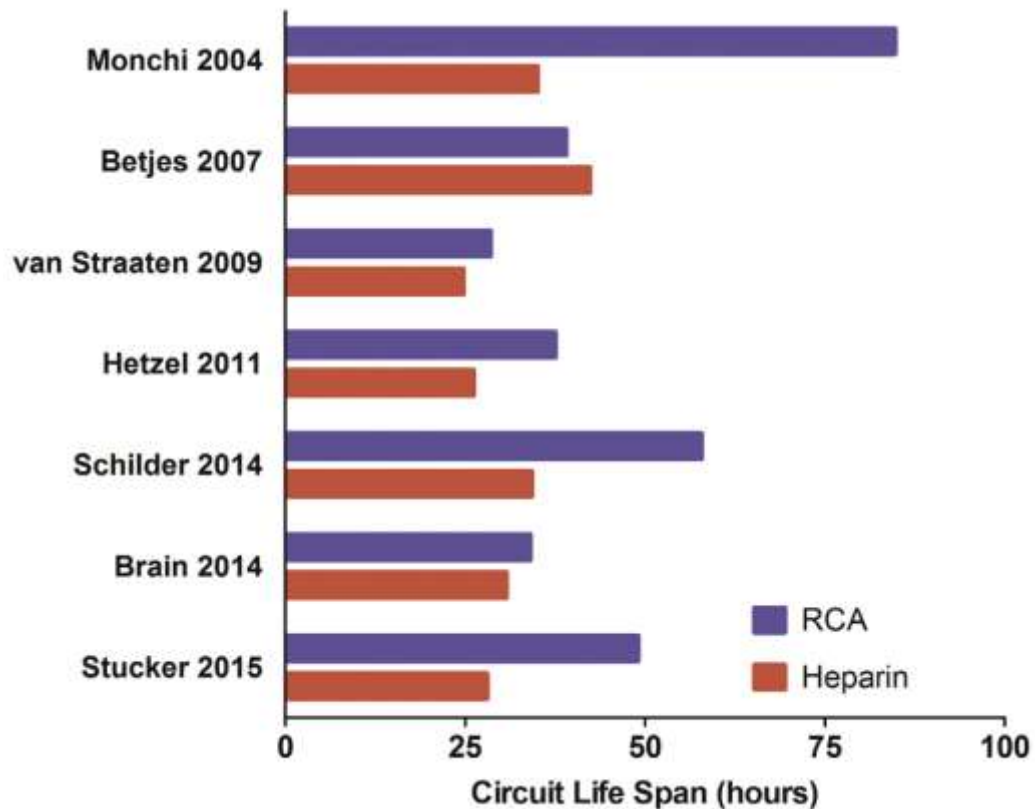


Figura 12: un adeguato protocollo per l'uso del citrato è indispensabile al fine di garantire il massimo guadagno dal suo utilizzo (59).

Questi risultati sono supportati da studi più recenti, che hanno provato l'efficacia del citrato anche in popolazioni potenzialmente a rischio di complicanze se sottoposte a questo trattamento, come pazienti con insufficienza epatica, pazienti pediatrici o pazienti con diatesi coagulativa, come quelli affetti da COVID-19 (63–66).

Studi e metanalisi più recenti hanno confermato la superiorità del citrato nel prolungare la durata del circuito e nel ridurre il downtime (ovvero il tempo durante il quale il circuito non viene utilizzato per la depurazione, ma risulta esclusivamente attraversato dal sangue) (67,68).

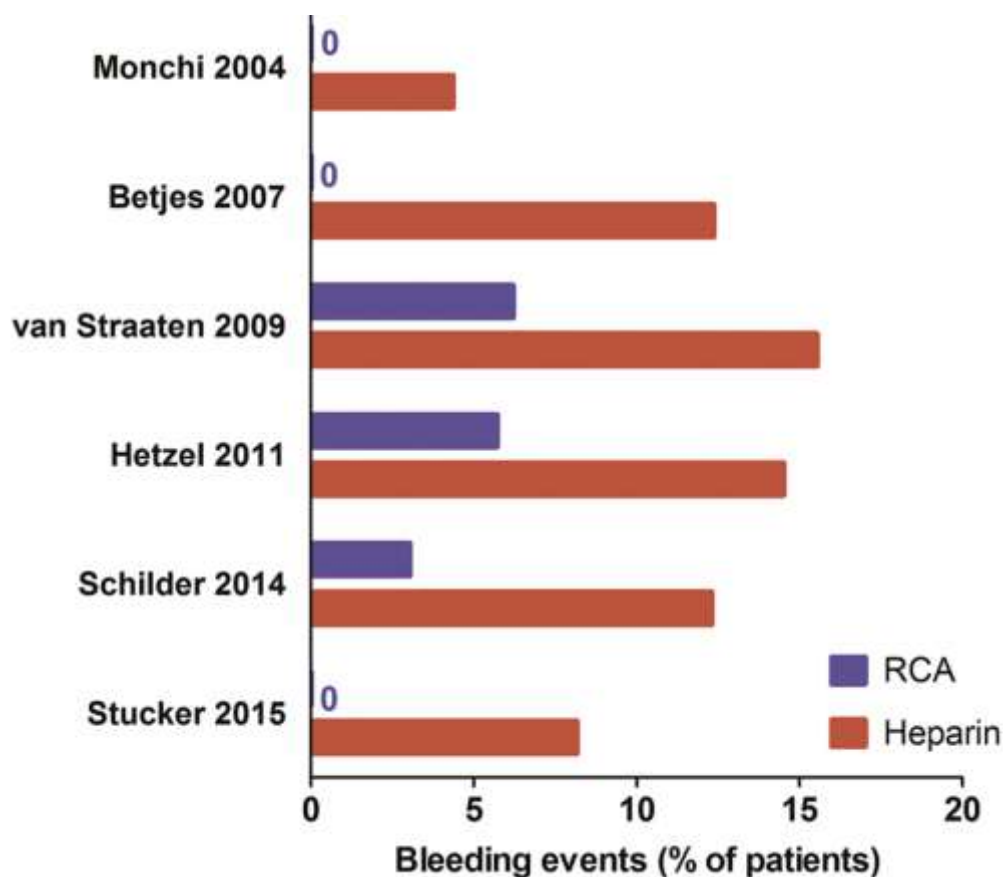


Figura 13: vi è maggior concordanza tra studi per quanto riguarda il ridotto rischio di sanguinamento in corso di RCA (59).

La RCA può essere utilizzata dunque nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, dato il minor rischio di sanguinamento che comporta. Altri vantaggi risiedono nel metabolismo del citrato: esso, infatti, consente di fornire 0,59 kcal e 3 millimoli di HCO_3^- per ogni millimole di citrato metabolizzata. Un maggior apporto calorico e di bicarbonati risultano vantaggiosi nel paziente con AKI, in cui uno stato catabolico può far peggiorare questa condizione e che, per definizione, ha un equilibrio acido-base spostato verso l'acidosi metabolica.

Il citrato potrebbe anche agire da agente antinfiammatorio, riducendo la calcemia e stabilendo una perdita di calcio a livello cellulare, dove questo ione è indispensabile allo sviluppo di diversi pathway infiammatori (69).

Sondaggi risalenti al 2007-2008 riportano la frequenza d'uso di RCA intorno al 10-20% del totale dei trattamenti effettuati. Quattordici anni dopo, nonostante sia stata inserita nelle linee guida KDIGO del 2012 come strategia di prima linea per l'anticoagulazione nei trattamenti continui in

pazienti che non vi presentino controindicazioni, la RCA viene ancora impiegata nella minor parte delle terapie sostitutive renali continue (61,70). Questo è dovuto per la maggior parte alla complessità dei protocolli esistenti, che richiedono un costante monitoraggio al fine di mantenere l'efficacia e la sicurezza del trattamento e al rischio di complicanze metaboliche che questo sistema può comportare, se non usato adeguatamente.

Le complicanze che possono insorgere in seguito a RCA sono:

- Alcalosi o acidosi metabolica
- Ipocalcemia o ipercalcemia
- Iponatriemia o ipernatriemia
- Ipomagnesiemia.

Queste possono essere conseguenza di:

- Accumulo di citrato per blocco del suo metabolismo
- Sovraccarico di citrato per superamento delle capacità metaboliche
- Insufficiente apporto di citrato (62).

L'accumulo di citrato si verifica quando la sua somministrazione supera le capacità metaboliche dell'organismo. Essendo un chelante del calcio, il rapporto tra calcio totale e calcio ionizzato ($T_{Ca^{++}}/I_{Ca^{++}}$) è ritenuto il più affidabile indicatore di questa complicanza, in assenza di un test di routine che quantifichi i livelli di citrato plasmatico. Anche se non esiste un valore universalmente accettato per definire questa problematica, un $T_{Ca^{++}}/I_{Ca^{++}}$ superiore a 2,5 viene solitamente ritenuto affidabile, anche se sono stati proposti cut-off di minor valore (70). Un altro indicatore di questa complicanza è la necessità di quantità sempre maggiori di calcio per la compensazione in post-diluizione (62).

A differenza dell'accumulo, che può portare conseguenze anche mortali per lo sviluppo di ipocalcemia, il sovraccarico di citrato è una situazione benigna nella quale le capacità metaboliche dell'organismo non vengono completamente superate: i CCC vengono completamente metabolizzati e il $T_{Ca^{++}}/I_{Ca^{++}}$ non risulta aumentato per la ripresa del metabolismo del citrato.

Il normale metabolismo dei CCC nel ciclo di Krebs produce, infatti, 3 moli di HCO_3^- per mole di citrato. Il maggior apporto di Na^+ può causare un'ulteriore alcalizzazione del sangue causata da un' aumentata differenza di ioni forti (Strong Ion Difference – SID). Questa viene ottenuta tramite la differenza tra cationi e anioni forti, ovvero ioni il cui stato di ionizzazione nel plasma non viene influenzato dal pH.

$$SID = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^+) - (\text{Cl}^- + \text{Lattato})$$

Dal momento che, per la legge dell'elettroneutralità, il numero di cariche positive è uguale a quello delle cariche negative, un alto SID implica una sovrabbondanza di HCO_3^- (71).

Uno dei vantaggi dell'uso del citrato nell'AKI è il suo potere di tampone nei confronti dell'acidosi metabolica che questa causa. Un insufficiente apporto di citrato, il terzo dei meccanismi sottostanti le complicanze della RCA, può essere causa del mancato ristabilimento dell'equilibrio acido base e non va confusa con l'acidosi dovuta a iperlattacidemia che predispone ad accumulo di citrato (62).

Disturbi dell'equilibrio acido-base

È stato sopra descritto come l'alcalosi metabolica in RCA abbia conseguenze benigne. Considerazioni analoghe non possono essere fatte nei confronti dell'acidosi metabolica. Il citrato è un acido debole e ha un ruolo marginale nella definizione del pH ematico, soprattutto considerando che, in situazioni di normale calcemia, esso è presente soprattutto sottoforma di CCC, lasciando il potere acidificante ad un solo gruppo alcolico. L'acidosi metabolica non è una conseguenza dell'uso del citrato, quanto piuttosto di un insufficiente apporto di tamponi da parte del trattamento, che può essere dovuto sia all'incompleto metabolismo del citrato (e quindi al ridotto rilascio di HCO_3^-), sia ad un insufficiente uso di bicarbonati nel fluido dialitico o di reinfusione. Una volta escluso l'accumulo di citrato una strategia efficace nella correzione di questa complicanza prevede l'aumento della quantità di citrato che viene infusa al paziente (70).

Ipocalcemia e ipercalcemia

Il meccanismo sottostante l'ipocalcemia è stato trattato in precedenza. L'ipercalcemia può essere dovuta ad un'eccessiva infusione di calcio al paziente attraverso la compensazione calcio, che ha, a dosi ottimali, lo scopo di prevenire l'ipocalcemia potenzialmente causata dal citrato che ritorna al paziente (70).

Ipocalcemia e acidosi metabolica portano alla morte del paziente tramite un meccanismo sinergico di depressione della contrattilità cardiaca e vasoplegia (62). Se il trattamento si protrae per lunghi periodi, l'ipocalcemia prolungata può causare un iperparatiroidismo secondario, che potrebbe causare alterazioni del metabolismo osseo, fatto descritto, ma di ridotta rilevanza clinica nei pazienti trattati per meno di 3 mesi (70).

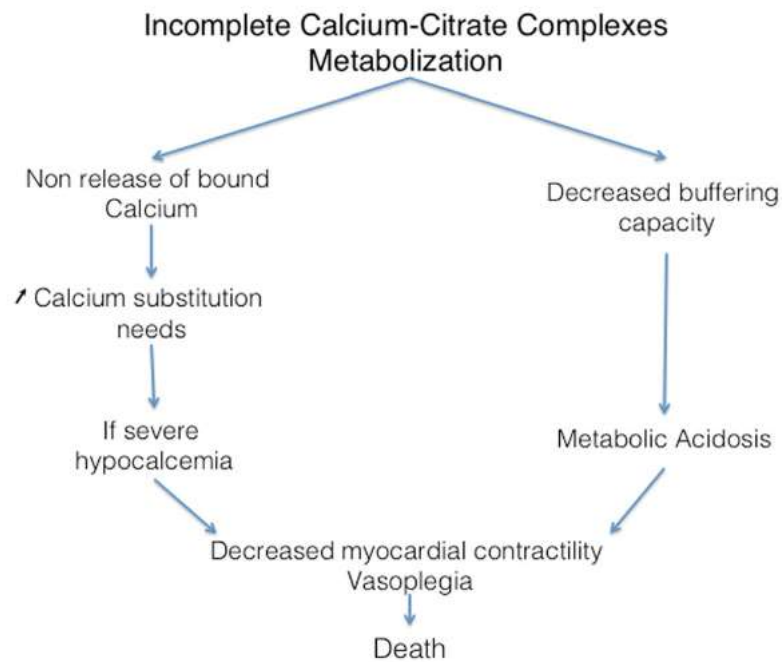


Figura 14: meccanismi di tossicità da ridotto metabolismo del citrato (62).

Iponatriemia e ipernatriemia

Sono complicanze raramente osservate. La prima può presentarsi se a protocolli che prevedono soluzioni ipertoniche di citrato di sodio non viene abbinato un dialisato ipotonico, la seconda nello scenario completamente speculare (70).

Ipomagnesiemia

Anche il magnesio può essere chelato dal citrato. Se non viene adeguatamente reinfuso in post-diluizione si può andare incontro a questa complicanza (70).

Se confrontato con l'eparina, il citrato mostra una più alta incidenza di queste complicanze metaboliche, che possono avere significato prognostico diverso a seconda dell'esperienza del centro. Se nei centri piccoli e con poca esperienza il rischio supera il beneficio, nei centri con più pratica nell'uso di questa tecnica queste si verificano in una bassa percentuale di pazienti ed impongono l'interruzione del trattamento ed il passaggio all'eparina in una bassissima percentuale di casi (72).

Questi eventi metabolici, infatti, possono essere evitati o corretti attraverso la selezione dei pazienti e l'aggiustamento dei parametri del circuito in corso di terapia.

Per quanto riguarda il primo aspetto, due condizioni sono legate al pericolo di accumulo di citrato: l'insufficienza epatica e l'acidosi lattica.

Il fegato è uno dei principali organi deputati al metabolismo del citrato e una riduzione della funzionalità epatica è correlata ad una ridotta clearance dello stesso. Questo dovrebbe portare a considerare l'insufficienza epatica come una controindicazione assoluta (che oggi sappiamo essere relativa) all'RCA, cosa che non è stata dimostrata da trial clinici, che hanno invece mostrato un'altissima efficacia di questo trattamento anticoagulante nel garantire la durata del circuito (73,74) e una ridotta frequenza di ipocalcemia grave, che comunque non ha richiesto l'interruzione del trattamento ed è stata corretta nel corso dello stesso nella maggior parte dei casi (65,73,74).

Per quanto riguarda l'equilibrio acido-base si è osservato un trend di passaggio da acidosi metabolica ad una lieve alcalosi metabolica, che indica il corretto metabolismo del citrato attraverso il ciclo di Krebs in questi pazienti. La RCA è stata ritenuta sicura ed efficace anche nei pazienti trattati con Prometheus, un sistema di depurazione corporea che può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica (65). Indici di funzionalità e di danno epatico come bilirubinemia e transaminasi non sono stati efficaci nel predire il rischio di accumulo di citrato in questi pazienti, mentre lo sono stati

un'attività protrombinica minore del 26% e una concentrazione di lattati sierici maggiore di 3,4 mmol/l (73,74).

Un aumento dei lattati sierici è segno di un ridotto metabolismo aerobico, di una ridotta fosforilazione ossidativa, che è necessaria per metabolizzare correttamente il citrato nel ciclo di Krebs. In uno degli studi citati in precedenza sull'uso di RCA in pazienti con insufficienza epatica è interessante notare come, di tre che hanno manifestato accumulo di citrato, il primo ne abbia avuto una forma lieve e transitoria, il secondo avesse una concomitante acidosi lattica, mentre l'insufficienza epatica del terzo era dovuta ad un avvelenamento da paracetamolo, che svolge la sua azione tossica inibendo la fosforilazione ossidativa (74). Il deficit del metabolismo aerobico non impedisce di metabolizzare il citrato solo al fegato, ma a tutti i tessuti deputati al suo metabolismo. Questa condizione metabolica rimane quindi una controindicazione all'uso di citrato nel protocollo di anticoagulazione.

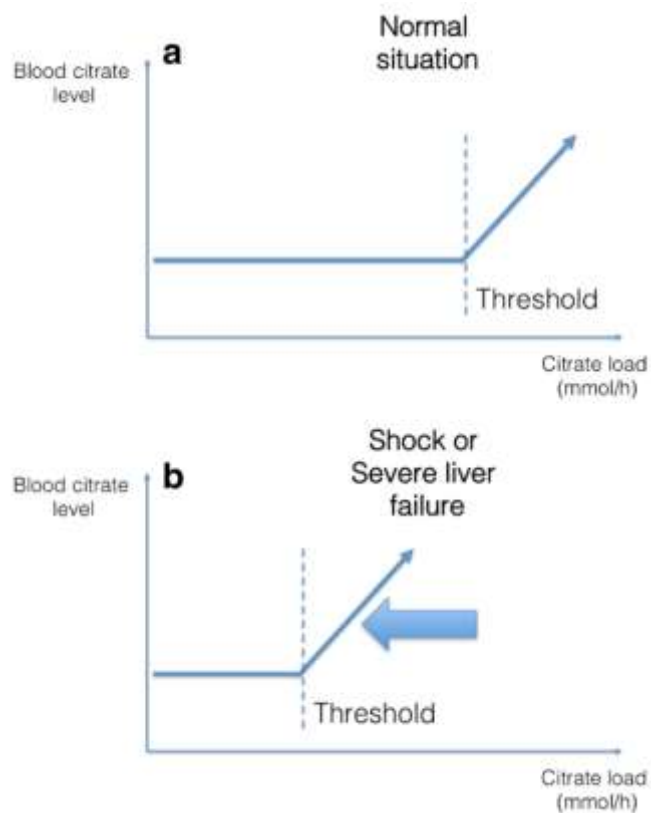


Figura 15: alcune condizioni, come l'ipossia tissutale o un'insufficienza epatica severa, possono ridurre la soglia metabolica del citrato (62).

SCOPO DELLO STUDIO

In questo lavoro di tesi sono stati analizzati i trattamenti sostitutivi renali erogati nei reparti dell'Azienda Ospedaliera di Padova in cui è stato usato il citrato di sodio come anticoagulante del circuito dialitico nel periodo tra dicembre 2020 e aprile 2022.

Lo scopo è quello di identificare gli episodi di tossicità da citrato che si sono verificati e valutare le caratteristiche della popolazione che ha sviluppato tale complicazione, stabilendo quindi se i criteri di esclusione dal trattamento con citrato ed il protocollo per la sua esecuzione sviluppato dal Team Acuti dell'UOC di Nefrologia e Dialisi di Padova siano efficaci nel garantire una sicurezza clinica abbinata ai vantaggi derivanti dall'utilizzo di questo anticoagulante.

MATERIALI E METODI

Per la realizzazione di questo studio sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi a tutte le prime prescrizioni di trattamento sostitutivo renale erogate dalla UOC di Nefrologia e Dialisi di Padova, in particolare del suo Team Acuti, tra dicembre 2020 e aprile 2022.

Il Team Acuti esamina, su richiesta dei reparti di Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliera, i pazienti con AKI di nuovo riscontro e riesamina i pazienti già in trattamento depurativo extracorporeo per eventuali adeguamenti delle prescrizioni o sospensioni dei trattamenti in caso di renal recovery in atto.

Con un sistema di consegne di tipo SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendations - Situazione, Contesto, Valutazione, Raccomandazioni) il team tiene nota di tutti i pazienti in osservazione o in trattamento, in maniera tale da rendere agevole ed accessibile a tutti i medici della UOC il monitoraggio e la registrazione di nuovi trattamenti, 24 ore su 24.

Per la costituzione del database è stato utilizzato l'archivio di queste consegne, che contengono un link reindirizzante ad un Google form che, una volta compilato, genera un foglio Excel con le principali caratteristiche di ogni primo trattamento. I dati di ogni paziente, dunque, sono disponibili online e consultabili anche da remoto.

Grazie all'integrazione di queste due risorse è stato possibile collezionare i seguenti parametri per ogni paziente:

- Data di nascita
- Data di inizio del trattamento
- Sesso
- Peso
- UOC di esecuzione del trattamento
- Presenza di infezione da SARS-CoV-2
- Indicazioni cliniche alla prescrizione di un KRT (oliguria/anuria, supporto aminico)

- Presenza di L-VAD (Left Ventricular Assist Device – Dispositivo di assistenza al ventricolo sinistro)
- Supporto con ECMO (ExtraCorporeal Membrane Ossigenation – Ossigenazione extracorporea transmembrana)
- Necessità di Ventilazione Meccanica Invasiva (MIV – Mechanical Invasive Ventilation), Ventilazione meccanica Non Invasiva (NIV – Non-Invasive Ventilation) ossigenoterapia ad alti flussi
- Modalità della richiesta della valutazione nefrologica (urgente o non urgente)
- Valori bioumorali (Urea, Creatinina, Potassio)
- Indicazione al trattamento
- Presenza di accesso vascolare al momento della prescrizione
- Sede dell'eventuale accesso vascolare al momento della prescrizione
- Tipologia di trattamento prescritto (CVVHDF in RCA o SLEDD in RCA, SLEDD, IHD)
- Specifiche prescrittive per il citrato (filtro, flussi, compenso calcio, dose di citrato)
- Specifiche prescrittive per l'anticoagulazione sistemica (eparina, eparina a basso peso molecolare, nessuna)

Attraverso questi parametri è stato possibile calcolare:

- Età dei pazienti al momento della prescrizione
- Dose depurativa prescritta
- Fattore di Filtrazione.

Il protocollo di studio dell'anticoagulazione con citrato di sodio prevede di eseguire una serie di controlli del calcio totale e del calcio ionizzato nel tempo allo scopo di identificare precocemente:

1. Livelli di calcio sistemico non adeguati
2. Livelli di calcio post-filtro non adeguati
3. Accumulo di citrato nel paziente
4. Eccessiva correzione della calcemia del paziente nel tempo in corso di iniziale accumulo di citrato nel paziente.

Ogni trattamento CVVHDF-RCA (ed i trattamenti SLEDD simulati con la metodica CVVHDF-RCA) vengono monitorati attraverso un protocollo adattato alle esigenze locali di sicurezza.

<i>Tempo da inizio CVVHDF-RCA</i>	<i>Calcio Totale</i>	<i>iCa⁺⁺ sistemico</i>	<i>iCa⁺⁺ post-filtro</i>
0	X	X	
30'		X	X
3 h		X	X
6 h		X	X
Ogni 6 h		X	X
Ogni 24 h	X		
In caso di variazione della dose di citratemia o di compensazione calcio i controlli sono eseguiti a 2h e poi a 6 h e successivamente ogni 6 ore.			

Tabella I: parametri misurati ed intervalli di misurazione atti a prevenire l'accumulo e la tossicità da citrato.

Vista la necessità di eseguire il calcio ionizzato direttamente in Terapia Intensiva, ad ogni determinazione del calcio ionizzato sistemico e post-filtro saranno disponibili anche i livelli degli ioni, la bicarbonatemia ed il pH del paziente. Tutti tali dati sono utili al monitoraggio del trattamento nel tempo ed alla risposta dell'equilibrio acido-base alla ventilazione ed alla CKRT.

Le variazioni del calcio ionizzato sistemico (range di normalità: 1,00-1,20 mmol/L) e del calcio post-filtro (range di normalità 0,25-0,40 mmol/L) sono analizzate nelle tempistiche del protocollo e soggette ad una analisi secondo un algoritmo di correzione che prevede la variazione dei parametri del trattamento in relazione ai riscontri clinici.

Nella figura 16 sono riportate le calcemie sistemiche e post filtro identificabili con le relative azioni correttive. Per quanto concerne le variazioni del pH e della bicarbonatemia sono attive nel protocollo di analisi della CKRT degli algoritmi che non vengono riportati nella presente tesi, non essendone oggetto di studio.



Figura 16: variazione della dose di citrato e della compensazione calcio in relazione ai livelli di iCa sistemici e post-filtro.

Il protocollo di gestione della CVVHDF-RCA prevede di mantenere un rapporto tra flusso sangue, PBP e dialisato di 1:10:10 con filtro ST-150, oXiris e Septex, (es flusso sangue 100 mL/min, citratemia 3.0 mmol/L → PBP di 1000 mL/h con flusso di dialisato di 1000 mL/h). Tale configurazione permette di rimuovere il 50% del citrato infuso in PBP durante la processazione diffusiva e convettiva del sangue. Quindi se un paziente riceve un carico teorico di citrato di 18 mmol/h (flusso sangue di 100 mL/min con citratemia di 3.0 mmol/h) in realtà il carico effettivo ricevuto sarà di circa 9 mmol/h. Con l'utilizzo della reinfusione in post-diluizione tale valore verrà ulteriormente ridotto per rimozione convettiva del citrato a livello del filtro.

Le sacche utilizzate sono:

- Per la PBP:
 - Prismocitrate 18/0 (Citrato di sodio 18 mmol/l; Ca^{++} 0 mmol/l; K^+ 0 mmol/l; Na^+ 140 mmol/l; Cl^- 86 mmol/l)
- Per il fluido dialitico:
 - Prism0cal (Ca^{++} 0 mmol/l; K^+ 4 mmol/l; Mg^{++} 0,75 mmol/l; HCO_3^- 32 mmol/l; Na^+ 140 mmol/l; Cl^- 119,5; lattati 3 mmol/l)
- Per il fluido di reinfusione post-filtro:

- PrismaSol 2 (Ca⁺⁺ 1,75 mmol/l; K⁺ 2 mmol/l; Mg⁺⁺ 1 mmol/l; HCO₃⁻ 32 mmol/l; Na⁺ 140 mmol/l; Cl⁻ 113,5; lattati 3 mmol/l)
- PrismaSol 4 (Ca⁺⁺ 1,75 mmol/l; K⁺ 4 mmol/l; Mg⁺⁺ 1 mmol/l; HCO₃⁻ 32 mmol/l; Na⁺ 140 mmol/l; Cl⁻ 113,5 lattati 3 mmol/l)
- Phoxilium (Ca⁺⁺ 1,25 mmol/l; K⁺ 4 mmol/l; Mg⁺⁺ 0,6 mmol/l; HPO₄³⁻ 1,2 mmol/l; HCO₃⁻ 30 mmol/l; Na⁺ 140 mmol/l; Cl⁻ 115,9 mmol/l)

Per quanto riguarda le controindicazioni alla RCA, nonostante l'indicatore più affidabile di un futuro rischio di accumulo è il trend della concentrazione ematica di lattati, piuttosto che il suo valore assoluto, una concentrazione di 10 mmol/l viene considerata un punto di riferimento per la valutazione del rischio di accumulo di citrato. Come da protocollo del Team Acuti dell'UOC di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel processo decisionale sul metodo anticoagulativo da usare in CRRT, il valore dei lattati viene interpretato per ogni singolo paziente in relazione alla clinica ed al trend dei vari parametri vitali del paziente nel tempo.

Un ragionamento analogo viene applicato agli indici di epatocitolisi; valori di ALT o AST superiori 250 UI/L fungono da punto di riferimento nel processo decisionale, anche se durante il trattamento diversi pazienti hanno raggiunto transaminasemie più elevate, senza sviluppare accumulo di citrato.

RISULTATI

Sono stati raccolti dati relativi a 104 pazienti e alle loro prime prescrizioni di terapia sostitutiva renale.

Il numero totale di trattamenti eseguiti in questi pazienti è stato di 806, per una media di 7,75 trattamenti a paziente ($7,75 \pm 8$ trattamenti, mediana 5 trattamenti minimo 1 trattamento, massimo 34 trattamenti).

L'anticoagulazione regionale con citrato è stata utilizzata nel 27,8% delle 374 prime prescrizioni di CKRT effettuate nel periodo dello studio.

La popolazione era costituita da 80 individui di sesso maschile (77,7%) e 24 individui di sesso femminile (22,3%), con un'età media di 67,0 anni ($67 \pm 11,3$ anni; età minima 19 anni; età massima 87 anni).

Il peso medio era di 82,0 kg ($82,0 \pm 19,6$ kg, peso minimo 30 kg, peso massimo 130 kg). Questo parametro è stato utile a calcolare la dose dialitica somministrata ad ogni paziente, ma non è stato possibile calcolare i loro BMI, vista la difficoltà che avrebbe comportato misurare l'altezza di ogni paziente.

	Media	Deviazione standard	Minimo	Massimo
Età (anni)	67,0	11,3	19	87
Peso (kg)	82,0	19,6	30	130

Tabella II: caratteristiche dei pazienti coinvolti nello studio.

Tra tutti i primi trattamenti, 68 (65,4%) sono stati prescritti in urgenza, mentre 36 (34,7%) sono stati prescritti in regime ordinario.

Su 104 pazienti, 26 (25%) avevano una preesistente CKD, mentre 78 (75%) non presentavano uno stato basale di insufficienza renale cronica.

Per quanto riguarda la diuresi, 52 pazienti (50%) erano in uno stato di anuria, 26 (25%) di oliguria.

In 18 pazienti (17,3%) alla prescrizione era necessario un supporto aminico al circolo.

In 32 pazienti (30,7%) era presente una forma di assistenza ventilatoria, garantita in 28 casi da ventilazione invasiva, in 4 casi non invasiva. In 8 pazienti (7,7%), inoltre, era stata impostata un'ossigenoterapia ad alti flussi.

In 3 pazienti (2,9%) era stato impiantato un L-VAD, mentre 6 (5,8%) necessitavano di supporto tramite ECMO al momento della prescrizione.

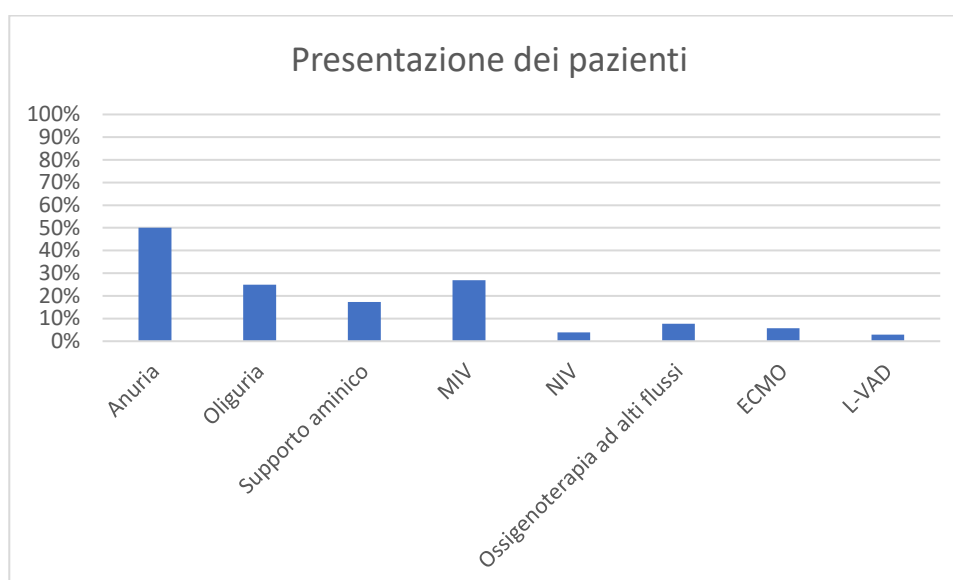


Grafico 1: presentazione dei pazienti alla prescrizione del primo trattamento

In 16 casi (15,4%) i pazienti avevano un CVC inserito al momento della prescrizione; di questi, 7 erano posizionati nella vena giugulare, 9 nella vena femorale.

È stata rilevata un'infezione da SARS-CoV-2 in 38 pazienti (36,5%).

Per quanto riguarda il motivo del trattamento, la COVID-19 AKI è stata la causa di 30 KRT (28,8%), seguita dall'AKI post-intervento cardiocirurgico (21; 20,2%) e dall'AKI settica (15; 14,4%). Lo spettro delle sindromi

cardiorenali ha contribuito portando a 10 prime prescrizioni di KRT (9,6%), interventi chirurgici diversi dalla cardiocirurgia hanno reso necessario una terapia sostitutiva renale in 7 casi (6,7%). In 6 casi (5,8%) responsabile della necessità di trattamento è stata un'AKI insorta su preesistente CKD, in 3 la CI-AKI (2,9%). Tre pazienti (2,9) hanno sviluppato un'AKI post-insufficienza respiratoria, in 2 casi (1,9%) l'AKI è stata causata da dissecazione aortica. In 7 pazienti (7%) si sono identificate varie cause di AKI:

- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito ad un politrauma
- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito a rhabdmiolisi
- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito ad ustioni
- Un paziente è stato interessato da sindrome epato-renale
- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito a sindrome nefrosica
- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito a rottura di aneurisma
- Un paziente ha sviluppato AKI in seguito ad anoressia.

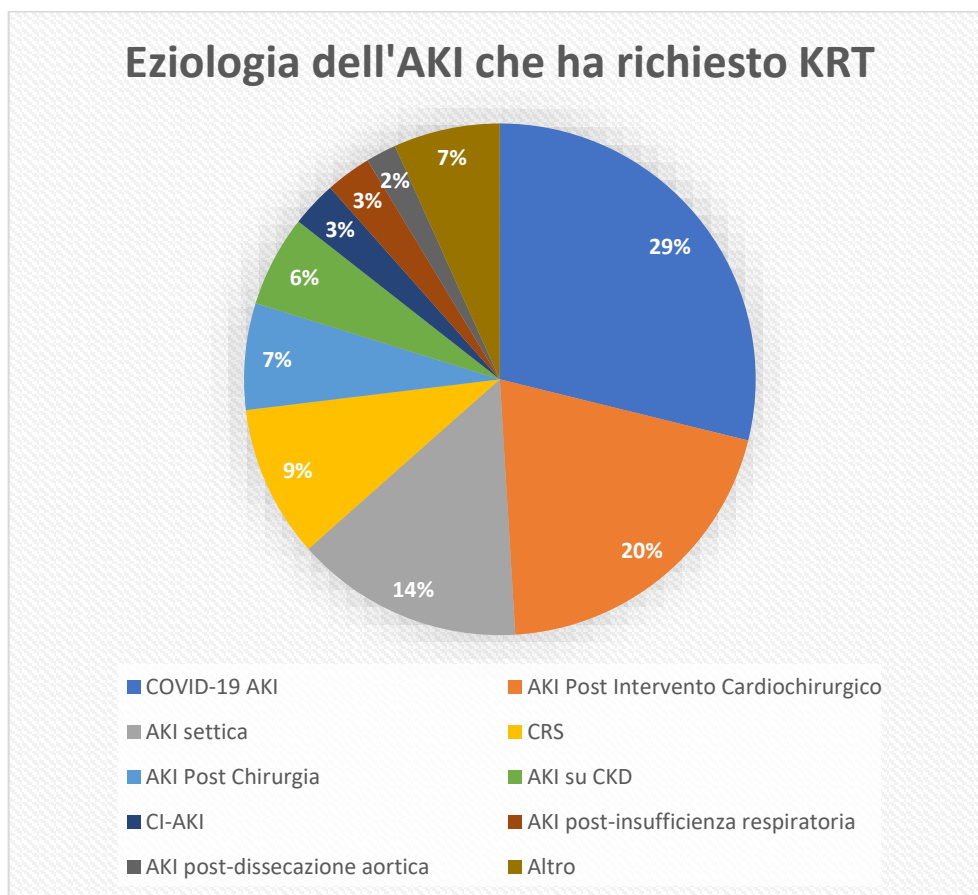


Grafico 2: distribuzione delle cause che hanno portato allo sviluppo di AKI.

In 91 circuiti (87,5%) è stato utilizzato il filtro ST-150, in 2 (1,9%) il filtro HF-1400. I filtri oXiris e Septex sono stati utilizzati rispettivamente 10 (9,6%) volte e 1 (1%) volta.

Alla prescrizione la media dei valori di urea è stata di 26,53 mmol/l ($26,53 \pm 13,29$ mmol/l; min 4,80 mmol/l; max 59,00 mmol/l), quella dei valori di creatininemia di 321,0 μ mol/l ($321,0 \pm 205,2$ mmol/l; min 43,0 μ mol/l; max 1191,0 μ mol/l), mentre la media dei valori di potassiemia è stata di 4,44 mmol/l ($4,44 \pm 0,73$ mmol/l; min 3,00 mmol/l; max 7,20 mmol/l).

La metodica sostitutiva renale più impiegata è stata la CVVDHF, con 102 trattamenti (98%), mentre la SLEDD è stata impiegata in 2 casi (2%).

	Media	Deviazione standard	Minimo	Massimo
Urea (mmol/l)	26,53	13,29	4,80	59,00
Creatinina (μ mol/l)	321,0	205,2	43,0	1191,0
Potassio (mmol/l)	4,44	0,73	3,00	7,20

Tabella III: parametri biumorali dei pazienti alla prescrizione.

Il flusso sangue (Q_b) medio è stato 123,6 ml/min ($123,6 \pm 23,3$ ml/min; min 80 ml/min; max 200 ml/min), il flusso pre-pompa (PBP), contenente il citrato, è stato erogato ad una media di 1203,6 ml/h ($1203,6 \pm 212,7$ ml/h; min 800 ml/h; max 1800 ml/h), il flusso medio del dialisato (Q_d) è stato di 1190,8 ml/h ($1190,8 \pm 223,7$ ml/h; min 800 ml/h; max 2000 ml/h), mentre il flusso di reinfusione (Q_r) medio è stato di 597,1 ml/h ($597,1 \pm 235,0$ ml/h; min 100 ml/h; max 1600 ml/h).

La dose di citrato è stata, nella maggior parte dei trattamenti (93; 89,4%), di 3 mmol/l. È stata usata una dose di 2,5 mmol/l in 9 (8,7%) prescrizioni, mentre le dosi di 2 mmol/l e 2,7 mmol/l sono state usate in un caso ciascuna.

La compensazione calcio media è stata del 99,0% ($99,0 \pm 9$ %; min 55%; max 150%). Questo dato rende conto dell'alto numero di primi trattamenti iniziati con una compensazione calcio del 100% (81, 77,8%).

La dose depurativa media prescritta è stata di 37,9 ml/kg/h ($37,9 \pm 9,3$ ml/kg/h; min 16,9 ml/kg/h; max 74,3 ml/kg/h). In 92 casi (88%) la dose è stata superiore a 30 ml/kg/h, che è la dose minima raccomandata dalle linee guida KDIGO 2012 (61).

	Media	Deviazione standard	Minimo	Massimo
Q _b (ml/min)	123,6	23,3	80	200
PBP (ml/h)	1203,6	212,7	800	1800
Q _d (ml/h)	1190,8	223,7	800	2000
Q _r (ml/h)	597,1	235,0	100	1600
Dose depurativa (ml/kg/h)	37,9	9,3	16,9	74,3

Tabella IV: caratteristiche dei trattamenti depurativi oggetto di studio.

La sacca maggiormente usata in post-diluizione è stata il PrismaSol 2 (58; 55,8%), seguita da PrismaSol 4 (27; 26%) e da Phoxilium (19; 18,2%).

La sacca utilizzata per il fluido dialitico è stata per tutti e 104 i casi (100%) il Prismocal.

La maggior parte dei trattamenti (72; 69,2%) sono stati prescritti da un medico strutturato del Team Acuti, 17 (16,4%) sono stati prescritti da un medico in formazione specialistica, mentre 15 (14,4%) sono stati prescritti da un medico della UOC di Nefrologia e Dialisi.

In 11 pazienti (10,6%) è stato necessario sospendere il trattamento con citrato di sodio. In tutti questi casi si è passati ad una CKRT senza anticoagulazione.

In particolare:

- Quattro trattamenti sono stati interrotti per sospetto di accumulo di citrato ($Ca_{TOT}/Ca_i > 2,4$)
- Un trattamento è stato sospeso per lo sviluppo di alcalosi metabolica
- Un trattamento è stato sospeso per permettere l'infusione di dosi maggiori di HCO_3^- attraverso una metodica CKRT diversa
- Quattro trattamenti sono stati sospesi per l'innalzamento degli indici di epatocitolisi
- È stata preferita la ripresa di CKRT senza anticoagulazione dopo che un paziente in trattamento con RCA ha sviluppato un'emorragia massiva con aumento dei lattati fino a 7 mmol/l dopo un intervento chirurgico.

Di questi cambiamenti nella prescrizione, dunque, 5 sono riconducibili all'azione metabolica del citrato, mentre gli altri 6 sono stati resi necessari da esigenze cliniche o terapeutiche indipendenti dalla metodica.

Nessuno dei pazienti è stato interessato da tossicità da citrato conclamata conseguente all'uso del citrato, la rilevazione di un valore di $Ca_{TOT}/Ca_i > 2,4$ ha permesso di identificare precocemente l'accumulo e di sospendere il trattamento prima dell'estrinsecarsi clinico di una condizione di tossicità da citrato.

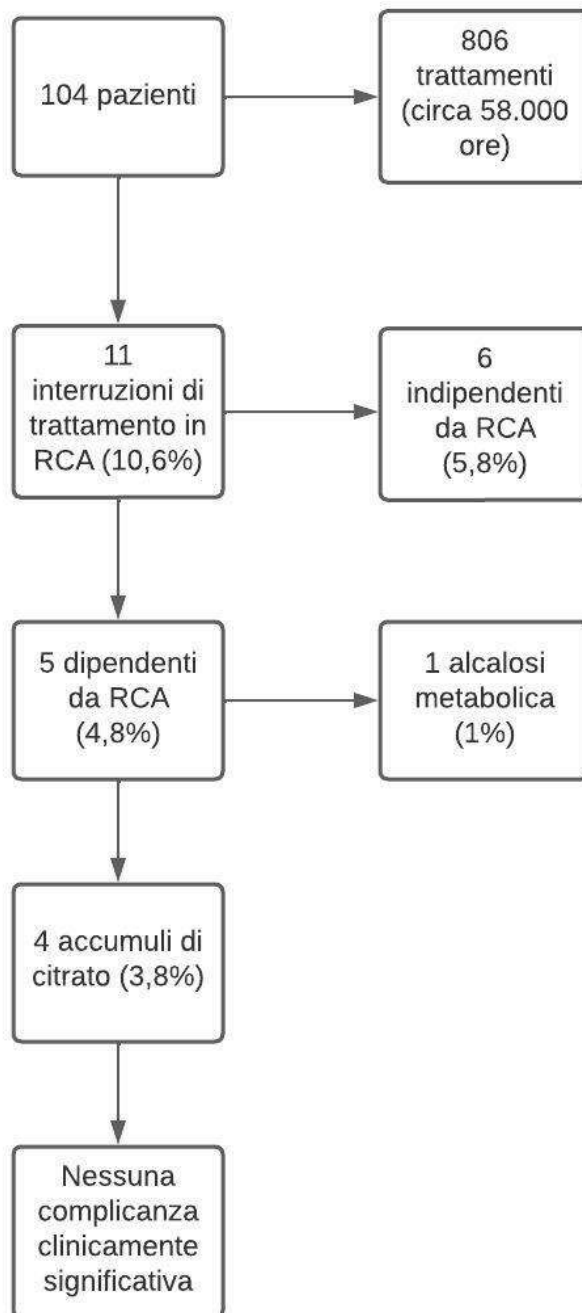


Figura 17: diagramma riassuntivo dello studio.

DISCUSSIONE

I dati ottenuti con la presente Tesi hanno dimostrato che 2 pazienti (1,9%) hanno sviluppato accumulo di citrato, definito classicamente in letteratura come un rapporto tra calcio ionizzato e calcio sistemico superiore a 2,5 (70). In particolare un paziente ha sviluppato un Ca_{TOT}/iCa di 2,54, mentre un altro di 2,60. Prendendo in considerazione il cut-off di 2,4 utilizzato nell'Azienda Ospedaliera di Padova il numero di pazienti con accumulo di citrato è salito a 4 (3,8%). In considerazione dei 104 trattamenti di CVVHDF-RCA prescritti per un totale di 806 circuiti utilizzati (ossia circa 58.000 ore di trattamento), tutti i 4 trattamenti a rischio di tossicità sono stati interrotti prima che i pazienti interessati sviluppassero tossicità clinicamente significativa legata all'ipocalcemia da accumulo di citrato. Nessuno di questi pazienti ha richiesto la supplementazione di calcio ionizzato mediante calcio cloruro. Le prescrizioni di questi 4 casi di iniziale accumulo non hanno evidenziato aumenti della compensazione calcio. Tale elemento è importante in quanto, in caso di iniziale accumulo di citrato, il primo segno che si manifesta è la necessità di aumentare la compensazione del calcio per mantenere costante la calcemia ionizzata, che in realtà viene continuamente ridotta dal citrato accumulato. I pazienti sottoposti al monitoraggio con questo protocollo sono stati tutti intercettati prima ancora che si potesse definire da un punto di vista clinico un quadro di accumulo clinicamente evidente di citrato di sodio. Probabilmente la riduzione del cut-off da 2,5 a 2,4 ha reso ancora più efficace e sicuro il monitoraggio del metabolismo del citrato e dei suoi effetti sul calcio ionizzato nel singolo paziente.

Riteniamo infatti che la personalizzazione del trattamento CKRT nel singolo paziente non debba solo riguardare la dose depurativa ed il suo andamento nel tempo in base alle richieste metaboliche, ma debba anche riguardare la personalizzazione dell'anticoagulazione con citrato analizzando le possibili cause di rallentato metabolismo che potrebbero determinare un accumulo di tale molecola improvvisamente (per esempio in caso di bassa gittata cardiaca con ischemia epatica o di insufficienza epatica acuta da sovraccarico destro o da uso di sostanze epatotossiche). Utilizzare a priori

un cut-off ridotto del rapporto calcio totale/ionizzato permette di identificare ore prima una sottocategoria di pazienti a possibile rischio di tossicità che, quindi, subiranno un processo di intensivo monitoraggio che, come dimostrato, ha permesso di evitare la tossicità da citrato.

La percentuale di solo il 3,8% di trattamenti discontinuati per tale sospetto di accumulo probabilmente si concretizza in una condizione di estremo monitoraggio che previene l'accumulo più che la sua identificazione precoce. Probabilmente il non discontinuare tali trattamenti avrebbe portato il clinico a variare ulteriormente i parametri del trattamento (citrateria, flusso sangue, flusso dialisato, compensazione calcio) con possibile recovery di uno stato di equilibrio tra il citrate load ed il suo metabolismo con mantenimento del paziente in una condizione di non accumulo di citrato. La scelta di discontinuare i trattamenti a rischio di accumulo clinicamente significativo ha permesso di non infondere ulteriore citrato nel circuito e quindi, sebbene in parte, nel paziente, permettendone la clearance nel tempo. Questa decisione permette di riprendere la CVVHDF-RCA in un secondo tempo con la consapevolezza della suscettibilità del paziente al trattamento, che verrà quindi adattato alla singola esigenza.

Nella pratica clinica di Padova si è preferito prevenire un eventuale accumulo di citrato rispetto ad identificarlo clinicamente, anche in considerazione del fatto che il volume di trattamenti in CVVHDF-RCA eseguiti in questa realtà è molto elevato e potrebbe esporre i pazienti ad un ritardo diagnostico in presenza di eventi stressanti per il paziente o di un momentaneo sovraccarico di lavoro del personale che potrebbe ridurre le capacità di monitoraggio dei trattamenti (fattore rilevante soprattutto nel periodo di pandemia da COVID-19 in cui è stato svolto lo studio).

Inoltre, riteniamo che l'utilizzo di un cut-off di 2,4 del rapporto tra calcio totale e calcio ionizzato diventi ancora più protettivo se si considera l'eterogeneità dei pazienti trattati, che non appartengono ad una sola categoria di AKI.

Un trattamento, infatti, è stato interrotto a causa di un'alcalosi metabolica. Questa è, come affermato nell'introduzione, una conseguenza benigna dell'uso del citrato, che viene anche ricercata nella pratica clinica a causa della tendenza all'acidosi metabolica di questi pazienti. Questa "complicanza", inoltre, non è indice di un ridotto metabolismo del citrato e

quindi di un suo possibile accumulo, ma, al contrario, si sviluppa in seguito alla liberazione di HCO_3^- nel ciclo di Krebs. L'interruzione di questo trattamento è stata quindi probabilmente eseguita in modo improprio, in quanto sarebbe stato possibile ridurre la concentrazione la concentrazione dei bicarbonati ematici riducendo il guadagno di bicarbonati (riducendo il flusso sangue e/o il flusso del dialisato e/o la citratemia).

Tra i 5 trattamenti discontinuati a causa dell'RCA, 4 hanno quindi riconosciuto la motivazione in una prevenzione attiva del possibile prossimo accumulo di citrato, mentre 1 ha riguardato l'estrinsecarsi di un'alcalosi metabolica indotta dal trattamento stesso.

Per quanto riguarda le caratteristiche delle prescrizioni dialitiche, i valori medi di Q_b , PBP e Q_d rispettano le proporzioni di 1:10:10 sulle quali è stato ideato il protocollo, che può essere in ogni caso adattato nel corso della degenza a seconda delle esigenze cliniche del paziente.

La dose depurativa media di $37,9 \pm 9,3$ ml/kg/h erogata nei trattamenti oggetto di studio sembrerebbe elevata rispetto alle indicazioni KDIGO di 20-25 ml/kg/h. In realtà le stesse linee guida affermano che essa dev'essere aumentata di circa il 20-25% (raggiungendo quindi valori massimi di 30 ml/kg/h) per contrastare la ridotta efficacia cui va incontro il filtro nel corso del trattamento. Oltre a questo, la dose prescritta viene ulteriormente aumentata in base al downtime del trattamento, facendola rientrare nel range dei 25-27,5 ml/kg/h effettivi.

Il 75,6% dei trattamenti è stato prescritto da un membro del Team Acuti o da un medico in formazione specialistica assegnato al Team, questo è stato di fondamentale importanza nel mantenere uno standard prescrittivo adeguato ed un corretto monitoraggio dei trattamenti.

Di 28 pazienti sottoposti a trattamento dopo un intervento chirurgico, solo 1 (3,6%) ha sviluppato un'emorragia che ha portato alla sospensione del trattamento in RCA. Il trattamento in questione è stato interrotto soprattutto a causa dello sviluppo improvviso di una lattacidemia che avrebbe comportato un'interruzione del metabolismo del citrato ed un suo accumulo. In tutti i casi in cui è stata interrotta l'anticoagulazione con citrato la metodica è stata sfruttata per più trattamenti (fino ad un massimo di 28) prima di

essere interrotta, rendendo quindi possibile sfruttare i vantaggi della RCA anche per lunghi periodi di tempo in quasi tutti i pazienti.

CONCLUSIONI

I dati ottenuti nello studio condotto hanno dimostrato la validità e sicurezza del protocollo di monitoraggio dei pazienti sottoposti a CVVHDF-RCA non essendosi mai verificata una intossicazione clinica da citrato ed essendo stata identificata una condizione di accumulo di citrato in 4 pazienti sui 104 trattati (3,8%). Tali pazienti sono stati tempestivamente discontinuati dal trattamento e indirizzati verso un trattamento equivalente non in RCA al fine di aprire una finestra di tempo che permettesse la spontanea ripresa del metabolismo del citrato e di non causarne l'ulteriore accumulo. La precocità dell'identificazione di tale condizione ha permesso al Team Acuti di programmare la discontinuazione del trattamento e l'inizio dell'equivalente senza far correre alcun rischio clinico ai pazienti, proprio per il carattere di tempestività della previsione di una possibile complicanza che in casi estremi può portare anche a complicazioni gravi legate a stati di ipocalcemia importanti (come aritmie e stati di ipotensione).

Un trattamento è stato interrotto, probabilmente in maniera impropria, a causa del verificarsi di un'alcalosi metabolica, che sarebbe stato possibile correggere semplicemente e rapidamente tramite il cambio dei parametri operazionali della metodica in atto.

L'anticoagulazione regionale con citrato ha permesso l'uso continuativo delle terapie sostitutive renali anche in pazienti che erano stati sottoposti ad interventi chirurgici maggiori.

BIBLIOGRAFIA

1. Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, John A Kellum. Acute kidney injury. *The Lancet* [Internet]. 2019; Available from: www.thelancet.com
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015 Aug 24;41(8):1411–23.
3. John A. Kellum, Paola Romagnani, Gloria Ashuntantang, Claudio Ronco, Alexander Zarbock and, Hans- Joachim Anders. Acute Kidney Injury. *Nature* [Internet]. 2021; Available from: www.nature.com/nrdp
4. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney International*. 2012 May 1;81(9):819–25.
5. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Medicine*. 2017 Jun 1;43(6):917–20.
6. Kellum JA, Lameire N. Introduction Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) R E V I E W [Internet]. Vol. 17, *Critical Care*. 2013. Available from: <http://ccforum.com/content/17/1/204>
7. Rizo-Topete LM, Rosner MH, Ronco C. Role of the Nephrologist in Multidisciplinary Management of AKI Acute Kidney Injury Risk Assessment and the Nephrology Rapid Response Team. *Blood Purif* [Internet]. 2017;43:82–8. Available from: <http://www.karger.com/?doi=452402>.
8. Claudio Ronco JAK and MH. Subclinical AKI is still AKI. *Critical Care* [Internet]. 2012; Available from: <http://ccforum.com/content/16/3/313>
9. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Vol. 73, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2008. p. 538–46.
10. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Vol. 120, *Nephron - Clinical Practice*. 2012.

11. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. Vol. 87, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2015. p. 62–73.
12. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? Vol. 438, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier; 2015. p. 350–7.
13. Bonventre J v. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A specific and sensitive biomarker of kidney injury. In: *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2008. p. 78–83.
14. Mårtensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* [Internet]. 2014;37:304–10. Available from: www.karger.com/bpu
15. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2019;57(5):567–76. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776>
16. Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, Fragasso A, Garzotto F, Calò LA. Evaluating Nephrocheck ® as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* [Internet]. 2020; Available from: <http://doi.org/10.2147/IJNRD.S198222>
17. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017. p. 816–28.
18. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Vol. 35, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2015. p. 2–11.
19. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, Finnis ME, Chapman MJ, Kuchel TR, et al. Structure and function of the kidney in septic shock: A prospective controlled experimental study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016 Sep 15;194(6):692–700.

20. Nalesso F, Ricci Z, Ronco C. Management of acute renal dysfunction in sepsis. Vol. 14, *Current Infectious Disease Reports*. 2012. p. 462–73.
21. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;200:1487–95. Available from: www.clinicaltrials.gov
22. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Tubach F, Pons B, et al. Comparison of two strategies for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit: study protocol for a randomized controlled trial (AKIKI). *BMJ*. 2015;15.
23. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. Vol. 52, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2008. p. 1527–39.
24. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2007 Oct;13(8):599–608.
25. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. Vol. 60, *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. p. 1031–42.
26. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 299–303.
27. Kusirisin P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. Vol. 18, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd; 2020.
28. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'onofrio A, Katz N, McCullough PA, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). Vol. 31, *The International Journal of Artificial Organs*. 2008.

29. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. Vol. 10, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2015. p. 500–14.
30. O’neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. 2016;
31. Billings IV FT, Ball SK, Roberts LJ, Pretorius M. Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011 Jun 1;50(11):1480–7.
32. Fanelli V, Cantaluppi V, Alessandri F, Costamagna A, Cappello P, Brazzi L, et al. Extracorporeal CO2 removal may improve renal function of patients with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: An open-label, interventional clinical trial. Vol. 198, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2018. p. 687–90.
33. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Jan 1;32(1):151–60.
34. Kolhe N v., Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Medicine*. 2020 Oct 30;17(10).
35. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Jan 1;32(1):161–76.
36. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Vol. 17, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2021. p. 751–64.
37. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. 2021; Available from: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab042/6134141>

38. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Vol. 396, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 597–8.
39. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South A, Welling P, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. Vol. 31, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2020. p. 1380–3.
40. Heyman SN, Walther T, Abassi Z. Angiotensin-(1-7)—a potential remedy for aki: Insights derived from the covid-19 pandemic. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021. p. 1–18.
41. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 738–42.
42. Fleming GM. Renal replacement therapy review: Past, present and future. Vol. 7, *Organogenesis*. 2011. p. 2–12.
43. Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: Technical and clinical considerations. *Seminars in Dialysis*. 2009 Mar;22(2):114–22.
44. Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapies Basic mechanisms and definitions for continuous renal replacement therapies. Vol. 19, *The International Journal of Artificial Organs*. 1996.
45. Ingelfinger JR, Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal Kidney-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2022;386:964–75.
46. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Sustained Low-Efficiency Dialysis. Vol. 156, *Contrib Nephrol*. Basel, Karger. 2007.
47. Stylianou K, Samoni S, Husain-Syed F, Villa G, Ronco C. Clinical Medicine Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient: From Garage Technology to Artificial Intelligence. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11010172>
48. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016 Oct 1;68(4):645–57.

49. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. 2001.
50. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 14;375(2):122–33.
51. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020;383.
52. S.D. Barbar, R. Clere-Jehl, A. Bourredjem, R. Hernu, F. Montini, R. Bruyère, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2018;
53. Wang AY, Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? Vol. 24, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 437–42.
54. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(1):29–37.
55. Alvarez G, Chrusch C, Hulme T, Juan Posadas-Calleja FG. Renal replacement therapy: a practical update *Traitement substitutif de l'insuffisance rénale: une mise à jour pratique*. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01306-x>
56. Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU: Renal replacement vs. renal support. In: *Blood Purification*. 2001. p. 227–32.
57. Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 371–85.
58. Macedo E, Claure-Del Granado R, Mehta RL. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: Time for reappraisal. Vol. 8, *Nature Reviews Nephrology*. 2012. p. 57–60.

59. Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. Vol. 31, Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 387–401.
60. Suranyi M, Chow JS. Review: Anticoagulation for haemodialysis. 2010;
61. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Vol. 2, Kidney International Supplements. Nature Publishing Group; 2012. p. 1–138.
62. Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Critical Care*. 2017;
63. Rico MP, Sarmiento JF, Velasquez AMR, Chaparro LSG, Amaya RG, Hoyos HM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children. *Pediatric Nephrology*. 2017 Apr 1;32(4):703–11.
64. Raymakers-Janssen PAMA, Lilien M, van Kessel IA, Veldhoen ES, Wösten-van Asperen RM, van Gestel JPJ. Citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in small children. *Pediatric Nephrology*. 2017 Oct 1;32(10):1971–8.
65. Klingele M, Stadler T, Fliser D, Speer T, Groesdonk H v., Raddatz A. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction. *Critical Care*. 2017 Nov 29;21(1).
66. Nalesso F, Garzotto F, Cattarin L, Gobbi L, Qassim L, Sgarabotto L, et al. Clinical Medicine A Continuous Renal Replacement Therapy Protocol for Patients with Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit with COVID-19. Available from: www.mdpi.com/journal/jcm
67. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation during Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Randomized

- Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 Oct 27;324(16):1629–39.
68. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2016;20(1).
 69. Heleen M Oudemans-van Straaten, Marlies Ostermann. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Critical Care*.
 70. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(12):2173–88.
 71. Constable PD. Clinical assessment of acid-base status. Strong ion difference theory. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1999;15(3):447–71.
 72. Bianchi NA, Altarelli M, Eckert P, Schneider AG. Complications of Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Study. *Blood Purification*. 2020 Sep 1;49(5):567–75.
 73. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study [Internet]. Vol. 16, *Critical Care*. 2012. Available from: <http://ccforum.com/content/16/4/R162>
 74. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Critical Care*. 2015 Sep 29;19(1).