

# Anticoagulación con citrato mediante el sistema Prismaflex®



Cuidados intensivos renales  
Módulo de autoaprendizaje

 **GAMBRO®**

# Índice

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos de aprendizaje</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>¿Qué es el citrato?</b>	<b>8</b>
3.1	Propiedades químicas	8
3.2	Propiedades químicas del citrato trisódico	9
3.3	Uso de citratos en el campo de la medicina	10
3.4	El citrato como anticoagulante en la TCRR	10
3.5	Cuestionario rápido	11
<b>4</b>	<b>¿Cómo funciona el citrato?</b>	<b>12</b>
4.1	Quelación del calcio (y el magnesio)	12
4.2	Pérdidas de citrato-calcio en el efluente	13
4.3	Uso de líquidos de diálisis	14
4.4	Nivel de calcio en el circuito extracorpóreo	14
4.5	Uso de soluciones de sustitución en dilución post	14
4.6	Metabolismo del citrato	14
4.7	Reinfusión de calcio	15
4.8	Cuestionario rápido	16
<b>5</b>	<b>Cuándo debe emplearse el citrato como anticoagulante en la TCRR y cuándo no</b>	<b>17</b>
5.1	Indicaciones	17
5.1.1	<i>Aumento del riesgo de hemorragia</i>	17
5.1.2	<i>Trombocitopenia inducida por la heparina (y trombosis)</i>	18
5.2	Contraindicaciones	20
5.2.1	<i>Insuficiencia hepática aguda</i>	20
5.2.2	<i>Intolerancia al citrato</i>	20
5.3	El citrato como método de anticoagulación estándar	21
5.4	Cuestionario rápido	22
<b>6</b>	<b>¿Qué soluciones se necesitan durante la anticoagulación con citrato?</b>	<b>23</b>
6.1	Soluciones de anticoagulación con citrato	23
6.1.1	<i>Citrato trisódico</i>	23
6.1.2	<i>ACD-A</i>	24
6.1.3	<i>Prismocitrate™ 10 2</i>	25
6.2	Líquidos de diálisis	25
6.2.1	<i>Líquidos de diálisis sin calcio</i>	26
6.2.2	<i>Gambro Prism0cal™</i>	26
6.2.3	<i>Gambro PrismaSate® (sólo EE.UU.)</i>	26
6.3	Soluciones de sustitución	26
6.3.1	<i>Soluciones de sustitución sin calcio</i>	26

6.3.2	<i>PrismaSol® BGK 2/0 (sólo EE.UU.)</i> . . . . .	27
6.3.3	<i>Soluciones con calcio</i> . . . . .	27
6.4	Infusión de calcio . . . . .	27
6.4.1	<i>Gluconato de calcio al 10%</i> . . . . .	27
6.4.2	<i>Cloruro cálcico al 10%</i> . . . . .	28
6.5	Soluciones de cebado . . . . .	28
6.6	Cuestionario rápido . . . . .	29
<b>7</b>	<b>¿Qué opciones de terapia TCRR con Prismaflex® se pueden emplear con la anticoagulación con citrato?</b> . . . . .	<b>30</b>
7.1	SCUF . . . . .	30
7.1.1	<i>Práctica clínica</i> . . . . .	30
7.1.2	<i>Descripción</i> . . . . .	30
7.2	CVVH . . . . .	32
7.2.1	<i>Práctica clínica</i> . . . . .	32
7.2.2	<i>Descripción</i> . . . . .	32
7.3	CVVHD . . . . .	33
7.3.1	<i>Práctica clínica</i> . . . . .	33
7.3.2	<i>Descripción</i> . . . . .	35
7.4	CVVHDF . . . . .	35
7.4.1	<i>Práctica clínica</i> . . . . .	35
7.4.2	<i>Descripción</i> . . . . .	35
7.5	Cuestionario rápido . . . . .	37
<b>8</b>	<b>¿Cómo controla el sistema Prismaflex® la anticoagulación con citrato?</b> . . . . .	<b>38</b>
8.1	Selección del método de citrato (+ modo servicio para activar el citrato) . . . . .	38
8.2	Selección del método de citrato (+ modo servicio para la creación de la solución) . . . . .	38
8.3	Configuración de software actualizada en el sistema Prismaflex® . . . . .	39
8.3.1	<i>Velocidad del flujo sanguíneo</i> . . . . .	39
8.3.2	<i>Velocidad del citrato PBP</i> . . . . .	39
8.3.3	<i>Dosis de citrato</i> . . . . .	40
8.4	Compensación/reinfusión de calcio . . . . .	40
8.5	Velocidades de flujo actualizadas mediante software durante el tratamiento . . . . .	41
8.6	Alarmas . . . . .	41
8.7	Cálculos para el sistema Prismaflex® . . . . .	41
8.7.1	<i>Carga estimada de citrato para el paciente</i> . . . . .	41
8.7.2	<i>Cambio estimado de tasa de pérdida de calcio en efluente</i> . . . . .	42
8.8	Cuestionario rápido . . . . .	42
<b>9</b>	<b>¿Qué monitorización se necesita durante la anticoagulación con citrato?</b> . . . . .	<b>44</b>
9.1	Monitorización del paciente . . . . .	44
9.1.1	<i>Calcio ionizado</i> . . . . .	44

9.1.2	<i>Calcio Total</i> . . . . .	44
9.1.3	<i>Proporción <math>Ca_{tot}/Ca_{ion}</math></i> . . . . .	45
9.1.4	<i>pH</i> . . . . .	45
9.1.5	<i>Bicarbonato y exceso de base</i> . . . . .	46
9.1.6	<i>Magnesio</i> . . . . .	46
9.1.7	<i>Otros</i> . . . . .	46
9.2	Anticoagulación eficaz . . . . .	46
9.2.1	<i>Calcio ionizado post filtro</i> . . . . .	47
9.2.2	<i>Duración del hemofiltro</i> . . . . .	47
9.3	Cuestionario rápido . . . . .	48
<b>10</b>	<b>¿Cuáles son las posibles complicaciones y cómo pueden evitarse o tratarse?</b> . . . . .	<b>49</b>
10.1	Alcalosis metabólica . . . . .	49
10.2	Acidosis metabólica . . . . .	49
10.3	Hipocalcemia . . . . .	49
10.4	Hipercalcemia . . . . .	50
10.5	Hipernatremia . . . . .	50
10.6	Hiponatremia . . . . .	50
10.7	Hipomagneemia . . . . .	50
10.8	Acumulación o toxicidad por citrato . . . . .	50
10.9	Cuestionario rápido . . . . .	52
<b>11</b>	<b>Dosis de tratamiento y anticoagulación con citrato</b> . . . . .	<b>53</b>
11.1	Cuestionario rápido . . . . .	54
<b>12</b>	<b>Cómo implementar la anticoagulación con citrato en la UCI</b> . . . . .	<b>55</b>
12.1	Conocimientos y experiencia en TCRR . . . . .	55
12.2	Temas de organización (laboratorio, almacenamiento) . . . . .	55
12.3	Protocolo/Prescripciones facultativas/Procedimiento/Documentación . . . . .	56
12.4	Educación y formación . . . . .	56
12.5	Cuestionario rápido . . . . .	57
<b>13</b>	<b>Resumen</b> . . . . .	<b>58</b>
<b>14</b>	<b>Respuestas del cuestionario rápido</b> . . . . .	<b>59</b>
<b>15</b>	<b>Referencias</b> . . . . .	<b>61</b>



# 1 Introducción

Durante la terapia continua de reemplazo renal (TCRR), normalmente es preciso realizar la anticoagulación del circuito extracorpóreo para evitar su coagulación, conservar el rendimiento del filtro, optimizar la duración del circuito y evitar pérdidas de sangre debidas a la coagulación del circuito.<sup>[1]</sup>

La heparina es el anticoagulante más utilizado pero está asociada a riesgo de hemorragias que se observan en un 4 a 30% de los pacientes.<sup>[2, 3, 4]</sup> Además, es posible que la heparina no proporcione una anticoagulación idónea en pacientes con activación intrínseca del sistema de coagulación, déficit de antitrombina III o evidencias de coagulación intravascular. Por otra parte, a pesar de la baja incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (1 a 3%)<sup>[5, 6]</sup>, es posible que no pueda emplearse la heparina en algunos casos inducidos por ella.

Se han desarrollado varios métodos alternativos para garantizar la anticoagulación del circuito extracorpóreo. Entre ellos se incluyen la heparina de bajo peso molecular, los heparinoides, la hirudina, la prostaciclina, los inhibidores de serinoproteasas, los inhibidores directos de la trombina y la proteína C reactiva. La anticoagulación local con heparina y protamina, su antagonista, es una opción que se emplea como alternativa en algunos centros<sup>[7]</sup>. Ninguno de estos sistemas se ha consolidado mucho<sup>[8]</sup> debido a diferentes factores: la no existencia de antagonistas, la difícil monitorización, la falta de estudios y varios efectos secundarios como hipotensión, anafilaxia, vida media prolongada, hemorragia sistémica y aumento de la presión intracraneal. Otras alternativas son los lavados con solución salina, el uso de superficies de membrana que no sean trombogénicas y tratamientos con un mayor volumen de líquidos de sustitución en modo dilución pre. Incluso se han descrito tratamiento TCRR sin anticoagulante.<sup>[9]</sup> De hecho, en el reciente estudio americano sobre dosis/resultados (ensayo de la ATN)<sup>[10]</sup>, casi el 55% de los tratamientos TCRR se administraron sin anticoagulación. No obstante, no se comunicó qué efecto tenía este planteamiento en la vida útil media del set extracorpóreo.

El uso de la anticoagulación local con citrato (ALC) en el marco de la TCRR se ha descrito en varios estudios y su nivel de aceptación es cada vez mayor. El citrato parece ser un método eficaz de anticoagulación para TCRR en pacientes con contraindicaciones para el uso de heparina. Sin embargo, este método aumenta la complejidad de la TCRR ya que, en algunos casos, requiere soluciones especiales de sustitución o diálisis para reducir al mínimo las complicaciones metabólicas y reinfusión de calcio por vía intravenosa para evitar la hipocalcemia sistémica.<sup>[11]</sup>

## 2 Objetivos del aprendizaje

### **Este módulo permitirá al alumno saber y comprender:**

- Qué es el citrato y cómo funciona como anticoagulante
- Las indicaciones y contraindicaciones del uso de citrato
- Las soluciones que se necesitan durante la anticoagulación con citrato
- Cómo se puede usar el citrato durante las distintas modalidades de terapia
- Cómo controla el sistema Prismaflex la anticoagulación con citrato
- La monitorización necesaria durante la anticoagulación con citrato
- Posibles complicaciones cuando se utiliza el citrato como anticoagulante
- Cómo debe implementarse la anticoagulación con citrato en la UCI

## 3 ¿Qué es el citrato?

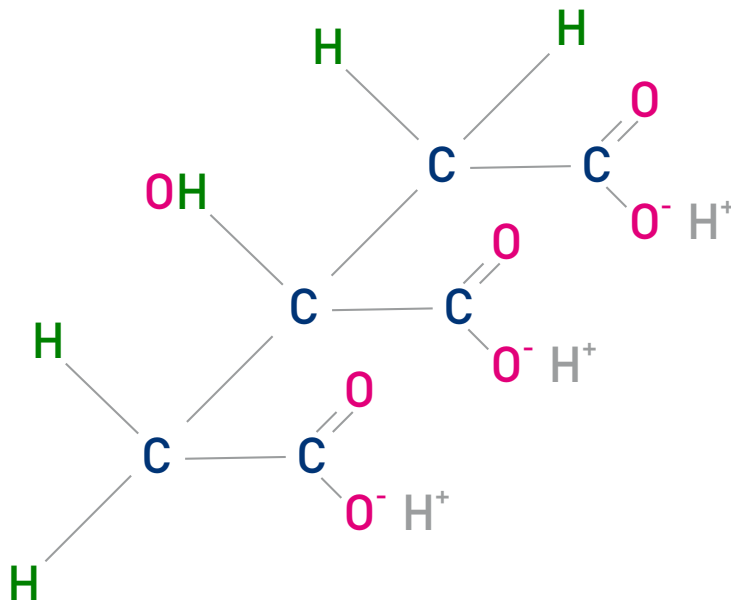
La definición que aparece en el diccionario es: "Sal o éster de ácido cítrico". Los citratos son una familia de compuestos de los que el citrato trisódico y el ácido cítrico son los más relacionados con la ALC para TCRR.

### 3.1 Propiedades químicas del ácido cítrico

La fórmula química del ácido cítrico, que es un ácido orgánico débil, es  $C^6H^8O^7$ . Es un conservante natural que también se utiliza para añadir un sabor ácido o agrio a refrescos y alimentos. En bioquímica, tiene un papel importante en el metabolismo de casi todos los seres vivos.

El ácido cítrico es una molécula de citrato con iones  $3 H^+$  (protones). El componente de citrato de esta molécula forma complejos (quelados) con magnesio, calcio ionizado y otros cationes divalentes (por ejemplo,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ), pero la afinidad con el calcio y el magnesio es la más alta.

#### Ácido cítrico



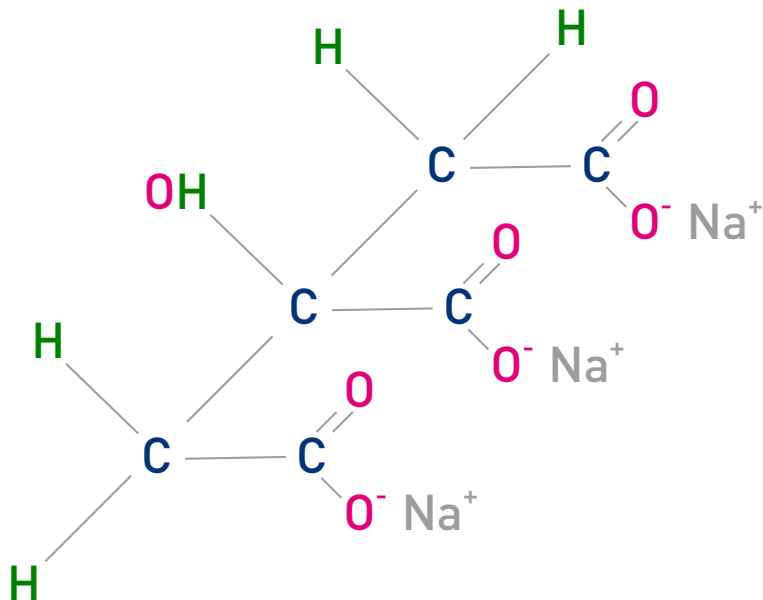


### 3.2 Propiedades químicas del citrato trisódico

La fórmula química del citrato trisódico es  $\text{Na}^3\text{C}^6\text{H}^5\text{O}^7$ . Es una base conjugada de un ácido débil y, por lo tanto, un compuesto orgánico neutro. El citrato trisódico es una sal de ácido cítrico que alguna vez se denomina sencillamente citrato sódico, aunque el citrato sódico puede referirse a cualquiera de las tres sales de sodio del ácido cítrico. El citrato sódico se utiliza como conservante, aromatizante y tampón en la industria alimentaria. En el campo de la medicina, se emplea de formas distintas que se describirán en la siguiente sección. El citrato sódico se metaboliza a bicarbonato en el hígado.

El citrato trisódico es una molécula de citrato con 3 iones  $\text{Na}^+$ . El componente de citrato de esta molécula también forma complejos (quelados) con magnesio, calcio ionizado y otros cationes divalentes (por ejemplo,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ), pero la afinidad con el calcio y el magnesio es la más alta.

#### Citrato trisódico



### 3.3 Uso de citratos en el campo de la medicina

El ácido cítrico y sus sales (citratos) inhiben la coagulación uniendo (quelando) el calcio y eliminando así un componente crítico de la cascada de coagulación (consulte el capítulo 4.1). Por este motivo, Albert Hustin y Luis Agote utilizaron citrato sódico como anticoagulante en transfusiones de sangre en 1914.<sup>[12]</sup> Sigue utilizándose en los tubos para recogida de sangre y para la conservación de la sangre en los bancos de sangre. El uso de citrato como anticoagulante en terapias de sustitución renal se ha convertido en una alternativa frecuente a la heparinización sistémica.

Otros ejemplos de uso del citrato:

- El citrato potásico se utiliza mucho en el tratamiento de los cálculos urinarios (piedras en el riñón) y suele emplearse en pacientes con cistinuria (un trastorno específico que causa piedras en el riñón)<sup>[13]</sup>
- El citrato de magnesio es un agente químico que se usa como laxante salino y para vaciar los intestinos antes de una colonoscopia o intervención quirúrgica<sup>[14]</sup>
- El citrato de sildenafil es el ingrediente activo del fármaco oral para la impotencia masculina, también denominada disfunción eréctil (DE)<sup>[15]</sup>

### 3.4 Citrato usado como anticoagulante en la TCRR

El uso del citrato como anticoagulante en terapias de hemodiálisis fue registrado por primera vez en la década de los 60 por Morita y colaboradores<sup>[16]</sup> y aplicado 1990 por Mehta y colaboradores como ALC en pacientes sometidos a TCRR. La anticoagulación con citrato es ya un procedimiento estándar en muchas clínicas, especialmente en la diálisis crónica.

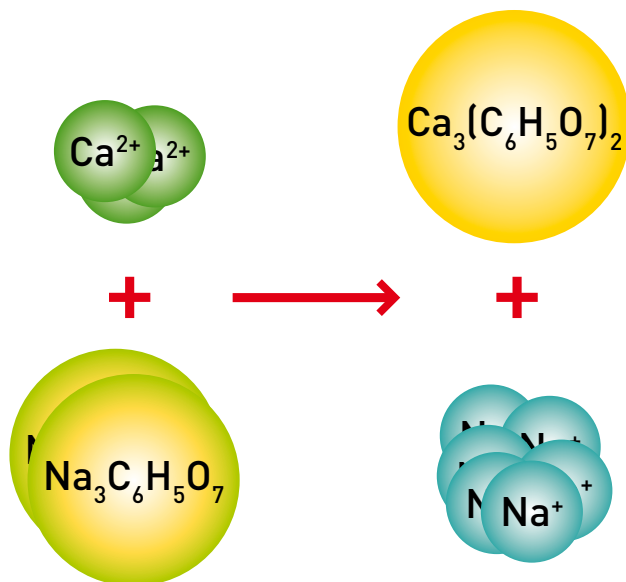
Un paciente con alto riesgo de hemorragia es una indicación fundamental para el uso de citrato (consulte el capítulo 5). Como se ha mencionado en estudios más recientes, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y la coagulación repetida del filtro se aceptan ya como indicaciones adicionales.<sup>[1]</sup> Más detalles en el capítulo 4.

### 3.5 Cuestionario rápido

1. ¿Cuál es el anticoagulante más utilizado durante la TCRR?
  - a. Citrato
  - b. Heparina sin fraccionar
  - c. Heparina de bajo peso molecular
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?
  - a. El citrato trisódico es un conservante natural
  - b. El citrato trisódico y el ácido cítrico son citratos
  - c. El citrato trisódico es un compuesto orgánico neutro
3. Tres posibles usos del citrato, relacionados con la anticoagulación, en el campo de la medicina:
  - a. Anticoagulación en transfusiones sanguíneas, tubos para recogida de sangre y en el medicamento Viagra®
  - b. Anticoagulante en transfusiones sanguíneas, tubos para recogida de sangre y conservación de la sangre en los bancos de sangre
  - c. Anticoagulación en transfusiones sanguíneas, tubos para recogida de sangre y laxantes salinos
4. ¿Cuándo se utilizó el citrato por primera vez como anticoagulante durante la TCRR y quién lo hizo?
  - a. 1914, Hustin y Agote
  - b. Década de los 60, Morita
  - c. 1990, Mehta



disminución de la concentración de calcio ionizado en el circuito extracorpóreo. El calcio ionizado, que es el factor de coagulación IV, pierde su influencia en la cascada de coagulación y se interrumpe la coagulación dentro del set. Hay que mencionar que el citrato fija de forma no específica iones con carga positiva y doble valencia (es decir, doble carga positiva). Por lo tanto, además de fijar el calcio, también quela el magnesio. Así pues, se puede esperar una disminución de la concentración de magnesio en el suero del paciente.



## 4.2 Pérdidas de citrato-calcio en el efluente

En función del modo de tratamiento y de las velocidades de flujo, un porcentaje del complejo calcio-citrato en sangre se elimina a través del filtro y se pierde en el efluente. En consecuencia, el paciente sólo recibe una parte del citrato administrado. La cantidad de citrato que recibe el paciente puede calcularse en función de la velocidad de infusión del citrato y del porcentaje de pérdida de citrato en el efluente. Esto se denomina "carga de citrato del paciente".

La cantidad de calcio eliminada en el efluente como parte del complejo citrato-calcio debe compensarse para evitar la hipocalcemia. Se puede calcular la cantidad aproximada basándose en los datos del paciente, las velocidades de flujo y los supuestos.

### 4.3 Uso de líquidos de diálisis

Si se utilizan líquidos de diálisis (para CVVHD o CVVHDF), se recomiendan las soluciones sin calcio para evitar antagonismo del efecto anticoagulante. Más detalles en el capítulo 5.

### 4.4 Nivel de calcio en el circuito extracorpóreo

Para evaluar el estado de anticoagulación de la sangre del set, se recomienda controlar el calcio ionizado post filtro. El nivel de calcio ionizado deseable en el circuito extracorpóreo es de 0,25 a 0,35 mmol/l. Más detalles en el capítulo 9.

### 4.5 Uso de soluciones de sustitución en dilución post

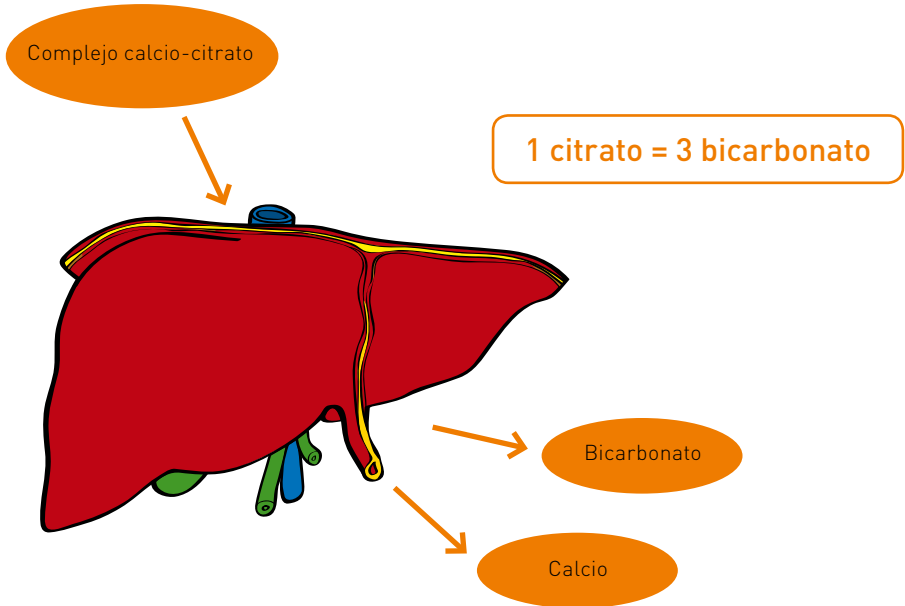
Si se usan soluciones de sustitución en dilución pre (CVVH o CVVHDF), se recomienda utilizar soluciones sin calcio para evitar antagonismo del efecto anticoagulante.

Si se usan soluciones de sustitución en dilución post, también se recomienda utilizar soluciones sin calcio. No obstante, se puede considerar el uso de una solución con calcio siempre que la cantidad de calcio introducida en el circuito no incremente el nivel de calcio ionizado en circulación ni el de calcio ionizado post filtro a una concentración que supere el valor deseable para ambos. Más detalles en el capítulo 5.

### 4.6 Metabolismo del citrato

El citrato-calcio en la sangre que sale del filtro a través de la línea venosa se administra al paciente. En el cuerpo del paciente, el complejo calcio-citrato es metabolizado principalmente por el hígado del paciente, con la participación de los riñones y de los músculos esqueléticos. El citrato se convierte en bicarbonato: 1 mmol de citrato se convierte en 3 mmol de bicarbonato. Por lo tanto, el metabolismo del complejo calcio-citrato da como resultado una incorporación neta de álcali (es decir, bicarbonato) al paciente, lo que influye en el estado acidobásico de este. Cuando se libera el calcio ionizado, pasa a estar disponible como factor de coagulación en la sangre del paciente. No se produce anticoagulación sistémica si la concentración sérica de calcio ionizado se mantiene a un nivel fisiológico (1,0 a 1,3 mmol/).

El hígado del paciente metaboliza el complejo calcio-citrato. Este proceso convierte el citrato en bicarbonato y libera el calcio ionizado.



#### 4.7 Reinfusión de calcio

La cantidad de calcio, fijada en el complejo calcio-citrato, que se elimina a través del filtro y se pierde en el efluente, debe compensarse para evitar la hipocalcemia. Hay que utilizar un catéter venoso central (opción recomendada) o un catéter venoso periférico separado para la reinfusión del calcio. Hay que controlar el nivel de calcio en suero para determinar la cantidad de calcio que hay que volver a infundir. Las muestras pueden ser arteriales o venosas. En nivel deseable de calcio sérico en la sangre sistémica del paciente es de 1,0 a 1,3 mmol/l. Más detalles en el capítulo 8.

## 4.8 Cuestionario rápido

1. ¿Qué reacción tiene consecuencias para el proceso de anticoagulación?
  - a. Quelación del citrato y el calcio unido a proteínas
  - b. Quelación del citrato y el calcio ionizado
  - c. Quelación del magnesio y el citrato
2. La concentración de citrato en la sangre del paciente antes de entrar en el filtro depende de:
  - a. El flujo sanguíneo y el flujo de infusión del citrato
  - b. El flujo sanguíneo, el flujo de líquido de diálisis y el flujo de sustitución
  - c. El flujo sanguíneo, el flujo de infusión de citrato, el flujo de líquido de diálisis y el flujo de sustitución
3. ¿Qué es la carga de citrato del paciente?
  - a. La cantidad de citrato que se suministrará al circuito extracorpóreo
  - b. La cantidad de citrato que se suministrará eficazmente al paciente
  - c. La cantidad de citrato que eliminará el filtro y se perderá en el efluente
4. ¿Qué parte del organismo del paciente metaboliza el complejo calcio-citrato?
  - a. El hígado, la corteza renal y el bazo
  - b. El hígado, el intestino y los músculos esqueléticos
  - c. El hígado, la corteza renal y los músculos esqueléticos
5. Durante la anticoagulación con citrato, se recomienda utilizar soluciones sin calcio para:
  - a. Evitar la hipercalcemia
  - b. Evitar el antagonismo del efecto anticoagulante
  - c. Reducir el coste del tratamiento



# 5 Cuándo debe utilizarse el citrato como anticoagulante en la TCRR y cuándo no

## 5.1 Indicaciones

Muchos pacientes en estado crítico no toleran el tratamiento anticoagulante convencional con heparina sistémica durante la TCRR debido al riesgo de precipitar o agravar las hemorragias, coagulopatía aguda o trombocitopenia inducida por la heparina. En estos casos, hay que considerar la TCRR con ALC.

### 5.1.1 Aumento del riesgo de hemorragia

La ALC, como alternativa a la heparina, anticoagula el circuito extracorpóreo al tiempo que reduce al mínimo o elimina el riesgo de complicaciones hemorrágicas que pueden surgir con cualquier método de anticoagulación sistémica. Se ha documentado la aparición de hemorragias durante la anticoagulación sistémica en un 10 a 25% de los pacientes<sup>[17]</sup> y esto puede aumentar la morbilidad y mortalidad.<sup>[18]</sup>

En peligro están los pacientes con hemorragia activa, hemorragia reciente o con un riesgo alto de hemorragia en caso de:

- Trauma o cirugía reciente
  - especialmente cirugía cardíaca
- Trastornos hemorrágicos
  - por ejemplo, hemofilia, enfermedad de von Villebrand, leucemia
- Lesiones en mucosas
- Lesiones intracraneales
  - ictus, tumor
- Pericarditis urémica
  - como resultado de una insuficiencia renal crónica o aguda
- Retinopatía diabética aguda
  - manifestación ocular de diabetes mellitus
- Hipertensión maligna
  - presión sanguínea elevada y daños en los ojos, cerebro, pulmones o riñones

- Coagulopatía incontrolable
  - defecto del organismo para coagular la sangre
  - debido frecuentemente a la sepsis en lesiones renales agudas como parte del cuadro clínico de la coagulopatía de consumo/ coagulación intravascular diseminada.

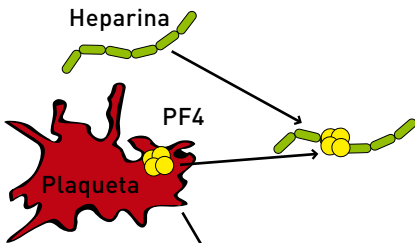
### **5.1.2 Trombocitopenia inducida por la heparina (y trombosis)**

La trombocitopenia inducida por heparina es la trombocitopenia inducida por fármaco más frecuente y se divide en dos tipos.

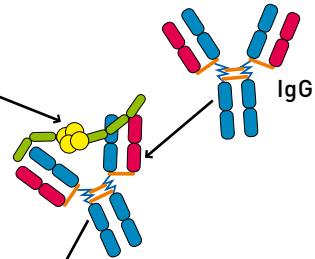
Uno de los tipos es no inmunógeno, causa trombocitopenia leve en los primeros días tras la administración de la heparina y no requiere tratamiento. Se puede seguir administrando heparina.

El segundo tipo, antes llamado tipo 2, es una enfermedad mediada por el sistema inmune en la que se generan anticuerpos (principalmente IgG) contra el complejo de heparina con factor plaquetario 4 (PF4). Estos anticuerpos se fijan a la membrana plaquetaria lo que da como resultado agregación y destrucción plaquetaria. Esto conduce a una situación paradójica en la que se produce a la vez unos trastornos hemorrágicos (debido al bajo recuento de plaquetas) y una tendencia a la coagulación.

**1** La heparina forma un complejo con factor plaquetario 4 (PF4)

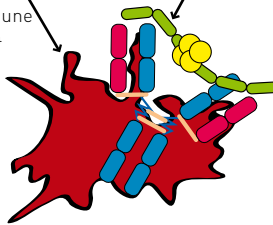


**2** Los anticuerpos reaccionan contra el complejo heparina-PF4



**3**

Se forma el complejo inmune anticuerpo-heparina-PF4



**Posibles resultados**

Destrucción plaquetaria  
(eliminación por macrófagos esplénicos)

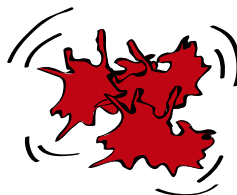


**Trombocitopenia**

**Activación plaquetaria**

Liberación de plaquetas  
y agregación posterior

Liberación de  
micropartículas  
procoagulantes



**Trombosis**

Cuando se produce TIH, hay que suspender de inmediato la heparina. En este caso, la anticoagulación del circuito extracorpóreo con citrato durante la TCRR es una buena alternativa.

## 5.2 Contraindicaciones

### 5.2.1 Insuficiencia hepática aguda

Bajo circunstancias fisiológicas, el hígado metaboliza rápidamente el citrato y también los músculos esqueléticos y los riñones aunque en menor grado. En pacientes en estado crítico con insuficiencia hepática aguda, se ha descrito la existencia de un metabolismo alterado del citrato. Se desconoce si los pacientes cirróticos en estado crítico están en peligro de sufrir acumulación de citrato.<sup>[20]</sup> Se requiere una monitorización más frecuente de los posibles síntomas de acumulación de citrato. (Consulte la sección 5.2.2 para conocer las manifestaciones clínicas de la intolerancia/acumulación de citrato.)

Los pacientes con shock séptico y acidosis láctica en los que se podría esperar un metabolismo limitado del citrato debido a la perfusión hepática y muscular alterada, pueden recibir normalmente TCRR con citrato sin que aparezcan signos de acumulación de citrato.<sup>[18]</sup> No obstante, se requiere una monitorización frecuente de los posibles síntomas de acumulación de citrato. (Consulte la sección 5.2.2 para conocer las manifestaciones clínicas de la intolerancia/acumulación de citrato.)

### 5.2.2 Intolerancia al citrato

La evidencia clínica de intolerancia al citrato o intoxicación (debido a la acumulación de citrato) es también una contraindicación para el uso de la ALC. Las manifestaciones clínicas iniciales de la intolerancia al citrato son principalmente neuromusculares e incluyen parestesia (entumecimiento o cosquilleo) de las extremidades y la boca junto con calambres musculares. Complicaciones más graves son la hipotensión y la arritmia. Estas complicaciones están directamente relacionadas con la hipocalcemia sistémica, cuyo origen se comenta a continuación.

La incapacidad de un paciente para metabolizar el complejo citrato-calcio y la acumulación de citrato resultante tiene tres consecuencias clínicas importantes: 1) reducción de la concentración de calcio ionizado en sangre porque el calcio libre no se libera a partir del complejo citrato-calcio; 2) aumento de la concentración total de calcio en la sangre porque la acumulación de complejo citrato-calcio todavía contribuye a la concentración total de calcio. Esto produce una “diferencia de calcio” anormalmente alta definida como la diferencia entre la concentración total de calcio (medición estándar de laboratorio)

y la concentración de calcio ionizado en la sangre. La baja concentración de calcio ionizado puede requerir la prescripción de un flujo más alto de reinfusión de calcio, que sólo empeora la hipercalcemia (basada en el calcio sérico total); 3) acidosis metabólica debido a la deficiencia de bicarbonato neto generada por una descomposición insuficiente del citrato. Como el citrato es un "anión sin medir", el resultado es una acidosis metabólica por diferencia de aniones.

### **5.3 El citrato como método de anticoagulación estándar**

El uso de la anticoagulación con citrato no es uniforme y probablemente en la actualidad está limitado a algunas áreas geográficas. Su popularidad es cada vez mayor en Norteamérica y Europa por el sencillo hecho de que ofrece la oportunidad de administrar la TCCR sin necesidad de anticoagulación sistémica.<sup>[20]</sup>

A pesar de este dato, la anticoagulación con citrato tiene consecuencias metabólicas complejas. También requiere una monitorización frecuente y atenta de la sangre del paciente, amplia formación y un estricto protocolo que sirva de guía para su utilización. Por último, la dosis de tratamiento, según la recomendación de Ronco en 2000<sup>[22]</sup> no siempre es fácil de conseguir con un protocolo fijo de citrato. Todos estos aspectos se explicarán con más detalle en secciones posteriores de este módulo.

## 5.4 Cuestionario rápido

1. En la anticoagulación local:
  - a. La anticoagulación se produce en el cuerpo del paciente y en el circuito extracorpóreo
  - b. La anticoagulación se reduce al cuerpo del paciente
  - c. La anticoagulación se reduce al circuito extracorpóreo
2. La activación plaquetaria durante la trombocitopenia inducida por heparina provoca:
  - a. Trombocitopenia
  - b. Trombosis
  - c. Trombocitopenia y trombosis
3. ¿En qué pacientes se podría esperar un metabolismo limitado del citrato?
  - a. Insuficiencia hepática, shock séptico y acidosis láctica
  - b. Insuficiencia hepática, TIH y acidosis láctica
  - c. Insuficiencia hepática, TIH y shock séptico

# 6 ¿Qué soluciones se necesitan durante la anticoagulación con citrato?

## 6.1 Soluciones de anticoagulación con citrato

Para la coagulación con citrato mediante el sistema Prismaflex, se necesita una solución de citrato en la báscula de PBP (bomba previa de sangre). El objetivo es inhibir la coagulación tan pronto como la sangre entra en el set extracorpóreo y se consigue utilizando el punto de infusión PBP situado más cerca del punto de entrada del paciente. En la tabla 1 se muestra la composición de las tres soluciones de citrato que se utilizan con mayor frecuencia para la anticoagulación con citrato durante la TCCR:

Tabla 1:

	Citrato trisódico mmol/l	Ácido cítrico mmol/l	Na mmol/l	Glucosa mmol/l
Citrato trisódico al 4%	136		408	0
ACD-A	74,8	38,1	224	124
Prismocitrate®	10	2	136	0

### 6.1.1 Citrato trisódico

En varios protocolos de citrato publicados se emplean distintas soluciones de citrato trisódico. Entre las soluciones de citrato trisódico al 4% personalizadas y disponibles comercialmente se incluyen:

- Citrato trisódico (TSC) al 4%, que normalmente se distribuye en envases de 250 o 500 ml
- Citrato sódico al 4%, que normalmente se distribuye en envases de 1.000 ml

La solución de citrato Mehta<sup>[23]</sup> utilizada en 1990 para hemodiafiltración continua era una solución TSC al 4% sin diluir. No obstante, como este tipo de solución es hipertónica y alcalina con respecto al equivalente sodio, la hipernatremia y la alcalosis metabólica son complicaciones frecuentes. Mehta y colaboradores emplearon una solución de diálisis con concentraciones hipotónicas y alcalinas de equivalente sodio para compensar la naturaleza no fisiológica del anticoagulante de citrato. Para reducir más el riesgo de estos trastornos

metabólicos, Tolwani<sup>[11]</sup> diluyó en 1999 la solución al 4% a TSC al 2%, una solución que consistía en 1500 ml de dextrosa al 5% y 1500 ml de citrato al 4%. Esta solución también se empleó en una modalidad de hemodiafiltración continua.

En 2006, Tolwani<sup>[24]</sup> comparó el uso de una solución de TSC al 0,67% con una al 0,5% en CVVHDF. La solución al 0,5% representa un contenido en citrato de 18 mmol/l, mientras que la solución al 0,67% tiene un contenido de citrato de 23 mmol/l. Las diferencias en eficacia anticoagulante no fueron significativas, pero la alcalosis metabólica y la hipernatremia aparecieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con citrato al 0,67%. Este estudio confirmó el riesgo relativamente alto de trastornos metabólicos (hipernatremia y alcalosis metabólica) asociados al uso de soluciones de citrato concentradas. Además, como se ha indicado antes, muchas de estas soluciones concentradas necesitan el uso de líquidos de diálisis o de sustitución con concentraciones fisiológicas bajas de sodio y bicarbonato para "compensar" las concentraciones por encima de lo normal de estos elementos en las soluciones de citrato.

### 6.1.2 ACD-A

El ácido-citrato-dextrosa, fórmula A (ACD-A) también se utiliza normalmente para la ALC en la TCRR. Las soluciones anticoagulantes ACD-A están disponibles comercialmente y suelen distribuirse en envases de 500 o 1000 ml. La solución ACD-A contiene lo siguiente:

- Citrato 112,9 mmol/l
  - Citrato trisódico: 74,8 mmol/l
  - Ácido cítrico: 38,1 mmol/l
- Sodio: 224 mmol/l
- Glucosa: 124 mg/dl

Estas soluciones tienen un pH bajo (aproximadamente 5).

En 2003, Mitchell y colaboradores[8] utilizaron solución ACD-A en su estudio de ALC en CVVHD.

En 2004, Cointault<sup>[4]</sup> y colaboradores publicaron su experiencia con una solución ACD-A que contenía 112,9 mmol/l de citrato (3,22%), 114,2 mmol/l de ion hidrógeno, 224,4 mmol/l de sodio y 123,6 mg/dl de glucosa en el modo CVVHDF.

Como las soluciones ACD-A tienen una concentración intermedia de citrato trisódico y ácido cítrico, es menos probable que provoquen toxicidad por citrato y otras complicaciones en comparación con el citrato trisódico, pero el riesgo no desaparece totalmente. Como se ha mencionado antes, incluso con estas soluciones de citrato de menor concentración es necesario el uso de soluciones



de diálisis o de sustitución no fisiológicas. La elevada concentración de glucosa en esta solución también se considera una desventaja.

### 6.1.3 Solución Prismocitrate® 10/2<sup>[26]</sup> de Gambro®

Prismocitrate® 10/2 es una solución estéril para anticoagulación que Gambro suministra desde 2005 en bolsas de 5 litros. Prismocitrate 10/2 no está disponible en Estados Unidos y en otros países (por ejemplo, Canadá). La solución está lista para su uso y tiene la siguiente composición:

- Citrato: 10 mmol/l
- Ácido cítrico: 2 mmol/l
- Sodio: 136 mmol/l
- Cloruro: 106 mmol/l

Un litro de solución Prismocitrate 10/2 contiene 10 mmol de citrato trisódico. Esta concentración produce un equivalente fisiológico del bicarbonato que es de 30 mmol tras metabolizarse en el hígado, los músculos esqueléticos y los riñones. La incorporación de 2 mmol de ácido cítrico a los 10 mmol de citrato trisódico aumenta el efecto anticoagulante. Sin embargo, el ácido cítrico no se metaboliza en bicarbonato, sino directamente en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. El efecto neto es la reducción del riesgo de alcalosis metabólica. Se pueden utilizar soluciones fisiológicas comerciales como líquido de diálisis cuando se emplea solución Prismocitrate en el modo CVVHDF. Además, la concentración fisiológica de sodio elimina básicamente el riesgo de hipernatremia.

La solución Prismocitrate 10/2 se puede usar en distintas modalidades de TCRR junto con líquidos de diálisis comerciales sin calcio y líquidos de sustitución que tengan concentraciones estándar de solutos.

Como Prismocitrate 10/2 es una solución de citrato diluida, necesita una velocidad de infusión mayor para conseguir el efecto anticoagulante deseado en comparación con soluciones de citrato más concentradas. Esto ofrece la oportunidad de prescribir dosis convectivas relativamente altas, como recomienda Ronco<sup>[22]</sup>, en vez de centrarse en la dosificación de citrato solamente.

## 6.2 Líquidos de diálisis

Cuando se elige CVVHD o CVVHDF como modalidad de terapia, se necesita una solución en la báscula de líquido de diálisis. Lo ideal es usar una solución sin calcio para evitar la posibilidad de que el calcio contrarreste el efecto de la anticoagulación con citrato. No obstante, la documentación de referencia indica que también se pueden emplear soluciones con calcio, como han demostrado Mitchell y colaboradores.<sup>[8]</sup>

Como se ha dicho antes, se suelen necesitar soluciones de diálisis con concentraciones bajas no fisiológicas de sodio y bicarbonato cuando se emplean con soluciones de citrato muy concentradas.

### 6.2.1 Líquidos de diálisis sin calcio

La unión del calcio al citrato inhibe la coagulación en el circuito extracorpóreo. Por lo tanto, normalmente hay que utilizar soluciones sin calcio como líquido de diálisis cuando se prescribe CVVHDF o CVVHD. Si no se hace así, el calcio contrarresta el efecto anticoagulante del citrato y se puede producir la coagulación del hemofiltro o del sistema.

### 6.2.2 Solución Prism0cal<sup>®</sup>[27] de Gambro<sup>®</sup>

Prism0cal es una solución de diálisis con tampón bicarbonato y sin calcio que Gambro distribuye en bolsas de 5 litros. La solución Prism0cal no está disponible en Estados Unidos. La solución tiene un contenido de bicarbonato de 32 mmol/l de líquido. Prism0cal sólo debería utilizarse como líquido de diálisis. En Canadá, sólo puede utilizarse como líquido de diálisis.

### 6.2.3 Solución PrismaSate<sup>®</sup>[28] de Gambro<sup>®</sup> (sólo Estados Unidos)

PrismaSate es una solución de diálisis con tampón bicarbonato que sólo está disponible en Estados Unidos. La solución puede distribuirse en distintas composiciones. Cuatro de las soluciones PrismaSate no tienen calcio:

- BGK2/0 (contiene 32 mmol/l de bicarbonato, 2 mmol de potasio y 110 mg/dl de glucosa)
- BGK4/0/1.2 (contiene 32 mmol/l de bicarbonato, 4 mmol de potasio y 110 mg/dl de glucosa)
- B22GK4/0 (contiene 22 mmol/l de bicarbonato, 4 mmol de potasio y 110 mg/dl de glucosa)
- BK2/0 (contiene 32 mmol/l de bicarbonato y 2 mmol/l de potasio)

Como la FDA sólo autoriza la solución PrismaSate como dispositivo médico, sólo debe utilizarse como líquido de diálisis.

## 6.3 Soluciones de sustitución

Cuando se elige CVVH o CVVHDF como modalidad de terapia, se necesita una solución en la báscula de líquido de sustitución. Lo ideal es usar una solución sin calcio para evitar cualquier efecto que contrarreste el proceso de anticoagulación con citrato.

### 6.3.1 Soluciones de sustitución sin calcio

Actualmente, la disponibilidad comercial de líquidos de sustitución sin calcio es limitada. Como el calcio del líquido de sustitución contrarresta el efecto anti-coagulante del citrato en la línea de retorno del circuito extracorpóreo, se puede producir coagulación en este punto.

### 6.3.2 Solución PrismaSol® BGK 2/0 (sólo Estados Unidos)<sup>[29, 37]</sup>

PrismaSol es una solución de sustitución con tampón bicarbonato que sólo está disponible en Estados Unidos. La solución puede distribuirse en distintas composiciones. Una de las soluciones PrismaSol no contiene calcio:

- BGK2/0. (contiene 32 mmol/l de bicarbonato, 2 mmol/l de potasio y 100 mg/dl de glucosa)

### 6.3.3 Soluciones con calcio

Cuando se utiliza una solución que contenga calcio como líquido de sustitución, se recomienda su administración en dilución post. No obstante, hay que comprobar que la cantidad de calcio introducida en el circuito no incremente el nivel de calcio ionizado en circulación ni el de calcio ionizado post filtro a una concentración que supere el valor deseable para ambos.

## 6.4 Infusión de calcio

Para mantener el nivel de calcio ionizado en suero de la sangre del paciente entre 1,0 y 1,3 mmol/l, hay que compensar la pérdida de calcio en el efluente. Normalmente, se utiliza una de estas dos soluciones de calcio: gluconato de calcio al 10% o cloruro cálcico al 10%.

La solución de calcio debería infundirse a través de un catéter venoso central independiente, para evitar así el uso del punto de entrada de la TCRR. Si el calcio se infunde a través de un catéter periférico, la vena podría irritarse o, en caso de extravasación de un catéter periférico desplazado, el tejido podría necrosarse o calcificarse.

La solución de calcio debe infundirse lentamente. Una infusión demasiado rápida puede asociarse con cardiotoxicidad, hipotensión, tromboflebitis local, sensación de hormigueo, sabor a calcio, rubefacción, náuseas, vómitos o sudoración. Consulte al médico y al farmacéutico para conocer cualquier posible contraindicación de la infusión de calcio relacionada con interacciones con otros medicamentos utilizados en la UCI.

#### **6.4.1 Gluconato de calcio al 10%<sup>[30]</sup>**

El gluconato de calcio al 10% está disponible en ampollas de 10 ml. Cada ampolla de 10 ml de gluconato de calcio al 10% contiene 1 g de gluconato de calcio. El contenido efectivo de calcio es de 2,3 mmol/10 ml o 4,6 mEq/10 ml.

#### **6.4.2 Cloruro cálcico al 10%<sup>[31]</sup>**

El cloruro cálcico al 10% está disponible en ampollas de 10 ml. Cada ampolla de 10 ml de cloruro cálcico al 10% contiene 1 g de cloruro cálcico (dihidrato). El contenido efectivo de calcio es de 6,803 mmol/10 ml o 13,605 mEq/10 ml.

### **6.5 Soluciones de cebado**

Hay que prestar especial atención al uso de soluciones de cebado cuando se elige TCRR con anticoagulación con citrato. La elección de la solución no es diferente, pero no es necesario añadir heparina. En todos los casos, siga las instrucciones de uso facilitadas para el set desechable Prismaflex elegido. Al tratar a pacientes con TIH, debe evitarse el uso de heparina en el cebado.

## 6.6 Cuestionario rápido

1. Es probable que las soluciones de citrato muy concentradas causen:
  - a. Hiponatremia, alcalosis metabólica y toxicidad por citrato
  - b. Hipernatremia, alcalosis metabólica y toxicidad por citrato
  - c. Hipernatremia, acidosis metabólica y toxicidad por citrato
2. El uso de soluciones de citrato muy concentradas exige el empleo de soluciones de sustitución o de diálisis no fisiológicas.  
¿Cuáles son las características de estas soluciones?
  - a. Mayor contenido de bicarbonato y menor contenido de sodio
  - b. Menor contenido de bicarbonato y mayor contenido de sodio
  - c. Menor contenido de bicarbonato y menor contenido de sodio
3. ¿Por qué se añaden 2 mmol de ácido cítrico por litro de Prismocitrate® 10/2?
  - a. Para reducir el riesgo de alcalosis metabólica
  - b. Para reducir el riesgo de acidosis metabólica
  - c. Para reducir el riesgo de precipitación
4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la solución Prism0cal® de Gambro es verdadera?
  - a. La solución Prism0cal no está disponible en Estados Unidos y sólo puede utilizarse como líquido de diálisis
  - b. La solución Prism0cal no está disponible en Estados Unidos y puede utilizarse como líquido de diálisis o de sustitución
  - c. La solución Prism0cal está disponible en todo el mundo y puede utilizarse como líquido de diálisis o de sustitución
5. ¿Por qué debe infundirse el calcio a través de un catéter venoso central (separado) en vez de uno periférico?
  - a. Para evitar la cardiotoxicidad
  - b. Para evitar la sensación de hormigueo
  - c. Para evitar el riesgo de irritación o de la vena o, en casos peores, la necrosis del tejido

## 7 ¿Qué opciones de terapia TCRR del sistema Prismaflex® se pueden emplear con la anticoagulación con citrato?

En este capítulo, las descripciones de la anticoagulación con citrato se limitan a los tratamientos de TCRR que utilizan el sistema Prismaflex<sup>[32]</sup> con una versión de software 4.00 o superior, aunque las experiencias que se recogen en la documentación de referencia se basan fundamentalmente en el uso de generaciones anteriores de máquinas de TCRR.

El sistema Prismaflex tiene un planteamiento que da prioridad a la elección de la modalidad del tratamiento frente a la elección del método de anticoagulación. Por lo tanto, se dispone de varias modalidades de TCRR con el sistema Prismaflex cuando se emplea el citrato como anticoagulante.

### 7.1 SCUF

La ultrafiltración continua lenta (SCUF) es una terapia para la eliminación de líquidos que suele utilizarse en pacientes con sobrecarga de volumen que no responde a los diuréticos. No se utilizan líquidos de diálisis ni de sustitución porque la corrección de la azotemia y los desórdenes metabólicos no es el objetivo principal.

#### 7.1.1 Práctica clínica

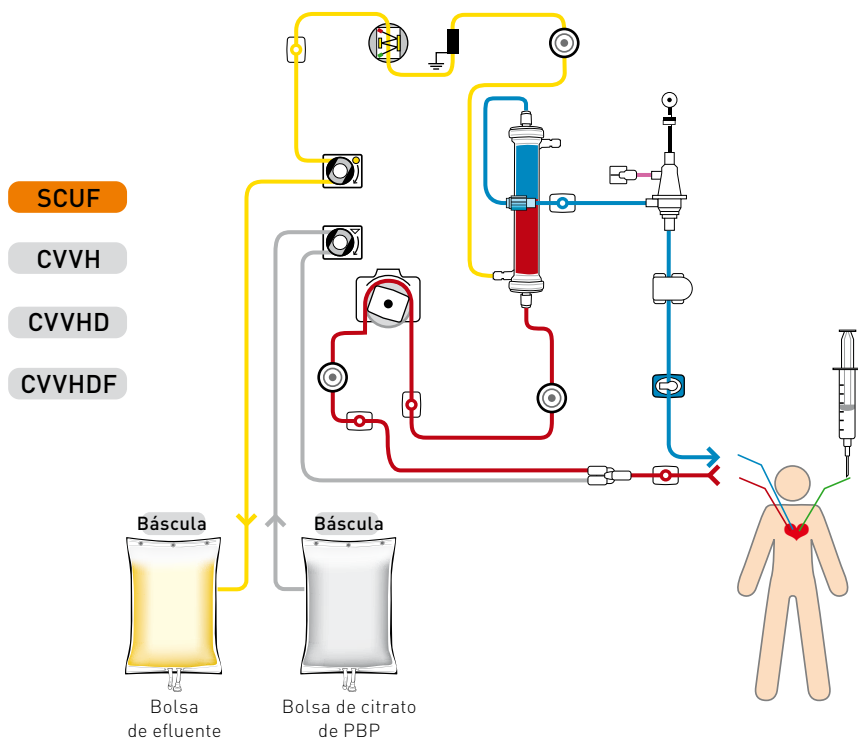
El uso del citrato durante la TCRR en modalidad SCUF no se describe en la documentación de referencia debido sobre todo a que esta modalidad no se combinaba con la anticoagulación con citrato en la generación anterior de máquinas de TCRR.

#### 7.1.2 Descripción

La bomba PBP del sistema Prismaflex puede suministrar anticoagulación con citrato en la modalidad SCUF. No obstante, una consideración importante para la SCUF es que la capacidad de influir en el equilibrio acidobásico y electrolítico mediante el control de las velocidades de flujo del líquido de diálisis o del líquido de sustitución no existe porque estos líquidos no se utilizan en SCUF. Por tanto, si se selecciona "Citrato" como método de anticoagulación para el sistema Prismaflex®, debe limitarse la carga de citrato suministrada al paciente. En concreto, la velocidad de flujo del citrato PBP en una modalidad SCUF

se limita a 1.000 ml/h, lo que a su vez establece la velocidad del flujo sanguíneo en un rango restringido. Por ejemplo, el sistema Prismaflex establece las siguientes limitaciones cuando se utiliza solución Primocitrate:

- Dosis objetivo de citrato de 2 mmol/l de sangre: velocidad máxima del flujo sanguíneo = 100 ml/min (con una velocidad de flujo de citrato PBP de 1.000 ml/h)
- Dosis objetivo de citrato de 3 mmol/l de sangre: velocidad máxima del flujo sanguíneo = 60 ml/min (con una velocidad de flujo de citrato PBP de 900 ml/h)
- Dosis objetivo de citrato de 5 mmol/l de sangre: velocidad máxima del flujo sanguíneo = 40 ml/min (con una velocidad de flujo de citrato PBP de 1.000 ml/h)



## ADVERTENCIA:

En una modalidad SCUF, el empleo de soluciones de citrato, especialmente si son muy concentradas, exige un nivel avanzado de conocimientos de farmacocinética y metabolismo del citrato en pacientes en estado crítico. La documentación de referencia no recoge la experiencia clínica con ALC para esta modalidad.

## 7.2 CVVH

En CVVH, se utiliza convección y ultrafiltración para extraer los productos de desecho y el agua plasmática. Convección es el movimiento de solutos bajo presión a través de una membrana junto con el movimiento del agua.

### 7.2.1 Práctica clínica

En la documentación de referencia se describen varios sistemas para la anticoagulación con citrato en una modalidad CVVH. Estos sistemas se utilizan en la práctica clínica en todo el mundo.

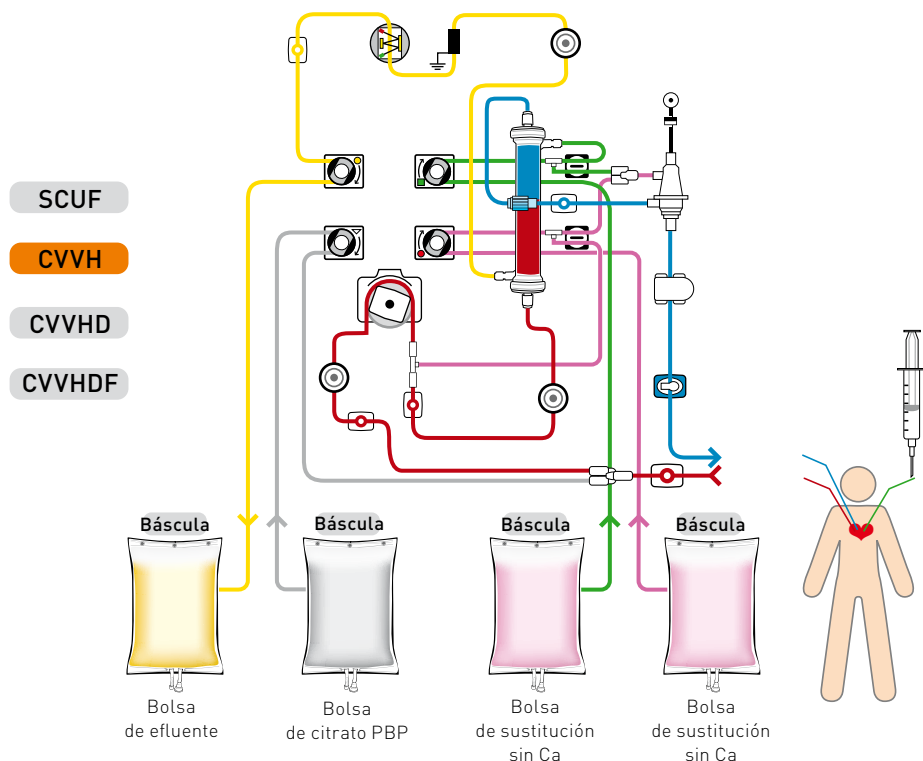
En 1999 Palsson y Niles demostraron un sistema simplificado para la administración de anticoagulación con citrato durante CVVH.<sup>[25]</sup> Emplearon un líquido de sustitución basado en citrato diluido (13,3 mmol/l) que se administró en dilución pre. Ninguno de los pacientes desarrolló alcalosis metabólica ni hipernatremia. La dosis de citrato objetivo durante este estudio era 2 mmol/l de sangre.

Oudemans-van Straaten describe en 'Review and Guidelines for Regional Anticoagulation with Citrate in Continuous Hemofiltration' el uso del citrato en dilución pre y post.<sup>[19]</sup> La reseña incluye también distintas opciones de circuito para la anticoagulación con citrato durante CVVH para dilución pre o post. Oudemans-van Straaten explica en concreto una modalidad CVVH en dilución post con citrato trisódico muy concentrado (16%) prefiltro y solución de sustitución en dilución post que es una combinación de sodio bajo sin tampón y una solución salina con tampón bicarbonato.

### 7.2.2 Descripción

Durante el tratamiento con un sistema Prismaflex en modalidad CVVH, se puede utilizar la PBP para infusión de la solución de citrato. Si las soluciones se administran total o parcialmente en dilución pre, hay que tener en cuenta que las soluciones que contienen calcio contrarrestan el efecto anticoagulante del citrato. En dilución post, se pueden suministrar soluciones con calcio, pero existe un riesgo potencial de coagulación en la línea de retorno venosa. Es preferible utilizar soluciones sin calcio. También se recomienda el uso de soluciones con tampón bicarbonato como soluciones de sustitución. Cuando se utilice Prismocitrate como anticoagulante, la solución de sustitución deberá contener bicarbonato y sodio a niveles fisiológicos. El uso de soluciones de citrato más concentrados normalmente requiere soluciones de sustitución con concentraciones más bajas de bicarbonato y sodio.





## 7.3 CVVHD

En hemodiálisis continua veno-venosa, se utiliza difusión y ultrafiltración para extraer los productos de desecho y el agua plasmática. Los líquidos utilizados se denominan líquidos de diálisis. El líquido de diálisis se infunde en la circulación sanguínea, en el compartimento exterior del hemofiltro para el aclaramiento difusivo de las sustancias de bajo peso molecular ( $< 500$  Dalton) principalmente.

### 7.3.1 Práctica clínica

El uso de la anticoagulación con citrato durante CVVHD está bien descrito en la documentación de referencia, aunque su capacidad limitada de aclaramiento de solutos hace de ella una opción poco frecuente para pacientes con lesión renal aguda.

Tolwani y colaboradores describieron en 2001<sup>[11]</sup> un protocolo de citrato instituido para CVVHD en el que se utiliza citrato trisódico al 2% como anticoagulante local y solución salina con magnesio y potasio complementarios como líquido de diálisis. Esta estrategia cambió a CVVHDF en 2006 y se explica con más detalles más adelante en este capítulo.

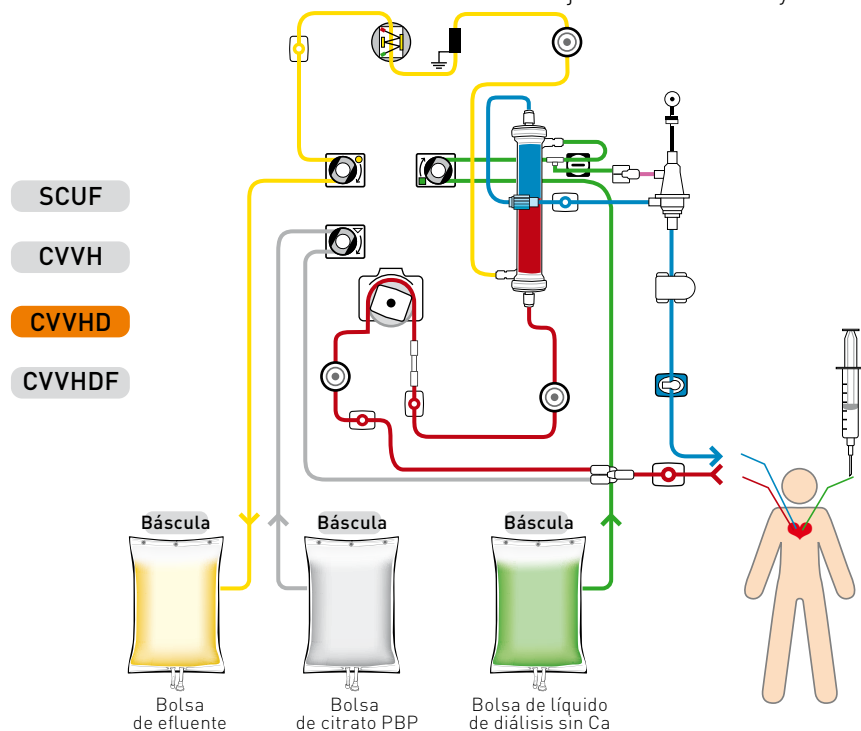
Swartz y colaboradores implementaron la anticoagulación con citrato en CVVHD, que se documenta en 2004.<sup>[33]</sup> Utilizaron ACD-A como anticoagulante y una solución de diálisis sin calcio con velocidades de flujo mínimas de 2.000 ml/h.

Mitchell también describió en 2003 un protocolo para CVVHD[8], en el que se utilizaba ACD-A como anticoagulante y una solución con tampón bicarbonato variable con contenido de calcio como líquido de diálisis.

### 7.3.2 Descripción

La aplicación de citrato en modalidad CVVHD con el sistema Prismaflex se realiza mediante el uso de PBP. Al igual que en otras modalidades, la velocidad de infusión del citrato tiene que ajustarse al flujo sanguíneo según la concentración deseada de citrato en sangre. Por lo tanto, para una concentración de citrato en sangre objetivo y un flujo sanguíneo concretos, la velocidad de infusión de citrato PBP aumenta a medida que disminuye la concentración de la solución de citrato

En CVVHD, el líquido de diálisis no debe contener calcio, ya que éste contrarresta el efecto anticoagulante del citrato. También se recomienda el uso de soluciones con tampón bicarbonato como líquido de diálisis. Cuando se utilice Prismocitrate como anticoagulante, la solución de diálisis deberá contener bicarbonato y sodio a niveles fisiológicos. El uso de soluciones de citrato más concentradas normalmente requiere soluciones de diálisis con concentraciones más bajas de bicarbonato y sodio.



## 7.4 CVVHDF

En hemodiafiltración continua veno-venosa, se utiliza difusión, convección y ultrafiltración para extraer los productos de desecho y el agua plasmática. En este método, los líquidos de diálisis y de sustitución se utilizan simultáneamente en distintas combinaciones de velocidades. El objetivo es proporcionar una terapia convectiva para el aclaramiento de sustancias de peso molecular medio y grande, y una terapia difusiva para la eliminación de sustancias más pequeñas.

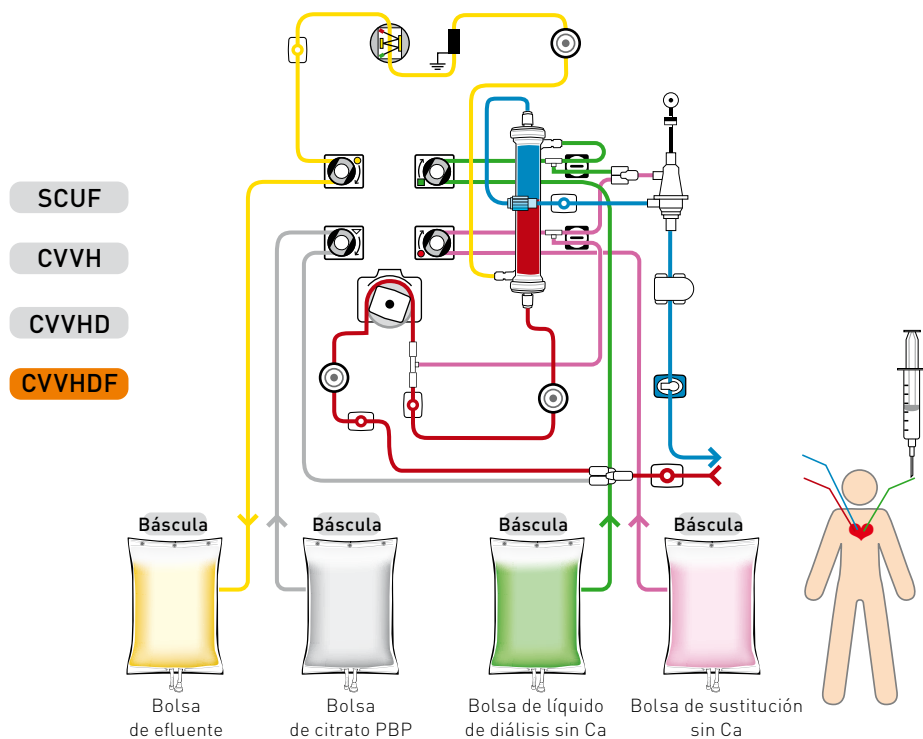
### 7.4.1 Práctica clínica

El uso de la anticoagulación con citrato para CVVHDF se documenta en varios estudios. En pacientes tratados con esta modalidad, Tolwan<sup>[24]</sup> y colaboradores compararon una solución de citrato trisódico al 0,67 por ciento (23 mmol/l) y otra al 0,5 por ciento (18 mmol/l). Ambas soluciones contenían una concentración de sodio fisiológica (140 mmol/l) y se administraron en dilución pre con el set para dilución pre con bomba previa Gambro Prisma<sup>®</sup>. Como líquido de diálisis, se utilizó una solución con tampón bicarbonato (25 mmol/l) y una concentración de sodio (140 mmol/l) equivalente a la de la solución de citrato.

Cointault también documentó en 2004 un protocolo de ALC para CVVHDF.<sup>[4]</sup> Se realizó la infusión de una solución ACD-A en la línea de entrada con una bomba externa. Tanto el líquido de sustitución como el de diálisis eran una solución fisiológica con tampón bicarbonato que contenía calcio y el líquido de sustitución se administraba en dilución pre. En algunos casos, se retiró el bicarbonato del líquido de diálisis para reducir el riesgo de alcalosis metabólica e hipernatremia.

### 7.4.2 Descripción

Al igual que en otras modalidades de CRRT con el sistema Prismaflex, durante CVVHDF, se puede utilizar la PBP para el suministro de una solución de citrato en la línea de entrada del circuito extracorpóreo. Se recomienda el uso de una solución sin calcio como líquido de diálisis. Dado que el calcio podría contrarrestar el efecto anticoagulante del citrato, la solución de sustitución no debe contener calcio cuando se suministra en dilución pre. En dilución post, se pueden suministrar soluciones con calcio, pero existe un riesgo potencial de coagulación en la línea de retorno. Por lo tanto, es preferible utilizar una solución sin calcio en dilución post. También se recomienda el uso de soluciones con tampón bicarbonato como soluciones de diálisis y de sustitución. Cuando se utilice Prismocitrate como anticoagulante, estas soluciones podrán niveles fisiológicos de bicarbonato y sodio. El uso de soluciones de citrato mucho más concentradas normalmente requiere soluciones de sustitución y de diálisis con concentraciones más bajas de bicarbonato y sodio.



## 7.5 Cuestionario rápido

1. ¿Qué estudio muestra un protocolo simplificado de anticoagulación con citrato en CVVH?
  - a. Tolwani (2006)
  - b. Palsson y Niles (1999)
  - c. Cointault (2004)
2. ¿Qué solución de citrato utilizó Tolwani durante su estudio de 2001 (CVVHD)?
  - a. Citrato trisódico al 2%
  - b. ACD-A
  - c. Prismocitrate®
3. ¿Es posible utilizar soluciones de sustitución con calcio en dilución post durante CVVHDF?
  - a. No, no es aconsejable
  - b. Sí, es aconsejable
  - c. Sí, pero existe un riesgo potencial de coagulación en la línea de retorno; sería preferible utilizar una solución sin calcio en dilución post.

# 8 ¿Cómo controla el sistema Prismaflex® la<sup>[32]</sup> anticoagulación con citrato?

La versión de software 4.00 y superiores del sistema Prismaflex permiten al usuario administrar la anticoagulación con citrato de una forma segura. En este capítulo se explica de qué forma el software del sistema Prismaflex ayuda al usuario durante la preparación y el tratamiento para las modalidades de TCRR únicamente.

## 8.1 Selección del método de citrato

Durante la fase de preparación, el usuario puede seleccionar “citrato” como método de anticoagulación. Hay que tener en cuenta lo siguiente:

- La opción “Citrato” debe estar activada en Modo Servicio.
- Cuando se selecciona “Citrato”, la bomba de jeringa del sistema Prismaflex se desactiva para todo el tratamiento. Debe utilizarse una bomba o jeringa de infusión externa para sustituir el calcio perdido.

## 8.2 Selección de la solución de citrato

La selección de un método de anticoagulación va seguida de una revisión de la terapia y el método de anticoagulación elegidos. La pantalla muestra también la solución de citrato preseleccionada que se va a utilizar en la báscula de citrato PBP con la siguiente información:

- Nombre de la solución como aparece en la etiqueta
- Concentración de citrato por litro de solución (mmol/l)
- Concentración de ácido cítrico, si lo hay, por litro de solución (mmol/l)
- Volumen de la bolsa de solución de citrato

Hay que comprobar la etiqueta de la bolsa de solución que va a utilizarse para confirmar que corresponde a la información que aparece en pantalla para la solución seleccionada.

Se pueden seleccionar o modificar otras soluciones de citrato en Modo Servicio. Consulte al médico para seleccionar o modificar otra solución de citrato.

Sólo el personal autorizado que tiene acceso al Modo Servicio puede seleccionar otras soluciones de citrato.

### 8.3 Configuración de software actualizada en el monitor Prismaflex

El software del sistema Prismaflex relaciona la velocidad del flujo sanguíneo, la velocidad del flujo de citrato PBP y la dosis de citrato cuando se elige "Citrato" como método de anticoagulación. El usuario puede establecer la velocidad del flujo sanguíneo y la dosis de citrato; la velocidad de PBP depende de los otros dos ajustes.

#### 8.3.1 Velocidad del flujo sanguíneo

La velocidad del flujo sanguíneo afecta a la velocidad de flujo de citrato PBP. Un cambio en la velocidad del flujo sanguíneo provocará automáticamente:

- Un cambio en la velocidad del flujo de citrato PBP
- Un cambio de la dosis de tratamiento convectivo (UFR) y efluente (ml/kg/h)

Esta sincronización de la velocidad del flujo sanguíneo con la del flujo de citrato PBP es necesaria para mantener la dosis de citrato seleccionada (mmol/l de sangre) al nivel deseado.

La tabla siguiente lo ilustra:

Cambio de factores en la anticoagulación con citrato				
CAMBIO ▼	RESULTADO			
	▼ Flujo sanguíneo	▼ Dosis de citrato	▼ Citrato PBP	▼ Carga de citrato
Aumento del flujo sanguíneo		sin modificaciones	aumento	aumento
Disminución del flujo sanguíneo		sin modificaciones	disminución	disminución
Aumento de la dosis de citrato	sin modificaciones		aumento	aumento
Disminución de la dosis de citrato	sin modificaciones		disminución	disminución

#### 8.3.2 Velocidad del citrato PBP

Citrato PBP = solución de citrato utilizada en la báscula de PBP

La velocidad de flujo del citrato PBP no puede seleccionarse directamente. Esta velocidad es resultado de la velocidad de flujo sanguíneo seleccionada y la dosis de citrato objetivo (mmol/l de sangre).

La velocidad de flujo sanguíneo afecta a la velocidad de flujo de citrato PBP. Un cambio en la velocidad del flujo de sangre provocará automáticamente:

- Un cambio en la velocidad de flujo de citrato PBP
- Un cambio de la dosis de tratamiento convectivo (UFR) y efluente (ml/kg/h)
- Un cambio de la carga estimada de citrato para el paciente

Esta sincronización de la velocidad del flujo sanguíneo con la del flujo de citrato PBP se controla mediante la dosis de citrato seleccionada (mmol/l de sangre).

La dosis de citrato (mmol/l de sangre) afecta al flujo de citrato PBP. Un cambio en la dosis de citrato da lugar automáticamente a un cambio en la velocidad de flujo de citrato PBP (ver tabla anterior).

### 8.3.3 Dosis de citrato

Es la concentración de citrato por litro de sangre tratada (mmol/l de sangre)

La dosis de citrato se define como la cantidad de citrato infundida por litro de sangre del paciente tratada y se expresa en mmol/l de sangre (dosis de citrato objetivo: 2 a 5 mmol/l de sangre). Para obtener la dosis de citrato seleccionada, la unidad de control del sistema Prismaflex ajusta la velocidad de flujo de citrato PBP en proporción correcta con la velocidad de flujo sanguíneo. Para conseguir la anticoagulación de la sangre del set, la dosis de citrato debe ser la adecuada. Se requiere la monitorización del calcio ionizado post filtro (toma de muestra azul) para evaluar el estado de anticoagulación de la sangre del set y modificar en consecuencia la dosis de citrato.

La dosis de citrato afecta a la velocidad de flujo de citrato PBP. Un cambio en la dosis de citrato da lugar automáticamente a:

- Un cambio en la velocidad de flujo de citrato PBP
- Un cambio de la dosis de tratamiento (ml/kg/hr).
- Un cambio de la carga estimada de citrato para el paciente

Esta sincronización de la dosis de citrato y la velocidad de flujo de citrato PBP permite la adaptación de la velocidad de infusión de citrato (mayor o menor) a la nueva dosis de citrato seleccionada (mmol/l de sangre; ver tabla anterior).

## 8.4 Compensación/reinfusión de calcio

Las pérdidas de calcio en el efluente deben compensarse para evitar hipocalcemia en la sangre del paciente. Como ya se ha mencionado en la sección 7.1, la bomba de jeringa del sistema Prismaflex se desactiva durante todo el tratamiento cuando se elige "citrato" como método de anticoagulación. Debe utilizarse una bomba o jeringa de infusión externa para volver a infundir el calcio perdido. El calcio debe infundirse de nuevo a través de un catéter venoso separado, si es posible un catéter central (en vez de uno periférico). La reinfusión de calcio antes de la cámara venosa podría dar lugar a coagulación de la línea de retorno venosa.



El uso de válvulas de parada, conectadas a la línea de retorno, no es aconsejable porque, en caso de inversión de las líneas hemáticas sin que se cambie el lugar de infusión del calcio, éste se administrara en la línea de entrada y es muy probable que se produzca la coagulación del set desechable.

## **8.5 Velocidades de flujo actualizadas mediante software durante el tratamiento (relacionado con la anticoagulación con citrato)**

Si hay que cambiar la velocidad del flujo sanguíneo o la dosis de citrato durante el tratamiento, hay que tener en cuenta que también cambia la velocidad del citrato PBP. Este cambio tiene consecuencias no sólo para "Dosis de efluente" y "Dosis de UFR", sino también para "Carga de citrato" y "Cambio estimado de tasa de pérdida de calcio en efluente". El software del sistema Prismaflex calcula estos cambios y los muestra en la pantalla "Ver cambios de prescripción".

## **8.6 Alarmas**

El sistema Prismaflex proporciona dos alarmas adicionales cuando se selecciona el método de anticoagulación con citrato:

AVISO: Controles de anticoagulación. La alarma recuerda al usuario la necesidad de monitorización adicional de los parámetros del paciente.. Esta alarma puede seleccionarse en "Herramientas del sistema".

AVISO: Bombas de líquidos detenidas. Esta alarma sólo se activará cuando las bombas de líquidos se hayan detenido debido a una alarma durante más de 10 minutos de tratamiento. En esta situación, el tratamiento y la anticoagulación se interrumpen mientras que el suministro de calcio de la bomba o jeringa de infusión externa continúa. La alarma también avisa al usuario de la necesidad de monitorización adicional de los parámetros del paciente.

## **8.7 Cálculos para el sistema Prismaflex®**

El software del sistema Prismaflex calcula dos indicadores de la anticoagulación con citrato en curso de acuerdo con el set desechable en uso, las velocidades de los flujos y los ajustes de anticoagulación con citrato. Estos indicadores son:

- Carga estimada de citrato para el paciente (en mmol/h)
- Cambio estimado de tasa de pérdida de calcio en efluente (en %)

### **8.7.1 Carga estimada de citrato para el paciente (en mmol/h)**

Representa la cantidad de citrato que se suministra eficazmente al paciente. Esta información es importante para la valoración clínica del equilibrio acidobásico del paciente, en concreto con respecto al posible desarrollo de alcalosis metabólica.

El cálculo de la carga de citrato se basa en los dos factores siguientes:

- La tasa de infusión de citrato, en función de la velocidad del flujo sanguíneo y la dosis de citrato
- Estimación de aclaramiento de citrato como una función de tasas de extracción de líquido del paciente, sangre, citrato PBP, solución de sustitución y líquido de diálisis, así como del set desechable en uso.

### **8.7.2 Cambio estimado de tasa de pérdida de calcio en efluente (en %)**

Representa la variación relativa de pérdidas de calcio en el efluente como consecuencia de los cambios en los ajustes de prescripción. Este cálculo se basa en la estimación de aclaramiento de calcio como una función de las tasas de extracción de líquido del paciente, sangre, citrato PBP, solución de sustitución y líquido de diálisis, así como del set desechable en uso. El cambio relativo en el aclaramiento de calcio ofrece una estimación del cambio relativo en la tasa de pérdida de calcio en el efluente. El cambio en la pérdida de calcio se expresa como porcentaje negativo (menos pérdida) o como porcentaje positivo (más pérdida). Este porcentaje admite que el operador realice ajustes en la infusión de calcio del paciente, aunque no elimina la necesidad de seguir monitorizando los parámetros del paciente ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , pH)

## **8.8 Cuestionario rápido**

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la selección de "Citrato" como método de anticoagulación es falsa?
  - a. La opción "Citrato" debe estar activada en Modo Servicio
  - b. La selección de "Citrato" desactiva la bomba de jeringa durante todo el tratamiento
  - c. La selección de "Citrato" puede cambiarse a Estándar (con heparina) durante el tratamiento
2. Se pueden seleccionar otras soluciones de citrato en:
  - a. Modo de personalización
  - b. Modo Servicio
  - c. Modo de configuración
3. ¿Qué parámetro es importante para valorar el estado de anticoagulación en el circuito extracorpóreo y para elegir una dosis adecuada de citrato?
  - a. Calcio ionizado
  - b. Calcio Total
  - c. Calcio ionizado post filtro

4. Durante un tratamiento de TCRR con anticoagulación con citrato, un cambio en el flujo de sangre dará lugar automáticamente a un cambio de:
  - a. Velocidad de flujo de citrato PBP, dosis de citrato y dosis de tratamiento
  - b. Velocidad de flujo de citrato PBP, dosis de tratamiento y carga de citrato para el paciente
  - c. Velocidad de flujo de líquido de diálisis, dosis de tratamiento y carga de citrato para el paciente
5. Durante un tratamiento de TCRR con anticoagulación con citrato, un cambio en la dosis de citrato dará lugar automáticamente a un cambio de:
  - a. Velocidad del flujo sanguíneo
  - b. Velocidad del flujo sanguíneo, dosis de tratamiento y carga de citrato para el paciente
  - c. Velocidad de flujo de citrato PBP, dosis de tratamiento y carga de citrato para el paciente
6. ¿Qué pantalla ofrece una visión general de las velocidades de flujo actualizadas mediante software y los indicadores de prescripción si hay que cambiar una velocidad durante el tratamiento?
  - a. Ver cambios de prescripción
  - b. Analizar prescripción
  - c. Introducción de velocidades de flujo
7. ¿Dónde se puede modificar la aparición de la alarmas AVISO: controles de anticoagulación?
  - a. Modo Servicio
  - b. Modo de personalización
  - c. Herramientas del sistema
8. La alarma “AVISO: bombas de líquidos detenidas” recuerda la necesidad de monitorización adicional de parámetros del paciente. ¿Qué parámetro tiene prioridad en este caso?
  - a. Calcio ionizado
  - b. Calcio Total
  - c. Calcio ionizado post filtro

# 9 ¿Qué monitorización se necesita durante la anticoagulación con citrato?

Un tratamiento de TCRR con anticoagulación con citrato precisa de una monitorización adicional de las analíticas sanguíneas del paciente. También es necesaria la evaluación de la eficacia de la anticoagulación.

## 9.1 Monitorización del paciente

A menudo se considera que la anticoagulación con citrato es un proceso costoso y que lleva mucho tiempo debido a la monitorización adicional de las analíticas sanguíneas del paciente en comparación con un método estándar de anticoagulación como la heparina. La medición de la concentración de calcio ionizado en suero es uno de los principales parámetros para el ajuste de la velocidad de reinfusión del calcio. Las posibles ventajas de mayor duración del hemofiltro y menor riesgo de hemorragias compensan los costes y tareas adicionales.

### 9.1.1 Calcio ionizado

Es obligatorio realizar una monitorización adecuada de las concentraciones de calcio ionizado en suero ya que el nivel de calcio en la sangre del paciente disminuye debido a la pérdida de calcio en el efluente. Además, cuando se ve afectado el metabolismo del complejo calcio-citrato como, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia hepática aguda, la concentración del calcio ionizado puede ser baja.

La concentración de calcio ionizado en suero debe medirse como mínimo cada seis horas o más a menudo si así se indica.<sup>[24]</sup> Tolwani describe en el artículo de 2006<sup>[24]</sup> una medición del calcio ionizado una hora después del inicio de la TCRR y posteriormente cada seis horas. La monitorización del calcio ionizado puede realizarse rápidamente con un dispositivo ABG (análisis de gases en sangre arterial), que se instala en la UCI. También se pueden utilizar muestras venosas para monitorizar el calcio ionizado.

### 9.1.2 Calcio Total

Los niveles totales de calcio deben medirse a diario<sup>[11]</sup> en pacientes en TCRR con anticoagulación con citrato para detectar acumulación de citrato cuando el metabolismo del complejo calcio-citrato está alterado. Las concentraciones de calcio sérico ionizado pueden ser normales aunque la reinfusión de calcio

se incremente constantemente; por lo tanto, el aumento constante de la velocidad de reinfusión de calcio que dé lugar a una concentración total de calcio superior a 3 mmol/l debe considerarse un factor de riesgo para la acumulación de complejo calcio-citrato. En esta situación, es el aumento del componente fijado (unido) el que causa el incremento de la concentración total de calcio. La medición del nivel total de calcio debe realizarse en el laboratorio.

La incapacidad de un paciente para metabolizar el complejo citrato-calcio y la acumulación de citrato resultante tiene tres consecuencias clínicas importantes: 1) reducción de la concentración de calcio ionizado en sangre porque el calcio libre no se libera a partir del complejo citrato-calcio; 2) aumento de la concentración calcio total en la sangre porque la acumulación de complejo citrato-calcio contribuye a la concentración calcio total. Esto produce una "diferencia de calcio" anormalmente alta definida como la diferencia entre la concentración de calcio total (medición estándar de laboratorio) y la concentración de calcio ionizado en la sangre. La baja concentración de calcio ionizado puede requerir la prescripción de un flujo más alto de reinfusión de calcio, que sólo empeora la hipercalcemia (basada en el calcio sérico total); 3) acidosis metabólica debido a la deficiencia de bicarbonato neto generada por una descomposición insuficiente del citrato. Como el citrato es un "anión sin medir", el resultado es una acidosis metabólica por diferencia de aniones.

### 9.1.3 Proporción $Ca_{tot}/Ca_{ion}$

Es otra forma de evaluar la posibilidad de acumulación de citrato. El nivel de calcio total se puede comparar con el nivel de calcio ionizado y expresarse como una proporción. Normalmente, la proporción  $Ca_{tot}/Ca_{ion}$  en la circulación sistémica es 2. Una proporción de 2,5 o superior indica acumulación de complejo calcio-citrato, con el riesgo de toxicidad por citrato.<sup>[33]</sup> La proporción  $Ca_{tot}/Ca_{ion}$  es un cálculo que se basa en las concentraciones de calcio total y de calcio ionizado en la sangre del paciente.

### 9.1.4 pH

Aunque el pH es el primer parámetro para detectar acidosis o alcalosis en la sangre del paciente, no basta para valorar la naturaleza de la alteración. La desviación del valor normal puede deberse a alteraciones respiratorias o trastornos metabólicos.

- Si la causa es de naturaleza respiratoria, se observa un cambio en  $pCO_2$
- Si la causa es de tipo metabólico, se observa un cambio en la concentración de bicarbonato en suero

El uso de citrato puede provocar cambios en el pH en ambos sentidos. El valor normal para el pH está entre 7,35 y 7,45. El pH se incluye en los análisis ABG

y debe medirse como mínimo una vez al día durante la TCRR con anticoagulación con citrato.<sup>[24]</sup> La monitorización de este valor debería realizarse con la misma frecuencia que la del calcio (cada 6 horas).<sup>[19]</sup>

### 9.1.5 Bicarbonato y exceso de base

El bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) actúa de tampón en la sangre del paciente. La concentración normal estándar de bicarbonato está entre 22 y 26 mmol/l. La acidosis metabólica se asocia con una baja concentración de bicarbonato estándar, mientras que la alcalosis metabólica está relacionada con una concentración alta de bicarbonato estándar.

El bicarbonato estándar está relacionado con un exceso de base (EB). El EB es negativo en la acidosis metabólica y positivo en la alcalosis metabólica. El bicarbonato estándar y el EB se incluyen en los análisis ABG y deben medirse como mínimo una vez al día durante la TCRR con anticoagulación con citrato.<sup>[24]</sup> La monitorización debería tener la misma frecuencia que la del calcio y el pH (cada seis horas).<sup>[19]</sup>

### 9.1.6 Magnesio

Como el citrato, no específicamente, forma quelatos de cationes divalentes (es decir, iones positivos con una carga positiva doble), también fija el magnesio. Por lo tanto, se necesita una atenta monitorización de la concentración de magnesio en el suero del paciente para evitar la hipomagnesemia. Como el magnesio no suele formar parte de la medición ABG, la muestra debe enviarse al laboratorio. Los niveles de magnesio deben monitorizarse como mínimo una vez al día durante la TCRR con anticoagulación con citrato.<sup>[19]</sup>

La hipomagnesemia puede producirse debido a la mayor pérdida de magnesio, unido al citrato, en el efluente. Esta complicación se observa en pocos casos ya que el magnesio en plasma se corrige mediante un desplazamiento del compartimento intracelular.<sup>[19]</sup> El magnesio se puede controlar utilizando un líquido de diálisis que contenga magnesio o con infusión directa.

### 9.1.7 Otros

Los electrolitos sodio, potasio y cloruro deben monitorizarse cada seis horas.<sup>[19]</sup>

Hay que realizar al menos una medición diaria y completa del recuento celular sanguíneo, fosfato, nitrógeno ureico en sangre y creatinina en sangre.<sup>[25]</sup> Hay que hacer una valoración de la función hepática porque el uso de citrato requiere una acción metabólica de este importante órgano.

## 9.2 Anticoagulación eficaz

Al igual que con otros métodos de anticoagulación, hay que valorar la eficacia del uso de citrato como anticoagulante. Aunque se puede utilizar el TCA (tiempo de coagulación activado)<sup>[25]</sup>, la medición más eficaz y clínicamente validada es la estimación del calcio ionizado post filtro. Se necesita una anticoagulación adecuada para prolongar la vida útil del filtro, lo que establece la eficacia de la terapia.

### 9.2.1 Calcio ionizado post filtro

La monitorización de la concentración de calcio ionizado post filtro es un método eficaz de evaluar la anticoagulación del circuito extracorpóreo. Tolwani<sup>[24]</sup> midió estos niveles una hora después del inicio de la TCRR y cada seis horas a partir de entonces. Las concentraciones de calcio ionizado entre 0,25 y 0,35 mmol/l concuerdan con una anticoagulación local adecuada. La medición es muy sencilla: se toma una muestra de sangre del puerto de muestra azul del set Prismaflex y se analiza mediante un dispositivo ABG o en el laboratorio.

Un nivel de calcio ionizado por debajo de los 0,25 mmol/l requiere una reducción de la dosis de citrato, mientras que si el nivel es superior a 0,35 mmol/l hay que aumentarla.

### 9.2.2 Duración del hemofiltro

La coagulación frecuente del hemofiltro reduce el tiempo de tratamiento eficaz de TCRR y puede dar lugar a pérdida de sangre. Esto tiene consecuencias para la eficacia del aclaramiento y la dosis, y puede aumentar la necesidad de transfusiones sanguíneas. El uso de la anticoagulación con citrato está asociado a una mayor duración del hemofiltro, aunque no es posible hacer una declaración definitiva sobre la vida útil de éste. Hay muchos factores relacionados con el paciente como, por ejemplo, activación de coagulación, recuento plaquetario y hematocrito que también influyen en la duración del filtro. También hay que tener en cuenta los factores relacionados con el catéter como, por ejemplo, la longitud, el diámetro y la posición. El propio hemofiltro es otra variable que puede influir en su duración. Por último, también hay que considerar los factores relacionados con el tratamiento como la modalidad, el flujo sanguíneo, la fracción de filtración y el tiempo de respuesta para la resolución de problemas del operador.

Todos estos factores deben tenerse en cuenta en cualquier estudio clínico para identificar claramente si la anticoagulación con citrato prolonga o no la vida útil del hemofiltro. Si no se incluyen estos criterios en el diseño del estudio, será muy difícil evaluar sus resultados.<sup>[35, 36]</sup>

## 9.3 Cuestionario rápido

1. ¿Es relevante la medición del total de calcio si el calcio ionizado se mide periódicamente?
  - a. Sí, las concentraciones de calcio ionizado en suero pueden ser normales en situaciones en las que la reinfusión de calcio se aumenta de forma constante. Un aumento de la concentración de calcio total podría detectar acumulación de citrato
  - b. No, sólo es relevante el calcio ionizado. Una reducción del calcio ionizado serviría para detectar acumulación de citrato
  - c. No, sólo es relevante el calcio ionizado. Un aumento del calcio ionizado serviría para detectar acumulación de citrato
2. Un nivel bajo de bicarbonato estándar se asocia con:
  - a. Alcalosis metabólica
  - b. Alcalosis respiratoria
  - c. Acidosis metabólica
3. ¿Qué nivel de calcio ionizado post filtro hay que seleccionar para conseguir una buena anticoagulación local?
  - a. 0 mmol/l
  - b. 0,30 mmol/l
  - c. 0,60 mmol/l
4. Los parámetros importantes como el calcio ionizado, el bicarbonato estándar y el pH, pero también el sodio y el potasio (según la documentación de referencia) debería monitorizarse como mínimo:
  - a. Cada hora
  - b. Cada tres horas
  - c. Cada seis horas



# 10 ¿Cuáles son las posibles complicaciones y cómo pueden evitarse o tratarse?

## 10.1 Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica es una de las principales complicaciones en pacientes que reciben TCRR con anticoagulación con citrato.<sup>[11]</sup> El citrato influye en el estado acidobásico del paciente ya que un milimol de citrato se convierte en 3 milimoles de bicarbonato, principalmente en el hígado. Se ha indicado que la alcalosis metabólica es una complicación común de la ALC cuando se utilizan soluciones de citrato muy concentradas. A menudo, también se produce hipernatremia debido a la elevada concentración asociada de sodio en las soluciones de citrato muy concentradas. Estas complicaciones pueden evitarse utilizando soluciones de citrato diluidas con concentraciones fisiológicas de sodio.

## 10.2 Acidosis metabólica

La acidosis metabólica en el contexto de la anticoagulación con citrato puede ser un indicio de acumulación de citrato. Meier-Kriesche describe en su artículo de 2001<sup>[34]</sup> la correlación entre una proporción elevada de calcio y un pH bajo (acidosis) con una mayor diferencia de aniones. Como la acidosis metabólica se observa a menudo en pacientes muy graves y la naturaleza de la alteración puede ser difícil de detectar, puede ser complejo definir un caso claro de acumulación de citrato. Para diagnosticar la acumulación de citrato, hay que medir los niveles de calcio total y calcio ionizado en el suero del paciente. Si la proporción Catot/Caion es superior a 2,5, existe una evidencia bastante clara de acumulación de citrato. En este caso, hay que interrumpir la anticoagulación con citrato. La causa más común de acumulación de citrato es un mal metabolismo del citrato en bicarbonato debido a insuficiencia hepática aguda.

## 10.3 Hipocalcemia

Se puede producir hipocalcemia si el calcio no se compensa correctamente tras perder una determinada cantidad en el efluente. También se puede producir hipocalcemia ionizada sistémica si se acumulan complejos calcio-citrato. La hipocalcemia puede provocar tetania, confusión y arritmia en situaciones graves. Se necesita una monitorización frecuente del calcio ionizado para evaluar el nivel

de calcio en el suero del paciente y realizar los ajustes adecuados en la velocidad de infusión del calcio. Es aconsejable evaluar la concentración de calcio total una vez al día para detectar una posible acumulación de complejo calcio-citrato.

## 10.4 Hipercalcemia

La hipercalcemia se puede producir si la compensación de calcio es demasiado agresiva o si la reinfusión de calcio continúa después de que se hayan interrumpido el tratamiento TCCR y la anticoagulación con citrato. En este caso, se debe interrumpir la infusión de calcio. La hipercalcemia puede causar alucinaciones, coma o arritmia. Se necesita una monitorización frecuente del calcio ionizado para evaluar el nivel de calcio en el suero del paciente y realizar los ajustes adecuados en la velocidad de reinfusión del calcio.

## 10.5 Hipernatremia

Se puede producir hipernatremia si el flujo de citrato es alto en relación con el flujo sanguíneo. Es muy probable que el uso de soluciones de citrato muy concentradas provoque esta complicación. La hipernatremia suele ir acompañada de alcalosis metabólica (ver anteriormente). La hipernatremia puede causar deshidratación neuronal, confusión y coma. El uso de soluciones de citrato diluidas, combinado con soluciones de sustitución o de diálisis con concentraciones fisiológicas, puede evitar esta complicación.

## 10.6 Hiponatremia

El uso de soluciones de sustitución o de diálisis con concentraciones de sodio bajas no fisiológicas puede producir hiponatremia. Estas soluciones suelen emplearse para contrarrestar los efectos metabólicos de las soluciones de citrato muy concentradas.

La hiponatremia puede causar tumefacción cerebral, estupor y coma. El uso de soluciones de citrato diluidas con concentraciones de sodio fisiológicas, combinado con soluciones de sustitución o de diálisis adecuadas, puede evitar esta complicación.

## 10.7 Hipomagnesemia

La hipomagnesemia puede producirse debido a la mayor pérdida de magnesio, unido al citrato, en el efluente. Esta complicación se observa en pocos casos ya que el magnesio en plasma se corrige mediante un desplazamiento del compartimento intracelular.<sup>[19]</sup> El magnesio se puede controlar utilizando soluciones de sustitución o de diálisis que contengan magnesio o con infusión directa.

## 10.8 Acumulación o toxicidad por citrato

El citrato se acumula en la sangre si el hígado y los músculos no metabolizan el ácido cítrico. Esto puede suceder en casos de cirrosis descompensada o shock grave. El ácido se acumula, lo que da lugar a un aumento de la diferencia de aniones, para reflejar el aumento de citrato ionizado. Se puede observar una acidosis metabólica. De esta manera, se desarrolla toxicidad por citrato con los siguientes síntomas:

- Tetania
- Arritmia
- Hipotension
- Hipocalemia
- Alteraciones del equilibrio acidobásico

En estas situaciones hay que interrumpir la anticoagulación con citrato.

## 10.9 Cuestionario rápido

1. ¿Cuándo podemos deducir que existe una acumulación de citrato?
  - a. Cuando la proporción  $Ca_{tot}/Ca_{ion}$  es superior a 2,5
  - b. Cuando la proporción  $Ca_{tot}/Ca_{ion}$  es inferior a 2,5
  - c. Cuando el pH es inferior a 7,35
2. La tetania, la confusión y la arritmia son síntomas de:
  - a. Hipercalcemia
  - b. Hipocalcemia
  - c. Hipernatremia
3. La hiponatremia puede causar:
  - a. Tumefacción cerebral
  - b. Deshidratación neuronal
  - c. Arritmia
4. ¿Qué se puede sospechar si se observan estos síntomas?
  - a. Tetania
  - b. Arritmia
  - c. Hipotension
  - d. Hipocalemia
  - e. Alteraciones del equilibrio acidobásico
  - f. Cirrosis hepática
  - g. Toxicidad por citrato
  - h. Shock séptico

# 11 Dosis de tratamiento y anticoagulación con citrato

Desde 2000, hay una mayor conciencia de la importancia del suministro de una dosis de tratamiento adecuada a los pacientes que reciben TCRR. Ronco proporcionó al campo de la medicina las indicaciones para la dosificación en su estudio, que marcó época, y en el que estableció que 35 ml/kg/h (basándose en la velocidad de flujo de efluente) era la dosis adecuada para pacientes en tratamiento con TCRR.<sup>[22]</sup> ¿Cómo se puede administrar esta dosis cuando se utiliza anticoagulación con citrato?

El artículo de Tolwani de 2006<sup>[24]</sup> ofrece indicaciones de cómo puede un protocolo de TCRR incluir anticoagulación con citrato sin limitaciones relacionadas con el alto aclaramiento de solutos. Las principales ventajas de este protocolo son las siguientes:

- Proporciona un elevado aclaramiento de solutos y las velocidades de las soluciones pueden ajustarse para mantener un efluente de 35 ml/kg/h.
- Utiliza soluciones estandarizadas que no requieren modificaciones adicionales
- El riesgo de desastre metabólico se reduce al mínimo con el uso de soluciones de citrato diluidas y soluciones de sustitución o diálisis con electrolitos a niveles fisiológicos

## 11.1 Cuestionario rápido

1. ¿Qué aspecto del protocolo de Tolwani de 2006 se ajusta al estudio de Ronco de 2000?
  - a. Utiliza soluciones estandarizadas que no requieren modificaciones adicionales
  - b. El riesgo de desastre metabólico se reduce al mínimo con el uso de soluciones de citrato diluidas y soluciones de sustitución o diálisis con electrolitos a niveles fisiológicos
  - c. Proporciona un elevado aclaramiento de solutos y las velocidades de las soluciones pueden ajustarse para mantener un efluente de 35 ml/kg/h.

# 12 Cómo implementar la anticoagulación con citrato en la UCI

“La anticoagulación con citrato es aconsejable en pacientes críticos con hemorragia activa, un mayor riesgo de hemorragia o con trombocitopenia inducida por heparina (TIH), siempre y cuando la formación del personal sea adecuada y el método se realice siguiendo un estricto protocolo”.<sup>[19]</sup>

La anticoagulación con citrato durante la TCRR es un procedimiento complejo que hay que considerar y planificar con tiempo, y que requiere una formación adecuada. La complejidad de los principios y mecanismos, así como la lista de complicaciones eventuales exigen un planteamiento cuidadoso para la implementación de este método anticoagulante.

## 12.1 Conocimientos y experiencia en TCRR

En términos generales, se puede implementar la anticoagulación con citrato sin contar con conocimientos sobre la TCRR si el uso de este método de anticoagulación se elige como planteamiento de anticoagulación estándar. En estos casos, el uso de citrato debe estar totalmente integrado en un programa de formación ampliado cuando se introduce la TCRR en un centro.

Bajo circunstancias normales se recomienda la elección de otro planteamiento. La experiencia y los conocimientos sobre la TCRR, especialmente con la nueva generación de dispositivos, deben consolidarse durante al menos un año antes de introducir la anticoagulación con citrato como alternativa de anticoagulación. Este planteamiento permite una comprensión adecuada de la máquina y los conocimientos necesarios para resolver las distintas alarmas antes de la introducción de la anticoagulación con citrato. Es obligatorio contar con conocimientos avanzados sobre las terapias de TCRR, así como experiencia en el manejo del equipo y la anticoagulación con citrato a la hora de implementar este método anticoagulante.

## 12.2 Temas de organización

El uso de la anticoagulación con citrato requiere una infraestructura adecuada en la UCI y en el centro. Hay que almacenar diferentes soluciones sin el riesgo de intercambiarlas. Debido a la frecuente necesidad de valorar las analíticas durante la TCRR con ALC, el laboratorio debe tener capacidad para analizar las muestras de sangre 7 días a la semana, 24 horas al día.

## 12.3 Protocolo/Prescripciones facultativas/Procedimiento/ Documentación

Antes de iniciar el primer tratamiento con anticoagulación con citrato, hay que redactar un protocolo y ponerlo a disposición de todo el personal de la UCI que participe en el cuidado del paciente. El protocolo debe ser redactado por el intensivista o nefrólogo responsable de los pacientes que reciban la TCRR. Debe existir un protocolo que sirva de guía al personal médico para comprender los principios del método de anticoagulación, cómo preparar la máquina con los productos adecuados, con qué frecuencia se debe monitorizar al paciente y qué parámetros hay que monitorizar, qué se puede esperar, etc.

Estos son los elementos que deben considerarse como principales directrices:

- Modalidad de tratamiento
- Dosis de tratamiento
- Método de anticoagulación
- Hemofiltro que se va a utilizar
- Monitorización y monograma

Las hojas de flujo se pueden adaptar para seguir el proceso del tratamiento.

Se recomienda utilizar hojas de documentación especiales para la anticoagulación con citrato ya que se necesita una gran cantidad de datos para evaluar la situación del paciente en tratamiento con este método. Una hoja de documentación ayuda al personal médico a estructurar la carga de trabajo que forma parte del seguimiento de la anticoagulación con citrato.

## 12.4 Educación y formación

La formación es una parte esencial de la fase de preparación, que es obligatoria antes de iniciar un tratamiento con anticoagulación con citrato. Los médicos y el personal de la UCI deben recibir formación sobre todos los aspectos de la anticoagulación con citrato mencionados en este módulo, incluido el manejo del equipo. Se debe incluir también un programa periódico de recertificación como parte de la práctica general de la UCI.



## 12.5 Cuestionario rápido

1. El protocolo de anticoagulación con citrato debe ser redactado por:
  - a. Médicos que trabajen en Gambro
  - b. Enfermeras de la UCI
  - c. Intensivistas o nefrólogos
2. ¿Cómo debería implementarse un programa de formación adecuado sobre la anticoagulación con citrato?
  - a. Formación obligatoria antes de iniciar los tratamientos
  - b. Formación obligatoria antes de iniciar los tratamientos, seguida de un programa periódico de recertificación
  - c. Formación obligatoria tras adquirir experiencia con los tratamientos, seguida de un programa periódico de recertificación

## 13 Resumen

La anticoagulación local con citrato para la TCRR representa un método alternativo de anticoagulación en pacientes críticos con hemorragia activa o riesgo alto de hemorragia y en pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina.

Se dispone de distintas soluciones de citrato que se describen en la documentación de referencia. No obstante, hay que considerar que la mayoría de los métodos descritos se establecen con la generación anterior de dispositivos para la TCRR y soluciones de citrato personalizadas.

La anticoagulación con citrato se puede aplicar ya en todas las modalidades de TCRR cuando se utiliza el sistema Prismaflex®. La anticoagulación con citrato se puede realizar con soluciones de citrato diluidas de Gambro y soluciones fisiológicas de sustitución o de diálisis sin calcio y con tampón de bicarbonato.

Es obligatorio realizar una estrecha monitorización metabólica que se obtiene si los tratamientos siguen un protocolo estándar en pacientes que no pueden metabolizar bien el citrato, especialmente en los que padecen insuficiencia hepática aguda.<sup>[19]</sup>

La formación del equipo médico en el uso de la anticoagulación con citrato en todas las modalidades de tratamiento puede optimizar las posibilidades de administrar un tratamiento de TCRR seguro y eficaz, y realizar su seguimiento.

# 14 Respuestas del cuestionario rápido

3.5 ¿Qué es el citrato?

1. b
2. a
3. b
4. c

4.8 ¿Cómo funciona el citrato?

1. b
2. a
3. b
4. c
5. b

5.4 ¿Cuándo debe emplearse el citrato como anticoagulante en la TCRR y cuándo no?

1. c
2. b
3. a

6.6 ¿Qué soluciones se necesitan durante la anticoagulación con citrato?

1. b
2. c
3. a
4. a
5. c

7.5 ¿Qué opciones de TCRR se pueden emplear con la anticoagulación con citrato?

1. b
2. a
3. c

- 8.8 ¿Cómo controla el sistema Prismaflex® la anticoagulación con citrato?
1. c
  2. a
  3. c
  4. b
  5. b
  6. a
  7. c
  8. a
- 9.3 ¿Qué monitorización se necesita durante la anticoagulación con citrato?
1. a
  2. c
  3. b
  4. c
- 10.9 ¿Cuáles son las posibles complicaciones y cómo pueden evitarse o tratarse?
1. a
  2. b
  3. a
  4. g
- 11.1 Dosis de tratamiento y anticoagulación con citrato.
1. c
- 12.5 Cómo implementar la anticoagulación con citrato en la UCI.
1. c
  2. b

# 15 Referencias

1. H.M. Oudemans-van Straaten, J.P.J. Wester, A.C.J.M. de Pont, M.R.C. Schets. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006; 32: 188-202
2. J. van de Wetering, R.G. Westendorp, J.G. van der Hoeven et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-150
3. D.M. Ward, R.L. Metha. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S237-S244
4. O. Cointault, N. Kamar, P. Bories et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 171-178
5. J.O. Ballard. Anticoagulant induced thrombosis. *JAMA* 1999; 282: 310-312
6. T.E. Warkentin, M.N. Levine, J. Hirsch et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335
7. S. Abramson, J.L. Niles. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1999; 8:701-707
8. A. Mitchell, A.E. Daul, M. Beiderlinden et al. A new system for citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis. *Clinical Nephrology* 2003; 2: 106-114
9. H.K. Tan, I. Baldwin, R. Bellomo. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1652-1657
10. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *NEJM* 2008;359:7-20.
11. A.J. Tolwani, R.C. Campbell, M.B. Schenk et al. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 370-374
12. [http://en.wikipedia.org/wiki/Trisodium\\_citrate](http://en.wikipedia.org/wiki/Trisodium_citrate)
13. <http://www.drugs.com/mtm/potassium-citrate.html>
14. <http://www.drugs.com/mtm/magnesium-citrate.html>
15. <http://www.drugs.com/pdr/sildenafil-citrate.html>
16. Y. Morita et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-42
17. R.L. Metha. Anticoagulation strategies for continuous renal replacement therapies: What works? *Am J Kidney Dis* 1996; 28(Suppl 3): S8-14
18. H. Favre, Y. Martin, C. Spoermmann. Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis* 1996; 9: 112-8
19. H.M. Oudemans-van Straaten Review and Guidelines for regional anticoagulation with citrate in continuous hemofiltration. Department of Intensive Care, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam. 2007
20. L. Kramer, E. Bauer, C. Joukhadar et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:2450-2455
21. F. Mariano, C. Tetta, C. Ronco, G. Triolo. Is there a real alternative anticoagulant to heparin in continuous treatments? *Expert Rev. Med. Devices* 2006; 3(1):5-8
22. C. Ronco, R. Bellomo, P. Homel et al. Effects on different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 26-30
23. R. Metha, B. McDonald, M. Aguilax, D. Ward. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990:
24. A.J. Tolwani, M.B. Prendergast et al. A Practical Citrate Anticoagulation Continuous Venovenous Hemodiafiltration Protocol for Metabolic Control and High Solute Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 79-87

25. R. Palsson, J.L. Niles. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney International* 1999; Vol 5:1991-1997
26. Instructions for use Prismocitrate, Gambro Dasco S.p.A. Sondalo Plant, Via Stelvio 94, IT-23035 Sondalo (SO), ITALY
27. Patient information leaflet Prismocal, Gambro Dasco S.p.A. Sondalo Plant, Via Stelvio 94, IT-23035 Sondalo (SO), ITALY
28. Brochure PrismaSate, Gambro Inc. 14143 Denver West Parkway, Lakewood, CO 80401
29. Brochure PrismaSol, Gambro Inc. 14143 Denver West Parkway, Lakewood, CO 80401
30. Product description Calcium Gluconate 10%, IN2710, Rev. 2/00, MG#14274. American Regent Laboratories. Inc.
31. Product description Calcium Chloride 10%, IN3910, Rev. 2/00, MG#14061. American Regent Laboratories. Inc.
32. Prismaflex<sup>®</sup> Operator's Manual SW 4.00, Gambro Lundia AB, 2008
33. R. Swartz et al. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clinical Nephrology*, Vol 61 – No2/2004 [134-143].
34. H.U. Meier-Kriesche, J. Gitomer et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Critical Care Medicine* 2001; Vol 29, No 4
35. Gabutti L, Marone C. et al. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Medicine* 2002; 28:1419-1425
36. G. Dehua, J. Daxi, et al. Trisodium citrate combined with low dosage of low molecular weight heparin anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Blood Purification* 2002; 20:305-323
37. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Este módulo de aprendizaje se ha desarrollado como ayuda para la formación sobre el sistema Prismaflex® cuando se utiliza anticoagulación con citrato.

Antes de utilizar el monitor Prismaflex® y durante su uso, consulte el Manual del Operador y las Instrucciones de uso del set desechable Prismaflex®.

Antes de utilizar las soluciones Gambro, lea y consulte el Resumen de características del producto o cualquier otra información para prescripción que le proporcione su representante local de Gambro.

Antes de usar cualquier otro fármaco mencionado en este módulo de aprendizaje, lea y consulte el Resumen de características del producto o cualquier otra información para prescripción que se incluya con los productos.

Es posible que las soluciones y los fármacos Gambro mencionados en este módulo de aprendizaje no estén registrados en su país. Consulte siempre las normativas locales y los resúmenes de características del producto o cualquier otra información para prescripción antes de la prescripción.