

# Efectividad de anticoagulación regional con citrato en terapia de reemplazo renal continua

ALONDRA FRÍAS<sup>1</sup>, IGNACIO GACITÚA<sup>1</sup>,  
RUBÉN TORRES<sup>1</sup>, LUIS TORO<sup>1,2</sup>, ERICO SEGOVIA<sup>1</sup>,  
MIRIAM ALVO<sup>1</sup>, JORGE RODRÍGUEZ<sup>3,4</sup>,  
CARLOS ROMERO<sup>5</sup>, MARÍA EUGENIA SANHUEZA<sup>1</sup>

## Effectiveness of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy

**Background:** Anticoagulation in continuous renal replacement therapy (CRRT) is essential to counteract the coagulation cascade activation, induced by the dialysis circuit. Heparin is the most widely used anticoagulant, followed by regional citrate anticoagulation (RCA). **Aim:** To determine the effectiveness and safety of anticoagulant treatment with citrate in CRRT. **Material and Methods:** Retrospective study of adults in CRRT hospitalized between the years 2014 and 2020 in critical units, who required change to RCA according to established protocols. **Results:** We studied 24 patients aged  $63 \pm 13$  years (12 females). The reasons for admission were acute kidney injury (AKI) in 80% and stage 5 chronic kidney disease in 20%. The indication of RCA in 75% of patients was by coagulation of more than 3 circuits in 24 hours. The duration of the circuit in RCA was  $18.5 \pm 4.8$  hours versus  $11.9 \pm 4.9$  hours with heparin ( $p < 0.0001$ ). There were 19 mild complications that did not affect the RCA. **Conclusions:** RCA is feasible to perform, it is a safe and efficient procedure if it is protocolized, allowing a longer duration of the dialysis circuit.

(Rev Med Chile 2022; 150: 283-288)

**Key words:** Continuous Renal Replacement Therapy; Heparin; Sodium Citrate.

La coagulación del circuito extracorpóreo es la complicación más frecuente de la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC). El uso de anticoagulación muchas veces está limitado en pacientes críticos por coagulopatía, hemorragia activa y trombocitopenia<sup>1,2</sup>. Por estos motivos, alrededor de 30% de la TRRC termina realizándose sin anticoagulación<sup>3</sup>, lo que reduce la efectividad del tratamiento y determina la pérdida del circuito.

Los métodos de anticoagulación en TRRC son variados e incluyen: anticoagulación sistémica con

heparina y métodos de anticoagulación regional como heparina-protamina y anticoagulación regional con citrato (ARC)<sup>2,4</sup>.

Las complicaciones asociadas al uso de anticoagulación sistémica con heparina son: hemorragia y trombocitopenia inducida por heparina<sup>5</sup> y en ARC se producen complicaciones metabólicas como hipocalcemia, hipomagnesemia y trastornos ácido base<sup>6</sup>.

En el año 1990 fue presentado por primera vez el uso de ARC como alternativa segura<sup>7</sup> y en la actualidad desde el año 2012 la guía KDIGO

<sup>1</sup>Sección de Nefrología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Clínica Avanzada, Hospital Clínico. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Paciente Crítico, Hospital El Pino. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Sección de Nefrología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Unidad de Cuidados intensivos, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 6 de julio de 2021, aceptado el 19 de octubre de 2021.

Correspondencia a:  
María Eugenia Sanhueza.  
Dr. Carlos Lorca #999. Santiago, Chile.  
msnefrologia@gmail.com.

recomienda el uso de ARC como método anticoagulante de primera línea en TRRC<sup>8</sup>.

Desde el año 2008, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) se ha empleado ARC, habiendo diseñado y aplicado un protocolo del uso de esta terapia en pacientes críticos.

El presente estudio tiene como propósito evaluar la efectividad de anticoagulación con heparina versus ARC en hemodiálisis venovenosa continua (HVVC) realizada en nuestra institución.

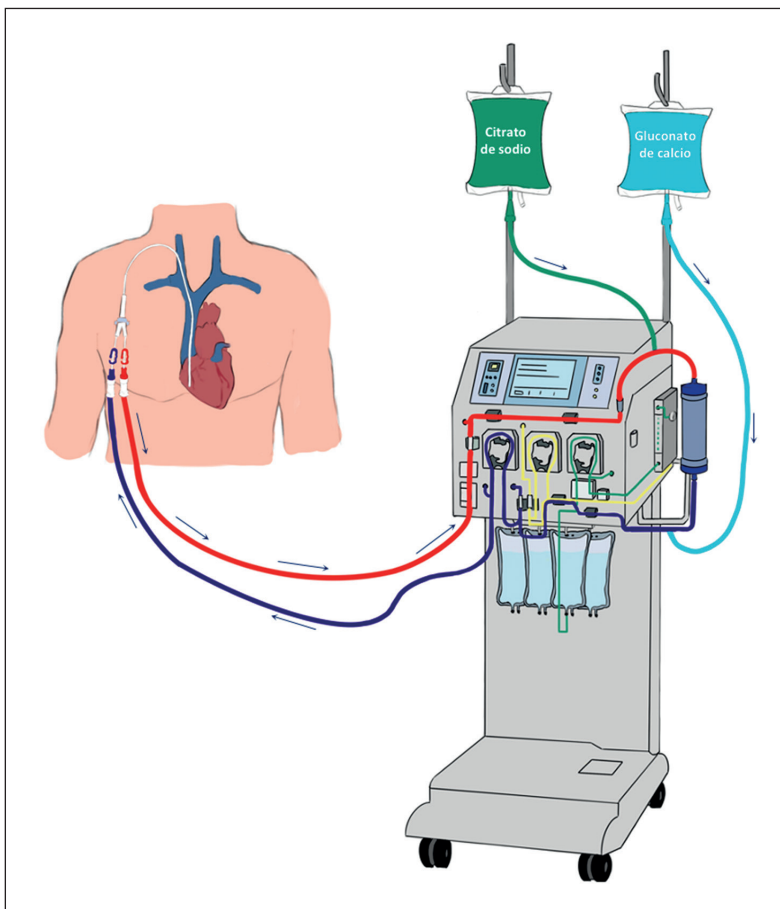
## Materiales y Métodos

Estudio observacional retrospectivo, donde se incluyeron a todos los pacientes adultos hospitalizados en unidades de pacientes críticos (UPC) del HCUCH, que utilizaron HVVC y que requirieron cambio de anticoagulación con heparina a ARC.

Estos pacientes correspondieron a quienes presentaron: hemorragia activa, cirugía reciente (menos de 96 h de post operatorio), trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100.000/ul) y/o más de 3 circuitos coagulados en menos de 24 h.

Los criterios de exclusión fueron pacientes embarazadas, casos con acidosis láctica refractaria y/o falla hepática fulminante. El período estudiado fue desde el 1 de enero del año 2014 al 30 de septiembre del año 2020.

Se utilizó un protocolo diseñado por los autores, en el cual se administraba pre-filtro una solución de citrato de sodio para lograr una concentración en sangre de 3 mmol/l, que se ajustaba según calcio iónico ( $\text{Ca}_i$ ) post filtro. Se utilizó monitores OMNI® y DIAPACT® BBraun, citrato trisódico 4% (ACD-A). La corrección de calcio fue realizada con infusión de gluconato de calcio post-filtro (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema de circuito utilizado para anticoagulación regional con citrato.

Se realizaron las siguientes mediciones previo al inicio de citrato: Cai, calcio total (Cat), magnesio, electrolitos y gases arteriales. Durante la anticoagulación se realizaron mediciones de Cai post filtro y Cai del paciente según protocolo.

El valor objetivo de Cai post filtro fue de 0,5-0,8 mEq/l y Cai del paciente de 2,2-2,4 mEq/l.

Es necesario considerar que desde el año 2014 al 2018 se utilizaron soluciones de dializado con calcio y con concentrado de bicarbonato de 35 mEq/l. Desde el año 2018, se emplearon soluciones libres de calcio y con concentrado de bicarbonato de 25 mEq/l.

Los casos se identificaron a través de la revisión de los registros de farmacia como de los procedimientos de TRRC. La caracterización de cada caso fue realizada a través de revisión de fichas clínicas.

El objetivo primario fue determinar la efectividad de la ARC definida como la duración del circuito de diálisis en horas y en forma secundaria establecer la seguridad del uso de citrato a través del estudio de complicaciones definidas como: hemorragia, magnesio menor de 1,6 mg/dl, Cai menor de 1,8 mEq/l o mayor de 2,9 mEq/l, bicarbonato mayor o igual a 30 mEq/l y acumulación de citrato definido como relación Cat/Cai mayor de 2,5.

### Análisis estadístico

Los resultados son presentados como valor absoluto (porcentaje) para variables discretas y como media  $\pm$  desviación estándar (DE) para variables continuas.

Se confeccionó gráficos de barras (graficando media y desviación estándar) y gráficos pre-post terapia para mostrar cambios en cada paciente en forma individual (Figura 2).

Fueron considerados como diferencias estadísticamente significativas un  $p$ -value  $< 0,05$ .

Los análisis estadísticos fueron efectuados a través de los softwares Microsoft Excel v.16.43 y GraphPad Prism v.8.4.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

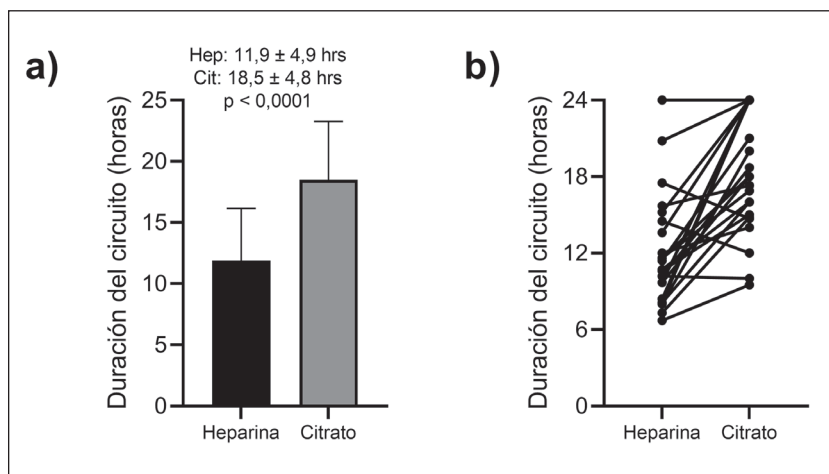
### Resultados

Se estudió a 24 pacientes, 12 (50%) de sexo femenino y edad  $62,7 \pm 13,4$  años. Los motivos de inicio de HVVC (Tabla 1) fueron injuria renal aguda (IRA) (85,3%) y enfermedad renal crónica etapa 5 (14,7%).

El laboratorio al inicio de la HVVC se presenta en la Tabla 1, destacando creatinina  $2,3 \pm 2,8$  mg/dl. El tiempo promedio de HVVC para estos pacientes fue de  $12,7 \pm 7,6$  días y la estadía en UPC fue de  $40,8 \pm 21,5$  días.

Las complicaciones asociadas al uso de heparina fueron en 75% (18 casos) coagulación de más de 3 circuitos en menos de 24 h, hemorragia en 25% (3 casos) y en 8,3% trombocitopenia (2 casos), que obligaron al cambio a ARC.

La duración del circuito fue mayor cuando la HVVC fue realizada con ARC ( $18,5 \pm 4,8$  h) en comparación al período en que se usó anticoagu-



**Figura 2.** Tiempo de duración del circuito. **a)** Evaluación grupal. **b)** Evaluación individual.

**Tabla 1. Características y exámenes de laboratorio**

Variables	n = 24 (%)
Edad (años)	62,7 ± 13,4
Sexo femenino	12 (50,0%)
<b>Comorbilidades</b>	
Diabetes	10
Enfermedad renal crónica etapa 5	4
Enfermedad coronaria	3
Insuficiencia cardíaca	6
Daño hepático crónico	6
Neoplasia	5
<b>Indicación HVVC<sup>#</sup> al ingreso</b>	
Injuria renal aguda séptica	13 (54,2%)
Injuria renal aguda no séptica	7 (31,1%)
Enfermedad renal crónica etapa 5	4 (16,7%)
<b>Indicación de ARC<sup>+</sup></b>	
Coagulación de más de 3 circuitos en 24 h	18 (75,0%)
Hemorragia activa	3 (12,5%)
Cirugía reciente	1 (4,2%)
Trombocitopenia	2 (8,3%)
<b>Laboratorio</b>	
	<b>Media ± DE</b>
Hemoglobina (gr/dl)	10,5 ± 2,9
Plaquetas (/ul)	181.700 ± 29.533
Nitrógeno ureico (mg/dl)	33 ± 23
Creatinina (mg/dl)	2,3 ± 2,8
TTPA* (segundos)	37,6 ± 14
Cai** (mEq/l)	2,2 ± 0,02
Bicarbonato (mEq/l)	19,6 ± 3,9

<sup>#</sup>HVVC: hemodiálisis venovenosa continua. <sup>+</sup>ARC: anticoagulación regional con citrato. \*TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada. \*\*Cai: calcio iónico.

lación con heparina (11,9 ± 4,9 h,  $p < 0,0001$ ). En 87,5% de los pacientes, la duración promedio del filtro fue superior al utilizar ARC versus al uso de heparina (Figura 2).

Se registró 19 complicaciones con ARC que no tuvieron repercusión clínica ni obligó a la suspensión de la terapia. Estas complicaciones fueron: hipomagnesemia 8 eventos (42,1%), hipercalcemia 3 eventos (15,8%), hipocalcemia 2 eventos (10,5%) y alcalosis metabólica 6 eventos (31,6%) con pH > 7,5 y bicarbonato > 30 mEq/l. En ningún paciente se registró acumulación de citrato medido por la relación Cat/Cai mayor a 2,5.

Hubo un paciente que desarrolló IRA asociada a COVID-19 y que requirió cambio a ARC por coagulación de más de 3 circuitos en 24 h. Al emplear ARC la duración del circuito se prolongó de 8 a 24 h.

No se observó reacciones adversas severas ni muertes asociadas al uso de ARC.

## Discusión

Este estudio muestra que la ARC es efectiva y segura en un grupo de pacientes adultos en HVVC que presentó eventos adversos con anticoagulación con heparina o necesidad de suspender el tratamiento con este anticoagulante.

La efectividad de la ARC, medida como aumento en la duración del circuito ha sido objetivada en varios estudios randomizados desde la década de los noventa. Un estudio observacional prospectivo comparó el uso de ARC y heparina, identificando mayor duración del filtro al utilizar ARC respecto a heparina (80,2 ± 60 versus 32,2 ± 30 h,  $p < ,01$ )<sup>9</sup>. Kutsogiannis et al. concluyeron también, a través de un ensayo randomizado, que la vida media del dializador fue significativamente mayor con citrato respecto a heparina (124,5 h versus 38,3 h,  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>.

Es interesante, analizar la eficacia de la ARC versus heparina, pues ensayos aleatorizados y revisiones sistemáticas hasta el año 2012, presentaban similares resultados de la ARC en comparación a heparina en TRRC. Estos mostraban a la ARC como una alternativa de anticoagulación en casos de alto riesgo de hemorragia<sup>11</sup>. Actualmente ARC es recomendada como primera línea de anticoagulación en TRRC según las guías KDIGO<sup>8</sup>.

Es así como en el año 2020 Zarbock et al. a través de un estudio randomizado multicéntrico, que incluyó a 638 pacientes encontraron una mayor duración del circuito en el grupo que utilizó ARC versus heparina, con una diferencia de 11,2 h ( $p < 0,001$ ), además de menor riesgo de hemorragia y sin diferencias en mortalidad al comparar ambas opciones anticoagulantes<sup>12</sup>.

El seguimiento estricto de complicaciones asociadas al uso de citrato debe ser guiado por un protocolo, puesto que existen múltiples complicaciones como: trastornos del calcio asociados a aporte insuficiente o excesivo de calcio post filtro, alcalosis metabólica por dosis excesiva de citrato,

hipomagnesemia e hipernatremia<sup>13</sup>. Los trastornos del calcio y del magnesio en menor medida son secundarios al efecto quelante del citrato<sup>2</sup>.

Esta propiedad de ser un potente quelante del calcio, le permite al citrato ser un excelente anticoagulante regional<sup>2</sup>. Cada molécula de citrato, es metabolizada en el hígado, músculos y riñones en tres moléculas de bicarbonato en el ciclo de Krebs<sup>2,14</sup>. Por estos motivos, es necesario vigilar el estado ácido base, pues existe riesgo de alcalosis metabólica.

En nuestro estudio los eventos adversos fueron leves y no se asociaron a mortalidad. La complicación más frecuente correspondió a hipomagnesemia (42%), seguida por alcalosis metabólica (31%), hipercalcemia (15%) e hipocalcemia (10%). En ninguno de los casos revisados existió acumulación de citrato.

La mayoría de las complicaciones fueron leves y manejables. La alcalosis metabólica es infrecuente cuando se usa una solución de dializado con bicarbonato de 25 mEq/l y libre de calcio, lo cual se evidenció en nuestra investigación, pues desde que se emplearon soluciones sin calcio no tuvimos esta complicación.

Poh et al. evaluaron el uso de ARC en hemodiafiltración venovenosa continua, comparando protocolos con una dosis inicial reducida de citrato (2,5 mmol/l) versus dosis inicial alta de citrato (3 mmol/l). La eficiencia del dializador se mantuvo con menores complicaciones en el grupo de menor dosis inicial de citrato (2,5 mmol/l). Sin embargo, en ambos grupos se objetivó alcalosis metabólica (49%), hipocalcemia (20%) y acumulación de citrato (27%)<sup>15</sup>. En nuestro estudio no existió acumulación de citrato por la concentración usada y porque todos emplearon HVVC.

En un estudio que evaluó diferentes estrategias de anticoagulación en TRRC en 350 pacientes con IRA asociada a COVID-19 se encontró mayor duración del circuito al utilizar heparina asociada a citrato (72 h de duración) versus heparina aislada y citrato aislado 49 h y 40 h de duración respectivamente<sup>16</sup>.

Otra opción de anticoagulación es prostaclicina, que evita la agregación plaquetaria a través de su unión a un receptor plaquetario acoplado a proteína G que inhibe la glicoproteína IIb/IIIa<sup>17</sup>. La utilidad de este fármaco ha sido reportada en estudios en población pediátrica y en algunos reportes en adultos<sup>18</sup>.

Pese a las limitaciones dadas por el tamaño de la población estudiada, nuestro estudio aporta datos a favor del uso de citrato en relación a efectividad y bajo riesgo de complicaciones, al tiempo que avala lo descrito en la literatura internacional. Concluimos que la ARC en Chile es factible de realizar en nuestro medio, siendo un procedimiento seguro si está adecuadamente protocolizado.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al joven artista Camilo Frías por su colaboración en ilustrar la Figura 1.

## Referencias

1. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy. *Seminars in dialysis*. 2009; 12 (3): 141-5.
2. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis?. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7(9): 499-508.
3. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu M, Morgera S, Schetz M, Tan M, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (9): 1563-70.
4. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl*. 1993; 41 (6): S237-44.
5. Karakala N, Tolwani A. We Use Heparin as the Anticoagulant for CRRT. *Seminars in dialysis*. 2016; 29(4): 272-4.
6. Tolwani A, Wille KM. Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purification*. 2012; 34 (11): 88-93.
7. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International*. 1990; 38(5): 976-81.
8. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice guideline for Acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4): c179-84.
9. 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 Clin Pract*. 2004; 97 (4): c131-6.
10. Kutsogiannis D, Gibney R, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney International*. 2005; 67 (10): 2361-7.

11. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional Citrate Versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(6): 810-8.
12. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 326 (16): 1629-39.
13. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional Citrate Anticoagulation for RRTs in Critically Ill Patients with AKI. *CJASN.* 2014; 9 (12): 2173-88.
14. Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreymann B, Bohler J. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (2): 2244-51.
15. Poh CB, Choo PC, Kam JW, Siau C, Lim NL, Yeon W, et al. Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy - A Safe and Effective Low-Dose Protocol. *Asian Pacific Society of Nephrology.* 2020; 25 (8): 305-13.
16. Shankaranarayanan D, Muthukumar T, Barbar T, Bhasin A, Gerardine S, Lamba P, et al. Anticoagulation Strategies and Filter Life in COVID-19 Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy A Single-Center Experience. *CJASN.* 2021; 16 (1): 124-6.
17. Deep A, Zoha M, Dutta Kukreja P. Prostacyclin as an Anticoagulant for Continuous Renal Replacement Therapy in Children. *Blood Purif.* 2017; 43(4): 279-89.
18. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Lebrón-Gallardo M, Cruz-Cortés JP, González-Correa JA. Uso de epoprostenol aislado o asociado a heparina para el mantenimiento de la permeabilidad de los circuitos de técnicas continuas de reemplazo renal. *Medicina Intensiva.* 2006; 30(7), 314-21.