

**ANTICOAGULACIÓN REGIONAL CON CITRATO PARA TERAPIA
DE REPLAZO RENAL CONTINUO EN NIÑOS CRITICAMENTE
ENFERMOS**

Mayerly Prada Rico

Médico Pediatra Residente de Nefrología Pediátrica
Universidad el Bosque
Fundación Cardio-Infantil

Jaime Fernández Sarmiento

Pediatra Intensivista
Fundación Cardio-Infantil

Ricardo Gastelbondo Amaya

Nefrólogo Pediatra
Fundación Cardio-Infantil

Luz Stella González Chaparro

Nefrólogo Pediatra
Fundación Cardio-Infantil

**FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSTGRADO EN NEFROLOGIA PEDIÁTRICA
BOGOTÁ, ENERO 2014**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA**

**ANTICOAGULACIÓN REGIONAL CON CITRATO PARA TERAPIA DE
REEMPLAZO RENAL CONTINUO EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Nefrología Pediátrica

Investigador Principal

Mayerly Prada Rico

Médico Pediatra Residente de Nefrología Pediátrica

Universidad el Bosque

Fundación Cardio-Infantil

Co-investigador y Tutor Temático

Jaime Fernández Sarmiento

Pediatra Intensivista

Fundación Cardio-Infantil

Co-investigador y Tutor Temático

Ricardo Gastelbondo Amaya

Nefrólogo Pediatra

Fundación Cardio-Infantil

Co-investigador y Tutor Temático

Luz Stella González Chaparro

Nefrólogo Pediatra

Fundación Cardio-Infantil

Tutor Metodológico y Estadístico

Martha Báez

Pediatra Neonatóloga especialista en Epidemiología

Universidad el Bosque

BOGOTÁ, ENERO 2014

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

La autora expresa sus agradecimientos a:

Dr. Héctor Fabio Sandoval

Médico Especialista en Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios, la piedra angular de mi vida. A mis padres, hermanos y esposo por su incondicional amor y apoyo a lo largo de esta travesía.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	2
3. Pregunta de investigación	3
4. Justificación	4
5. Marco teórico	5
6. Objetivos	18
7. Hipótesis	19
8. Metodología	20
8.1 Tipo de estudio	20
8.2 Población y muestreo	20
8.3 Técnicas y procedimientos para recolectar la información	21
8.4 Definición de Variables	22
8.5 Plan de análisis	25
8.6 Posibles sesgos del estudio	26
9. Consideraciones Éticas	27
10. Aspectos administrativos	28
10.1 Cronograma	28
10.2 Presupuesto	28
10.3 Organigrama	29
11. Resultados	30
12. Discusión	38
13. Conclusiones	44
14. Referencias bibliográficas	46
15. Anexos	51
Anexo 1. Formato de recolección de datos	

LISTA DE SIGLAS

TRRC	Terapia de remplazo renal continuo
LRA	Lesión renal aguda
UCIP	Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico
DIF	Diferencia de aniones fuertes
HFVVC	Hemofiltración venovenosa continua
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
HDVVC	Hemodiálisis venovenosa continua
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRCSDP	Insuficiencia renal crónica sin diálisis previa
IRCDP	Insuficiencia renal crónica con diálisis previa
PLF	Plasmaféresis
VM	Ventilación mecánica
AV	Apoyo vasoactivo
SIRS	Respuesta inflamatoria sistémica
CID	Coagulación intravascular diseminada
Hcto	Hematocrito
Q	Flujo
Qb	Flujo de bomba
Qd	Flujo de dializante
HVDA	Hemorragia de vías digestivas altas
SNC	Sistema nervioso central
PTM	Presión transmembrana

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Estudios que comparan la seguridad y eficacia de la anticoagulación regional con citrato versus la anticoagulación con heparina	13
Tabla 2. Descripción de la población	30
Tabla 3. Descripción de los hemofiltros utilizados	31
Tabla 4. Descripción de las terapias	32
Tabla 5. Hazard ratio estimados para la duración del hemofiltro	34
Tabla 6. Frecuencia de episodios de sangrado severo presentados en el total de ingresos en cada uno de los grupos	35
Tabla 7. Comparación entre complicaciones metabólicas y flujo promedio de citrato	36
Tabla 8. Comparación entre complicaciones metabólicas y relación CaT/Cai mayor y menor a 2.25	37
Tabla 9. Comparación entre Flujo promedio de gluconato de calcio postfiltro e hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercalcemia	37

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Función de supervivencia de Kaplan Meier para la duración Total de los hemofiltros	33
Gráfica 2. Función de supervivencia de Kaplan Meier para el tiempo del hemofiltro en terapia	34
Gráfica 3. Frecuencia de complicaciones metabólicas en el total del ingresos del grupo de anticoagulación con citrato	36

Objetivo: Se comparó la duración total del hemofiltro y el tiempo que este se utilizó en terapia cuando se usó anticoagulación regional con citrato versus anticoagulación sistémica con heparina en una población de niños en terapia de remplazo renal continuo (TRRC) de un centro pediátrico de la ciudad de Bogotá-Colombia.

Materiales y métodos: Se incluyó un total de 150 hemofiltros (80 en el grupo de citrato y 70 en el grupo de heparina). Se estimó la supervivencia de los hemofiltros en dos situaciones, la primera desde la colocación del hemofiltro hasta el momento en que se retiró por presencia de coágulo o presiones transmembrana alta (duración total del hemofiltro) y la segunda teniendo en cuenta únicamente el tiempo que el hemofiltro se utilizó en terapia dialítica (tiempo del hemofiltro en terapia).

Resultados: Tanto la duración total del hemofiltro como la mediana del tiempo del hemofiltro en terapia fue mayor en el grupo de citrato que en el de heparina (72 versus 18 horas, $p < 0.0001$; 30 versus 12 horas, $p < 0.00001$ respectivamente). El riesgo de coagulación del hemofiltro cuando se utilizó como anticoagulante heparina, fue significativamente mayor que cuando se utilizó citrato, independientemente del tamaño del hemofiltro y el flujo de bomba utilizado (HR=3.70; ES 0.82; IC 95%, 2.39-5.72, $p < 0.00001$).

Conclusión: La anticoagulación regional con citrato es más eficaz que la anticoagulación sistémica con heparina en prolongar la duración del circuito, lo cual puede verse reflejado en una disminución de los costos de la TRRC en niños.

Palabras clave: Anticoagulación, citrato, heparina, terapia de remplazo renal continuo.

Objective: The total hemofilter's durability and haemofilter's time in dialysis therapy were compared in hemofilters anticoagulated with heparin vs. regional citrate anticoagulation, within a Children's population on CRRT in a pediatric center of Colombia.

Materials and methods: A total of 150 hemofilters (80 in the citrate group and 70 in the heparin group) and 3442 hours of therapy (2248 in the citrate group and 1194 in the heparin group) were included. The Hemofilters survival was estimated in two different situations. Initially, starting from the hemofilter placement until its retirement, caused by a clot presence or high trans membrane pressures (total durability). Subsequently, taking into account only the haemofilter's time used in dialysis therapy (haemofilter's time in therapy). This study was approved by the institutional ethics committee

Results: The total hemofilter's durability, as well as the median haemofilter's time in therapy, were higher in the citrate group (72 vs. 18 hours $p < 0.0001$; 30 vs. 12 hours $p < 0.00001$, respectively). The hemofilter's coagulation risk was significantly increased when heparin was used, despite the hemodilter size and pump flow (HR=3.70; SE 0.82; CI 95%, 2.39-5.72, $p < 0.00001$).

Conclusion: Regional citrate anticoagulation is more effective than heparin systemic anticoagulation in terms of prolonging the duration of the haemofilter. This may be reflected in CRRT cost decrease in children.

Keywords: Anticoagulation, citrate, heparin, continuous renal replacement therapy

Introducción

La terapia de remplazo renal continuo (TRRC) es el tratamiento estándar en pacientes con lesión renal aguda (LRA), sobrecarga hídrica y alteraciones metabólicas severas en la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP)¹. La anticoagulación del circuito, es un importante aspecto técnico durante la realización de esta terapia y su objetivo primario es evitar los procesos de coagulación, una vez la sangre entra en contacto con el circuito extracorpóreo. La heparina es el modo de anticoagulación más utilizado, sin embargo, tiene limitaciones dadas por un aumento en el riesgo de sangrado y trombocitopenia. La anticoagulación con citrato trisódico ofrece una interesante alternativa. El efecto anticoagulante es regional (revertido inmediatamente postfiltro) y por tal motivo está relacionado con menores tasas de complicaciones hemorrágicas². Desde su introducción para el uso clínico en 1980, se han realizado múltiples estudios en población adulta que intentan establecer la seguridad y eficacia de la anticoagulación regional con citrato³. Una revisión sistemática y un metanálisis recientemente publicados, muestran con algunas limitaciones debidas a la gran heterogeneidad entre los estudios seleccionados, que el citrato podría ser más eficaz que otras formas de anticoagulación en prolongar la vida media del circuito, se asocia a un menor riesgo de sangrado y aunque estuvo relacionado con un mayor riesgo de alteraciones metabólicas, en general, estas no tienen consecuencias clínicas relevantes^{3,4}. En la medida en que la anticoagulación regional con citrato disminuya la frecuencia de complicaciones hemorrágicas y prolongue la vida media de los hemofiltros, podría favorecer los costos de la TRRC².

Dados los potenciales beneficios de la anticoagulación regional con citrato, es fundamental conocer también los resultados de la aplicación de esta terapia en pediatría. Sin embargo, los estudios disponibles en esta población son escasos e inexistentes las descripciones locales. Por esta razón se realizó un estudio analítico tipo cohorte histórica que permitió establecer la relación entre la anticoagulación regional con citrato versus heparina y la duración de los hemofiltros utilizados en una población de niños que ameritaron TRRC en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.

Planteamiento del problema

La anticoagulación del circuito utilizado en TRRC, es un importante aspecto técnico. Si esta no es apropiada, podría conllevar a la formación precoz de coágulos en el circuito, generando una menor eficacia de la terapia e incrementos en la carga de trabajo y en los costos^{3,5}.

La heparina fue adoptada como anticoagulante en 1920 y hoy en día es la forma más utilizada para anticoagulación en TRRC⁶. Sin embargo, el principal problema de la heparina es que causa anticoagulación sistémica. Los eventos de sangrado severo se reportan en un 10 a 50% de los casos, con una tasa de mortalidad tan alta como 15% dependiendo de la población y el grado de anticoagulación^{6,7}. Por otra parte, la heparina tiene diferentes limitaciones debidas al posible desarrollo de resistencia a su acción en especial en enfermedad crítica, a sus efectos proinflamatorios y en el atraso de los procesos de fagocitosis y a un aumento en el riesgo de trombocitopenia. Por tanto, en los últimos 50 años se han desarrollado estrategias alternativas como el uso de anticoagulación regional con citrato. El citrato se introdujo para su uso clínico en 1980 y desde entonces se han realizado diferentes estudios para establecer su superioridad sobre otras formas de anticoagulación³. Con algunas limitaciones, estos estudios han mostrado que en general el citrato está relacionado con menores tasas de complicaciones hemorrágicas y con una supervivencia del circuito más larga, lo que podría verse reflejado favorablemente en los costos de la TRRC. Sin embargo, el uso inadecuado de esta forma de anticoagulación podría desencadenar serias complicaciones metabólicas².

La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad del citrato se han hecho en población adulta siendo escasa la evidencia disponible en pediatría e inexistentes las descripciones locales. Son pocos los centros pediátricos nacionales que han instaurado un protocolo de anticoagulación regional con citrato, siendo la UCIP de la Fundación Cardio-infantil uno de estos sitios. Esto hace que sea relevante la realización de un estudio que permita conocer los resultados del uso de esta terapia en la población pediátrica local.

Pregunta de investigación

¿Es mayor la duración total y el tiempo en terapia de los hemofiltros sometidos a anticoagulación regional con citrato en comparación con los sometidos a anticoagulación sistémica con heparina?

Justificación

Dados los potenciales beneficios de la anticoagulación regional con citrato, es fundamental conocer también los resultados de la aplicación de esta terapia en pediatría, población en la que aún, es una herramienta subutilizada. Por esta razón, se realizó un estudio analítico tipo cohorte histórica que permitió comparar la duración total y el tiempo en terapia de los hemofiltros sometidos a anticoagulación regional con citrato versus heparina en una población de niños que ameritaron TRRC en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá. Así mismo, este estudio permitió realizar una descripción de la frecuencia de eventos hemorrágicos, alteraciones metabólicas y electrolíticas en el grupo de pacientes en quienes se utilizó citrato como estrategia de anticoagulación del circuito.

La relevancia social y teórica del estudio radica en que hasta la fecha la mayoría de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad del citrato se han hecho en población adulta siendo escasa la evidencia disponible en pediatría. Adicionalmente, la UCIP de la Fundación Cardio-infantil es uno de los pocos escenarios pediátricos en la ciudad de Bogotá donde se ha instaurado un protocolo de anticoagulación regional con citrato, por lo que los resultados del estudio constituirían la primera descripción local del uso de esta estrategia de anticoagulación en niños.

Marco Teórico

La mayoría de niños que reciben TRRC son pacientes críticamente enfermos con LRA¹. La incidencia de LRA en niños varía desde un 1 a un 82%⁸. Sin embargo, la incidencia de esta entidad en la UCIP parece ir en aumento, lo cual puede derivarse del cambio en los criterios diagnósticos y de los avances en el cuidado de pacientes críticamente enfermos⁹. En un estudio reciente, se encontró una incidencia de LRA en la UCIP del 10%¹⁰. Sin embargo, cuando se utilizan los criterios pRIFLE, aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos desarrollan algún grado de daño renal durante su estancia en el hospital¹¹.

En las últimas dos décadas, la TRRC se ha convertido en la modalidad preferida para el tratamiento de los niños críticamente enfermos con LRA y sobrecarga de líquidos¹, tal cual como lo demuestran encuestas realizadas a nefrólogos pediatras en Estados Unidos¹². Esto ha ocurrido, en parte, debido a los avances en la tecnología que permite brindar una terapia más precisa y controlada¹.

La anticoagulación del circuito, es un importante aspecto técnico durante la realización de la TRRC. Si esta no es apropiada, podría conllevar a la formación precoz de coágulos en el circuito, generando una menor eficacia de la terapia e incrementos en la carga de trabajo y en los costos^{3,4}. La activación de la cascada de coagulación en el circuito se produce por el contacto de la sangre circulante con superficies artificiales, lo cual puede empeorar por velocidades de flujo sanguíneo bajas, flujo turbulento, catéteres pequeños y hematocritos elevados. Por tanto la anticoagulación es fundamental para prevenir la coagulación y prolongar la vida media del circuito¹.

Modalidades de anticoagulación del circuito

Heparina

La heparina fue adoptada como anticoagulante en 1920 y hoy en día es la forma convencional y probablemente más utilizada para la anticoagulación en TRRC⁵. La heparina confiere su efecto anticoagulante por su unión a la antitrombina. Sin embargo algunas condiciones fisiopatológicas en el paciente críticamente enfermo pueden comprometer su seguridad y eficacia.

En el paciente crítico, las concentraciones de antitrombina están disminuidas como resultado de su consumo por la activación de la coagulación en condiciones como sepsis o inflamación sistémica. La antitrombina también se reduce por la degradación proteolítica de la elastasa derivada de granulocitos cuya liberación se incrementa durante procesos inflamatorios y por disminución de su inactivación debido a que los radicales de oxígeno libre disminuyen la acción de su inactivador natural, la $\alpha 1$ antitripsina².

La heparina no solo se une a la antitrombina, sino también a numerosas proteínas y células, generando efectos impredecibles en muchas funciones del cuerpo. La unión de la heparina a otras proteínas, limitan la cantidad de heparina disponible para actuar como cofactor de la antitrombina disminuyendo su efecto anticoagulante. Las proteínas de unión a la heparina (factor plaquetario 4, glicoproteínas ricas en histidina, vitronectina, fibronectina y proteínas de unión a lipopolisacáridos) están aumentadas en sepsis y otras formas de inflamación. Adicionalmente, la heparina se une ávidamente a las células necróticas y apoptóticas en dominios liberados desde el núcleo a la membrana en la medida en que las células mueren. Los sitios de unión de la heparina en las células apoptóticas señalizan la depuración fagocitaria y por tanto la heparina puede atrasar los procesos de fagocitosis².

El principal problema de la heparina es que causa anticoagulación sistémica además de anticoagulación regional del circuito. Los pacientes críticos tienen riesgo de sangrado debido a cirugía reciente, trauma, lesiones en mucosas y coagulopatía. Los eventos de sangrado severo se reportan en un 10 a 50% de los casos con una tasa de mortalidad tan alta como 15%, dependiendo de la población y el grado de anticoagulación^{5, 7}. La anticoagulación regional representa una solución ideal por ejemplo, mediante la administración de protamina después del filtro para antagonizar los efectos de la heparina. Sin embargo, la circulación de complejos heparina-protamina puede ser perjudicial y además está descrito reacciones alérgicas severas a la protamina, hipotensión y efecto anticoagulante intrínseco de la misma protamina, lo que hace que esta estrategia haya sido abandonada en el tiempo².

La unión de la heparina a la antitrombina no solo potencia sus efectos anticoagulantes, si no que inhibe la acción anti-inflamatoria de la misma. Los efectos anti-inflamatorios son ejercidos a través de su unión a glicosaminoglicanos de las membranas endoteliales, mejorando la formación de prostaciclina y disminuyendo la adherencia y migración de leucocitos, reduciendo la agregación plaquetaria y la producción de citoquinas proinflamatorias^{13, 14}.

La heparina también puede estar relacionada con efectos proinflamatorios no relacionados con la antitrombina. Tanto la heparina no fraccionada como la de bajo peso molecular, pueden movilizar mediadores inflamatorios como mieloperoxidasa, lactoferrina, elastasa y factor plaquetario 4 y producir un incremento dosis dependiente de IL8 e IL1- β en el plasma².

Entre el 1 y el 5% de los pacientes tratados con heparina pueden desarrollar trombocitopenia, la cual está relacionada con la unión de la heparina al factor plaquetario 4. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra este complejo (factor plaquetario 4 y heparina). El complejo anticuerpo-factor plaquetario-heparina se une a la superficie plaquetaria, induciendo su activación y agregación.

Lo anterior da como resultado una pérdida de plaquetas circulantes y un estado protrombotico¹⁵.

En conclusión, la heparina tiene diferentes limitaciones debidas al posible desarrollo de resistencia a su acción en especial en enfermedad crítica, a sus efectos proinflamatorios y en el atraso de los procesos de fagocitosis y a un aumento en el riesgo de sangrado y trombocitopenia. Por tanto, en los últimos 50 años se han desarrollado estrategias alternativas como el uso de heparina de bajo peso molecular, los inhibidores de serina proteasa, prostaglandinas, inhibidores recombinantes directos de trombina, infusión de solución salina y anticoagulación regional con citrato^{3,5}.

Citrato

El citrato fue considerado como un anticoagulante para hemodiálisis desde 1960 por Morita et al, y como una alternativa en anticoagulación regional en pacientes que van a TRRC en 1990 por Metha et al⁵. Teniendo en cuenta las preocupaciones ya mencionadas con la heparina, la anticoagulación regional con citrato es un atractivo modo de anticoagulación en TRRC debido a los efectos anticoagulantes restringidos al circuito extracorpóreo.

En los últimos años, se han realizado diferentes estudios aleatorizados para investigar la superioridad del citrato sobre otras formas de anticoagulación³. Sin embargo, algunos clínicos se oponen al cambio debido a que el uso del citrato es un poco más complejo, puede estar relacionado con alteraciones metabólicas y podría generar más costos². Por tal razón, el citrato no es universalmente aceptado y ha sido utilizado principalmente en Norte America y Europa. Basado en una encuesta en Estados Unidos, se estima que una cuarta parte de los pacientes que padecen LRA son tratados con TRRC y que la anticoagulación regional con citrato ha sido el método de elección en solo el 13% de estos pacientes¹⁶. Más recientemente, una encuesta similar en el noreste de Italia (con una población de 4,5 millones de habitantes), en la gran mayoría de las sesiones de diálisis realizadas en el año 2007, la heparina no fraccionada fue el anticoagulante de elección (5.296 de 7.842 sesiones de diálisis, 67,5%).

Curiosamente, en los pacientes con alto riesgo de sangrado la anticoagulación regional con citrato, se realizó sólo en el 18% de los casos, mientras que se prefirió realizar la diálisis sin heparina, con heparina a bajas dosis o infusión de solución salina (77,6%)¹⁷. Sin embargo el uso de citrato ha ganado popularidad debido a las estrategias de monitoreo y protocolos fáciles de aplicar¹⁸.

El citrato de sodio administrado antes del filtro es un quelante de calcio. La hipocalcemia regional producida en el filtro inhibe la formación de trombina. El citrato es parcialmente removido por filtración o diálisis y la cantidad restante se metaboliza rápidamente en el ciclo del ácido cítrico especialmente en el hígado, el musculo y la corteza renal. Mientras que el calcio quelado es liberado y remplazado justo antes que la sangre entre al cuerpo, por lo que el proceso de coagulación se restaura, y el riesgo de sangrado se reduce en comparación con la anticoagulación sistémica^{19,20}. Para anticoagulación, la dosis de citrato se ajusta a un flujo sanguíneo determinado para alcanzar una concentración de calcio ionizado <0.4 mmol/L en el filtro. En cuanto más baja sea la concentración de calcio, mayor será el grado de anticoagulación².

Un micromol de citrato trisodico, provee el mismo buffer que 3 mmol de bicarbonato de sodio asumiendo que el citrato es completamente metabolizado. La teoría de Stewart provee una manera fácil de entender el efecto amortiguador del citrato teniendo en cuenta que después del metabolismo del citrato, la cantidad de sodio restante incrementa la diferencia de aniones fuertes (DIF). Un incremento de la DIF produce alcalosis. De manera contraria, en situaciones en las que se impide el metabolismo del citrato este podría originar acidosis debido a una disminución de DIF⁶.

Los trastornos metabólicos reportados con el uso del citrato incluyen alcalosis y acidosis metabólica, hipernatremia e hiponatremia. Estos deben ser detectados con una monitorización adecuada y los protocolos locales deben describir como ajustar los flujos en diferentes condiciones para prevenir tales problemas.

La incidencia de complicaciones metabólicas depende de la cantidad de citrato administrada, el diseño, las reglas y la flexibilidad del protocolo².

La tolerancia del citrato depende de la cantidad de citrato que entra en el cuerpo y la capacidad de metabolizarlo. El metabolismo del citrato puede disminuirse en casos de falla hepática y también en pobre perfusión tisular, debido a que el ciclo de Krebs solo opera bajo condiciones aeróbicas²¹. La molécula de citrato no es toxica por ella misma pero la acumulación de citrato causa hipocalcemia, lo cual puede disminuir la contractibilidad cardiaca, causar hipotensión por disminución del tono vascular y contribuir a hipocoagulabilidad sistémica. La monitorización del calcio ionizado del paciente es por lo tanto crucial. La hipocalcemia es el marcador más sensible de la acumulación del citrato, pero también puede deberse a otras causas incluyendo una tasa de remplazo insuficiente².

El sodio también es motivo de preocupación cuando se utiliza citrato teniendo en cuenta que el uso de citrato trisódico es común en la práctica. Sin embargo para compensar la carga de sodio, un remplazo adecuado de líquidos con menos contenido de sodio debe proporcionarse durante la terapia⁴.

Además de los efectos metabólicos ya mencionados, el citrato podría también influir en la respuesta inflamatoria. La activación de neutrófilos y la liberación de mediadores de los gránulos intracelulares son precedidas por un incremento transitorio del calcio citosólico. Por tanto, hipotéticamente la hipocalcemia local producida por citrato podría reducir la liberación de mediadores inflamatorios².

El citrato, es una fuente de energía, confiere 3 Kcal/g (0.59 kcal/mmol). Parte del citrato administrado antes del filtro entra a la circulación del paciente y a pesar que este es una fuente de energía, no necesita insulina para ingresar a la célula.

Por tanto, el citrato es un combustible fácil para las mitocondrias y puede reponer el ciclo de Krebs si los intermediarios son escasos lo cual puede ser favorable en pacientes con sepsis, dado que en este escenario la inhibición de la piruvato deshidrogenasa limita la conversión de piruvato a acetil coenzima A, el principal substrato del ciclo de Krebs².

En conclusión, la anticoagulación regional con citrato no aumenta el riesgo de sangrado, puede aumentar la vida media del circuito, está asociado a menores efectos inflamatorios y tiene implicaciones bioenergéticas útiles. Sin embargo, su uso inadecuado puede generar serias alteraciones metabólicas².

Aunque los estudios de costo no están disponibles y los gastos difieren en las distintas modalidades, los costos estimados de la anticoagulación con citrato no son substancialmente más altos que aquellos asociados a la anticoagulación con heparina debido a una menor proporción de complicaciones hemorrágicas y una mayor vida media del filtro².

Evidencia disponible de anticoagulación con heparina versus citrato

La anticoagulación regional con citrato fue inicialmente introducida para uso clínico 1980³ y desde entonces diferentes estudios²²⁻²⁶ han comparado la vida media del circuito y las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con citrato versus heparina. Los grupos frecuentemente no son comparables, debido a que los pacientes que reciben citrato generalmente tienen un alto riesgo de sangrado. No obstante, las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes en pacientes que reciben citrato. La supervivencia del circuito con citrato usualmente es más larga, aunque en algunos estudios es similar y en otras ocasiones más corta que con heparina².

Diversas publicaciones que comparan la seguridad y eficacia de la anticoagulación regional con citrato versus la anticoagulación sistémica con heparina, sin embargo tanto una revisión sistemática como un metanálisis reciente han mostrado que de pool de estudios, tan solo seis son válidos desde el punto de vista estadístico^{3,5}. Estos estudios incluyeron un total de 488 pacientes y 658 circuitos (Tabla 1). Los desenlaces evaluados fueron supervivencia del circuito, sangrados y alteraciones metabólicas. De forma global se puede decir que estos estudios incluyeron pacientes con LRA que requirieron TRRC. Tan solo dos estudios coincidieron con el protocolo de anticoagulación con citrato y la anticoagulación en el grupo de control también fue heterogénea. La definición de coagulación del filtro difirió discretamente entre los estudios, pero generalmente incluyeron presiones transmembrana elevadas y un coagulo visible en el circuito. Uno de los seis estudios no especificó la definición de falla del circuito. Cinco estudios utilizaron hemofiltración venovenosa continua (HFVVC)^{20, 22-26} mientras que uno hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC)²⁵. Los filtros utilizados fueron hechos de distintos materiales y por diferentes compañías. En cuatro estudios, el grupo de control utilizó anticoagulación con heparina sistémica^{22, 24-26}, en uno heparina regional²³ y en otro heparina de bajo peso molecular (nadroparina)²⁰. La vida media del circuito se evaluó en todos los estudios, los eventos hemorrágicos en cinco estudios^{20, 22, 24-26}, la mortalidad en dos estudios^{20, 22}, el estado acido base en cinco estudios^{20, 22, 24-26}, las concentraciones de sodio en dos estudios^{20, 22} y la homeostasis del calcio en cuatro estudios^{20, 22, 24-26}.

Tabla1. Estudios que comparan la seguridad y eficacia de la anticoagulación regional con citrato versus la anticoagulación con heparina

Autor	Año	Numero pacientes y aleatorización	Número Circuitos	Intervención	Criterios de exclusión	Filtro	Definición sangrado	Definición de vida útil del circuito/ coagulación del filtro
Betjes et al ²²	2007	48 C: 21 H: Heparina	142 (3 circuitos por paciente)	C: CTR 13%, 55 mL/min, manteniendo iCa postfiltro entre 0.25-0.35 mmol/L H: Bolo de 3,000-5,000 IU, Dependiendo del peso y PTT PTT objetivo 50-70 s	TIH Plaquetas < 20.000/mL Coagulopatía severa Alto riesgo de sangrado Choque circulatorio severo Falla hepática aguda iCa<0.8 mmol/L	CTA	Requerimiento transfusión Sangrado en sitio crítico ↓ > 2 g/dL de Hbg en 24 horas	PTM persistente > 280 mmHg
Fealy et al ²³	2007	10	20 C: 10 H: 10	C: Citrato regional basado en los líquidos de reposición 14 mmol/L, manteniendo iCa entre 1.1-1.3 mmol/L H: Heparina prefiltro 1.500 UI/h y protamina postfiltro 15 mg/h	Falla Hepática Contraindicación para heparina o protamina	Membrana fibra hueca APS650 PS	SD	PTM > 300 mmHg o evidencia de coagulo visible que obstruya el flujo
Hetzel et al ²⁴	2011	170 C: 87 H: 83	SD	C: Citrato regional basado en los líquidos de reposición, equivalente a 4 mmol citrato/L iCa 0.4 mmol/L H: Heparina sistémica	TIH Alcalosis metabólica Embarazo o lactancia Terapia de remplazo renal crónica Participación en otros estudios	Membrana de alto flujo AV600S	Leve (sin síntomas sistémicos), moderada (síntomas sistémicos y/o ↓Hb>2 g/dl/día) o severa (necesidad de transfusión)	SD
Kutsogiannis et al ²⁵	2005	30 C: 16 H: 14	79 C: 36 H: 43	C: CTR, manteniendo iCa postfiltro 0.25-0.35 mmol/L H: Sistémica, bolo de 50 U/kg para un PTT entre 45 a 65 seg	Contraindicación para citrato o heparina	Estándar PRISMA M-100 AN69	↓ >20 mmHg en PA, ↓ > 20 LPM en FC Transfusión > 2 U GRE ↓ > 2 g/dL en Hbg en 24 horas	PTM > 200 mmHg resultando en una alarma de "alta presión"
Monchi et al ²⁶	2004	20 C: 8 H: 12	49 C: 26 H: 23	C: CTR prefiltro con un iCa objetivo < 0.3 mmol/L H: Heparina sistémica, bolo de 2,000-5,000 U; mantenimiento de 1,000 U/h, ajustando 500-2,000 U/h para un PTT entre 60-80 s	Cirrosis Coagulopatía severa Alto riesgo de sangrado Hipersensibilidad a la heparina	Membrana de polisulfona altamente permeable 16 m ²	Sangrado con complicaciones severas Transfusión > 2 U GRE	PTM persistentemente >300 mmHg que impide la continuación de la terapia
Oudemans-van Straaten et al ²⁰	2009	200 C: 97 H: 103	SD	C: Citrato a dosis de 3 mmol/L de flujo sanguíneo N: Nadroparina, bolo de 2.850 U/h, mantenimiento de 380 UI/h, peso > 100 kg: 3.800 UI al inicio, seguido por 456 UI/h	Cirrosis Child C Sangrado TIH Diálisis crónica Orden de no reanimación	Membrana de trioacetato de celulosa 1.9 m ²	Transfusión de > 2 U GRE ↓ 0.5 mmol/L de en 24 h	PTM persistentemente alta > 300 mmHg

C: citrato; H: heparina; CTR: citrato trisódico; PTT: tiempo de tromboplastina parcial; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; iCa: calcio ionizado; CTA: triacetato de alto flujo; Hbg: hemoglobina; PTM: presión transmembrana; SD: sin descripción; PA; presión arterial; GRE glóbulos rojos empaquetados; FC: frecuencia cardiaca; NS: no significativo

Continúa tabla 1

Autor	Vida media del circuito (horas)		Sangrado		Transfusión de glóbulos rojos/día		Hipocalcemia		Alcalosis metabólica		Supervivencia	
	C	H	C	H	C	H	C	H	C	H	C	H
Betjes et al ²²	70 (44 - 140)	40 (17-48)	n=0	n=1	0.2 (0 a 0.4),	1.0 (0 a 2.0)	n=2	n=0	n=0	n=2		
	P < 0.001				P < 0.001							
Fealy et al ²³	17 (12-19.5)	13 (9-28)	n=0	n=0	SD		SD		SD			
	P=0.77											
Hetzel et al ²⁴	37.5 ± 23	26.1 ± 19.2	14.5%	5.7%	SD		n=1	n=0	SD		±30%	±43%
	P < 0.001		P = 0.06								P = NS	
Kutsogianis et al ²⁵	125 (95 - 157)	38 (25 - 62)	n=0	n=7	0.53 (0.24-1.20)		n=1	n=0	n=3	n=0		
	P < 0.001		RR 0.17 (0.03 - 1.04) P = 0.06		P = 0.13							
Monchi et al ²⁶	70 (44-140)	40 (17-48)	n=0	n=1	0.2 (0 - 0.4)	1.0 (0 - 2.0)	n=1	n=0	n=1	n=0		
	P < 0.001				P < 0.001							
Oudemans-van Straaten et al ²⁰	27 (13 - 47)	26 (15 - 43)	6%	16%	0.27 (0 - 0.63)	0.36 (0 - 0.83)	n=6	n=2	n=9	n=20	52%	37%
	P = NS		P = 0.08		P = 0.31						P = 0.03	

C: citrato; H: heparina; NS: no significativo

Supervivencia del circuito

En la revisión sistemática de Zhang et al⁴, la supervivencia global del circuito fue significativamente más larga en el grupo de citrato que en el grupo control con una diferencia media de 23 horas (IC 95%, 0.45–45.61). Al excluir en los análisis los estudios que utilizaron nadroparina o heparina regional como control, se encontraron resultados similares pero el peso estadístico no fue significativo (34.45 horas, IC 95%, 8.29-77.20). Al excluir el estudio que utilizó HDFVVC, se observó igualmente una vida media del circuito más larga en el grupo de citrato (diferencia media 9.34 horas, IC 95%, 0.45-18.23)

En el metanálisis de Mei-Yi Wu et al³, se excluyó para el análisis de supervivencia del circuito los resultados del estudio de Betjes²², dado que se consideró con datos inadecuados para su agrupación. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia del circuito entre los dos grupos de comparación (diferencia media de 26.89, IC 95%, 14.47-68.25).

Wu considera que estos resultados son debidos a la heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 100\%$; $P < 0.001$). Por lo que realizó un análisis de subgrupos teniendo en cuenta la pre y postdilución. Sin embargo, la comparación de tres estudios que utilizaron predilución con dos estudios que usaron postdilución la supervivencia del circuito fue similar entre ambos grupos.

Sangrado

Zhang et al⁴, concluyó que solo un estudio reportó que no hubo sangrado tanto en el grupo de citrato como en el grupo de control y en los cinco estudios restantes^{20, 22, 24-26} se reportaron eventos menores de sangrado en el grupo de citrato. De forma global incluyó para el análisis de sangrado un total de 517 pacientes, 257 con citrato y 260 en el grupo control. Encontró reporte de 12 episodios de sangrado en el grupo de citrato y 47 episodios en el grupo de control. El RR calculado fue de 0.28 (IC 95%, 0.15–0.50). No encontró heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios pero aclara que la definición de los eventos de sangrado no fue uniforme entre los estudios.

Al igual que Zhang, Wu³ encontró una diferencia significativa entre los dos grupos, con menores tasas de sangrado mayor en el grupo de citrato (RR, 0.34; IC 95%, 0.17-0.65). Así mismo al realizar un análisis de subgrupos encontró un menor riesgo de hemorragia en el grupo de citrato en comparación con el grupo que utilizó heparina de bajo peso molecular (RR, 0.40; IC 95%, 0.16-0.99). El número necesario a tratar en este caso fue de 6.87.

Alteraciones metabólicas

Zhang et al⁴, consideró que los eventos metabólicos fueron reportados de manera muy heterogénea entre los estudios y por tanto no era posible la realización del metanálisis de este aspecto, mientras que Wu et al³, no encontró diferencias significativas de la incidencia de alcalosis metabólica en el grupo de citrato en comparación con el grupo de heparina (RR, 0.92; IC 95%, 0.23-3.68).

Hipocalcemia

Zhang et al⁴, no incluyó este desenlace en su estudio, mientras que Wu et al³, encontró una incidencia global de hipocalcemia de 4.8% de los pacientes en el grupo de citrato comparado con 0.8% de los pacientes en el grupo de heparina (RR, 3.51; IC 95%, 1.17-10-60). Aunque afirma que los eventos de hipocalcemia no fueron clínicamente significativos.

Mortalidad

Wu et al³, no incluyó este desenlace en su estudio mientras que Zhang et al⁴ hace una aproximación descriptiva del tema. Concluye que solo dos estudios^{20, 24} investigaron la influencia del citrato en la mortalidad. Hetzel et al²⁴, mostro que las tasas de mortalidad por día eran similares entre los dos grupos durante el tratamiento y el periodo de seguimiento (3.1% versus 3.1% y 3.8% versus 3.4% respectivamente). En contraste, Oudemans-van Straaten²⁰ demostró que en comparación con nadroparina, el citrato podría reducir la mortalidad tanto durante la estancia hospitalaria como a tres meses en un 15% (p<0.05). Los autores sugieren que este beneficio puede resultar por un efecto inmunomodulador del citrato. Gritters et al²⁷ demostró que el citrato puede inhibir la degranulación plaquetaria y celular inducida por la diálisis y reduce el estrés oxidativo. Sin embargo, Hetzel et al²⁴ mostró que el citrato no añade ningún beneficio adicional a la supervivencia de los pacientes. Pese a esto, los datos clínicos no son comparables entre estos estudios. En el estudio de Hetzel, los pacientes eran más jóvenes y más propensos a tener sepsis. Tales antecedentes clínicos dispares, parcialmente explican las inconsistencias de los resultados. Adicionalmente ambos estudios no tenían poder para poner a prueba el beneficio del citrato en mortalidad y esta no fue un desenlace primario³.

En general estos metanálisis mostraron que la anticoagulación con citrato prolonga la vida media del circuito, sin embargo los análisis por subgrupos mostraron que los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Una explicación a lo anterior, es una alta heterogeneidad entre los estudios teniendo en cuenta las diferencias en las características de los pacientes, la definición de la coagulación del filtro, las modalidades de TRRC, los materiales del filtro y el tipo de anticoagulación en el grupo control. Como era de esperarse el citrato se asoció con un menor riesgo de sangrado y aunque estuvo relacionado con un mayor riesgo de hipocalcemia, esta pudo ser fácilmente controlada sin consecuencias clínicas relevantes. Aunque estos metanálisis muestran un menor riesgo de sangrado con citrato, una limitación importante es que no hay una definición uniforme para la clasificación de los eventos de sangrado y esto podría introducir algunos sesgos. Aparentemente en uno de los dos metanálisis⁵ no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a alteraciones metabólicas, la evidencia es limitada teniendo en cuenta que los eventos metabólicos fueron reportados de manera muy heterogénea entre los estudios. Sin embargo, pareciera que los trastornos metabólicos asociados al uso de citrato fueron fácilmente controlados, sin consecuencias clínicas relevantes y relacionados más con violación del protocolo³. Finalmente, el impacto de la anticoagulación con citrato en la mortalidad es controvertido y se requerirán otros estudios bien diseñados para abordar este importante tema.

La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad del citrato se han hecho en población adulta siendo escasa la evidencia disponible en pediatría e inexistentes las descripciones locales de los resultados del uso de esta terapia en niños.

Objetivos

Objetivo primario

Comparar la duración total y el tiempo en terapia de los hemofiltros cuando se utiliza anticoagulación regional con citrato versus anticoagulación sistémica con heparina en una población de niños que ameritaron TRRC en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.

Objetivos secundarios

1. Describir las características demográficas y clínicas de los niños con LRA o insuficiencia renal crónica (IRC) agudizada que ameritaron TRRC en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.
2. Comparar la estancia promedio en la UCIP de los pacientes que recibieron anticoagulación regional con citrato versus sistémica con heparina.
3. Comparar la incidencia de mortalidad de los pacientes que recibieron anticoagulación regional con citrato versus sistémica con heparina.
4. Describir las características de los hemofiltros y las terapias utilizadas en los niños con LRA o IRC agudizada que ameritaron TRRC en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá
5. Establecer la duración total y el tiempo en terapia de los hemofiltros sometidos a anticoagulación sistémica con heparina y regional con citrato
6. Comparar tanto la duración como el tiempo en terapia de los hemofiltros entre el grupo de anticoagulación regional con citrato y anticoagulación sistémica con heparina.
7. Comparar la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo de pacientes sometidos a anticoagulación regional versus sistémica con heparina.
8. Determinar la frecuencia de hipo o hipercalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica en el grupo de anticoagulación regional con citrato.

Hipótesis

Hipótesis nula

No hay diferencia en la duración total y en el tiempo en terapia de los hemofiltros anticoagulados con citrato comparado con los anticoagulados con heparina, en pacientes de la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá sometidos a TRRC.

Hipótesis alterna

Existe diferencia en la duración total y en el tiempo en terapia de los hemofiltros anticoagulados con citrato comparado con los anticoagulados con heparina, en pacientes de la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá sometidos a TRCC.

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico tipo cohorte por direccionalidad prospectivo, por temporalidad retrospectivo teniendo en cuenta que se partió de la ocurrencia del evento (retiro del hemofiltro por coágulo o disfunción del circuito por presiones transmembrana elevadas) y se reconstruyó la experiencia de la cohorte en el tiempo. El seguimiento de los pacientes incluidos se hizo hasta que se generó el egreso de la UCIP.

Población y muestreo

Población

Para el análisis descriptivo se incluyeron los pacientes pediátricos en TRRC atendidos en la UCIP en la Fundación Cardio-infantil desde enero del 2008 hasta julio de 2013, que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión expuestos

- Pacientes entre 1 mes y 18 años con con LRA o IRC agudizada que requirieron TRRC y anticoagulación regional con citrato desde enero del 2008 hasta julio de 2013 en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.

Criterios de Inclusión no expuestos

- Pacientes entre 1 mes y 18 años con con LRA o IRC agudizada que requirieron TRRC y anticoagulación sistémica con heparina desde enero del 2008 hasta julio de 2013 en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá

Criterios de exclusión

Pacientes entre 1 mes y 18 años con con LRA o IRC agudizada que requirieron TRRC y anticoagulación sistémica con formas de anticoagulación diferentes a citrato y heparina

desde enero del 2008 hasta Julio de 2013 en la UCIP de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.

Cálculo de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra de 120 filtros, 60 por cada grupo, para encontrar diferencia significativa en el tiempo hasta la oclusión de los filtros entre los dos grupos, con un error tipo I del 5%, poder del 80%, estimando un porcentaje de censuras del 5% y teniendo en cuenta la variación intra-paciente que pueda presentarse. La muestra se tomó de forma no probabilística, por conveniencia, incluyendo toda la población de estudio.

Técnicas y procedimientos para recolectar la información

Se hizo una revisión de las historias clínicas en medio físico o electrónico de cada uno de los pacientes incluidos y posteriormente se diligenció un formato de recolección de datos previamente diseñado en Word versión 2003 el cual contempló las características de interés de la población en estudio (Anexo 1).

Procesamiento de la Información

Los datos fueron digitados en una base de datos diseñada en EXCEL versión 2003, de la cual se extrajo una submuestra que fue superpuesta con la base de datos original, con el objetivo de identificar de manera aleatoria posibles errores de digitación.

Manejo de los Datos

- Se construyó una base de datos para la información clínica y de laboratorio.
- Se garantizó la confidencialidad de la información, siendo esta guardada en una gaveta con llave. Todos los miembros del equipo de trabajo mantuvieron en reserva los datos personales de los pacientes que fueron manejados mediante códigos.
- En el análisis y publicación de los datos no se harán reportes que violen la identidad del sujeto.

Definición de variables

Variables Socio-demográficas					
Nombre de la variable	Definición	Clasificación	Indicador	Código	Escala de Medición
Edad	Tiempo en meses que han transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del ingreso a UCIP	Cuantitativa	Meses	101	Razón
Sexo	Sexo al que corresponde el individuo	Cualitativa	0. Masculino 1. femenino	102	Nominal
Variables Clínicas					
Peso	Peso en kilogramos del paciente el ingreso a la UCIP	Cuantitativa	Kilogramos	103	Razón
Tipo de falla renal	Características de la falla renal en curso de acuerdo a temporalidad y necesidad de terapia dialítica previa	Cualitativa	0. LRA 1. IRCDP 2. IRCSDP	104	Ordinal
Requerimiento de PLF	Necesidad de administración de plasmaféresis durante la estancia en UCIP	Cualitativa	0. No 1. Si	105	Nominal
Uso de VM	Uso de un dispositivo mecánico que permite soportar artificialmente el proceso de respiración	Cualitativa	0. No 1. Si	106	Nominal
Uso de AV	Uso de algún medicamento orientado a restaurar el gasto cardiaco	Cuantitativa	0. No 1. Si	107	Nominal
Sepsis	SIRS en presencia o sospecha de infección ²⁹	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	108	Nominal
CID	Activación descontrolada de la coagulación disfunción cualitativa o cuantitativa de los factores de coagulación y/o de las plaquetas	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	110	Nominal
Hepatopatía	Presencia de enfermedad hepática previa al ingreso o desarrollada durante la estancia en UCIP	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	111	Nominal

Otros defectos de coagulación	Presencia de defectos de coagulación primarios en el paciente previos al ingreso a la UCIP	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	112	Nominal
Hcto al ingreso	Valor del hematocrito del paciente al ingreso a la UCIP	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	113	Nominal
Muerte	Muerte del paciente en UCIP	Cualitativa	0. No 1. Si	111	Nominal
Estancia Hospitalaria	Tiempo en días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso de la UCIP	Cuantitativa	Días	119	Razón
VARIABLES RELACIONADAS CON LOS HEMOFILTROS					
Número de hemofiltros por paciente	Numero de hemofiltros utilizados por cada paciente durante la estancia en UCIP	Cuantitativa		120	Razón
Número de hemofiltros por paciente	Numero de hemofiltros utilizados por cada paciente durante la estancia en UCIP	Cuantitativa		121	Razón
Tamaño del filtro	Tamaño del hemofiltro aportado por el fabricante	Cuantitativa	0. 0.4 1. 0.7 2. 1.2	122	Ordinal
Duración total del hemofiltro	Duración del hemofiltro, desde el momento en que se colocó hasta su retiro por coagulo o PTM > 280 mmHg. También llamado tiempo del hemofiltro en recirculación	Cuantitativa	Horas	123	Razón
Tiempo del hemofiltro en terapia	Tiempo que el hemofiltro se utilizó en terapia dialítica.	Cuantitativa	Horas	124	Razón
VARIABLES RELACIONADAS CON LAS TERAPIAS					
Numero de terapias por paciente	Promedio de terapias realizadas por paciente durante su estancia en la UCIP	Cuantitativa		125	Razón
Tiempo de terapia por paciente	Tiempo promedio de terapia administradas por paciente	Cualitativa	Horas	126	Razón
Tipo de Terapia	Tipo de terapia administrada al paciente	Cualitativa	0. HFVVC 1. HDFVVC 2. HDVVC 3. SCUF	127	Ordinal

Qb	Flujo de bomba promedio utilizado en las terapias	Cuantitativa	ml/min	128	Razón
Qd	Flujo de dializante promedio utilizado en las terapias	Cuantitativa	ml/min	129	Razón
Q citrato	Flujo de citrato promedio utilizado en las terapias	Cuantitativa	ml/min	130	Razón
Q gluconato	Flujo promedio de gluconato de calcio utilizado en las terapias	Cuantitativa	ml/min	131	Razón
Relación CaT/Cai	Razón entre el valor de calcio total del paciente y el valor de calcio ionizado tomado prefiltro	Cuantitativa		132	Razón
Variables relacionadas con las complicaciones durante la terapia					
Sangrado severo	Sangrado asociado a hipotensión (Presión arterial < P5 para la edad o PAS < 2 DS para la edad o necesidad de vasoactivos para mantener la PA normal), taquicardia ²⁸ (frecuencia cardiaca media mayor a 2 DS a la esperada para la edad sin otras causas desencadenantes), necesidad de transfusión de glóbulos rojos o descenso de la hemoglobina mayor a 2 gr/dl en menos de 24 horas ²²	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	133	Nominal
Tipo de sangrado	Localización del sangrado documentado durante la terapia	Cualitativa	0. HVDA 1. Insercion catéter 2. Itra-abdominal 3. SNC	134	Nominal
Alcalosis metabólica	Alteración del equilibrio acido-base dado por aumento en el PH secundario a un incremento en la concentración sérica de bicarbonato, generando un aumento compensatorio de CO2 ó la presencia de PH mayor de 7,45 y/o 25% aumento de HC03 frente al basal ²⁹	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	135	Nominal
Hipocalcemia	Concentración de calcio ionizado en plasma menor a 4 mg/dl o 1.1 mmol/L ³⁰	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	136	Nominal

Hipercalcemia	Concentración total de calcio plasmático mayor a 10.4 mg/dl ³⁰	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	137	Nominal
Hipomagnesemia	Concentración plasmática de magnesio inferior a 1.5 mg/dl, 1.4 mEq/L o 0.7 mmol/L ³¹	Cualitativa	0. Ausente 1. Presente	138	Nominal

PLF: plasmaféresis; LRA: lesión renal aguda; IRCDP: insuficiencia renal crónica con diálisis previa; IRCSDP: insuficiencia renal crónica sin diálisis previa; VM: ventilación mecánica; AV: apoyo vasoactivo; CID: coagulación intravascular diseminada; Hcto: hematocrito; PTM: presión transmembrana; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua; HDVVC: hemodiálisis venovenosa continua; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; SCUF: ultrafiltración lenta continua; Q: flujo; Qb: flujo bomba; Qd: flujo dializante; CaT: calcio total; Cai: calcio ionizado; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; DS: desviación estándar; HVDA: hemorragia digestiva alta; SNC: sistema nervioso central.

Plan de análisis

Se realizó una descripción de las variables demográficas y clínicas de los pacientes del estudio y de las variables asociadas con el filtro. En las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia relativa, tablas comparativas y gráficas con distribuciones de frecuencia, tipo histograma cuando estas aplicaron. En las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana y moda) y medidas de dispersión o variabilidad (percentiles, rango o desviación estándar, coeficiente de variación u homogeneidad), dependiendo de la normalidad en la distribución de los datos la cual se evaluó utilizando la prueba de Shapiro Wilk.

La unidad de análisis fueron los hemofiltros, dado que un paciente podía aportar más de un filtro, se ajustó la varianza adicional causada por los conglomerados. Para estimar la duración de los hemofiltros anticoagulados con citrato versus heparina, se planteó el análisis de tiempo a evento específico (cambio de filtro por aparición de coágulo o disfunción por presión transmembrana superior a 280 mmHg); para esto se estimó la supervivencia en dos situaciones, la primera desde la colocación del hemofiltro hasta el momento en que se retiró por presencia de coágulo o presiones transmembrana alta (duración total del hemofiltro) y la segunda teniendo en cuenta únicamente el tiempo que el hemofiltro se utilizó en terapia dialítica (tiempo del hemofiltro en terapia); los cambios de

hemofiltro por salida del paciente de la UCIP decido a mejoría o muerte, fueron tomados como censuras. La estimación de la función de supervivencia se hizo por el método de Kaplan Meier y se reportó la mediana de supervivencia de cada grupo con su respectivo intervalo de confianza del 95%; la comparación de las curvas se hizo utilizando la prueba de log-rank test.

La magnitud del efecto del anticoagulante sobre la aparición de coágulo en el filtro se analizó mediante el modelo no paramétrico de riesgos proporcionales de Cox, el cual se ajustó por las potenciales variables de confusión (hematocrito del paciente, tamaño del filtro y flujo de bomba) que afectaban la vida media de los filtros.

Programa estadístico a utilizar

Todos los análisis se realizaron con el software STATA 9, registrado por la Universidad El Bosque.

Posibles sesgos del estudio

Los sesgos del presente estudio corresponden al fenómeno denominado censura y a los sesgos de información.

- Censuras: Dado que hubo hemofiltros que fueron retirados antes de presentar el evento (presencia de coagulo o disfunción por presión transmembrana alta) por egreso del paciente de la UCIP o finalización de la terapia.

- Sesgos de información: los cuales afectan la validez interna de la investigación dado que por su naturaleza retrospectiva, la validez de los datos depende en gran medida de la calidad de los registros hechos en las historias clínicas.

Consideraciones Éticas

Conforme al artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo en la medida en que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Sin embargo, y basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2008, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: (1) En el protocolo se formuló de manera clara la metodología del estudio y esto fue puesto a consideración, comentario, consejo, y aprobación, del comité de evaluación ética de la Fundación Cardio-infantil. (2) Los autores asumieron la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación, a mantener la exactitud de los datos y resultados. (3). Los investigadores adquirieron un compromiso de confidencialidad con el objetivo de proteger la intimidad de los sujetos del estudio. (4) El presente estudio no presenta en su génesis ni desarrollo ningún potencial conflicto de interés

Debido a las características del estudio, los principios de la bioética como autonomía, no maleficencia y justicia no son extrapolables, sin embargo, cumple con el principio de beneficencia dado que está orientado a obtener información confiable que permita establecer los potenciales beneficios y limitaciones de la anticoagulación regional con citrato.

Aspectos Administrativos

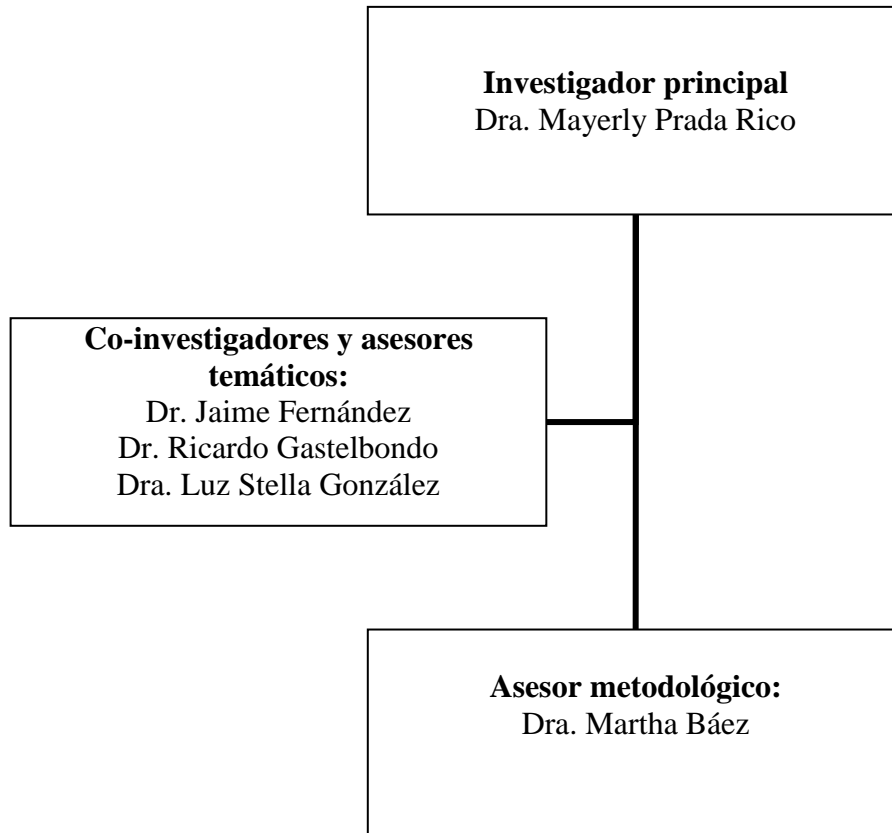
Cronograma

Año	2012											2013											
Mes	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
Actividad																							
Revisión bibliografía y propuesta de investigación																							
Anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes																							
Recolección de la información																							
Validación de base de datos																							
Análisis de la base de datos																							
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio																							
Presentación de informe final y artículo																							

Presupuesto

RUBROS	Cantidad	Valor individual	Valor total
Personal			
Personal	4	No financiable	0
Materiales			
Cartucho impresora	2	\$ 40.000	\$ 80.000
Carpetas	3	\$ 5.000	\$ 15.000
Fotocopias y material bibliográfico	200	\$ 100 c/u	\$ 20.000
Equipos			
Computador portátil	1	\$1.000.000	\$1.000.000
TOTAL GENERAL			\$1.115.000

Organigrama



Resultados

Descripción de la población

Se incluyeron un total de 32 pacientes (17 en el grupo de citrato y 15 en el grupo de heparina) y 46 ingresos (30 en el grupo de citrato y 16 en el grupo de heparina). Las características demográficas y clínicas en ambos grupos fueron similares, excepto por el tiempo de estancia hospitalaria, el cual fue mayor para los ingresos en el grupo de heparina ($p=0.021$). La descripción demográfica de la población y de los eventos clínicos en los ingresos, se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Descripción de la población

Descripción demográfica de la población			
Variable	Citrato (n=17)	Heparina (n=15)	Valor p
Género Femenino	10 (58.8%)	10 (66.7%)	0.647
Género Masculino	7 (41.2%)	5 (33.3%)	
Peso promedio (Kg)	29.14, DE 15.56	33.6, DE 18.07	0.458
Pesos entre			
< 10 kg	1 (5.8%)	1 (6.6%)	
10-20 kg	6 (35.2%)	3 (20%)	
> 20 kg	10 (58.8%)	11 (73.3%)	
Edad promedio (años)	8.8, DE 5.25	9.35, DE 4.63	0.777
Ingresos por paciente	Mediana 1, IQR 0	Mediana 1, IQR 0	0.160
Tipo de falla renal			
LRA	6 (32.5%)	8 (53.3%)	0.305
IRCDP	9 (52.9%)	5 (33.3%)	0.265
IRCSDP	2 (11.7%)	2 (13.3%)	0.893
Descripción de eventos clínicos por ingresos			
Variable	Citrato (n=30)	Heparina (n=16)	Valor p
Requerimiento de PLF	3 (10%)	1 (6.2%)	0.667
Requerimiento VM	11 (64.7%)	10 (66.6%)	0.094
Requerimiento AV	12 (70.5%)	11 (73.3%)	0.063
Tiempo en VM (Días)	Mediana 6, IQR 12	Mediana 12.5, IQR 14	0.157
Tiempo en AV (Días)	Mediana 6.5, IQR 9	Mediana 4, IQR 9	0.578
Sepsis	19 (63.3%)	13 (81.2%)	0.208
CID	5 (16.7%)	3 (18.8%)	0.859
Hepatopatía	4 (13.3%)	4 (25%)	0.320
Otros defectos de la coagulación	1 (3.3%)	0 (0%)	0.460
Hcto al ingreso	28.2, DE 5.5, rango 18.3-39	29.79, DE 6.54, rango 17.6-41	0.394
Muerte	5 (16.7%)	3 (18.8%)	0.859
Tiempo estancia en UCIP (Días)	Mediana 8.5, IQR 13	Mediana 17.5, IQR 24.5	0.021

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartil; LRA: Lesión renal aguda; IRCDP: insuficiencia renal crónica con diálisis previa; IRCSDP: insuficiencia renal crónica con diálisis previa; PLF: plasmaféresis; VM: ventilación mecánica; AV: apoyo vasoactivo; CID: coagulación intravascular diseminada; Hcto: hematocrito; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

Descripción de los hemofiltros

En total se incluyeron 150 hemofiltros, 80 en el grupo de citrato y 70 en el grupo de heparina. Se observó diferencia significativa en la distribución por tamaño entre los dos grupos ($p=0.007$), en ambos grupos el tamaño de filtro más utilizado fue de 0,7. Sin embargo, en el grupo de citrato la proporción de filtros 0,4 fue mucho menor que en el grupo de heparina. Igualmente, hubo una diferencia significativa en el número de terapias por filtro entre los dos grupos ($p=0.0045$), siendo mayor en el grupo de citrato. Las características de los filtros utilizados se describen en la tabla 3.

Tabla 3. *Descripción de los hemofiltros utilizados*

	Grupo de citrato	Grupo de heparina	Valor p
Número de filtros por paciente	Mediana 4, IQR 5	Mediana 3, IQR 6	0.66
Número de terapias por filtro	Mediana 2, IQR 1	Mediana 1, IQR 1	0.0045
Tamaño del filtro (m²)			
Filtros 0.4	3 (3.75%)	14 (20%)	0.007
Filtros 0.7	41 (51.2%)	29 (41.4%)	
Filtros 1.2	36 (45%)	27 (38.5%)	

IQR: rango intercuartil

Descripción de las terapias

Se incluyeron 3442 horas de terapia (2248 en el grupo de citrato y 1194 en el grupo de heparina). Las características de las terapias fueron similares en ambos grupos excepto por una diferencia significativa en la distribución del tipo de terapia ($p=0.000$) y en el Qb utilizado ($p=0.0027$). De esta forma hubo por ejemplo, una mayor proporción de HFVVC en el grupo de anticoagulación con citrato. El Qb promedio en todas las terapias fue de 3.45 ml/kg. En ambos grupos el Qb más utilizado fue entre 100 y 200 ml/min. Sin embargo, en el grupo de citrato la proporción de Qb menor a 100 ml/min fue mucho mayor que en el grupo de heparina. Las características de las terapias se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de las terapias

Variable	Terapias con citrato (n=141)	Terapias con heparina (n= 97)	Valor p
Numero promedio de terapias por paciente	8.29, DE 6.52, rango	6.07, DE 4.99, rango	0.291
Tiempo (horas) de terapia por paciente	Mediana 120, IQR 174	Mediana 66, IQR 97	0.161
Tipo de Terapia			
HFVVC	33 (23.4%)	4 (4.12%)	0.0000
HDVVC	98 (69.5%)	79 (81.44%)	
HDFVVC	7 (4.96%)	13 (13.4%)	
SCUF	3 (2.13%)	1 (1.03%)	
Qb (ml/min)			
Qb promedio	Mediana 100, IQR 70 (3.4 ml/Kg)	Mediana 120, IQR 80 (3.5 ml/kg)	0.0027
Terapias con Qb:			0.000
< 100	62 (43.97%)	17 (17.53%)	
100-200	73 (51.77%)	74 (76.29%)	
> 200	6 (4.26%)	6 (6.19%)	
Qd (ml/hora)			
Qd en HDVVC	Mediana 450, IQR 300	Mediana 700, IQR 500	0.000
Qd promedio en HDFVVC	581.4, DE 213	530, DE 269.4	0.669
Q citrato (ml/hora)			
Q citrato promedio	171.75, DE 72.18	NA	
Q gluconato (ml/hora)			
Q gluconato promedio	42.63, DE 21.94	NA	
CaT/Cai			
< 2.25	10 (33.3%)	NA	
2.25 y 2.4	11(36.7%)	NA	
> 2.4	9 (30%)	NA	

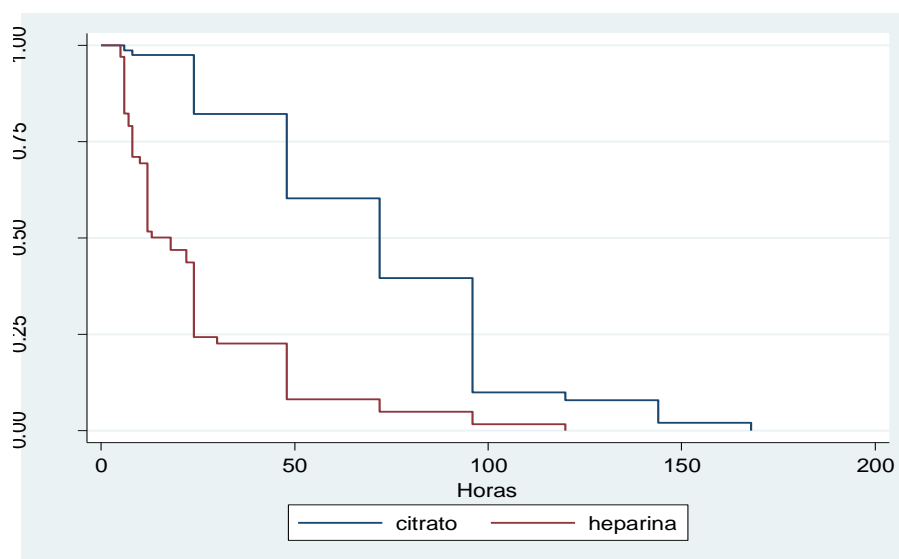
DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartil; HFVVC: hemofiltración venovenosa continua; HDVVC: hemodiálisis venovenosa continua; HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua; SCUF: ultrafiltración lenta continua; Q: flujo; Qb: flujo de bomba; Qd: flujo de dializante; NA: no aplica; CaT: Calcio total; Cai: Calcio ionizado

Análisis de supervivencia de los hemofiltros

Se analizaron 150 filtros, en 80 se utilizó citrato como anticoagulante y se presentaron 56 eventos (retiro del hemofiltro por coágulo o disfunción del circuito por PTM mayor a 280 mmHg), y en 70 filtros se utilizó heparina y se presentaron 63 eventos.

- Duración total del hemofiltro (duración del hemofiltro desde el momento en que se colocó hasta su retiro, también llamado tiempo del hemofiltro en recirculación): La mediana del tiempo de duración total de los hemofiltros fue significativamente mayor en el grupo que se utilizó citrato que en el de heparina, siendo para el primero de 72 horas (IC 95% 48-96) y para el segundo de 18 horas (IC 95% 12-24), valor $p < 0.0001$. La función de supervivencia se ilustra en la gráfica 1.

Gráfica 1. *Función de supervivencia de Kaplan Meier para la duración total de los hemofiltros*



Se hizo un análisis bivariado con las posibles variables de confusión de acuerdo a la experiencia clínica, sin encontrar relación estadística entre el tamaño del filtro y el flujo de bomba con la duración del hemofiltro (Tabla 5).

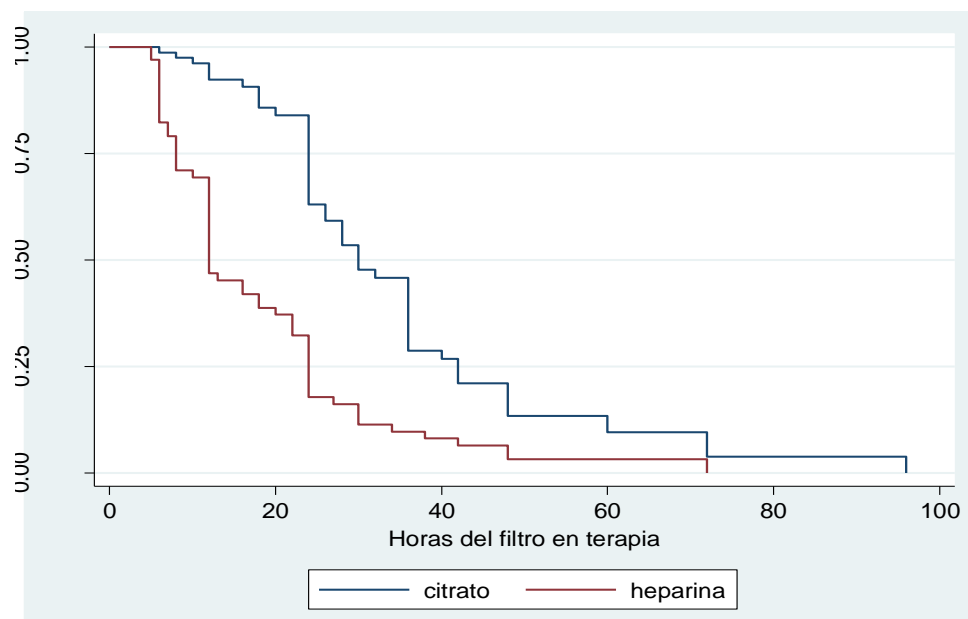
En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, se encontró que el riesgo de coagulación del hemofiltro cuando se utiliza como anticoagulante heparina es 3.7 veces el riesgo de cuando se usa citrato (Hazard Ratio=3.70; ES 0.82; IC 95%= 2.39-5.72; valor p<0.00001).

Tabla 5. Hazard ratio estimados para la duración del hemofiltro

Tiempo de vida media de los hemofiltros					
VARIABLES	Hazard ratio	Error estándar	valor p	IC 95%	
Tamaño 0.4	1.189176	0.4145021	0.619	0.6005503	2.35474
Tamaño 0.7	0.8352619	0.154889	0.332	0.5807348	1.201344
Flujo de bomba <100	1.47	0.7578872	0.449	0.5390875	4.03792
Flujo de bomba 100-200	1.883189	0.7924947	0.133	0.8254416	4.29636

- Tiempo del hemofiltro en terapia dialítica (o tiempo que el hemofiltro se utilizó en terapia dialítica): La mediana del tiempo de los hemofiltros en terapia fue significativamente mayor en el grupo que se utilizó citrato que en el de heparina, siendo para el primero de 30 horas (IC 95% 24-36) y para el segundo de 12 horas (IC 95% 12-20), valor p <0.00001. La función de supervivencia se ilustra en la gráfica 2.

Gráfica 2. Función de supervivencia de Kaplan Meier para el tiempo del hemofiltro en terapia



Descripción de las complicaciones

Sangrado

En el total de los ingresos se presentaron 15 episodios de sangrado severo, presentándose una proporción similar en la frecuencia de este tipo de sangrado en ambos grupos ($p= 0.605$). En el grupo de citrato se identificó al menos un factor de riesgo para sangrado (CID, plasmaféresis, otros defectos de coagulación y PTT prolongado al inicio de la terapia) en el 77.7% de los casos en comparación con el 66.6% para el grupo de heparina. La descripción de los sangrados aparece en la tabla 6.

Tabla 6. *Frecuencia de episodios de sangrado severo presentados en el total de ingresos en cada uno de los grupos*

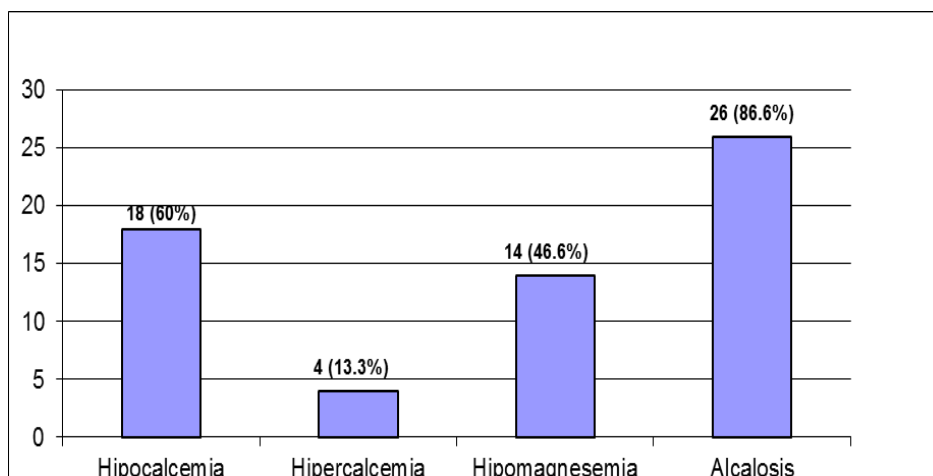
Variable	Citrato	Heparina	Valor p
Sangrado severo	9/30 (30%)	6/16 (32.6%)	0.605
Tipo de sangrado:			
HVDA	1 (11.1%)	3 (26.6%)	0.095
INSERCIÓN	3 (33.3%)	0 (0%)	0.114
CATETER	4 (44.4%)	2 (33.3%)	0.667
INTRAABDOMINAL	1 (11.1%)	2 (33.3%)	0.292
SNC			

HVDA: hemorragia de vías digestivas altas; SNC: sistema nervioso central

Complicaciones metabólicas en el grupo de citrato

La frecuencia de complicaciones metabólicas en el total de ingresos del grupo de citrato se detalla en la figura 3. No hubo episodios de hipernatremia, la complicación más frecuente fue alcalosis metabólica (86.6%) seguida en su orden por hipocalcemia (60%), hipomagnesemia (46.6%) e hipercalcemia (13.3%).

Grafica 3. Frecuencia de complicaciones metabólicas en el total del ingresos del grupo de anticoagulación con citrato



No se encontró asociación entre la presentación de alguna complicación y el flujo promedio de citrato, tampoco con la relación promedio de CaT/Cai mayor o menor de 2.25 (tablas 7 y 8). Contrario a esto se encontró asociación entre el flujo promedio de gluconato de calcio postfiltro e hipomagnesemia ($p= 0.0028$). Para el caso de hipo e hipercalcemia no se encontró asociación con el flujo de gluconato de calcio (tabla 9).

Tabla 7. Comparación entre complicaciones metabólicas y flujo promedio de citrato

Complicación		Flujo de citrato	Valor p
Alcalosis metabólica	Si	Mediana 169, IQR 72,34	0,6053
	No	Mediana 149, IQR 76.98	
Hipocalcemia	Si	Mediana 145.63, IQR 134.29	0,6261
	No	Mediana 163.06, IQR 85.1	
Hipomagnesemia	Si	Promedio 183.1, DE 80.6	0,2500
	No	Promedio 152.4, DE 62.4	
Hipercalcemia	Si	Promedio 142.09, DE 50.87	0,4712
	No	Promedio 170,54, DE 74.7	

Tabla 8. *Comparación entre complicaciones metabólicas y relación CaT/Cai mayor y menor a 2.25*

Complicación		CaT/Cai		Valor p
		< 2.25	> 2.25	
Alcalosis metabólica	Si	10 (100%)	16 (80%)	0,272
	No	0 (0%)	4 (20%)	
Hipocalcemia	Si	7 (70%)	11 (55%)	0,694
	No	3 (30%)	9 (45%)	
Hipomagnesemia	Si	5 (50%)	9 (45%)	1.0
	No	5 (50%)	11 (55%)	
Hipercalcemia	Si	0 (0%)	4 (20%)	0,272
	No	10 (100%)	16 (80%)	

Tabla 9. *Comparación entre Flujo promedio de gluconato de calcio postfiltro e hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercalcemia*

Complicación		Q gluconato de Ca	Valor p
Hipocalcemia	Si	38.9, DE 18.2	0,1930
	No	30.69, DE 13.9	
Hipomagnesemia	Si	45.03, DE 17.45	0,0028
	No	27.47, DE 11.7	
Hipercalcemia	Si	31.6, DE 9.7	0,6191
	No	36.2, DE 17.8	

Discusión

El objetivo primario del uso de anticoagulación en TRRC es prolongar la vida media del circuito. La anticoagulación regional con citrato fue introducida para su uso clínico en 1980³ y desde entonces diferentes estudios comparan la seguridad y eficacia de la anticoagulación regional con citrato versus anticoagulación sistémica con heparina²²⁻²⁶. Pese a que los grupos frecuentemente no son comparables, debido a que los pacientes que reciben citrato generalmente tienen un alto riesgo de sangrado, las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes en quienes reciben anticoagulación con citrato. Las complicaciones metabólicas asociadas a esta modalidad de anticoagulación son frecuentes pero en general, no tienen consecuencias clínicas relevantes^{3,4}. La evidencia disponible con relación a la supervivencia del circuito anticoagulado con citrato versus heparina es variable, dado que algunos estudios han reportado que puede ser mayor²⁴⁻²⁶ pero otros han fallado en demostrar este desenlace^{20, 22, 23}.

Algunas características de la población y de las terapias incluidas en el estudio actual, son similares a las reportadas por Symons et al³², en un estudio con 350 pacientes pediátricos sometidos a TRRC en 13 centros de los Estados Unidos. En dicha cohorte el 24, 20 y 56% de los pacientes tenían menos de 10 kg, 10 a 20 kg o más de 20 kg respectivamente. En el estudio actual hubo una menor proporción de pacientes con peso inferior a 10 kg (6.2%), lo cual puede explicarse porque a diferencia del estudio de Symons et al, en el actual se excluyeron los recién nacidos. La proporción de pacientes en las categorías de peso restante fue más acorde (28 y 65% para 10 a 20 kg y más de 20 kg respectivamente). El promedio de flujo de bomba utilizado (100 ml/min) es similar al reportado por Symons (97.9 ml/min), pero difiere cuando se relaciona con el peso, siendo de 3.5 ml/kg mientras que en la cohorte multicéntrica fue de 5 ml/kg. La razón de esta diferencia puede ser una mayor inestabilidad hemodinámica de los pacientes en el estudio actual, reflejada por una mayor frecuencia de uso de apoyo vasoactivo (71.8% versus 66%). La modalidad de terapia más común fue HDVVC (74.3%), seguida por HFVVC (15.5%), HDFVVC (8.4%) y SCUF (1.6%).

Aunque en la cohorte de Symons et al, la modalidad más y menos común fue también HDVVC (48%) y SCUF (1%) respectivamente, la HDFVVC se utilizó con mayor frecuencia (30%). Esto puede reflejar un cambio en la predilección de la modalidad de terapia en los últimos 5 años, teniendo en cuenta que los datos reportados por Symons et al obedecen a terapias realizadas en la primera parte de la última década. La proporción de muertes en este estudio fue menor (25%) con relación a los descrito en estudios publicados desde el año 2000 en los que la mortalidad en niños con lesión renal aguda que reciben TRRC varía de un 32.1 a un 58.9%^{8, 33}. En el estudio de Symons et al, por ejemplo la supervivencia global fue de 58%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este estudio hubo una menor proporción de niños menores de 10 kg de peso y que el perfeccionamiento de las técnicas de terapia de sustitución renal en los últimos años, contribuye a una disminución en la mortalidad.

En la revisión sistemática de Zhang et al⁴, seis estudios controlados aleatorizados en población adulta cumplieron los criterios de selección. Cuatro de estos estudios compararon anticoagulación regional con citrato versus anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada^{22, 24-26}. En los dos estudios restantes, el grupo de control recibió anticoagulación regional con heparina no fraccionada o sistémica con nadroparina^{20, 23}. De los cuatro ensayos cuyo grupo de control era anticoagulación sistémica con heparina, tres con 302 circuitos (153 en el grupo de heparina y 149 en el grupo de citrato) reportaron una supervivencia del circuito significativamente mayor en el grupo de citrato en comparación con el grupo de control²⁴⁻²⁶. Mientras que el estudio restante con 142 circuitos no hubo diferencia entre los dos grupos²². Pese a la heterogeneidad de los estudios incluidos ($I_2 = 99\%$), la supervivencia global del circuito fue significativamente más larga en el grupo de citrato que en el grupo control con una diferencia media de 23 horas (IC 95%, 0.45–45.61 horas).

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, tanto la duración total de los hemofiltros como la mediana del tiempo del hemofiltro en terapia, fue significativamente mayor en el grupo de citrato que en el de heparina, independientemente del flujo de bomba y del tamaño del hemofiltro utilizado.

Con una diferencia de 54 y 18 horas para el primer y segundo caso respectivamente. Teniendo en cuenta que en el análisis descriptivo en el grupo de citrato hubo una mayor proporción de terapias con flujos de bomba menores a 100 ml/min en comparación con el grupo de heparina (43.9 versus 17.53%), se puede deducir que el uso de citrato favorece una mayor supervivencia de los hemofiltros pese al uso de menores flujos de bomba, lo cual es de especial importancia en la población pediátrica en la que es frecuente utilizar flujos de bomba menores iguales o menores a 100 ml/min.

La evidencia disponible en pediatría es escasa. Sin embargo, comparado con otros estudios pediátricos, la duración de los hemofiltros anticoagulados con citrato en este estudio (72 horas, IC 95%, 48-96) es similar a lo reportado por Bunchman et al³⁴ (71 +/- 7.2 horas) pero mayor a lo observado por Chadha et al³⁵ (51 +/- 8 horas) y Elhanan et al³⁶ (55.6 +/- 22.0).

El principal problema de la heparina es que causa anticoagulación sistémica además de anticoagulación regional del circuito. Los eventos de sangrado severo se reportan en un 10 a 50% de los casos con una tasa de mortalidad tan alta como 15%, dependiendo de la población y el grado de anticoagulación^{5, 7}. En la revisión sistemática de Zhang et al⁴, en un total de 517 pacientes (257 en el grupo de citrato y 260 en el grupo control) se encontró un reporte de 12 y 47 episodios de sangrado en el grupo de citrato y en el grupo de control respectivamente. El RR calculado fue de 0.28 (IC 95%, 0.15–0.50), aunque la definición de los eventos de sangrado no fue uniforme entre los estudios. La tasa de sangrado también fue significativamente menor para el grupo de citrato en comparación con el grupo de control en los metanálisis hechos por Wu et al³ (RR, 0.34; IC 95%, 0.17-0.65) y Yu-jie et al³⁷ (OR, 0.25; IC 95%, 0.12-0.54). En un estudio con 18 niños en hemodiálisis intermitente con historia de sangrado o alto riesgo de complicaciones hemorrágicas sometidos a anticoagulación regional con citrato³⁸, se observó que ningún paciente desarrolló nuevos eventos de sangrado a diferencia del grupo control compuesto por 14 niños en hemodiálisis aguda y anticoagulación sistémica con heparina, en el que un tercio desarrollo nuevas

complicaciones hemorrágicas o empeoramiento de los sangrados previos ($p = 0.006$). Tampoco se documentó sangrado sistémico en el estudio de Elhanan et al, con 22 niños en TRRC y anticoagulación regional con citrato³⁶.

A diferencia de los reportado en los anteriores estudios, en el actual, la frecuencia de episodios de sangrado severo fue similar en ambos grupos ($p= 0.605$). Sin embargo en el grupo de citrato se identificó al menos un factor de riesgo para sangrado (CID, plasmaféresis, otros defectos de coagulación y PTT prolongado al inicio de la terapia) en el 77.7% de los casos en comparación con el 66.6% para el grupo de heparina, lo cual pudo influir en los resultados. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta dos aspectos en el análisis de este desenlace. En primer lugar, de acuerdo al tipo de hemorragia, hubo una mayor proporción de sangrado sistémico (HVDA, SNC e intra-abdominal) en el grupo de heparina en comparación con el grupo de citrato (100 versus 70%) en el que el 30% de los casos obedecían a sangrados locales (en el área de inserción del catéter de alto flujo). En segundo lugar, no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos ($p=0.859$) y ninguna muerte fue atribuida al episodio de sangrado.

La incidencia de complicaciones metabólicas asociadas al uso de anticoagulación regional con citrato es variable, depende en parte de la precisión con la que se apliquen los protocolos y por ende al adecuado uso de esta estrategia de anticoagulación². En un estudio con 209 adultos (37 recibieron solo citrato, 87 heparina a dosis bajas más citrato y 85 solo heparina), se observó por ejemplo, alcalosis metabólica en el 50% de los pacientes tratados con citrato³⁹. Zhang et al⁴, en su revisión sistemática consideró que los eventos metabólicos fueron reportados de manera muy heterogénea entre los estudios y por tanto, no fue posible hacer un análisis a este respecto. Sin embargo, en el metanálisis hecho por Wu et al³, no hubo diferencia significativa de la incidencia de alcalosis metabólica en el grupo de citrato en comparación con el grupo de heparina (RR, 0.92; IC 95%, 0.23-3.68) mientras que la incidencia global de hipocalcemia en los pacientes con citrato fue mayor (4.8% versus 0.8%) (RR, 3.51; IC 95%, 1.17-10.60).

En el estudio actual, no se documentaron episodios de hipernatremia, la complicación más frecuente fue alcalosis metabólica (86.6%) seguida en su orden por hipocalcemia (60%), hipomagnesemia (46.6%) e hipercalcemia (13.3%). No se hizo este mismo análisis en el grupo de heparina debido a que los registros eran incompletos. Pese a que la frecuencia de complicaciones metabólicas no es despreciable, estos eventos no fueron clínicamente significativos y solo en un caso fue necesario suspender la terapia con citrato por alcalosis metabólica severa. No hubo asociación entre el desarrollo de alguna complicación metabólica con el flujo promedio de citrato prefiltro ($p=NS$) y el flujo promedio de gluconato postfiltro, solo se asoció con el desarrollo de hipomagnesemia ($p=0.0028$).

La relación calcio total/calcio ionizado (CaT/Cai) es proporcional a la concentración sérica de citrato y se considera que una relación mayor a 2.25 sugiere acumulación del mismo⁴⁰. La alcalosis metabólica ocurre si una carga elevada de citrato es administrada pero adecuadamente metabolizada, dado que al metabolizarse por completo, 1 μ mol de citrato trisódico provee el mismo buffer que 3 mmol de bicarbonato de sodio o de acuerdo al concepto de Stewart, la cantidad de sodio resultante del metabolismo del citrato, contribuye a un aumento de la diferencia de aniones fuertes (DIF). Al contrario, la acidosis metabólica ocurre si una carga elevada de citrato de sodio no se metaboliza adecuadamente en situaciones como insuficiencia hepática o mala perfusión tisular periférica².

Aunque en el 66.6% de los ingresos el promedio de la relación CaT/Cai fue superior a 2.25, no se encontró asociación entre el desarrollo de alguna complicación metabólica y una relación CaT/Cai mayor o menor a 2.25 ($p=NS$). Con base en estos resultados, se puede inferir que la población pudo tener otros factores de riesgo y/o desencadenantes de esta clase de complicaciones ajenas al uso de citrato.

En una publicación reciente, se establece que una relación de CaT/Cai mayor a 2.4 es un factor de riesgo independiente para mortalidad a 28 días en pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda en TRRC y anticoagulación regional con citrato⁴⁰. En este estudio se

documentó una relación mayor a 2.4 en el 30% de los ingresos. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad entre el grupo de citrato y el grupo de heparina ($p=0.859$).

La principal limitación del estudio obedece a los posibles sesgos de información y censura dada la naturaleza retrospectiva del mismo. Por esta misma razón, el registro incompleto en las historias clínicas dificultó evaluar por ejemplo, la asociación entre el hematocrito y la duración de los hemofiltros así como la frecuencia de complicaciones metabólicas en el grupo de heparina. Con el diseño actual, tampoco se puede evaluar el efecto de la relación CaT/Cai en la mortalidad a mediano plazo y por el bajo número de eventos de sangrado, tampoco se puede establecer una asociación estadística entre estos y los factores de riesgo para sangrado ajenos a la anticoagulación del circuito. A pesar de estas limitaciones, la relevancia social y teórica del estudio radica en que hasta la fecha la mayoría de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad del citrato se han hecho en población adulta siendo escasa la evidencia disponible en pediatría. Por otra parte, este estudio constituye la primera descripción local del uso de esta estrategia de anticoagulación en niños.

Conclusiones

1. La duración total del hemofiltro y el tiempo del hemofiltro en terapia, fue significativamente mayor en el grupo de citrato en comparación con el grupo de heparina independientemente del tamaño del hemofiltro y del flujo de bomba utilizado, lo cual es de especial importancia en población pediátrica en la que es frecuente utilizar hemofiltros pequeños y menores flujos de bomba.
2. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue similar en los grupos de comparación. Sin embargo, los pacientes en el grupo de citrato tenían una mayor proporción de factores de riesgo para sangrado, el sangrado sistémico fue más frecuente en el grupo de heparina, la mortalidad en ambos grupos fue similar y no hubo muertes atribuidas a sangrado en ninguno de los dos grupos.
3. Las complicaciones metabólicas como hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica, fueron frecuentes en el grupo de citrato. Sin embargo, ninguna de estas complicaciones fue clínicamente relevante, solo se suspendió la terapia en un caso por alcalosis metabólica severa y no hubo relación entre la presencia de alguna de estas complicaciones con el flujo promedio de citrato, flujo promedio de gluconato de calcio ni con una relación CaT/Cai mayor o menor a 2.25. Lo que sugiere que la población en estudio pudo tener otros factores de riesgo ajenos al uso de citrato, que favorecieron el desarrollo de las complicaciones metabólicas descritas.
4. A pesar que se documentó una relación CaT/Cai mayor a 2.4 en el 30% de los casos, la mortalidad a corto plazo en ambos grupos fue similar. Sin embargo, se requiere un seguimiento más prolongado para establecer el impacto de este hallazgo en la mortalidad a mediano y largo plazo.
5. Es necesario el diseño de otro tipo de estudios que permitan establecer la asociación entre el uso de citrato o heparina con el desarrollo de complicaciones metabólicas, así como la participación de otras variables de confusión en este desenlace. Dado que este análisis esta fuera del alcance de los objetivos del presente estudio.

6. El estudio actual, constituye la primera descripción local del uso de anticoagulación regional con citrato en niños y sus resultados permiten concluir que es una estrategia de anticoagulación eficaz en población pediátrica. Así mismo, constituye el punto de partida de otros protocolos de investigación que permitan especialmente evaluar la seguridad del uso de citrato en este grupo etáreo.

Referencias bibliográficas

1. Sutherland S, Alexander S. Continuous renal replacement therapy in children. *Pediatr Nephrol* 2012; DOI 10.1007/s00467-011-2080-x
2. Oudemans-van Straaten H, Kellum J, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate?. *Critical Care*. 2011;15:202: 211
3. Mei-Yi Wu, Yung-Ho Hsu, Chyi-Huey Bai, Yuh-Feng Lin, Chih-Hsiung Wu, Ka Wai Tam. Regional Citrate Versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6):810-818
4. Zhang Z, Hongying Ni. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2012; 38:20–28
5. Mariano F, Bergamo D, Gangemi E, Hollo Z, Stella M, Triolo G. Citrate anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically ill Patients: Success and Limits. *International Journal of Nephrology* 2011. Article ID 748320
6. Morgan TJ. The Stewart approach – one clinician’s perspective. *Clin Biochem Rev* 2009; 30:41-54
7. Oudemans-Van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006, 32:188-202
8. Basu R, Devarajan P, Wong H, Wheeler D. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3): 339-347
9. Zappitelli M, Goldstein S.L. Acute Kidney Injury: General Aspects. In: Kiessling S, Goebel J, Somers M. *Pediatric Nephrology in the UCI*. 1 ed, Springer, 2009: 85-98
10. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Barth R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38:933–939

11. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71:1028–1035
12. Goldstein S. Advances in Pediatric Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *Seminars in Dialysis* 2011;24: 187–191
13. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-1878
14. Leithauser B, Schumacher J, Lendemans S, Tillmanns H, Matthias FR. Antithrombin attenuates microvascular leakage and leukocyte endothelial interaction in response to endotoxin. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28:87-94
15. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:e454-e458
16. A Hyman, DC Mendelssohn. Current Canadian approaches to dialysis for acute renal failure in the ICU. *American Journal of Nephrology* 2002; 22: 29–34
17. F Mariano, M. Pozzato, G. Canepari, C Vitale, F Bermond, C Sacco. Renal replacement therapy in intensive care units: a survey of nephrological practice in northwest Italy. *Journal of Nephrology* 2011; 24(2):165–176
18. CSC Bouman. And the winner is: regional citrate anticoagulation. *Critical Care Medicine* 2009; 37(2):764–765
19. Oudemans-Van Straaten HM. Anticoagulation for renal replacement therapy: heparin or citrate. In *Controversies in Intensive Care Medicine*. Edited by Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A. Berlin: Medizinische Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008:153-161
20. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, Dijkman LM, Zandstra DF: Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37:545-552

21. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:2450-2455
22. Betjes 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(5):602-608
23. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2007;30(4):301-307
24. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, KribbenA, Himmele R, Grabensee B, Rump LC. 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(1):232-239
25. 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(6):2361-2367
26. 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(2):260-265
27. Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, Scheffer PG, Teerlink T, Schalkwijk CG, Spreuwenberg M, Nube´ MJ. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. 2006. *Nephrol Dial Transplant* 21:153–159
28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensusconference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1): 2-8

29. Perdomo I. Alcalosis metabólica. En: Fernandez J, Gastelbondo R, Maya L. Líquidos y electrolitos en pediatría. 1 ed, Distribuna, 2008: 373-396
30. Durán P, Coll M. Fisiología del calcio. En: Fernandez J, Gastelbondo R, Maya L. Líquidos y electrolitos en pediatría. 1 ed, Distribuna, 2008: 317-326
31. Mejía J. Fisiología de magnesio. En: Fernandez J, Gastelbondo R, Maya L. Líquidos y electrolitos en pediatría. 1 ed, Distribuna, 2008: 327-336
32. Symons J, Chua A, Somers M, Baum M, Bunchman T, Benfield M. 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: 732–738
33. Fortenberry J, Paden M, Goldstein S. Acute Kidney Injury in Children An Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatr Clin N* 2013; 60: 669–688
34. Bunchman T, Maxvold N, Barnett J, Hutchings A, Benfield M. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:150–154
35. Chadha V, Garg U, Warady B, Alon U. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:819–824
36. Elhanan N, Skippen P, Nuthall G, Krahn G, Seear M. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:208–212
37. Yu-jie L, Ling Z, Xiao-xi Z, Ping F. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Chin Med J* 2013;126 (7): 1344-1349
38. Kreuzer M, Bonze K, Buscher R, Offner G, Ehrich J, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3337–3342

39. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron* 2004; 97 (4): c131–136
40. Link A, Klingele M, Speer T, Rbah R, Pöss J, Lerner-Gräber A, et al. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Critical Care* 2012, 16:R97