

"La Depurazione Extrarenale in Area Critica"

Tecniche di anticoagulazione in CRRT

**Il circuito extracorporeo innesca la
cascata coagulatoria:
l'ASSORBIMENTO DI PROTEINE
ADSORPTION e' l'evento iniziale
dell'interazione sangue-materiale**

Quando il sangue eparinato ha contatto con qualunque materiale estraneo, le plasmaproteine sono istantaneamente

assorbite (<1 secondo) sulla superficie e formano un “**protein monolayer**”

Uniyal S, Brash JL. Thromb Haemost 47:285, 1982

Nella maggior parte di materiali il **fibrinogeno** e' la principale

proteina selettivamente assorbita.

Ziats NP et al, J Lab Clin Med 116:687, 1990; Horbett TA Cardiovasc Pathol; 2:137S, 1993

La densita' proteica del **protein monolayer** e' 100 - 1000 volte

Le ragioni per cui e' necessaria una BUONA anticoagulazione del circuito?

- La perdita per coagulazione del circuito riduce il tempo effettivo di dialisi e aumenta il down-time
 - Un alto tasso di coagulazione del circuito significa anemizzazione e necessità di più frequenti trasfusioni
 - Le perdite frequenti del circuito portano a un aumento del carico di lavoro del personale, ad un aumento dello stress ed ad un incremento generale dei COSTI della ICU
-

La coagulazione del circuito riduce il tempo effettivo di dialisi in RRT

Intensive Care Med (2003) 29:575–578
DOI 10.1007/s00134-003-1672-8

ORIGINAL

Shigehiko Uchino
Nigel Fealy
Ian Baldwin
Hiroshi Morimatsu
Rinaldo Bellomo

**Continuous is not continuous:
the incidence and impact of circuit
“down-time” on uraemic control during
continuous veno-venous haemofiltration**

.....down-time is often related to circuit clotting, and this is generally due to CVC malfunctioning.....

Vantaggi della CRRT nel trattamento dell'insufficienza renale acuta in unità di terapia intensiva

- Stabilità emodinamica
- Rimozione dei soluti lenta e costante
- Correzione graduale dei disturbi elettrolitici e dell'equilibrio acido-base
- Rimozione graduale di notevoli quantità di liquidi

Principale svantaggio

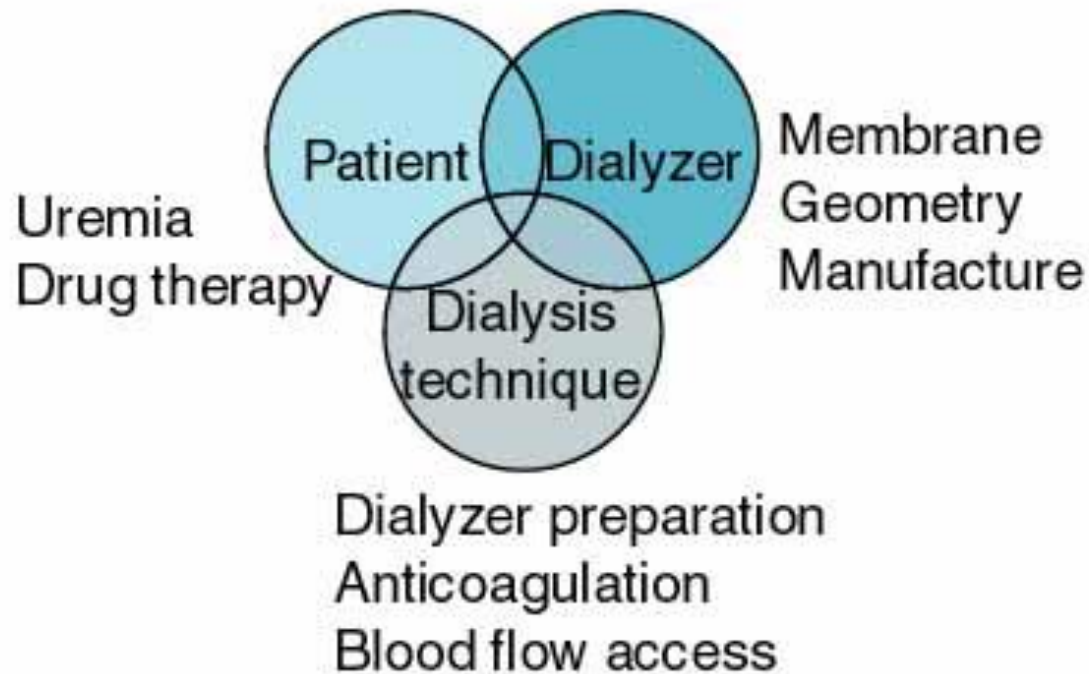
- Necessità di anticoagulazione 24 h su 24

ARF as an high hemorrhagic risk condition

Incidence of hemorrhagic complications in ARF patients

REFERENCE	PATIENTS	RRT TECHNIQUE	INCIDENCE
Ward DM et al. Kidney Int 1993; s. 41:S237	n = 20	Hemodialysis with heparin	30% (major bleeding 15%)
Fiaccadori E et al., J Am Soc Nephrol 1999; 10:581	n = 309 APACHE II 23	Hemodialysis with or w/out heparin or CVVH with prostacyclin	17.4% (major and minor)
Ronco C et al., Lancet 2000; 356:26	n = 425 APACHE II 22-24	CVVH with heparin	4-6%
Schiffl H et al., N Engl J Med 2002; 346:305	n = 160 APACHE III 85-89	Hemodialysis with heparin	23% (GI bleeding only)
Bouman CS et al., Crit Care Med 2002; 30:2205	n = 106 APACHE II 23	CVVH with heparin or nadroparin	12.3%
Brophy PD et al., NDT 2005; 20:1416-1421	n = 93 (pediatric ICU)	CVVH with heparin	10%

Anticoagulation in Dialysis for ARF



Una efficiente anticoagulazione e' un arma a doppio taglio: correlazione inversa tra coagulazione del circuito e complicanze emorragiche



L'anticoagulante ideale

- ✓ A basso costo
- ✓ Efficiente
- ✓ Con rapida attività e corta emivita
- ✓ Facilmente maneggevole e monitorabile
- ✓ Disponibilità di un antagonista
- ✓ Minimi effetti collaterali (complicanze emorragiche)
- ✓ Effetti positivi addizionali

Strategie di Anticoagulazione

➤ Sistemiche

Eparina non frazionata

Eparina a basso peso molecolare

Inibitori diretti della trombina

Inibitori Serine-esterasi [pochi dati]

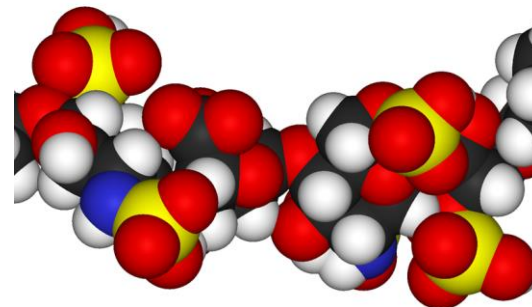
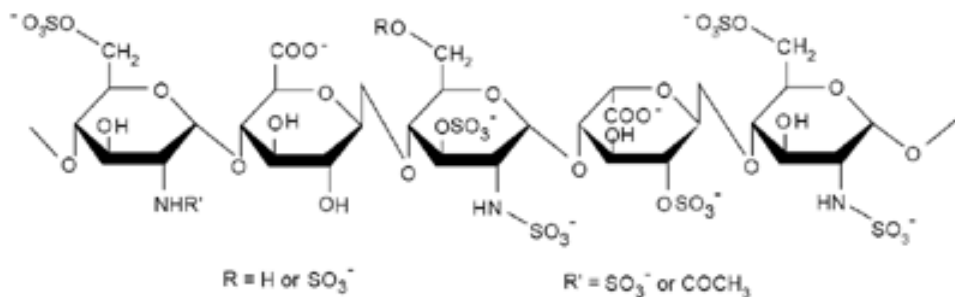
Prostaciclina ed analoghi [pochi dati]

➤ Regionali

No anticoagulazione (prediluizione)

Eparina-Protamina
Citrato

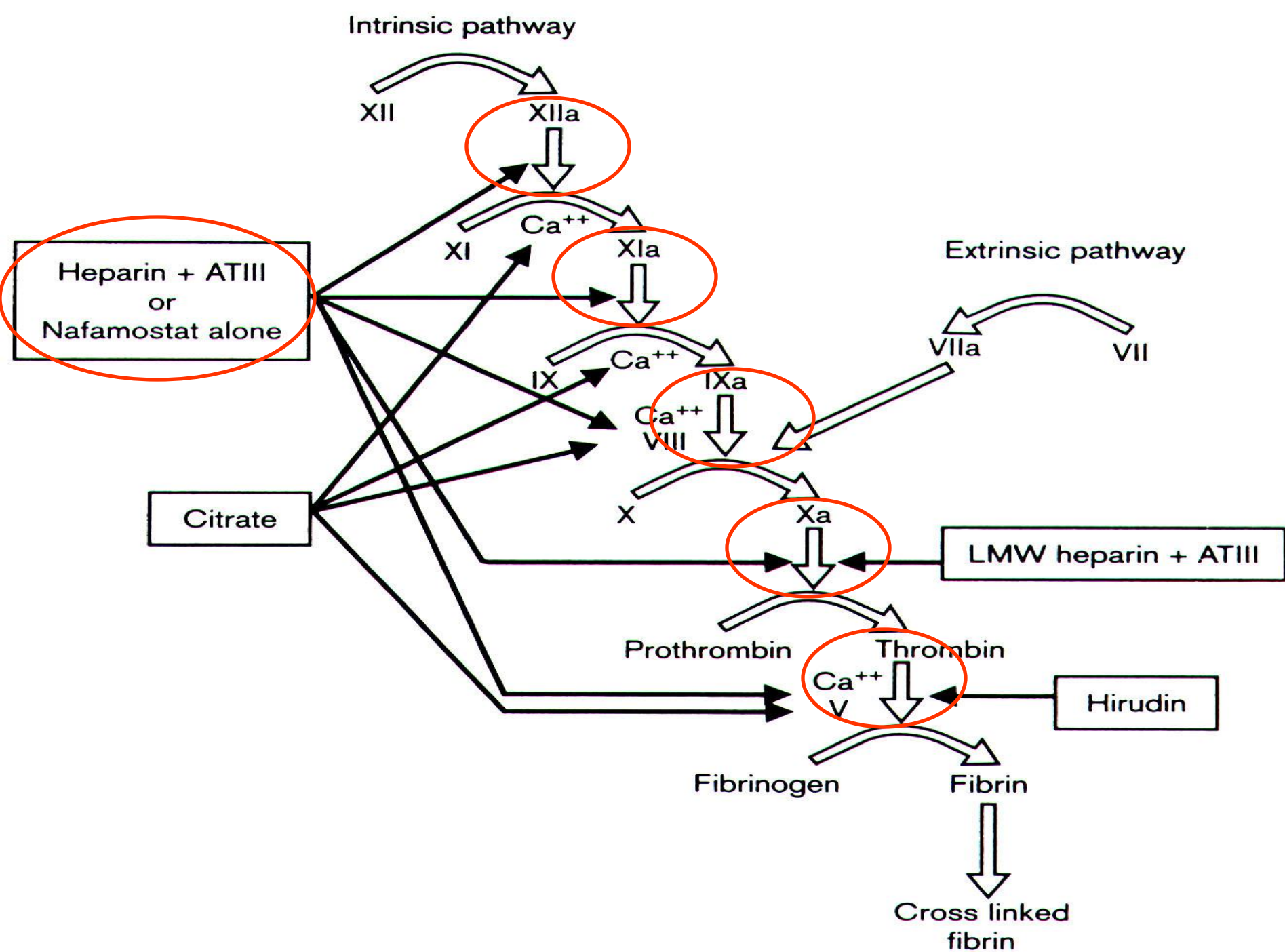
Ma...com'è fatta????????



Formula grezza $C_{12} H_{19} NO_{20} S_3$

Massa Molecolare 12000 – 15000 g/mol

E.....come funziona?????



Eparina non frazionata

Vantaggi

- ✓ Basso costo
- ✓ Non accumulo in ARF
- ✓ Facile monitoraggio
- ✓ Facile modifica di dose
- ✓ Possibile completa inibizione

Svantaggi

- ✓ Sanguinamento (10 – 50 %)
- ✓ Lipolisi
- ✓ Alopecia
- ✓ Osteoporosi
- ✓ HIT Tipo I o II (0,5 – 5 %)

EPARINA NON FRAZIONATA

- **Priming del circuito:** Sol. fisiologica eparinata
- **Dose iniziale:** Bolo 1250 UI
- **Dose di mantenimento:** 250-750 UI/h

(dipende da conta piastrine, ATIII, INR, fibrinogeno, Htc, altro)

Effetti collaterali dell'eparina

- RISCHIO EMORRAGICO
 - TROMBOCITOPENIA (HIT tipo II)
 - MANIFESTAZIONI CUTANEE
 - REAZIONI ALLERGICHE
-

Sindrome HIT

- Incidenza: 10 %
- l'eparina, ricca di cariche anioniche, si lega alle cariche positive del PF4, ne modifica la struttura creando dei neoepitopi che inducono una risposta anticorpale
- si manifesta clinicamente con trombosi venose e arteriose
- generalmente gli autoanticorpi compaiono dopo 5 gg dall'esposizione all'eparina, le piastrine si riducono dopo 5-8 gg e gli eventi trombotici possono precedere la piastrinopenia
- diagnosi basata sul sospetto clinico e confermata dalla ricerca degli anticorpi specifici

Sindrome HIT

Table 8. Principles of treatment for suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia: The “Six A’s”

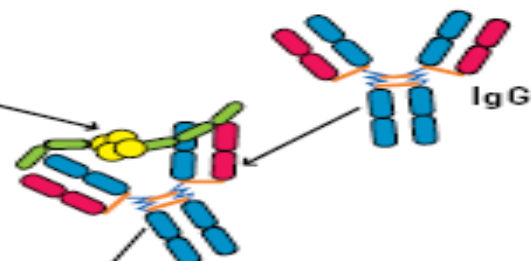
1. Avoid and discontinue all heparin (including low molecular weight heparin)
 2. Administer nonheparin alternative anticoagulant
 3. Anti-PF4/heparin antibody test for confirmation
 4. Avoid platelet transfusion
 5. Await platelet recovery before initiation of warfarin anticoagulation
 6. Assess for lower extremity deep venous thrombosis
-

These recommendations are based on expert opinion. Adapted with permission from Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:e454–e458.

1 L'eparina forma un complesso con il fattore piastrinico (PF4)



2 L'anticorpo reagisce contro il complesso eparina-PF4



3

Si viene a creare un immunocomplesso anticorpo-eparina-PF4



Risultati possibili

Distruzione piastrinica (eliminazione da parte dei macrofagi splenici)



Trombocitopenia

Attivazione piastrinica

Rilascio e aggregazione di piastrine



Rilascio di microparticelle procoagulanti



Trombosi

Alternative all'anticoagulazione standard con eparina

- TRATTAMENTO SENZA ANTICOAGULANTI
 - EPARINA A BASSE DOSI
 - EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE
 - ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON EPARINA E PROTAMINA
 - ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO
 - PROSTACICLINA
 - NAFAMOSTAT MESILATO
 - IRUDINA RICOMBINANTE, LEPIRUDINA
-

CRRT senza eparina

- in pazienti con piastrinopenia e/o prolungamento dell'aPTT è riportata una durata soddisfacente del circuito
- **accorgimenti da adottare per prolungare la durata del circuito:**
 - flusso ematico adeguato (150-180 mL/min)
 - mantenimento di una bassa frazione di filtrazione (rapporto U_f / flusso ematico)
 - reinfusione in pre-diluizione o pre-post diluizione (CVVH, CVVHDF)
 - frequenti lavaggi dell'emofiltro con soluzione fisiologica (?)

CRRT senza eparina

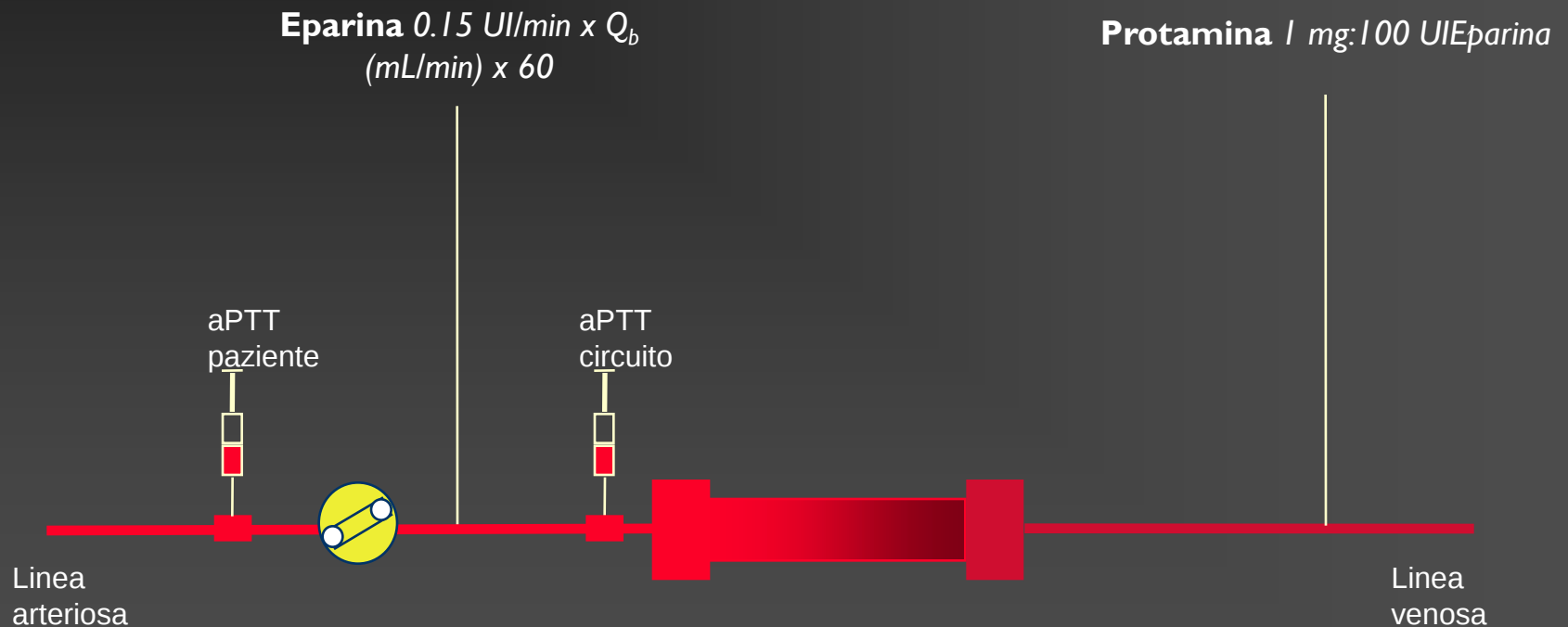
- durata del circuito **32 h** senza impiego di anticoagulanti in pazienti considerati ad alto rischio emorragico vs **19.5 h** con basse dosi di eparina in un gruppo di controllo non a rischio di sanguinamento

Tan HK, Intensive Care Med 2000; 26 (11): 1652-1657

Anticoagulazione regionale con eparina e protamina

- la protamina, proteina basica, si combina con l'eparina, fortemente acida, per formare un complesso stabile che neutralizza l'effetto anticoagulante dell'eparina
- l'effetto anticoagulante dell'eparina (linea arteriosa pre-filtro) è neutralizzato dalla protamina (linea venosa post-filtro)
- l'obiettivo è di limitare l'anticoagulazione al circuito extracorporeo
- richiede un accurato monitoraggio e frequenti aggiustamenti delle dosi
- possibile effetto "rebound" (mai segnalato in CRRT)

Anticoagulazione regionale con eparina e protamina



Diluizione Eparina e Protamina

Eparina 5 mL (25000 UI) + NaCl 0.9% 45 mL

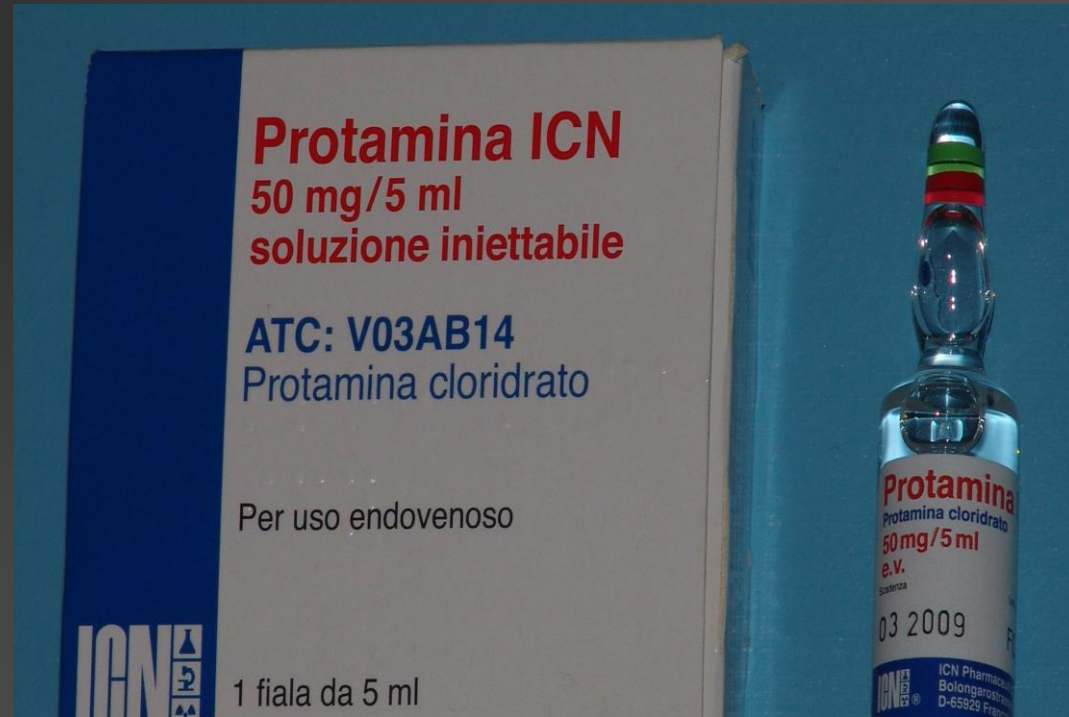


soluzione di Eparina (50 mL): 500 UI/mL

Protamina 25 mL (250 mg) + NaCl 0.9% 25 mL



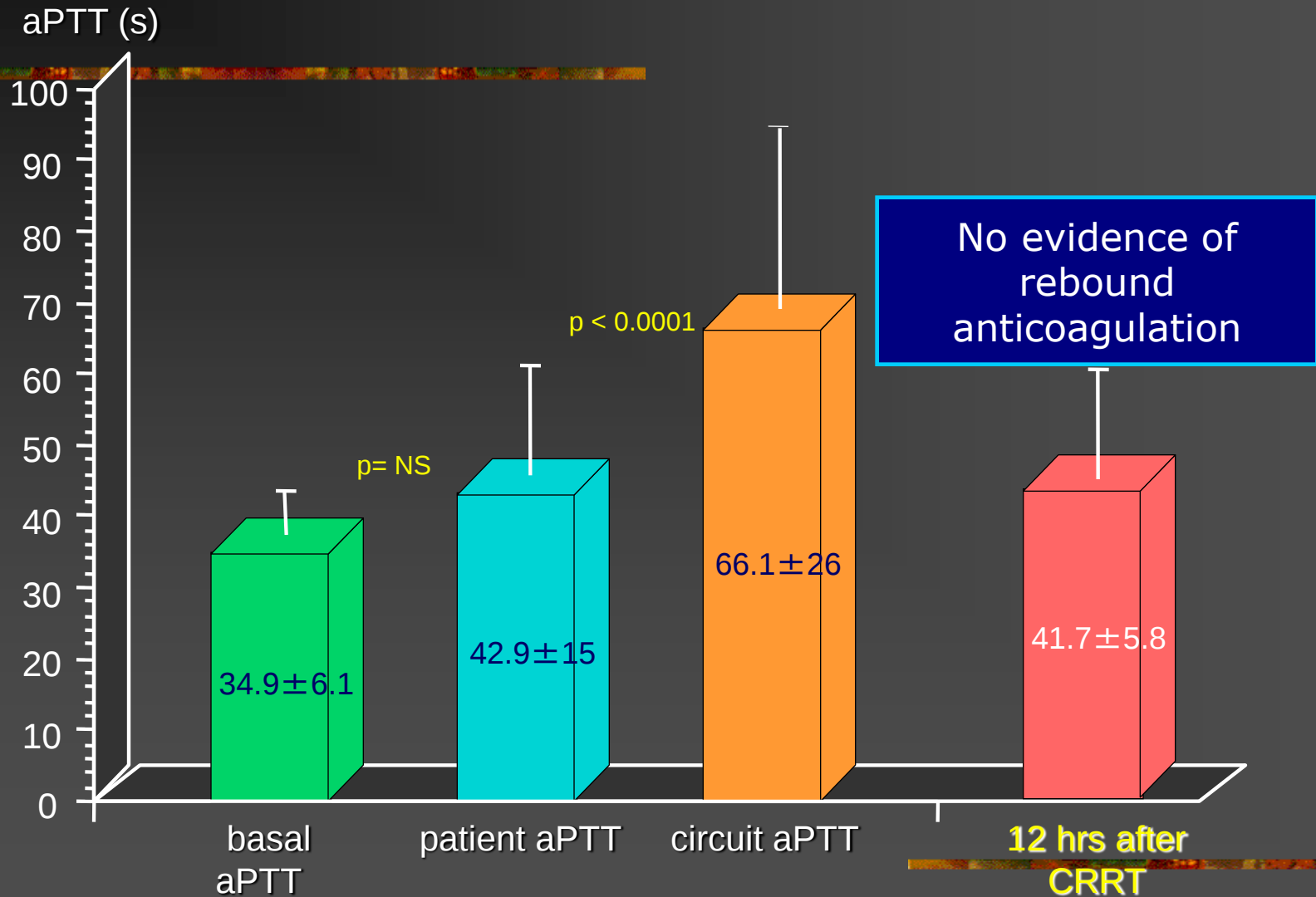
soluzione di Protamina (50 mL): 5 mg/mL



NEUTRALIZZAZIONE 1 mg:100 UI

1 mL soluzione di Protamina (5 mg): 1 mL soluzione di Eparina (500 UI)

CRRT: regional anticoagulation with heparin and protamine (n=51 circuits)



SVANTAGGI dell'anticoagulazione regionale eparina -protamina

- Non riduce l'incidenza di piastrinopenia indotta da eparina
- Non garantisce l'assenza di anticoagulazione sistemica
- Richiede molta attenzione nell'aggiustamento della velocità di infusione di eparina e protamina
- Variabilità nel rapporto di neutralizzazione protamina-eparina (non sempre 1 mg = 100 UI)

CRRT IN PAZIENTI A RISCHIO EMORRAGICO ELEVATO

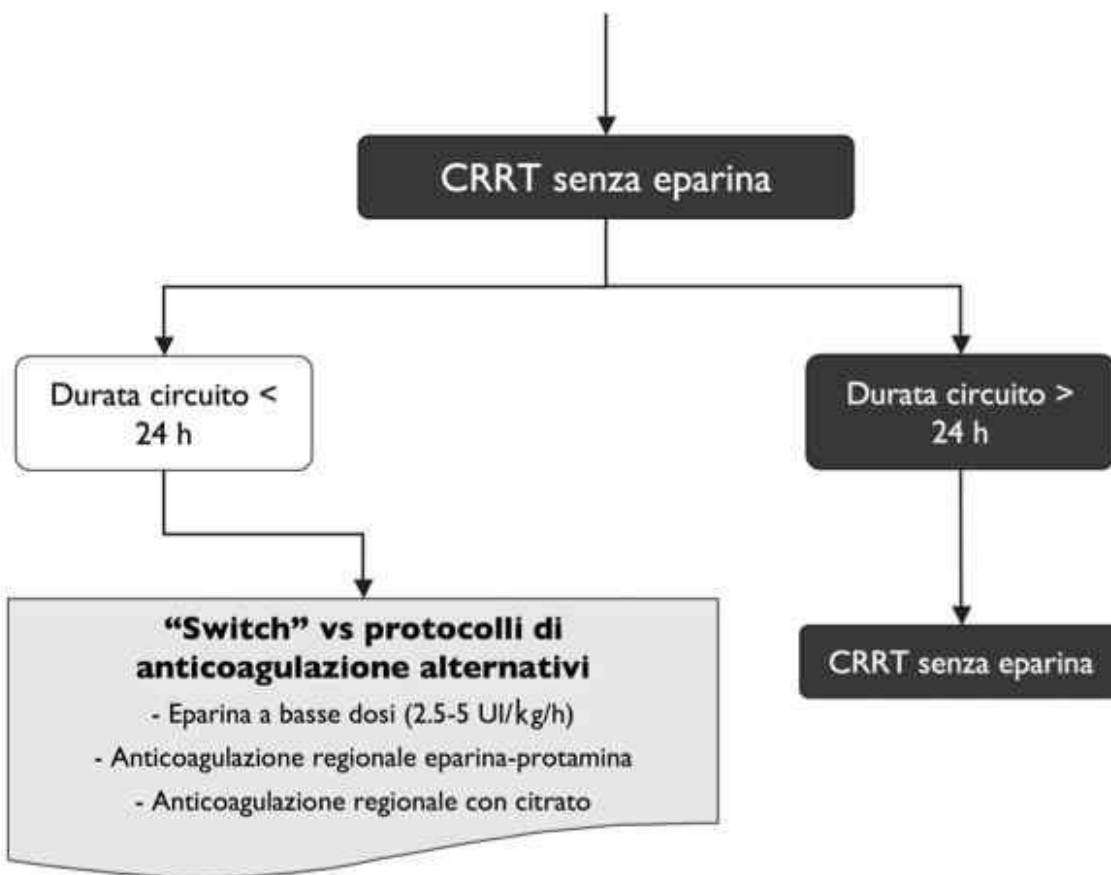


Fig. 2 - Terapie sostitutive renali continue (CRRT) e modalità di anticoagulazione in pazienti cardiocirurgici a rischio emorragico elevato: conta piastrinica $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, sanguinamento in atto, prolungamento aPTT (> 45 s), intervento o revisione chirurgica nelle ultime 48 h.

Anticoagulazione regionale con citrato

- Crescente interesse legato a studi randomizzati e controllati che ne dimostrano l'efficacia
 - La semplificazione dei protocolli sta facilitando la diffusione della metodica
-

Mehran Monchi
Denis Berghmans
Didier Ledoux
Jean-Luc Canivet
Bernard Dubois
Pierre Damas

Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study

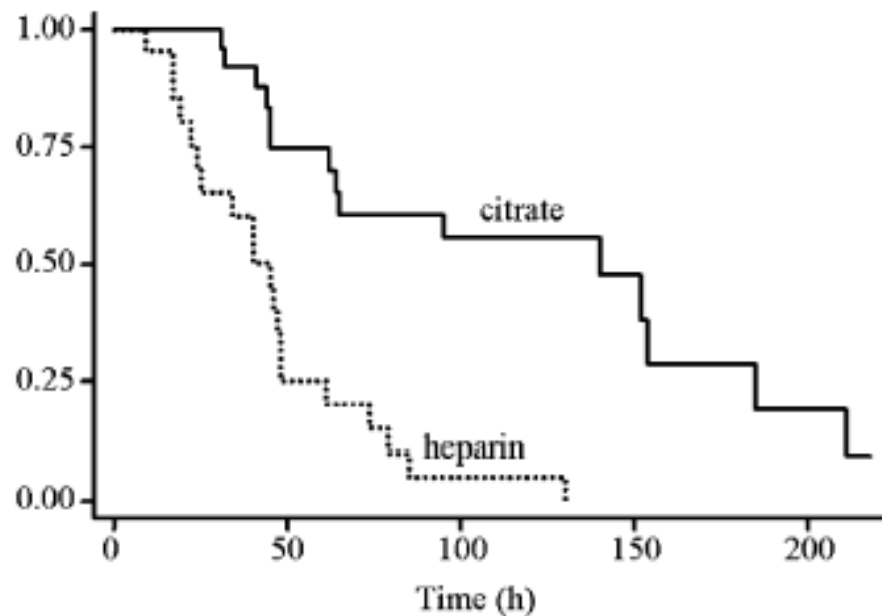


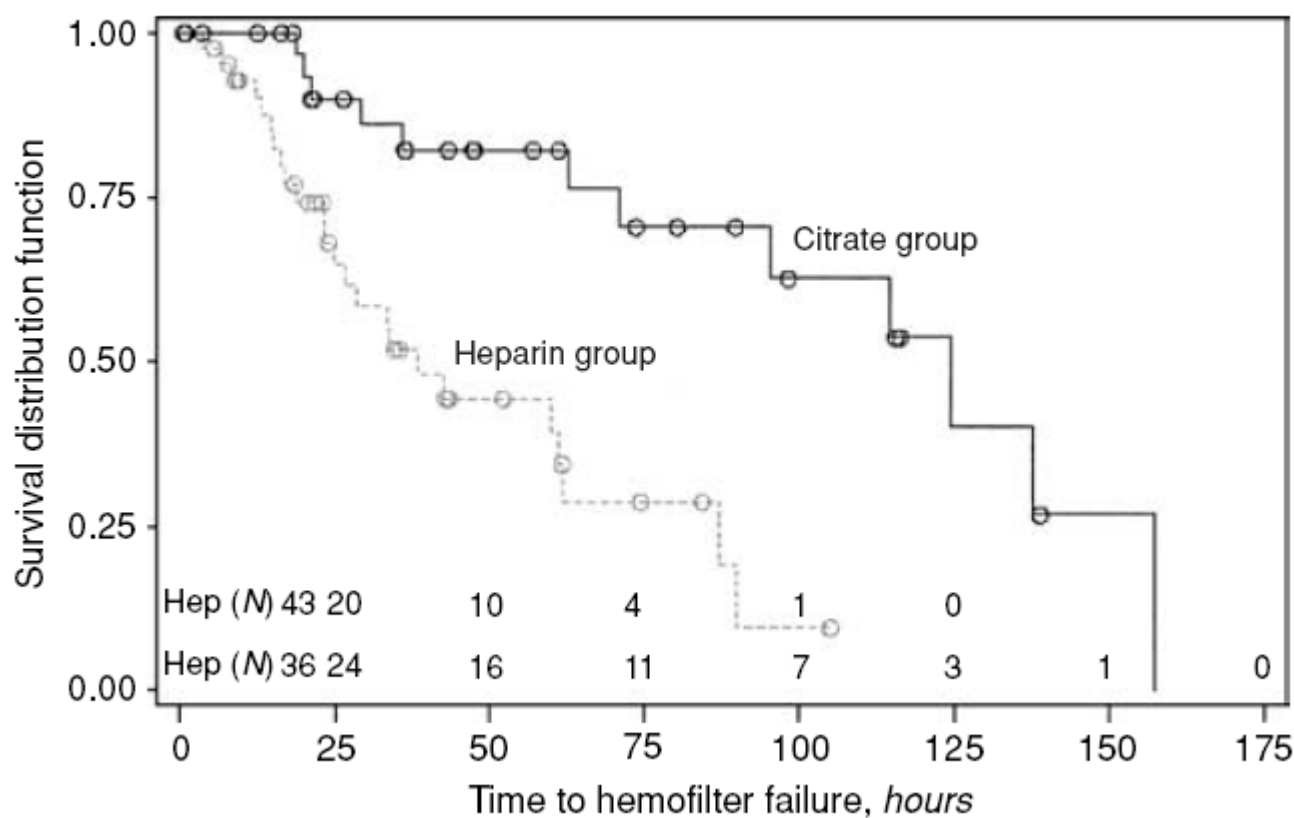
Fig. 1 Kaplan-Meier curves of time to spontaneous failure of the hemofilters, according to the anticoagulation used ($p < 0.0001$)

- CVVH 35 ml/Kg/h (postdilution) reinfusion fluid without calcium
- Pre-filter trisodium citrate at 4.3 mmol/L of blood flow
- Blood flow 150 ml/min
- Median lifetime 70 h (range 44-140) with citrate vs 40 h (17-48) heparin
- Transfusion rates 0.2 U/day with citrate vs 1.0 with heparin

Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients

DEMETRIOS J. KUTSOGIANNIS, R.T. NOEL GIBNEY, DANIEL STOLLERY, and JUN GAO

Kidney International, Vol. 67 (2005), pp. 2361–2367



Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients

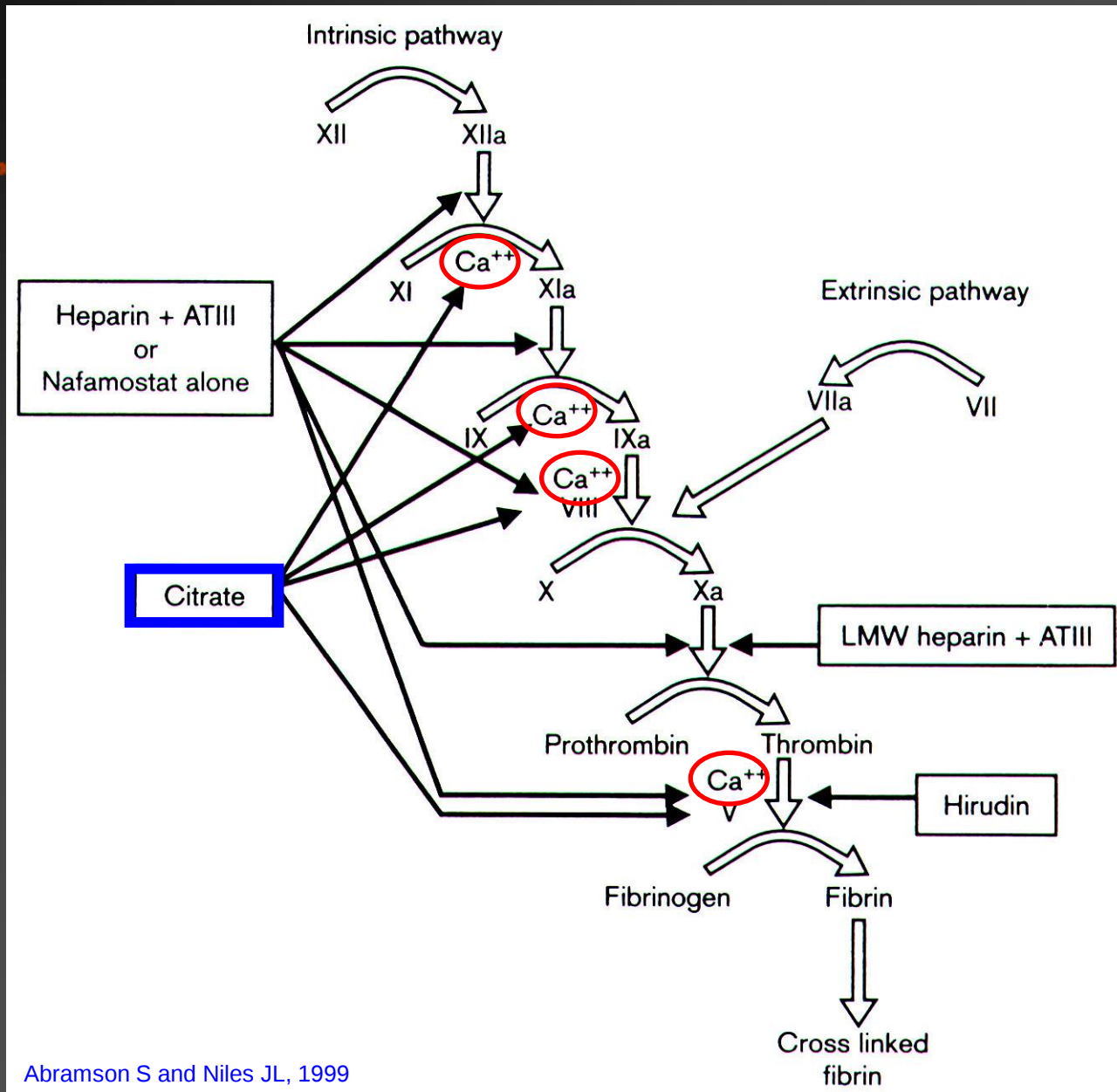
DEMETRIOS J. KUTSOGIANNIS, R.T. NOEL GIBNEY, DANIEL STOLLERY, and JUN GAO

Division of Critical Care Medicine, Department of Public Health Sciences; and Department of Mathematical and Statistical Sciences, The University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Table 2. Reason for terminating hemofilter by treatment group

Reason for hemofilter termination	Citrate (N = 36)	Heparin (N = 43)
Circuit clotting	6 (16.7%)	23 (53.5%)
Switching to intermittent hemodialysis	1 (2.8%)	0
Vascular access malfunction	2 (5.6%)	0
Circuit break/leak	1 (2.8%)	0
Circuit kinking	1 (2.8%)	0
Transport to radiology/operating theatre	8 (22.2%)	8 (18.6%)
High hemofilter pressures	1 (2.8%)	2 (4.7%)
Other reasons	16 (44.4%)	10 (23.3%)

Anticoagulazione regionale con citrato



Anticoagulazione regionale con citrato

- l'effetto anticoagulante è ottenuto tramite l'infusione di citrato trisodico, chelante degli ioni calcio, nella linea arteriosa.
- richiede un bagno dialisi privo di calcio
- stretto monitoraggio della calcemia, infusione di calcio cloruro nella linea venosa
- basso rischio di complicanze emorragiche
- tecnica complessa, rischio di ipocalcemia, ipernatremia, alcalosi o acidosi metabolica

Anticoagulazione regionale con citrato: cause della scarsa diffusione della metodica

- complessità
 - perplessità legate al rischio di complicanze metaboliche
 - eterogeneità dei protocolli proposti
 - necessità di preparare soluzioni di dialisi ad hoc (farmacia)
 - scarsa disponibilità di soluzioni dedicate all'impiego nelle terapie sostitutive
-

Table 3. Comparison of citrate protocols

	N	Modality	Blood flow rate	Citrate delivery	Dialysate	Replacement fluid	Patency at 48 hours
Mehta et al [1]	11	CAVHD	52–125 mL/min	23.8 mmol/h ^a	Na ⁺ 117 mEq/L Cl ⁻ 122.5 mEq/L K ⁺ 4 mEq/L Mg ⁺⁺ 1.5 mEq/L Dextrose 2.5%	0.9% Saline	~50%
Palsson et al. [7]	17	CVVH	180 mL/min	18.6 mmol/h ^b	N/A	Na ⁺ 140 mEq/L Cl ⁻ 101.5 mEq/L Mg ⁺⁺ 1.5 mEq/L Citrate 40 mEq/L Dextrose 0.2%	N/A
Kutsogiannis et al. [6]	9	CVVHDF	125 mL/min	25 mmol/h ^a	Na ⁺ 110 mEq/L Cl ⁻ 110 mEq/L Mg ⁺⁺ 1.5 mEq/L	Na ⁺ 110 mEq/L Cl ⁻ 110 mEq/L Mg ⁺⁺ 1.5 mEq/L Varied NaHCO ₃ ⁻	~70%
Tolwani et al. (current study)	23	CVVHD	125–150 mL/min	17.5 mmol/h ^a	0.9% Saline K ⁺ 3 mEq/L Mg ⁺⁺ 2 mEq/L	N/A	61%

Abbreviations are: CAVHD, continuous arteriovenous hemodialysis; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; N/A, not available.

^aInitial citrate infusion rate

^bAverage citrate infusion rate

Anticoagulazione regionale con citrato

- livelli ematici normali di citrato: 0.05 mmol/L
- concentrazione desiderata di citrato nel circuito: 2.5-3 mmol/L
con l'obiettivo di mantenere $\text{Ca}^{++} < 0.25\text{-}0.30$ mmol/L
- sangue non coagulabile a valori di citratemia > 4 mmol/L
($\text{Ca}^{++} < 0.2$ mmol/L)

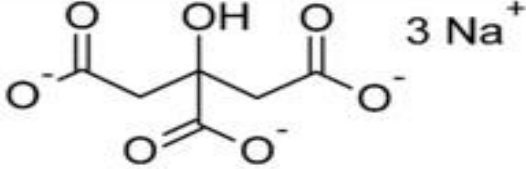
Metabolismo del citrato

- rapidamente metabolizzato, prevalentemente a livello epatico e muscolare (emivita 5 min)
- 1 mmol citrato = 3 mmolL/ di bicarbonato
- consigliabile una “dose” di citrato non superiore a 25 mmol/h:
rischio di acidosi metabolica ad “anion gap” elevato in pazienti con insufficienza epatica o ipoperfusione epatica

Clearance extracorporea del citrato

- PM = 294 Da
- coefficiente di sieving e coefficiente di saturazione > 0.85
- clearance CVVHD sovrapponibile a clearance CVVH
- rimozione strettamente correlata ai livelli di citratemia all'ingresso del filtro
- il complesso citrato-calcio va incontro a rimozione con l'ultrafiltrato e/o dialisato
- necessità di rimpiazzare il Ca rimosso per prevenire l'insorgenza di ipocalcemia, infusione di Ca nel CVC o nella linea venosa

Anticoagulazione regionale con citrato: estrema efficacia ma possibili complicanze

Sodium citrate	
	
IUPAC name	trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate
Other names	citrosodine; trisodium citrate; trisodium salt
Identifiers	
CAS number	[68-04-2]
SMILES	[show]
Properties	
Molecular formula	Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇

- alcalosi metabolica
- acidosi metabolica
- ipocalcemia
- ipercalcemia
- ipomagnesiemia

Soluzioni di citrato trisodico utilizzate in CRRT

Composizione	Citrato di sodio 4%	ACD-A: citrato di sodio 2.2%	ACD-B: citrato di sodio 1.32%	Prismocitrate 10/2 (0.294%)
Na (mEq/L)	408	224	135	136
Citrato di sodio (mmol/L)	136	113	68	12 (2 acido citrico)
Acido citrico (g/L)	?	7.3	4.4	4.2 (0.042%)
Glucosio (g/L)		24.5	14.6	
Volume sacca (mL)	1000	500-1000	500	5000

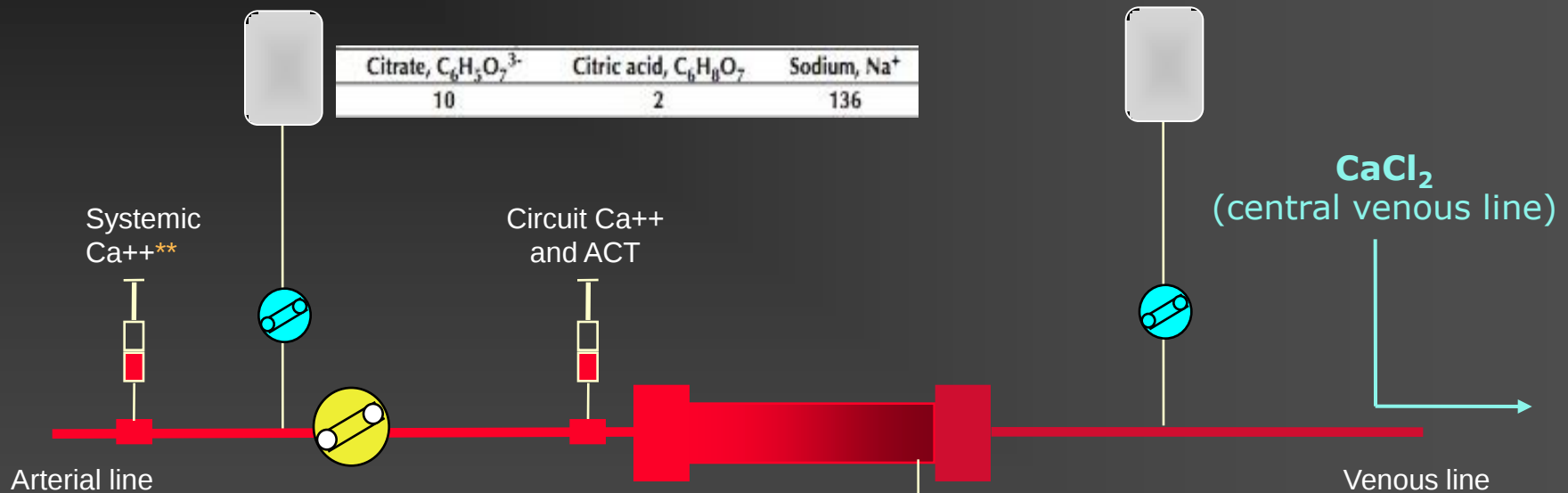
Regional anticoagulation with citrate in CVVHDF (pre-post):

Ca⁺⁺ (patient and circuit) and ACT monitoring (circuit)

Citrate solution

Citrate, C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻	Citric acid, C ₆ H ₈ O ₇	Sodium, Na ⁺
10	2	136

Hemofiltration solution
Bicarbonate 32 mEq/L, Calcium 1.75 mmol/L



** only in case of unavailability of patient arterial line

Targets:

Systemic Ca⁺⁺ 1.1-1.25 mmol/L

Circuit Ca⁺⁺ < 0.35-0.40 mmol/L

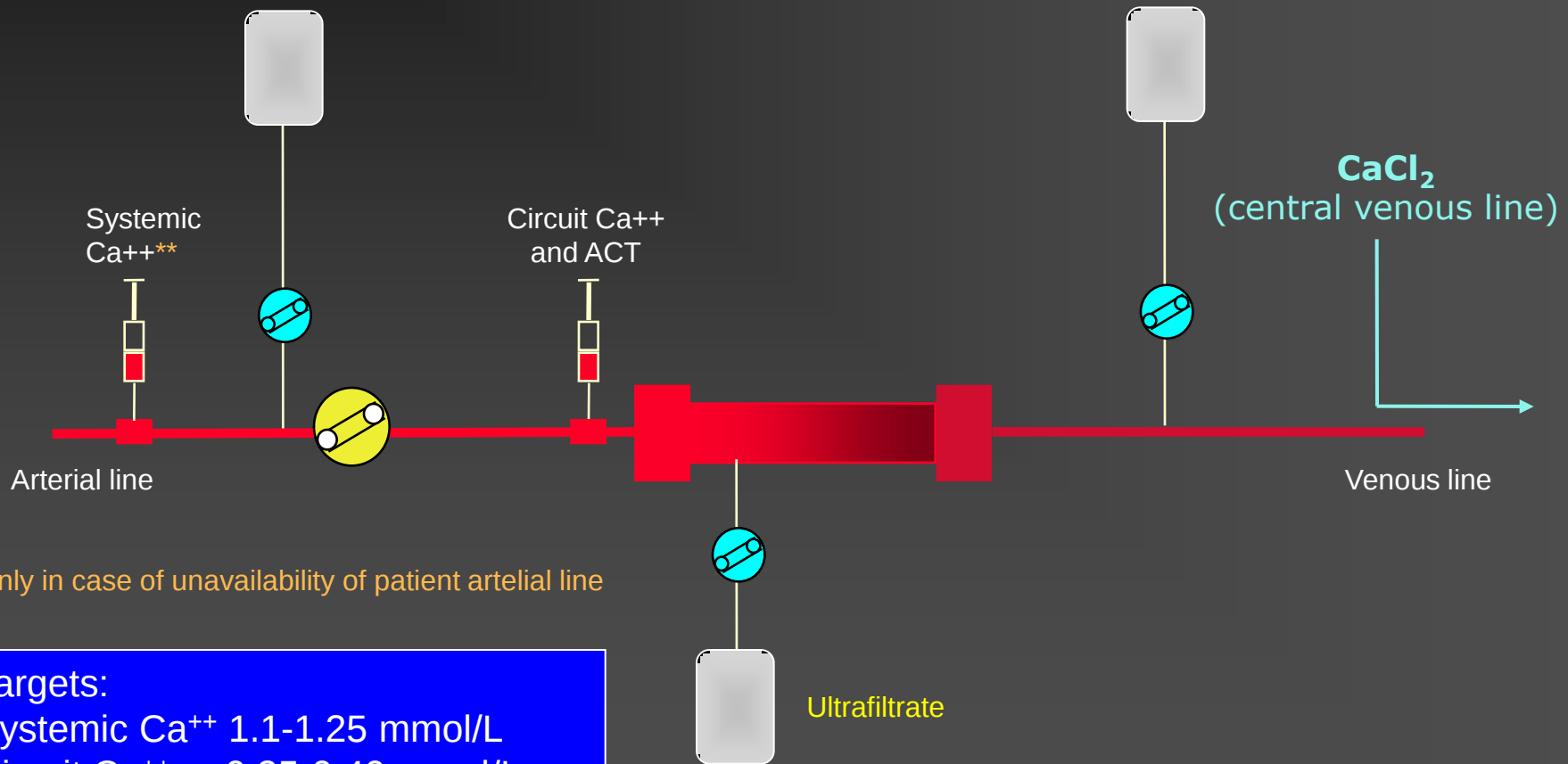
Magnesium, Mg ⁺⁺	Sodium, Na ⁺	Chloride, Cl ⁻	Lactate	Bicarbonate, HCO ₃ ⁻
0.5	140	106	3	32

Regional anticoagulation with citrate in CVVH (pre-post):

Ca⁺⁺ (patient and circuit) and **ACT** monitoring (circuit)

Citrate solution

Hemofiltration solution
Bicarbonate 32 mEq/L, Calcium 1.75 mmol/L



** only in case of unavailability of patient arterial line

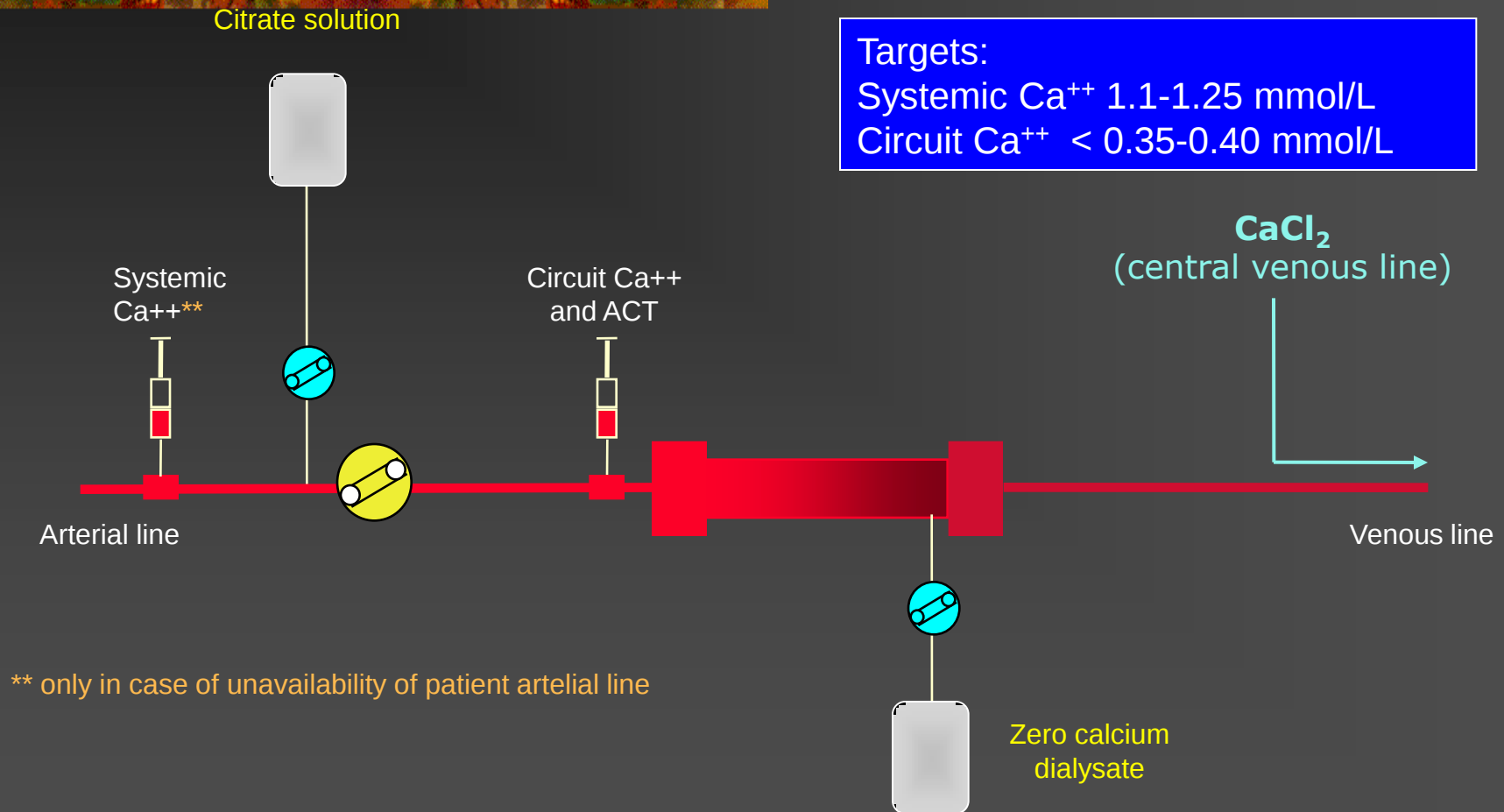
Targets:

Systemic Ca⁺⁺ 1.1-1.25 mmol/L

Circuit Ca⁺⁺ < 0.35-0.40 mmol/L

Regional anticoagulation with citrate in CVVHDF predilution or CVVHD:

Ca^{++} (patient and circuit) and ACT monitoring (circuit)



Anticoagulazione regionale con citrato

Aggiustamenti velocità infusione citrato in prediluizione

$$Q \text{ Prismacitrate (mL/h)} = Q_b \times 15$$

Tab. II – Impostazione flusso reinfusione Prismocitrate 10/2

Qb (mL/min)	Q Prismocitrate (mL/h)	Modificazioni Q Prismocitrate in rapporto a Ca++ circuito (mmol/L)
100	1500	Ca++ < 0.35 → non modificare Ca++ 0.35-0.45 → aumentare 20% Ca++ > 0.45 → aumentare 30% N.B. Il prelievo per Ca++ deve essere eseguito utilizzando siringhe dedicate all'emogasanalisi (in alternativa, le siringhe da insulina devono essere eparinate con eparina litica).
110	1650	
120	1800	
130	1950	
140	2100	
150	2250	
160	2400	
170	2550	
180	2700	
190	2850	
200	3000	

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

Anticoagulazione regionale con citrato

Aggiustamenti velocità infusione CaCl_2

Modificazioni infusione CaCl_2 in rapporto a Ca^{++} sistemico (mmol/L): controllo ogni 2-3 h

se $\text{Ca}^{++} > 1.50$ ridurre 40%

se $\text{Ca}^{++} > 1.25$ ridurre 20%

se Ca^{++} compreso 1.1 - 1.25: velocità invariata

se $\text{Ca}^{++} < 1.1$: aumentare 20%

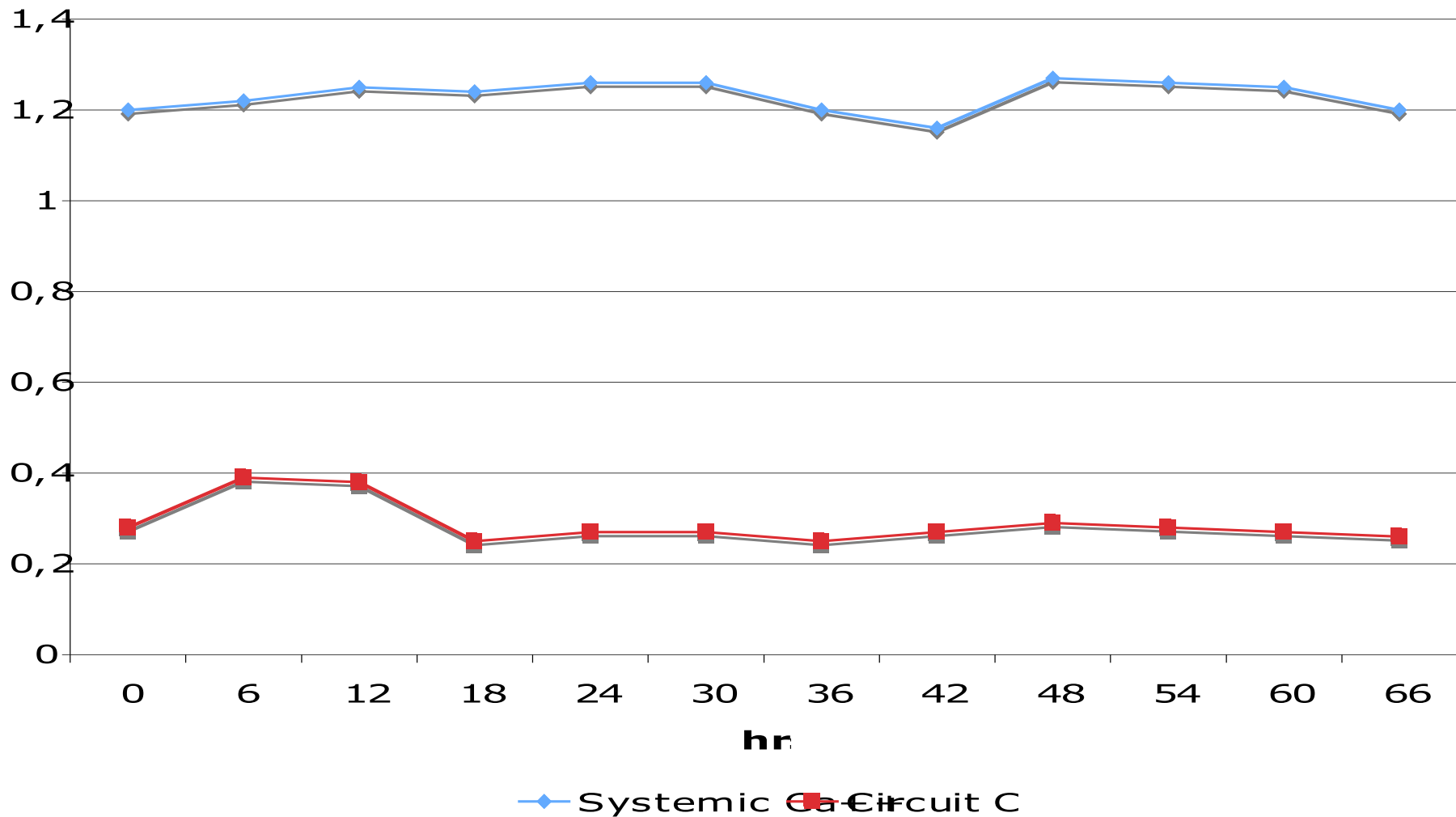
se $\text{Ca}^{++} < 1.0$: aumentare 40%

se $\text{Ca}^{++} < 0.90$: aumentare 50%

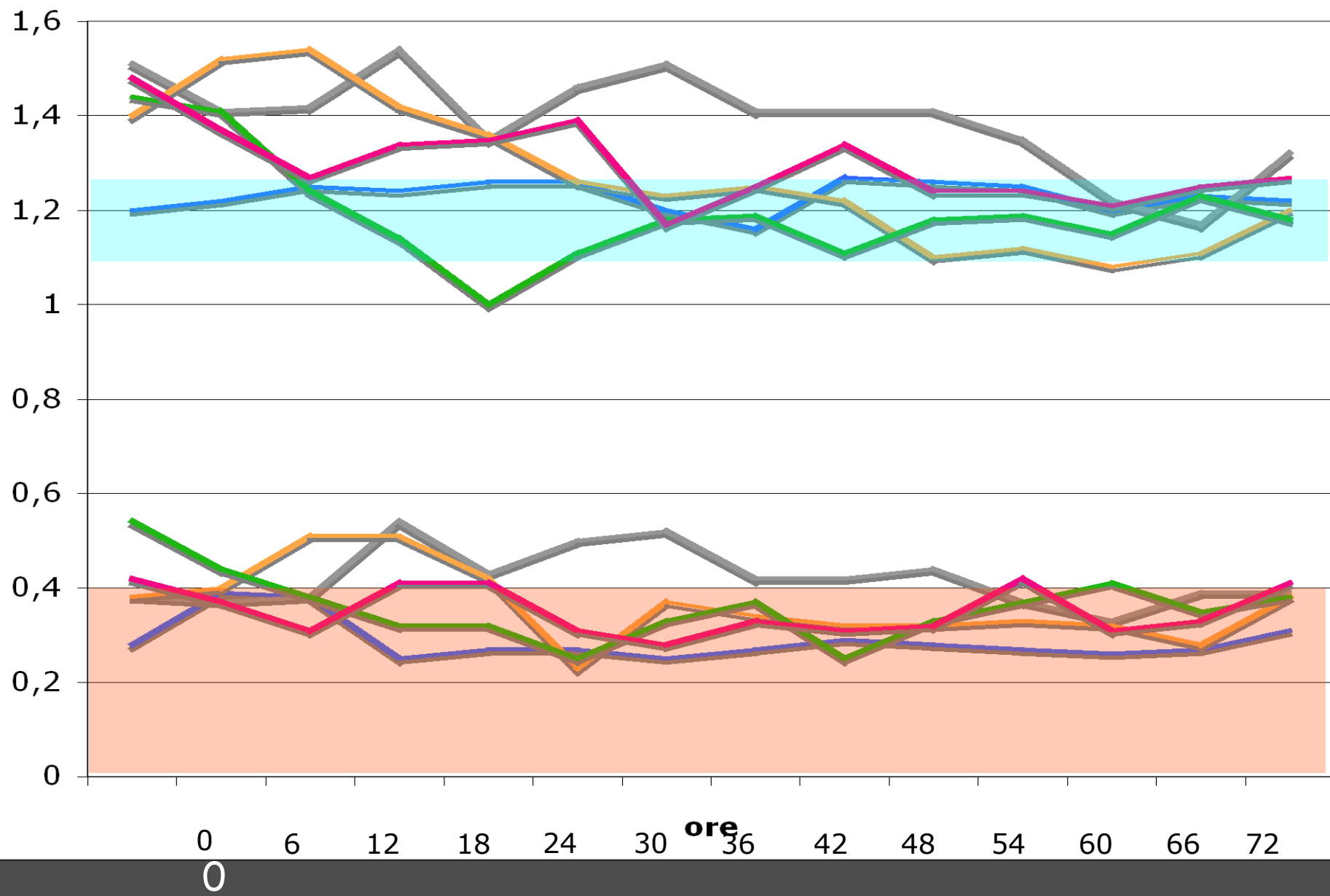
se $\text{Ca}^{++} < 0.8$: contattare MdG o nefrologo

N.B. In caso di persistenza di valori non adeguati, controllare siringa infusione ed aumentare la frequenza dei controlli. Se necessario, apportare ulteriori modifiche velocità infusione CaCl_2 .

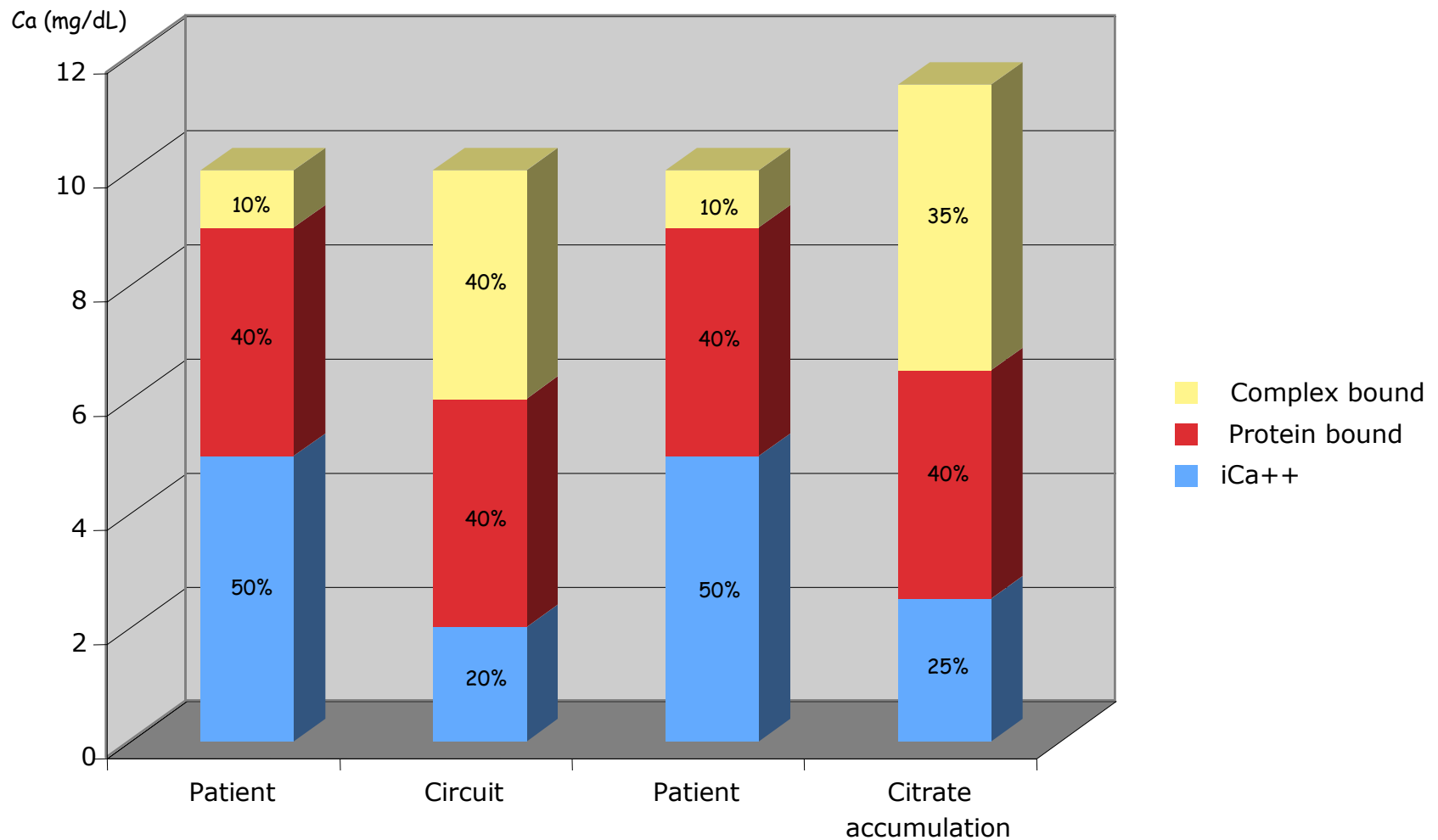
Regional anticoagulation with citrate



Monitoraggio Ca++ sistemico e circuito



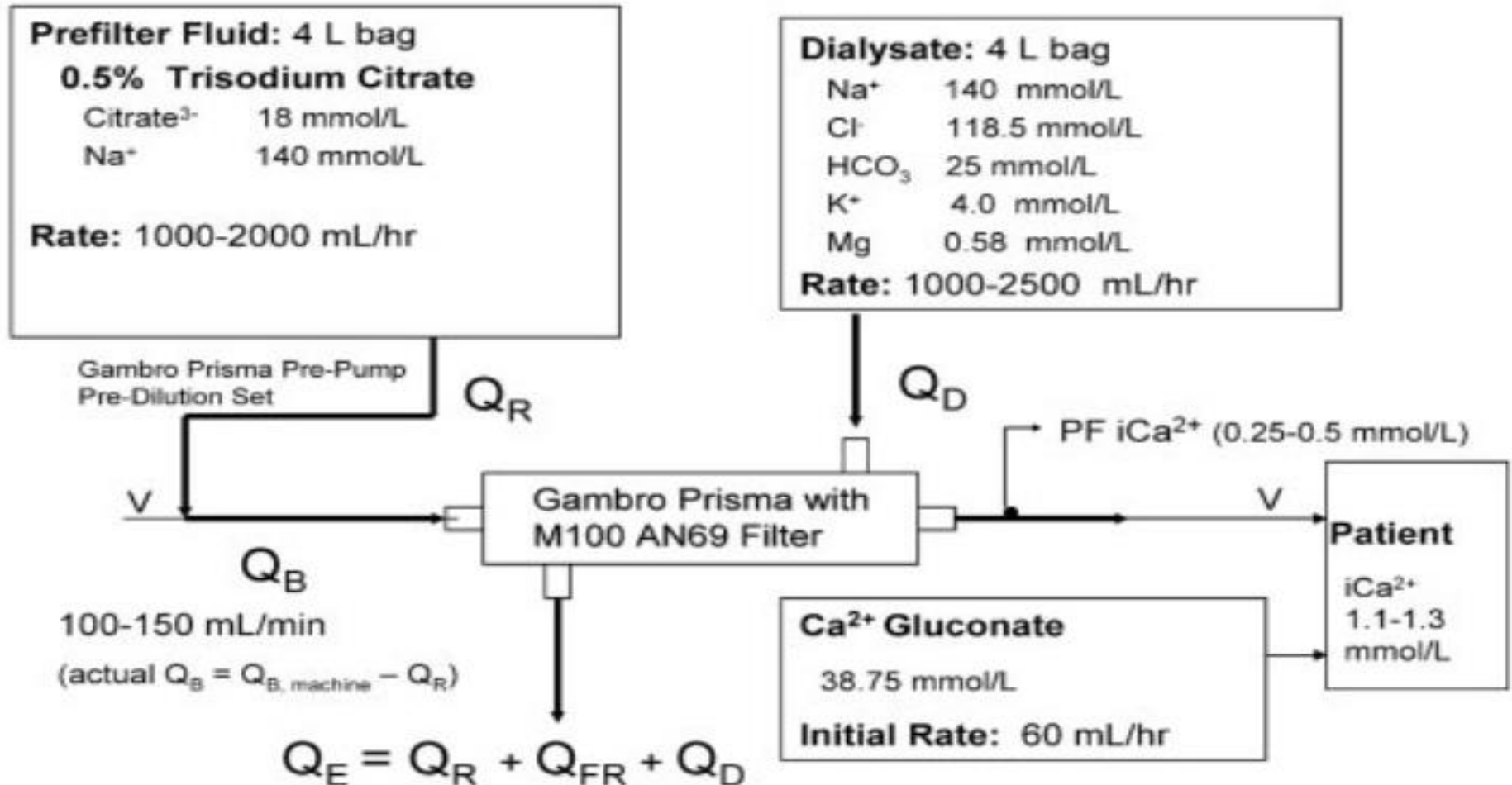
Anticoagulazione con citrato e distribuzione Ca^{++} plasmatico



Citrate anticoagulation and acid-base balance

B 0.5% Citrate

Appropriate acid-base balance



Valutazione indiretta dell'accumulo di citrato

Citrate Plasma Levels in Patients Under Regional Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration

Gerd R. Hetzel, MD, Gediz Taskaya, Christoph Sucker, MD, Marcus Hennersdorf, MD, Bernd Grabensee, MD, and Michael Schmitz, MD

• **Background:** Different methods of regional anticoagulation using citrate in continuous hemofiltration have been described. To date, only such surrogate parameters as pH, anion gap, total calcium concentration, or total calcium-ionized calcium ratio have been proposed to reflect increased plasma citrate levels and thus risk for side effects. However, none of these parameters has been correlated with plasma citrate levels in critically ill patients. **Methods:** Sixteen patients were treated with continuous venovenous hemofiltration (CVVH) and citrate anticoagulation for a mean of 13 ± 9 days. Citrate levels were measured every other day, and correlations were calculated with the mentioned parameters. **Results:** Steady-state citrate levels on treatment day 3 were 16.39 ± 15.77 mg/dL (range, 2.63 to 73.49 mg/dL [853 ± 821 $\mu\text{mol/L}$; range, 137 to 3825 $\mu\text{mol/L}$]). The highest correlation was found between citrate plasma level and total calcium-ionized calcium ratio ($R = 0.85$; $P < 0.001$). pH ($R = -0.15$) and anion gap ($R = 0.36$) were not helpful in estimating citrate plasma levels in patients treated with citrate-CVVH. **Conclusion:** Calculating total calcium-ionized calcium ratio is a simple tool that correlates best with citrate plasma levels. We recommend close monitoring of this parameter in all patients administered high doses of citrate as part of regional anticoagulation protocols. *Am J Kidney Dis* 48:806-811.

© 2006 by the National Kidney Foundation, Inc.

Table 3. Correlation Between Citrate Levels and Total Calcium-Ionized Calcium Ratio, Total Calcium Level, Anion Gap, and pH

Total Ca^{2+} : Systemic iCa^{2+} Ratio $> 2.5:1$ (increased Ca^{2+} gap)

$$\text{Calcium Ratio} = \frac{\text{Total } \text{Ca}^{2+} (\text{mg} / \text{dL}) \cdot 0.25}{\text{Systemic ion } \text{Ca}^{2+} (\text{mmol} / \text{L})}$$

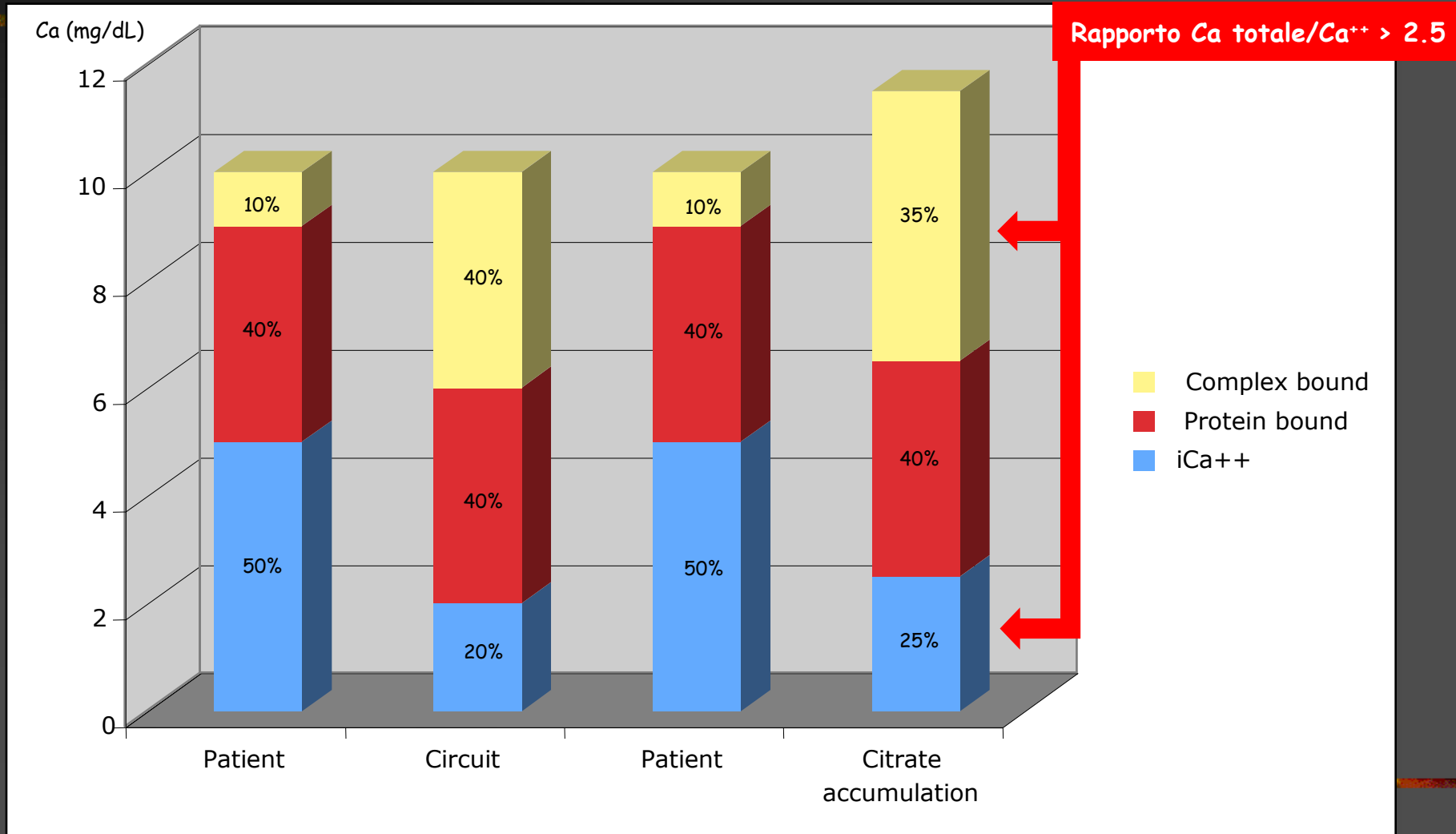
	Total Ca^{2+} : Systemic iCa^{2+} Ratio		Total Ca^{2+}	P	Citrate v Anion Gap		Citrate v pH	
	R	P			R	P	R	P
Day 3 samples	0.85	<0.001	0.48	0.06	0.36	0.17	-0.15	0.58
All samples	0.79	<0.001	0.58	<0.001	0.41	<0.01	-0.31	<0.01

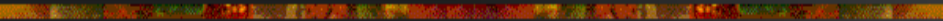
Accumulo di citrato

Segni indiretti

- Rapporto Ca totale/ Ca^{++} > 2.5
- Peggioramento acidosi metabolica (anion gap)
- Riduzione Ca^{++} sistemico
- Aumento fabbisogno infusione di Ca^{++}

Accumulo di citrato: rapporto Ca totale/Ca++ come indice indiretto di ipercitratermia





Grazie

