

# ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO: VERSO UN TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA

**Santo Morabito, Valentina Pistolesi, Alessandro Pierucci**

DAI Nefrologia e Urologia, Umberto I, Policlinico di Roma, "Sapienza", Università di Roma, Roma

## Riassunto

*Le terapie sostitutive renali continue (CRRT) sono di impiego diffuso nei pazienti "critici" con insufficienza renale acuta. La necessità di un'anticoagulazione prolungata rappresenta il principale svantaggio delle CRRT e le complicanze emorragiche si associano a un aumento della mortalità. Pertanto, emerge la necessità di una maggiore diffusione di metodiche di anticoagulazione alternative tra le quali l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) sembra la più promettente. Il citrato è in grado di bloccare la cascata coagulativa attraverso una riduzione del calcio ionizzato nel circuito extracorporeo. Rispetto all'anticoagulazione sistemica con eparina, numerosi studi hanno dimostrato la superiorità della RCA in termini di durata dei circuiti e di riduzione del rischio emorragico. Tuttavia, nonostante la comprovata efficacia e sicurezza, la diffusione di questa metodica è tuttora relativamente limitata. Sviluppi futuri dovrebbero essere orientati verso una semplificazione dei protocolli, una minimizzazione della necessità di supplementazione di calcio e magnesio e una maggiore flessibilità nel bilancio dei tamponi. L'introduzione di monitors per CRRT con sistemi di infusione integrati e software dedicati alla RCA rappresenta un'ulteriore prospettiva di ottimizzazione, finalizzata ad aumentare la sicurezza e a semplificare l'impostazione dei parametri facilitando una maggiore diffusione della metodica.*

## Regional citrate anticoagulation: towards a first-choice treatment

*Continuous renal replacement therapy (CRRT) is the most widely used technique for the treatment of severe acute kidney injury in the critically ill. The need for prolonged anticoagulation is the most important drawback of CRRT and clinically important bleeding significantly increases the risk of death. Therefore, alternative anticoagulation methods should be more widely adopted. Among the potential alternatives to systemic heparin anticoagulation, regional citrate anticoagulation (RCA) is the most promising. By reducing ionized calcium inside the extracorporeal circuit, citrate is able to block the coagulation cascade at different levels. Compared with unfractionated heparin, several studies reported better filter survival times and a marked reduction of transfusion rates with RCA. Despite the positive reports about the efficacy and safety of RCA, the use of this alternative method of anticoagulation appears to be relatively limited. Desirable future improvements in RCA should be focused on simplifying protocols, minimizing the need for calcium and magnesium supplementation, increasing the flexibility of buffer balance, and introducing customized dialysis systems able to deliver automated RCA. In particular, safe protocols with automated delivery of citrate and calcium can allow easy parameter settings that can be adapted to a wide range of clinical situations, facilitating the wider use of RCA in the coming years.*

Conflict of interest: None

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Santo Morabito  
UOS Coordinamento Emodialisi  
DAI Nefrologia e Urologia  
Umberto I, Policlinico di Roma  
Viale del Policlinico 155  
00161 Roma  
e-mail: santo.morabito@uniroma1.it

## Parole chiave:

Anticoagulazione regionale con citrato, CRRT, Insufficienza renale acuta, RCA

## Key words:

Regional citrate anticoagulation, CRRT, AKI, RCA

## INTRODUZIONE

La necessità di anticoagulazione 24 ore su 24 rappresenta uno svantaggio potenziale delle terapie sostitutive renali continue (CRRT) e rimane tuttora un problema aperto (1). Il rischio di complicanze emorragiche nel paziente con "Acute Kidney Injury" (AKI) varia notevolmente in relazione alle diverse casistiche ma è, in ogni caso, non trascurabile (4-30%) (2, 3). Inoltre, nel caso specifico delle CRRT, l'anticoagulazione standard con eparina si associa a un elevato fabbisogno trasfusionale (4).

Nei pazienti con un deficit di fattori della coagulazione e/o con piastrinopenia è possibile effettuare il trattamento senza eparina, ma la durata del circuito può risultare limitata (5, 6). Nel trial multicentrico "VA/NIH ATN study", solo il 20.3% dei pazienti in CRRT è stato trattato con eparina, mentre nel 54.6% dei casi è stata effettuata CRRT senza eparina e nel 25.1% sono stati impiegati protocolli alternativi (7). Con questa strategia di anticoagulazione, tuttavia, il target di dose dialitica prescritto è stato effettivamente raggiunto solo nel 70% circa

dei pazienti (7). Pertanto, l'obiettivo del trattamento anticoagulante "ideale" sarebbe quello di ridurre al minimo le complicanze emorragiche assicurando, allo stesso tempo, una durata ottimale del circuito extracorporeo. Tra le alternative all'eparina, l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) sembra essere la più promettente (8, 9) e consente di prolungare notevolmente la durata del circuito a fronte di un rischio emorragico quasi inesistente (4, 10). La metodica è stata descritta per la prima volta in emodialisi intermittente da Morita et al. (11) ed è stata successivamente introdotta da Mehta anche in CRRT (12). Nonostante gli evidenti vantaggi, la RCA ha avuto una diffusione limitata a causa di una serie di fattori non trascurabili: complessità, perplessità legate al rischio di complicanze metaboliche, necessità di preparare soluzioni "ad hoc" e rischio di accumulo di citrato in situazioni cliniche particolari (8).

## ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO: RAZIONALE

L'effetto anticoagulante del citrato è legato alla sua capacità di chelare il calcio ionizzato (9, 13, 14) (Fig. 1).

Come è noto, l'attivazione di molti fattori della coagulazione è calcio-dipendente e la cascata coagulativa viene così interrotta a diversi livelli. Per mantenere il target di calcio ionizzato nel circuito (0.3-0.4 mmol/L) è in genere sufficiente mantenere una citratemia intorno a 3 mmol/L (9, 13). Le membrane utilizzate in CRRT sono liberamente permeabili al citrato (PM 258, PM 294 in forma diidrato) con un coefficiente di *sieving* >0.9 (15). La perdita di calcio con l'effluente, prevalentemente sotto forma di complessi calcio-citrato (PM 498), determina una riduzione indesiderata del calcio ionizzato sistemico che deve essere evitata tramite l'infusione di calcio cloruro (CaCl<sub>2</sub>) o di calcio gluconato. In maniera analoga, anche il magnesio viene chelato e va incontro a rimozione con la conseguente necessità di supplementazione (13). Pertanto, di tutto il citrato in ingresso nel circuito, una parte va incontro a rimozione con l'effluente, in misura variabile in relazione ai parametri operativi impostati (13, 15), mentre la rimanente quota rappresenta l'effettivo carico metabolico di citrato al paziente. Il citrato è metabolizzato in bicarbonato attraverso il ciclo di Krebs, prevalentemente a livello epatico e muscolare, e durante questo processo viene liberato il calcio precedentemente chelato. In particolari condizioni cliniche (insufficienza epatica, shock settico o cardiogeno), il metabolismo del citrato può essere rallentato, provocando effetti indesiderati da accumulo (9, 13).

## ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO VS EPARINA: TRIAL RANDOMIZZATI

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno permesso di confermare la superiorità della RCA rispetto all'anticoagulazione sistemica con eparina sia in termini di durata dei circuiti sia di riduzione del rischio

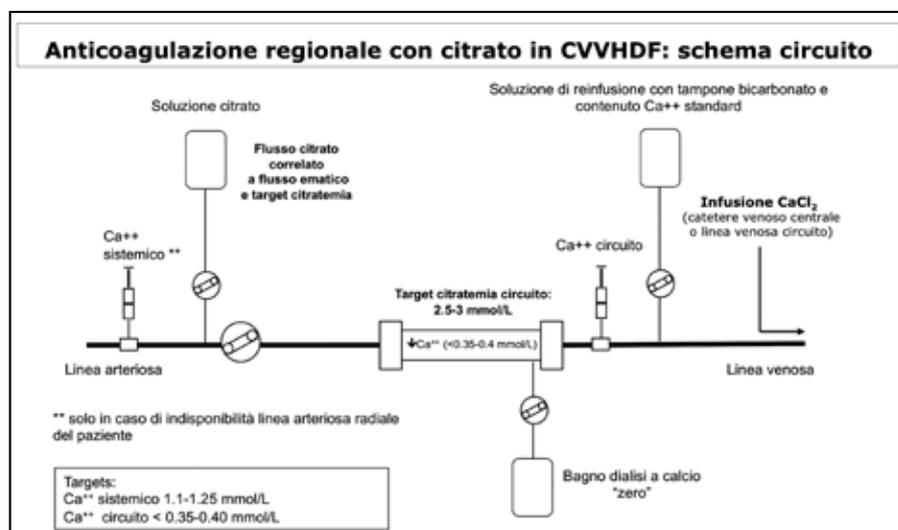


Fig. 1 -

emorragico. In uno studio prospettico randomizzato, Monchi et al. hanno confrontato le due metodiche di anticoagulazione in CVVH (4). La mediana della durata dei circuiti è stata significativamente maggiore durante RCA (70 h vs 40 h,  $p < 0.0007$ ), associandosi a una netta riduzione del fabbisogno trasfusionale (da 1 U/die nel gruppo eparina a 0.2 U/die nel gruppo citrato,  $p < 0.0008$ ) (4). Un ridotto fabbisogno di trasfusioni e una minore incidenza di complicanze emorragiche sono stati successivamente confermati da Betjes et al. (16). In una casistica di 30 pazienti con AKI, Kutsogiannis et al. hanno rilevato una durata media del circuito CVVHDF di 124.5 h nel gruppo citrato e di 38.3 h nel gruppo eparina ( $p < 0.001$ ) con un rischio emorragico significativamente inferiore nel gruppo citrato (RR 0.15, CI 0.02-0.96) (10). Nello stesso studio, inoltre, la coagulazione del circuito rappresentava la causa predominante di interruzione della CRRT nel gruppo eparina (53.5%) mentre, nel gruppo citrato, era indicata come causa di interruzione solo nel 16.7% dei casi (10). In un recente studio randomizzato, Oudemans et al. hanno messo a confronto, in 200 pazienti critici trattati con CRRT, la RCA e l'anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare (LMWH) evidenziando, a fronte di una durata dei circuiti confrontabile, una ridotta percentuale di sanguinamento nel gruppo trattato con citrato (6% vs 16%) (17). Inoltre, gli Autori hanno segnalato un incremento inatteso della sopravvivenza a 3 mesi nel gruppo citrato, apparentemente non giustificato dalla minore incidenza di complicanze emorragiche. L'analisi post-hoc ha dimostrato che le differenze di sopravvivenza erano più evidenti in alcuni sottogruppi di pazienti (sepsi, post-chirurgici, SOFA score più elevato) (17). È stato, quindi, ipotizzato che gli effetti favorevoli

sulla sopravvivenza potrebbero essere in parte spiegati da un'attività "immunomodulatoria" del citrato che sarebbe in grado di limitare l'attivazione dei mediatori dell'infiammazione, secondaria all'interazione sangue-membrana (18). È stato sperimentalmente dimostrato, infatti, che il citrato è in grado di attenuare processi calcio-dipendenti, come l'attivazione dei neutrofilo e il rilascio dei mediatori dai granuli intracellulari (18). Tuttavia, in un recentissimo *trial* multicentrico randomizzato, condotto in 170 pazienti, pur essendo stata evidenziata la superiorità del citrato rispetto all'eparina non frazionata in termini di durata dei circuiti e di complicanze emorragiche (5.7% vs 14.5%), non è stato possibile confermare gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza (19).

### SEMPLIFICAZIONE DEI PROTOCOLLI E PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE METABOLICHE IN CORSO DI RCA

Nonostante sia stata ampiamente documentata l'efficacia della RCA, il suo impiego non ha trovato finora larga diffusione. Infatti, in una "survey" internazionale sull'impiego delle terapie sostitutive in area critica, condotta in 54 terapie intensive, è emerso che la RCA, pur risultando la terza metodica più utilizzata, veniva impiegata solo nel 9.9% dei trattamenti CRRT (20). Più recentemente, nell'ambito dello studio multicentrico randomizzato "VA/NIH ATN study", la RCA è stata adottata nel 20.4% dei trattamenti CRRT (7).

La scarsa diffusione della RCA può essere, almeno in parte, attribuita alle riserve derivanti dal rischio di complicanze metaboliche e alla relativa complessità della metodica. Inoltre, fino a qualche anno fa, non erano disponibili in commercio soluzioni per CRRT dedicate alla RCA ed era necessario adattare soluzioni di citrato utiliz-

zate in ematologia per trattamenti di aferesi (ACD-A), il cui utilizzo doveva essere associato a soluzioni di bagno dialisi e/o reinfusione preparate *ad hoc*, prive di calcio e con concentrazioni variabili di sodio e/o bicarbonato.

In passato, sono stati proposti numerosi protocolli di RCA che si distinguono per variabilità della metodica, dei parametri CRRT (flusso ematico, flusso bagno dialisi e/o reinfusione, dose citrato) e delle soluzioni impiegate (composizione elettrolitica e concentrazione di citrato) (10, 12, 21). Inoltre, la combinazione dei diversi fattori sopraelencati si traduceva sovente in notevoli differenze anche in termini di carico metabolico di citrato.

In corso di RCA, sono state descritte complicanze metaboliche, quali alcalosi e acidosi, ipernatremia, ipocalcemia e ipercalcemia. L'alcalosi è dovuta a un eccessivo carico metabolico di citrato e può essere prevenuta utilizzando liquidi di reinfusione e/o dialisato con una concentrazione adeguatamente ridotta di bicarbonato (13). L'ipernatremia può derivare dall'uso di elevate quantità di citrato trisodico ed è stata descritta con l'impiego di soluzioni ad alta concentrazione (13). L'ipocalcemia è una potenziale complicanza dell'anticoagulazione regionale con citrato ed è legata a una perdita di calcio ionizzato con l'effluente, non correttamente bilanciata dall'infusione sistemica di calcio (13), mentre l'ipercalcemia può derivare da un'eccessiva supplementazione di calcio e/o dall'accumulo del complesso calcio-citrato. In quest'ultimo caso, si osserva un incremento della calcemia totale a fronte di un calcio ionizzato normale o ridotto.

L'acidosi metabolica può manifestarsi in pazienti con alterato metabolismo del citrato (insufficienza epatica, ipoperfusione tissutale) ed è caratterizzata da "anion gap" elevato (13). Si associa, general-

mente, a un aumento del rapporto Ca totale/calcio ionizzato che rappresenta un valido indice indiretto di accumulo di citrato e che è utilizzato per il monitoraggio del trattamento come surrogato dei livelli di citratemia (22). Gli effetti indesiderati da accumulo di citrato sono più frequenti in presenza di un carico metabolico >25 mmol/h (8).

L'insufficienza epatica grave e l'ipossiemia sono i principali fattori di rischio per l'accumulo di citrato (23), che può essere prevenuto mettendo in atto una serie di strategie essenzialmente mirate a ridurre il carico di citrato al paziente (23, 24). Compatibilmente con i parametri operativi della CRRT, il mantenimento di un basso flusso ematico (intorno ai 120 mL/min) consente di ridurre la dose di citrato necessaria per mantenere il *target* di calcio ionizzato nel circuito che può essere, a sua volta, aumentato a valori intorno ai 0.4 mmol/L, ancora compatibili con una durata del filtro adeguata (23). Inoltre, l'ottimizzazione della dose dialitica diffusiva e/o convettiva svolge un ruolo fondamentale e permette di aumentare la *clearance* del citrato con percentuali di riduzione del carico metabolico, rispetto alla quantità infusa pre-filtro, di circa il 50-60% (24).

Esistono diverse segnalazioni di utilizzo della RCA senza insorgenza di particolari complicanze anche in pazienti con insufficienza epatica grave (25) e/o con *shock* settico (24). In particolare, Mariano et al. hanno dimostrato che un'accurata strategia di ottimizzazione della RCA, mirata a ridurre il carico metabolico di citrato attraverso la messa in atto degli accorgimenti sopra riportati, permetteva di ottenere risultati ottimali anche in pazienti con *shock* settico e instabilità emodinamica grave che richiedevano un supporto con noradrenalina a dosi elevate (24).

Recentemente, la disponibilità in

commercio di soluzioni *ad hoc* per la RCA in CRRT (soluzione di reinfusione con citrato e bagno dialisi privo di calcio) (26, 27) ha creato i presupposti per una semplificazione della metodica, requisito indispensabile per una più ampia diffusione.

Le perplessità legate ai costi potrebbero rappresentare un ulteriore ostacolo alla diffusione della RCA. Tuttavia, inizia a emergere qualche evidenza che il risparmio legato alla minore incidenza di complicanze emorragiche e alla minore frequenza di sostituzione del circuito potrebbe ribaltare l'analisi globale dei costi a favore della RCA (28). Studi finalizzati in tal senso, che tengano conto anche del fabbisogno trasfusionale, potrebbero fornire ulteriori elementi di valutazione.

### PROSPETTIVE FUTURE E PROTOCOLLI SEMPLIFICATI

L'ottimizzazione della RCA, attraverso gli accorgimenti precedentemente segnalati, e la semplificazione dei protocolli hanno migliorato non solo la sicurezza della metodica, ma rappresentano un presupposto importante per una sua maggiore diffusione. L'introduzione di apparecchiature per CRRT con sistemi di infusione integrati e *software* dedicati alla RCA rappresenta un'ulteriore prospettiva di ottimizzazione, finalizzata ad aumentare la sicurezza e a minimizzare il rischio di errore umano nell'impostazione dei parametri e nella connessione delle sacche (29). A questo proposito, Szamosfalvi et al., attraverso l'analisi cinetica dei flussi dei soluti in corso di SLED (*Sustained Low-Efficiency Dialysis*), hanno elaborato un sistema sperimentale semiautomatizzato di RCA che permetteva di ottenere un'accurata previsione del bilancio del calcio e un controllo integrato delle

pompe di infusione (29).

Sistemi integrati che si propongono gli stessi obiettivi sono stati resi recentemente disponibili per l'uso clinico in CRRT (27) e la loro ottimizzazione rappresenta un ulteriore passo verso la semplificazione e la diffusione della RCA. In assenza di sistemi automatizzati, è possibile, per quanto riguarda la cinetica del calcio durante la RCA, avvalersi di modelli statistici o matematici che permettono di effettuare una stima approssimativa del bilancio calcico e dell'infusione di calcio cloruro, riducendo il rischio di complicanze e la necessità di aggiustamenti successivi.

In prospettiva futura, l'ottimizzazione dei parametri operativi e ulteriori adattamenti della composizione delle soluzioni per CRRT e delle soluzioni dedicate alla RCA potrebbero permettere di ridurre al minimo la necessità di supplementazione di calcio e magnesio, ma anche di potassio e fosfati, con l'obiettivo di semplificare al massimo la gestione della terapia sostitutiva e dell'anticoagulazione regionale. Infine, è stato segnalato che il metabolismo del citrato rappresenta una potenziale fonte di energia per il paziente, quantificabile in circa 3 Kcal/g (0.59 Kcal/mmol) (14).

In definitiva, il maggiore rischio emorragico associato all'impiego delle CRRT con protocolli di anticoagulazione convenzionali può essere significativamente ridotto attraverso lo sviluppo, la semplificazione e la maggiore diffusione di una metodica alternativa di dimostrata efficacia come la RCA, il cui impiego deve, in ogni caso, prevedere un adeguato training del personale medico e infermieristico.

Come emerge dalla strategia di anticoagulazione adottata nello studio VA/NIH, la tendenza attuale è quella di minimizzare il rischio emorragico per il paziente, riducendo il più possibile l'impiego di un'anticoagulazione sistemica con

eparina e ricorrendo, in molti casi, al trattamento CRRT senza anticoagulanti. Tuttavia, il trattamento senza eparina può consentire una durata del circuito compatibile con una dose dialitica accettabile soltanto in condizioni particolari. L'anticoagulazione regionale con citrato permette ugualmente di raggiungere l'obiettivo di una massima riduzione del rischio emorragico. Inoltre, indipendentemente dall'assetto coagulativo del paziente, aggiunge vantaggi evidenti in ter-

mini di durata del circuito e di riduzione dei periodi di *down-time*, minimizzando la discrepanza tra dose dialitica prescritta e dose dialitica somministrata e mantenendo un'efficienza del trattamento quanto più possibile costante nel tempo. Pertanto, a nostro avviso, la RCA rappresenta il trattamento di prima scelta nelle categorie di pazienti a maggior rischio di sanguinamento. Inoltre, in considerazione dei rischi non trascurabili legati all'impiego dell'anticoagulazione sistemica con

eparina e dei vantaggi offerti dalla RCA, siamo convinti che esistano tutti i presupposti per un ampliamento delle indicazioni alla RCA, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio emorragico al momento dell'inizio della CRRT.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Morabito S, Pistolesi V, Cibelli L, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies (CRRT) will remain the most widely adopted dialysis modality in the critically ill. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 13-21.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510-9.
- Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multicentre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1416-21.
- Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 260-5.
- Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1652-7.
- Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566-71.
- VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
- Mariano F, Triolo G. Anticoagulation of extracorporeal circuit in critically ill patients. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 34-42.
- Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif* 2010; 29: 191-6.
- Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2361-7.
- Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-42.
- Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38: 976-81.
- Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus* 2009; 2: 439-47.
- Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011; 15: 202.
- Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 3882-8.
- Beijes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007; 20: 602-8.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 545-52.
- Andersson T, Dahlgren C, Pozzan T, Stendahl O, Lew PD. Characterization of fMet-Leu-Phe receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> influx across the plasma membrane of human neutrophils. *Mol Pharmacol* 1986; 30: 437-43.
- Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 232-9.
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563-70.
- Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 370-4.
- Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 806-11.
- Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *NDT Plus* 2009; 2: 11-9.
- Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *In-*

- tensive Care Med 2010; 36: 1735-43.
25. Faybik P, Hetz H, Mitterer G, et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011; 39: 273-9.
  26. Davies H, Morgan D, Leslie G. A regional citrate anticoagulation protocol for pre-dilutional CVVHDF: the 'Modified Alabama Protocol'. *Aust Crit Care* 2008; 21: 154-65.
  27. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009; 37: 2018-24.
  28. Park JS, Kim GH, Kang CM, Lee CH. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 68-75.
  29. Szamosfalvi B, Frinak S, Yee J. Automated regional citrate anticoagulation: technological barriers and possible solutions. *Blood Purif* 2010; 29: 204-9.