

# IL CITRATO: UN DIVERSO APPROCCIO MENTALE ALL'ANTICOAGULAZIONE DEL CIRCUITO EXTRACORPOREO

**Filippo Mariano**

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

## Riassunto

*L'anticoagulazione con citrato (RCA) nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT) in Area Critica costituisce la moderna e pratica applicazione del criterio di regionalità, ovvero di quelle metodiche nelle quali l'anticoagulazione è virtualmente ristretta al circuito extracorporeo. La RCA è, quindi, un diverso approccio mentale al problema, superiore a priori all'anticoagulazione "sistemica".*

*L'efficacia anticoagulante della RCA è dovuta al valore di citratemia che si raggiunge nel circuito (da 2 a 6 mmol/L) e alla conseguente riduzione del calcio ionizzato (da 0.5 a 0.1 mmol/L). In termini di efficacia e sicurezza, la RCA è in grado di mantenere pervio il circuito per un tempo sovrapponibile, se non superiore, all'eparina e di ridurre il rischio emorragico e il fabbisogno trasfusionale. Le alterazioni metaboliche descritte in corso di RCA, quali l'alcalosi metabolica, l'ipocalcemia e l'ipersodiemia, sono rare, di scarso significato clinico e sovrapponibili come incidenza alle CRRT con eparina. In pazienti con insufficienza epatica e a rischio di accumulo di citrato, il carico metabolico può essere modulato dalle perdite di citrato attraverso il filtro. Infatti, con l'aumento di volume dell'effluente di dialisi, si aumenta proporzionalmente la perdita di citrato. L'attuale diffusione nel mondo della RCA non è elevata né uniforme. Essa riflette, oltre alle indicazioni cliniche, anche condizioni locali logistiche, economiche e di esperienza del personale. Tuttavia, grazie alla disponibilità di monitor e materiali dedicati e di protocolli operativi semplici e modulabili, è prevedibile una progressiva espansione delle indicazioni della RCA, ipotizzando un suo futuro ruolo di anticoagulante standard nelle CRRT.*

## Citrate: a different mental approach to extracorporeal circuit anticoagulation

*Citrate anticoagulation (RCA) during continuous renal replacement therapy (CRRT) in intensive care units (ICUs) is a practical application of a regional technique in which anticoagulation is virtually restrained to the extracorporeal circuit. This technique involves a different mental approach to anticoagulation, which gives RCA an advantage over systemic anticoagulation.*

*The efficacy of anticoagulation depends on the level of citratemia reached in the circuit (from 2 to 6 mmol/L) and the associated decrease in ionized calcium (from 0.5 to 0.1 mmol/L). Compared with heparin in ICU patients in terms of efficacy and safety, citrate is able to maintain circuit patency for the same time, if not longer. It also reduces the risk of bleeding and the need for blood transfusions. Metabolic alterations during RCA such as metabolic alkalosis, hypocalcemia and hypernatremia are rare and of little clinical impact; their incidence is similar to those reported during CRRT with heparin. In patients at risk of citrate accumulation due to liver metabolism failure, the citrate load returning to the patient can be reduced by increasing the dialysis effluent volume. The popularity of RCA worldwide is neither high nor uniform. Apart from clinical indications, its diffusion is influenced by local and logistic conditions, the level of staff skill, and economic factors. However, thanks to the availability of dedicated monitors, disposable materials, and easy-to-learn operative protocols fitting patients' needs the use of RCA is increasing. For these reasons, RCA is expected to become the ruling anticoagulation approach during CRRT in ICUs.*

Conflict of interest: None

Financial support: The Author received no financial support for the study or the preparation of the manuscript

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Filippo Mariano  
Dipartimento di Area Medica  
Unità di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale CTO  
Via G. Zuretti 29  
10126 Torino  
e-mail: filippo.mariano@hotmail.it

## Parole chiave:

Anticoagulazione regionale con citrato, Area Critica, Citratemia, CRRT

## Key words:

Regional citrate anticoagulation, ICUs, Citratemia, CRRT

## INTRODUZIONE

Nelle diverse realtà geografiche, l'approccio continuo o intermittente della RRT è condizionato non solo dalle indicazioni cliniche del paziente, ma anche da condizioni logistiche e/od organizzative locali e da aspetti economici (la tipologia di rimborso economico dei trattamenti). Per esempio, in Australia e in Nuova Zelanda, dove le RRT sono gestite completamente dall'Area Critica senza un supporto attivo dei nefrologi, le CRRT costituiscono più del 90% dei trattamenti e sono standardizzate all'emodiafiltrazione in postdiluizione (1).

Il trattamento continuo o, comunque, lungo e prolungato (10-12 ore al giorno) con cadenza giornaliera è, al giorno d'oggi, un'indicazione definita e accettata nei pazienti con instabilità emodinamica (2). Nella realtà italiana, considerando come campione quella di Piemonte e Valle d'Aosta, dove il coinvolgimento dei nefrologi è un elemento caratterizzante le terapie continue (CRRT) costituiscono il 40% e quelle lunghe-prolungate un altro 40% dei trattamenti sostitutivi renali (RRT) che si effettuano in Area Critica (ICU) (3).

Come risulta intuitivo, l'allungamento dei tempi di RRT comporta un aumento parallelo di esposizione all'anticoagulazione sistemica con eparina o similari a dosaggi

utili a mantenere pervio il circuito extracorporeo. In pazienti a rischio emorragico (interventi chirurgici, trombocitopenia, insufficienza epatica, deficit di fattori della coagulazione), le complicanze emorragiche minori o maggiori nel paziente con AKI sottoposto a RRT variano dal 4 al 30% e rappresentano il tallone d'Achille delle CRRT (4, 5). La loro frequenza dipende dal tipo di RRT utilizzata, dal grado di anticoagulazione raggiunto e dalla tipologia di pazienti considerati (4, 5). In generale, il fabbisogno trasfusionale dei pazienti sottoposti a CRRT con eparina è elevato, intorno a un'unità di EC/die (6, 7), con punte di 2 sacche/die in tipologie di malati con estese superfici cruentate (8). In Area Critica, il numero degli episodi emorragici e, per gruppi selezionati di pazienti, il numero di sacche trasfuse si associano a un aumento significativo della mortalità (9).

Se è vero che nella dialisi dei cronici, l'eparina è oggi considerata lo *standard* di anticoagulazione del circuito extracorporeo, nelle CRRT o nelle RRT lunghe delle ICUs il ruolo dell'eparina quale anticoagulante si sta rapidamente evolvendo. La necessità di avere un farmaco sicuro ed efficace, che riassume in sé alcune caratteristiche dell'anticoagulante ideale (farmaco maneggevole e monitorabile nella sua attività, inizio di azione immediato ed

emivita corta, disponibilità dell'antagonista, assenza di effetti collaterali, basso costo), è un'esigenza a tutt'oggi non soddisfatta.

Le tecniche di anticoagulazione regionale, ovvero quelle tecniche nelle quali l'anticoagulazione è virtualmente ristretta al circuito extracorporeo, costituiscono un diverso approccio mentale al problema e sono a priori superiori a quelle "sistemiche". Un'anticoagulazione regionale crea una situazione "ideale", nella quale la dialisi è esterna al paziente, con un'influenza biologica dell'anticoagulante sull'organismo limitata e trascurabile. Tra i molti anticoagulanti alternativi all'eparina proposti in 50 anni di storia della dialisi (Tab. I), il citrato è quello che si è dimostrato più vicino alle caratteristiche di un anticoagulante ideale.

Infatti, l'esperienza di questi ultimi dieci anni ha dimostrato che l'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) è una metodica sicura (complicanze emorragiche minime o nulle, buona tolleranza metabolica), efficace (sopravvivenza del circuito uguale o superiore all'eparina) e ancora in fase di sviluppo (10).

## DIFFUSIONE E SVILUPPO DELLA RCA

La diffusione della RCA nelle RRT in ICUs nel mondo non è uniforme e riflette condizioni locali e logisti-

**TABELLA I - STRATEGIE DI ANTICOAGULAZIONE DEL CIRCUITO EXTRACORPOREO IN AREA CRITICA**

Sistemica	Regionale
<b>Eparina non frazionata</b>	<b>No anticoagulante</b> (lavaggi con fisiologica, prediluizione)
<b>Eparina a basso peso molecolare</b>	<b>Eparina-protamina</b>
<b>Eparinoidi</b> (dermatan solfato, danaparoid)	<b>Citrato</b>
<b>Inibitori del fattore Xa</b> (fondaparinux)	
<b>Inibitori diretti della trombina</b> (lepirudina, argatroban, altri)	
<b>Inibitori delle serin-esterasi</b> (nafamostat)	
<b>Prostaciclina e analoghi</b> (iloprost)	

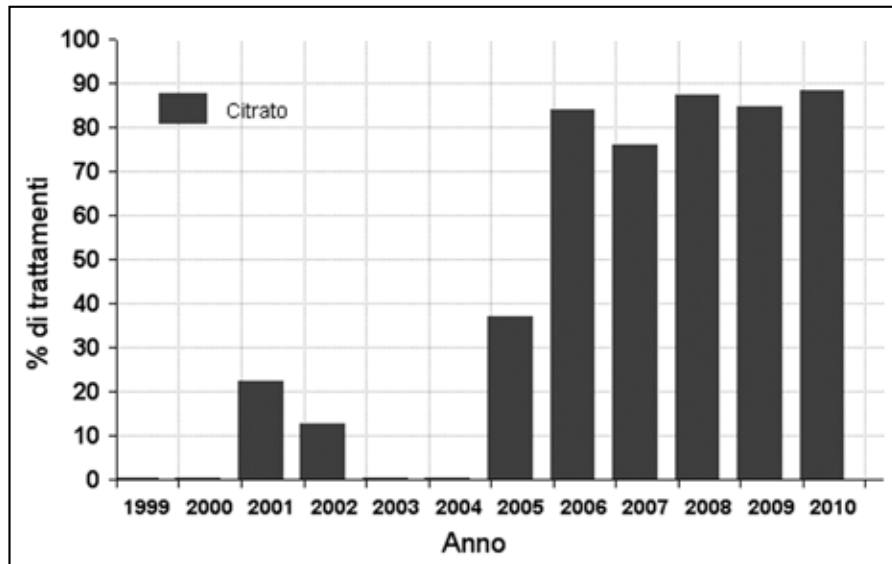


Fig. 1 - Incidenza dei trattamenti con RCA presso le ICUs dell'ospedale CTO, Torino. Il dato è espresso come % di giorni con RCA sui totali in ciascun anno.

che di esperienza del personale ed economiche. La RCA è soprattutto diffusa nel Nord America e nel Nord Europa. Per esempio, sin dal 1999, nella regione di Calgary (Canada), è stato implementato per tutte le CRRT un sistema *standard* di anticoagulazione con RCA alternativo all'eparina (11). In una recente *survey* nel Nord America, si stima che circa il 25% di tutti i pazienti con AKI sia trattato con CRRT e che il 13% sia trattato con RCA (12). Nel registro pediatrico della CRRT del Nord America, il 56% delle sedute di CRRT è fatto con RCA (13).

Nella realtà italiana, la RCA è in rapido sviluppo, anche se i dati disponibili sono pochi. In una *survey* della pratica dialitica nel Nord-Ovest d'Italia (4.5 milioni di abitanti, con dati globali riguardo alla pratica dialitica nelle ICUs dell'anno 2007), l'eparina ha costituito l'anticoagulante di gran lunga più diffuso (5296 giorni di dialisi su 7842, 67.5% dei casi) (3). Tuttavia, nei 3 pazienti ad alto rischio di sanguinamento, la RCA è stata eseguita nel 18% dei casi (1). Questa quota di RCA nella *survey* del 2009, è salita al 25% delle RRT

(dati non pubblicati).

L'impatto attuale della RCA nella comunità nefrologica e intensivistica è reale e, verosimilmente, si andrà sempre di più accentuando con la disponibilità di *monitor* e materiali dedicati, di protocolli operativi semplici e modulabili alle esigenze del paziente e, soprattutto, con l'aumentare dell'esperienza del personale dedicato. Preso atto dell'efficacia e della sicurezza della RCA, il grado di accettazione e di apprezzamento della metodica da parte del personale infermieristico è elevato, e si assiste, di solito, a un rapido incremento della sua percentuale di utilizzo. All'inizio dell'esperienza con citrato presso la Nefrologia e Dialisi del CTO (Torino), il citrato costituiva nel 2001 il 10% di tutti i trattamenti. Dopo un'interruzione di 2 anni dovuta alla mancanza sul mercato di materiale dedicato, nel 2005 la RCA venne ripresa con l'uso *off-label* dell'ACD-A come fonte di citrato. Da allora, l'incidenza della RCA sul totale dei trattamenti è progressivamente aumentata passando a valori stabili dell'85-90% (Fig. 1).

## EFFICACIA E SICUREZZA DEL CITRATO

### Valori di citratemia e sopravvivenza del circuito extracorporeo

Rispetto all'eparina, il citrato è capace di mantenere pervio il circuito per un tempo sovrapponibile, se non superiore. Il confronto tra i vari studi non è facile, in quanto l'emivita del circuito è condizionata dalla tipologia di paziente (capacità procoagulante del paziente conta piastrinica, livelli di ATIII, presenza di stato settico e altro) e da aspetti del circuito dialitico più propriamente tecnici (tipo di membrana, quota diffusiva/convettiva, frazione di filtrazione, pre-postdiluizione, qualità dell'accesso vascolare, velocità del flusso sangue, tipo di monitoraggio e interventistica sugli allarmi del circuito, altro).

Inoltre, in corso di RCA la sopravvivenza del circuito è influenzata dai valori di citratemia raggiunti nel circuito, che variano da 2 a 5 mmol/L (in media 4 mmol/L) (8, 14-17). Per valori crescenti di citratemia (da 2 a 6 mmol/L) corrispondono, in modo inversamente proporzionale, dei valori decrescenti di calcio ionizzato ( $iCa^{++}$  da 0.5 a 0.1 mmol/L) e, in modo direttamente proporzionale, un progressivo allungamento dei tempi di coagulazione del sangue (18). A un dosaggio di citratemia di 6 mmol/L, che corrisponde a un  $iCa^{++}$  di 0.1 mmol/L, il sangue è, di fatto, incoagulabile.

In studi randomizzati di confronto tra eparina e RCA, la sopravvivenza dei circuiti è risultata superiore con il citrato in alcuni (6, 7, 19), e significativamente non diversa in altri (20). Nella maggior parte dei lavori, il valore di citratemia del circuito era di 4 mmol/L, ma, nel lavoro in cui la sopravvivenza del circuito con il citrato era sovrapponibile a quella con eparina, il *target* era di soli 3 mmol/L e non si controllava il  $iCa^{++}$  postfiltro (20).

Nei pazienti con gravi disturbi del-

la coagulazione e rischio emorragico, quali i pazienti grandi ustionati in *shock* settico, AKI e instabilità emodinamica (necessità di alti dosaggi di noradrenalina), il citrato si è dimostrato un'ottima alternativa all'eparina (8). Nel confronto tra citrato (gruppo citrato, n. 31 pazienti) ed eparina (gruppo eparina, n. 39 pazienti), la sopravvivenza del circuito in CRRT era significativamente superiore con il citrato rispetto all'eparina (28.5 ore vs 19.0 ore, rispettivamente), in presenza di condizioni operative di citratemia calcolata prefiltra compresa tra 2.94 e 3.32 mmol/L e di consumo mediano di eparina di 500 U/ora (8).

### Complicanze emorragiche e fabbisogno trasfusionale

La ragione principale nell'uso del citrato consiste nella sua regionalità, cioè in una un'attività anticoagulante limitata al circuito extracorporeo. Quindi, la RCA non comporta un rischio aggiuntivo emorragico, e ha una specifica indicazione nei pazienti a rischio emorragico.

Occorre sottolineare che, in tutti i *trials* randomizzati di confronto tra eparina e citrato, la condizione di paziente ad alto rischio di sanguinamento era un criterio di esclusione dallo studio (6, 7, 19, 20). Questo è ragionevole e comprensibile, ma porta anche alla conclusione che il citrato diminuisce il rischio emorragico legato all'anticoagulazione del circuito extracorporeo nella popo-

lazione "generale" trattata con RRT nelle ICUs. In termini di risultati, in alcuni lavori gli episodi emorragici erano significativamente ridotti con il citrato in alcuni lavori (7, 19), anche quando il confronto era fatto con un gruppo di controllo trattato con basse dosi di eparina (19). Al contrario, in altri lavori, non si sono registrate significative differenze negli episodi emorragici (6, 20).

Analoghi risultati si sono ottenuti quando la scelta dell'anticoagulante citrato è stata fatta per la presenza di un sanguinamento in atto o per la presenza di una condizione ad alto rischio emorragico (8). Studiando gli episodi emorragici e il fabbisogno trasfusionale di unità di emazie concentrate (EC) in pazienti grandi ustionati in *shock* settico (pazienti che mediamente hanno già di per sé un fabbisogno trasfusionale alto), il trattamento in CVVHDF con citrato ha portato, nei confronti dei pazienti non a rischio emorragico in CRRT con eparina, a una riduzione significativa degli episodi emorragici e della necessità trasfusionale (0.98 vs 1.76 unità di EC/die, rispettivamente) (8).

## METABOLISMO E CINETICA DEL CITRATO

### Carico e tolleranza metabolica del citrato

L'infusione di citrato determina una sua rapida captazione ed estrazione dal circolo ematico da parte di fega-

to, muscolo e rene, con consumo di H<sup>+</sup> e generazione di bicarbonato nel ciclo di Krebs. Il fegato costituisce la più importante sorgente metabolica di bicarbonato. A conferma di questo, è stato dimostrato che in pazienti cirrotici in ICUs un'infusione di citrato di 35 mmol/ora determina, rispetto ai controlli, una citratemia sistemica doppia e genera solo la metà di bicarbonati (21). Il citrato accumulato viene anche escreto immodificato dai reni, ed è dosabile assieme al bicarbonato nelle urine alcaline (22). Tuttavia, questo meccanismo di compenso non è possibile nei pazienti uremici.

Riguardo alla dose massima tollerata di citrato, nel cane un'infusione pari a 0.66 mmol/Kg/ora supera le capacità metaboliche dell'animale e determina un accumulo. Compare una tossicità cardiaca e neurologica, che è direttamente legata alla caduta del iCa<sup>++</sup> sierico (23). Viceversa, un'infusione pari a 0.33 mmol/Kg/ora è ben tollerata e non causa conseguenze metaboliche apprezzabili (23). È interessante notare come 0.33 mmol/Kg/ora corrispondano, per un uomo di 70 Kg, a 25-30 mmol/ora, cioè a quella quantità che in corso di RCA può effettivamente rientrare nel paziente dall'estremità venosa del circuito.

### Alterazioni metaboliche

In corso di RCA sono state descritte alterazioni metaboliche quali: 1) un eccessivo metabolismo

TABELLA II - ALTERAZIONI METABOLICHE

Fisiopatologia	Dati clinici
Citratemia aumentata	- Anion gap aumentato - Rapporto Ca totale/iCa <sup>++</sup> >2.5 - Ipocalcemia/ipomagnesiemia
Eccesso di tamponi	- Alcalosi metabolica
Eccesso di sodio-citrato	- Ipersodiemia
Inappropriata infusione di calcio	- Ipocalcemia/Ipercalcemia

con generazioni di alcali (alcalosi sistemica), 2) un accumulo di citrato, con comparsa di ipocalcemia/ipomagnesiemia (o, meglio, un rapporto calcio totale/calcio ionizzato >2.5) (18) o 3) ipersodiemia, più frequentemente quando il citrato viene somministrato come citrato trisodico (Tab. II).

In generale, negli studi che hanno valutato le alterazioni presenti in corso di RCA (totale cumulativo di 770 pazienti), la tolleranza metabolica descritta è buona, con l'assenza di significative alterazioni elettrolitiche e/o dell'assetto acido-base. L'ipernatriemia viene, di solito, corretta con l'uso di soluzioni di dialisi contenenti una concentrazione di sodio più bassa, di 130-132 mEq/L, e con l'aggiunta di una quota dialitica diffusa per incrementare l'eliminazione della quota in eccesso di Na<sup>+</sup> presente nel sangue prefiltrato citratato (8, 14, 24, 25).

In emodiafiltrazione continua con RCA, con ACD-A come sorgente di citrato e con una concentrazione di Na pari a 133 mmol/L nel dialisato, non abbiamo osservato nessuna variazione significativa della concentrazione sistemica del sodio (8). Il pH si è mantenuto stabile sui 10 giorni di osservazione in CVVHDF, con una lieve tendenza all'alcalosi (aumento dei bicarbonati all'8a-10a giornata di osservazione) (8).

In emodialisi con RCA, un'alcalosi metabolica (pH >7.5) è stata inizialmente segnalata in circa il 50% dei pazienti (24). Con un'ottimizzazione dei flussi di dialisato ai fini di aumentare la quota di citrato persa nell'effluente, si sono ottenuti un eccellente controllo dell'acido base e l'assenza di complicazioni metaboliche (25).

In emofiltrazione, in uno studio randomizzato di confronto tra citrato ed eparina a basso peso molecolare coinvolgente 100 pazienti, il citrato ha evidenziato un'ottima tolleranza. In particolare, gli episodi

di ipersodiemia e alcalosi metabolica erano più frequenti nel gruppo trattato con eparina che in quello trattato con citrato (20).

In corso di RCA, i pazienti con insufficienza epatica cronica o con shock settico e *failure* di fegato sono considerati a rischio di accumulo di citrato (8, 21). Quando il citrato si accumula, la concentrazione del calcio ionizzato diminuisce, a fronte di un valore costante del calcio totale. Pertanto, è stato suggerito che un'alterazione del rapporto fra Ca totale/calcio ionizzato (valore >2.5) può essere un indice indiretto di accumulo di citrato (18). Tuttavia, occorre tenere presente che il rapporto Ca totale/calcio ionizzato è un indice poco predittivo e sensibile di accumulo di citrato. Su 15 campioni con citratemia sistemica >1.5 mmol/L, solo 3 campioni presentavano un rapporto calcio totale/calcio ionizzato >2.5 (21). Hetzel et al. (16) hanno trovato che, dopo 3 giorni di trattamento, cioè in condizione di *steady state*, il valore di citratemia sistemica era di 0.85 mmol/L (3 volte il normale), con un normale rapporto Ca totale/calcio ionizzato.

Tenendo conto del fatto che, al momento attuale, non è chiaro se durante la RCA una citratemia elevata possa essere di per sé tossica (o se determina tossicità solo causando un'ipocalcemia), il dosaggio del citrato costituisce il solo indice diretto e sensibile di un fenomeno per il resto misconosciuto (17).

### La perdita di citrato nell'effluente

Come accennato precedentemente, la quantità di citrato che entra nel paziente è pari a 15-30 mmol/ora e dipende da variabili quali il flusso ematico, la citratemia *target* del circuito e la quantità persa nell'effluente.

Infatti, in corso di dialisi il citrato (MW 192.12 daltons) è perso nell'effluente con un *sieving coefficient*

vicino all'unità. In popolazioni a rischio di accumulo di citrato, come i pazienti ustionati con shock settico, *failure* di fegato e necessità di catecolamine ad alto dosaggio, questo aspetto di cinetica può essere utilmente sfruttato per ridurre il carico metabolico.

Lavorando in emodiafiltrazione con flussi ematici contenuti (flusso di sangue compreso tra 100 e 150 mL/min), per quantità discrete e crescenti di dialisato (valori di dialisato da 1200 a 5000 mL/ora) la perdita di citrato nell'effluente cresceva proporzionalmente passando dal 30% al 70% della quantità infusa nel circuito (17). Di conseguenza, anche per valori *target* di citratemia del circuito di 4 mmol/L, la quantità di citrato che ritornava al paziente poteva essere inferiore a 15 mmol/ora (17), un valore tra i più bassi riportati (14-16, 18). Il basso carico metabolico di citrato rendeva ragione della buona tolleranza metabolica osservata in questi pazienti (8) e dei valori di citratemia sistemica misurati in corso di trattamento (media 0.21 mmol/L, n. 74 dosaggi), solo leggermente incrementati rispetto al valore di normalità basale di 0.049 mmol/L (8).

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

A distanza di vent'anni dalla sua "riscoperta" in Area Critica, l'anticoagulazione con citrato ha avuto uno sviluppo pratico e teorico sufficientemente ampio, permettere una sua applicazione in quasi tutti i tipi di malati presenti in ambito critico. Fugati i dubbi sulla sua efficacia e sulla sua sicurezza, il vantaggio costituito dal meccanismo di anticoagulazione regionale costituisce un indubbio elemento di superiorità rispetto all'eparina.

Pur rimanendo valide ed essenziali tutte le indicazioni dell'eparina in Area Critica (si pensi, per esempio, all'importanza e alla diffusione

delle terapie di tromboprolifassi venosa sottocute con eparina a basso peso molecolare), si può ragionevolmente affermare che nell'ambito dell'Area Critica il citrato espanderà sempre più le sue indicazioni, e si può ipotizzare un suo ruolo di anticoagulante *standard* per il cir-

cuito extracorporeo nei pazienti in terapia sostitutiva renale.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. RENAL Study Investigators. Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 225-30.
2. Langford S, Slivar S, Tucker SM, Bourbonnais FF. Exploring CRRT practices in ICU: a survey of Canadian hospitals. *Dynamics* 2008; 19: 18-23.
3. Mariano F, Pozzato M, Canepari G, et al. Renal replacement therapy in intensive care units: a survey of nephrological practice in northwest Italy. *J Nephrol* 2011; 24: 165-76.
4. Mariano F, Gangemi EN, Bergamo D, Hollo Z, Stella M, Triolo G. Burns and acute kidney failure. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA, eds. *Management of acute kidney problems*, 1st ed, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2010; 429-38.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1735-43.
9. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 43.
10. Mariano F, Triolo G. Anticoagulation of extracorporeal circuit in critically ill patients. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 34-42.
11. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJE, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005; 20: 155-61.
12. Hyman A, Mendelssohn DC. Current Canadian approaches to dialysis for acute renal failure in the ICU. *Am J Nephrol* 2002; 22: 29-34.
13. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 732-8.
14. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 819-24.
15. Mariano F, Tetta C, Stella M, Biolino P, Miletto A, Triolo G. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22: 313-9.
16. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hendersdorf 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.
17. 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: 3882-8.
18. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PH. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 962-6.
19. 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.
20. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 545-52.
21. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2450-5.
22. Bauer E, Derfler K, Joukhadar C, Drumi W. Citrate kinetics in patients receiving long-term hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 903-7.
23. Fukuda T, Toyoshima S, Nakashima Y, Koshitani O, Kawaguchi Y, Momii A. Tolerable infusion rate of citrate based on clinical signs and the electrocardiogram in conscious dogs. *Clin Nutr* 2006; 25: 984-93.
24. Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: c131-6.
25. 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.