

L'anticoagulació en la teràpia continua de reemplaçament renal. Seguretat i eficàcia dels citrats versus heparina.

Revisió bibliogràfica

“I el col·lectiu haurà de trobar la manera de generar discurs, lluitar pel protagonisme que els mitjans li neguem, tenir referents reconeguts i reivindicar-se no només laboralment -que també- sinó dient ben alt que com a persones que tenen cura de les persones poden i han de ser la força del canvi.”

Carles Capdevila

Contingut

Abstract	4
1. Marc teòric	5
1.1 Teràpia Continua de Reemplaçament Renal	5
1.2 Indicacions de les Teràpies de Reemplaçament Renal	6
1.2.1 Sobrecàrrega de volum de líquids	6
1.2.2 Trastorns electrolítics	7
1.2.3 Acidosi metabòlica	7
1.2.4 Urèmia	7
1.3 Complicacions de les Tècniques de Reemplaçament Renal.....	7
1.4 Anticoagulació	8
1.4.1 Heparina	8
1.4.2 Citrats	10
1.5 Cures Infermeres en la Persona amb tècniques Continues de Reemplaçament Renal	11
2. Objectius	12
3. Material i mètodes.....	13
3.1 Criteris d'inclusió.....	13
3.2 Criteris d'exclusió	13
3.3 Algoritme de cerca	13
4. Resultats	19
5. Discussió.....	32
5.1 Modalitat i aspectes tècnic de la teràpia.	32
5.2 Mortalitat	33
5.3 Eficàcia.....	33
5.4 Risc de sagnat.....	34
5.5 Estabilitat metabòlica i acumulació de citrats	34
5.6 Trombocitopènia induïda per heparina.	35
5.7 hormona paratiroide	36
6.Limitacions	36
7.Conclusions	36
8.Bibliografia	38

Resum

Introducció: La teràpia continua de reemplaçament renal és utilitzada des fa temps per fer front a la malaltia renal aguda, patologia que pateix un elevat nombre de pacients ingressats en una UCI. El principal problema d'aquesta teràpia és la coagulació dels filtres i circuits, components indispensables per a dur a terme el tractament. Per evitar aquesta situació s'utilitzen dos anticoagulants principals: l'heparina i els citrats. Malgrat l'heparina és el més comú, fàcil d'utilitzar i de més antiguitat, recentment s'ha començat a recomanar els citrats com a anticoagulant de primera línia d'actuació superant així l'heparina. L'Anticoagulació Regional amb Citrats (ARC) és un tractament que encara genera debat i es considera complex a l'hora d'implementar-lo. La comunitat científica però, ha observat molts beneficis i un impacte positiu en la seva utilització en comparació amb l'heparina.

Objectiu: Conèixer l'efectivitat de l'anticoagulació sistèmica amb heparina versus l'anticoagulació regional amb citrats.

Metodologia: S'ha dut a terme una revisió bibliogràfica utilitzant les bases de dades PubMed, Web of science, BMC, Cochrane Library i el metacercador Trip data base durant els mesos de gener i febrer de 2020 i han estat seleccionats els articles publicats en els últims 10 anys.

Resultats: S'han seleccionat un total de 15 articles que compleixen amb els criteris d'inclusió, dels quals 2 són revisions bibliogràfiques, 2 metaanàlisi, 1 revisió sistemàtica, 4 assajos clínics aleatoritzats i 6 estudis observacionals.

Conclusions: Malgrat els debats existents, sembla evident que el tractament amb citrats presenta diversos avantatges comparat amb el tractament amb heparina sistèmica. Per una banda, els citrats augmenten l'eficàcia del tractament, ja que permeten allargar la vida útil del material i això permet reduir-lo. A més a més, el tractament amb citrats facilita disminuir les interrupcions, i això es tradueix en una pauta de tractament més rigorosa per al pacient. Per altra banda, el tractament amb citrats es considera segur, ja que disminueix dràsticament tan el risc de sagnat com la incidència de trastorns metabòlics derivats del tractament. Finalment, s'observa una mínima incidència d'acumulació de citrats i hiponatremia, riscos als que s'enfronten actualment els pacients i que han de ser supervisats per als professionals sanitaris.

Paraules clau: teràpia continua de reemplaçament renal, TCRR, citrat, heparina, CVVHD, UCI, teràpia de reemplaçament renal, RCA/ARC (anticoagulació regional amb citrats)

Abstract

Introduction: Continued renal replacement therapy has long been used to address acute kidney disease, a pathology with a high number of patients admitted to an ICU. The main problem of this therapy is the coagulation of the filters and circuits, indispensable components for the treatment. Two major anticoagulants are used to prevent this situation: heparin and citrates. Although heparin is the most commonly used, user friendly and older drug, citrates have recently begun to be recommended as first-line anticoagulants, thus outperforming heparin. Regional citrate anticoagulation (RCA) is a treatment that is still under debate and its implementation is considered complex. However, the scientific community observed many benefits and a positive impact on the use of ARC compared to heparin.

Objective: To determine the effectiveness of systemic anticoagulation with heparin versus regional citrate anticoagulation.

Methodology: A bibliographic review was performed using the databases PubMed, Web of science, BMC, Cochrane Library and the Trip medical database during January and February 2020. Then, the published articles in these databases during the last 10 years were selected.

Results: A total of 15 articles that met the inclusion criteria were selected, of which 2 are literature reviews, 2 meta-analyses, 1 systematic review, 4 randomized clinical trials and 6 observational studies.

Conclusions: Despite existing discussions, it seems clear that citrate treatment offers numerous advantages in comparison to systemic heparin treatment. On the one hand, citrates increase treatment efficiency, since they allow to extend materials shelf-life and this reduces the used material. In addition, citrate treatment enables to reduce treatment interruptions, resulting in a more rigorous treatment pattern for the patients. On the other hand, citrate treatment is considered safe, since it drastically reduces the risk of bleeding as well as the incidence of treatment-derived metabolic disorders. Finally, a small incidence of citrate accumulation and hyponatremia were observed, risks that healthcare professionals are currently facing.

Keywords: Continuous renal replacement therapy, CRRT citrate, heparin, CVVHD, ICU, renal replacement therapy, RCA (regional citrate anticoagulation).

1. Marc teòric

1.1 Teràpia Continua de Reemplaçament Renal

La lesió renal aguda és una entitat clínica complexa que es caracteritza per un descens sobtat de la funció renal, la presència de la qual oscil·la entre el 5% i el 20% dels pacients en una UCI d'adults. Malgrat es pot revertir, la lesió renal aguda s'associa a altes taxes de morbiditat, entre un 40 i un 60%. Les Teràpies de Reemplaçament Renal (TRR) són tècniques extracorpòriques destinades a afavorir el deteriorament de la funció renal(1). El tractament amb TRR pot mantenir l'estabilitat hemodinàmica, inclosa la pressió arterial mitja, la pressió de perfusió cerebral i la pressió de perfusió renal. A més, la TRR pot corregir els trastorns interns i mantenir el suport a les funcions múltiples òrgans per tal de prevenir complicacions i millorar la taxa de mortalitat. Tanmateix, la TRR òptima amb millor efecte terapèutic segueix sent controvertida i continua generant debat(2).

La Teràpia Continua de Reemplaçament Renal (TCRR) és una tècnica inclosa dins aquest grup i les seves modalitats es classifiquen segons el mecanisme d'eliminació de soluts, són les següents: ultrafiltració (Hemofiltració Venovenosa Contínua (CVVH)), difusió (Hemodiàlisi Venovenosa Contínua (CVVHD)), o una combinació de convecció i difusió (Hemodiafiltració Venovenosa Contínua, (CVVHDF))(3).

La TCRR és la tècnica més utilitzada ja que confereix efectes beneficiosos sobre l'hemodinàmica del pacient i es pot utilitzar de manera ocasional fins a la recuperació de l'òrgan o pacient, o de manera permanent en cas de pèrdua de la funció de l'òrgan(4)(1). Aquesta teràpia permet purificar la sang mitjançant un catèter venós situat normalment a la vena jugular (afavoreix el bon funcionament) que fa arribar sang a un sistema de filtre de manera continuada i sostinguda eliminant l'excés d'aigua i toxines i reduint eficaçment els soluts de més pes molecular o molècules com les citocines, especialment en pacients sèptics. Una vegada filtrada, la sang es retorna al pacient a través del catèter(3)(5). La seva efectivitat es deu en gran part al manteniment del circuit extra corpori i el principal inconvenient és la necessitat d'anticoagulació prolongada ja que la coagulació del filtre és una de les principals causes de la seva interrupció(6). Com a avantatges de la TCRR podríem dir que elimina els líquids de forma lenta amb efectes mínims sobre l'hemodinàmia, que pot eliminar una gran quantitat de líquid, que els soluts que elimina són de més pes molecular i finalment que no hi ha rebot en la concentració plasmàtica així com grans beneficis en pacients amb lesió cerebral aguda(5). Com la majoria de pràctiques en medicina, la TCRR té els seus factors de risc que cal tenir en compte alhora d'iniciar el tractament, aquests inclouen edat avançada, sexe masculí,

raça afroamericana, sèpsia, fallada cardíaca descompensada, cirurgia cardíaca, fallada hepàtica i ús de ventilació mecànica(7).

Per altra banda, per poder dur a terme la tècnica disposem de màquines modernes que ofereixen la possibilitat de poder fer més d'un tractament. Consten de múltiples components i bombes integrades, detecció fiable d'aire, bombes d'heparina o citrat, ultrafiltració, etc. Actualment les màquines proporcionen una interfície fàcil d'utilitzar amb intervals d'errors limitats i controls constants de pressió de totes les parts del circuit (pre-bomba, efluent pressió d'accés, de pre-filtre, etc.) així com les pressions trans-membranes per tal de poder controlar el procés de coagulació del filtre (8)

La TCRR també s'utilitza per donar suport a altres tractaments utilitzats per millorar altres tipus de complicacions que el pacient crític pugui tenir com per exemple el Síndrome del Destret Respiratori Agut provocat per líquid dins els alvèols en un context de sobrecàrrega de líquid. La TCRR ajuda a reduir el líquid extravascular dels pulmons i permet una ventilació menys invasiva. Així una combinació de tècniques extra corpòries d'eliminació de CO₂ i la TCRR pot ajudar a restablir l'equilibri àcid-base i reduir la demanda de vasopressors i pressions de ventilació ajudant fins i tot a prevenir la intubació(8).

1.2 Indicacions de les Teràpies de Reemplaçament Renal

Les indicacions de les teràpies contínues de reemplaçament renal, generalment són les mateixes que per les teràpies de reemplaçament renal encara que caldrà veure en quines d'elles és més efectiva la TCRR i si són indicacions absolutes o relatives. Aquestes indicacions són: sobrecàrrega de volum, acidosi metabòlica, hipercalièmia, hiponatremia, hiperfosfatèmia, encefalopatia, pericarditis, lesió renal aguda persistent/progressiva i eliminació de mediadors sèptics o drogues(7).

1.2.1 Sobrecàrrega de volum de líquids

Diversos estudis (5, 7) afirmen que la TCRR pot realitzar una reducció de volum constant amb efectes mínims sobre l'hemodinàmica del pacient a diferència de les altres modalitats de TRR cosa que afavoreix un major control del volum de líquids del pacient amb més facilitat. També afirmen que aquest tipus de teràpia afavoreix la no aparició d'edema cerebral a causa de l'eliminació controlada que aporta. Així la TCRR podria ser més favorable per als pacients amb més possibilitats de patir un augment de la pressió intracranial (7)(5). Des del punt de vista clínic, els pacients amb una hemodinàmica o oxigenació inestable podrien beneficiar-se de la TCRR així com també aquells pacients que necessiten eliminar soluts més grans com les citocines o mioglobina.

1.2.2 Trastorns electrolítics

La TCRR ofereix un millor control i correcció del sodi (Na) que es necessita per prevenir seqüeles neurològiques en pacients amb insuficiència renal i controla també de manera efectiva encara que més lenta la concentració de potassi (K) plasmàtic. La hipercalièmia severa és el trastorn més important i requereix un tractament ràpid ja que pot provocar cardiotoxicitat i arrítmies. La TRR s'inicia quan aquesta hipercalièmia és refractària al tractament mèdic amb nivells de > 6 mmol/L(5). Cal dir que la teràpia rarament serà adequada únicament per tractar la hipercalièmia. Per controlar l'estat dels electròlits, caldrà realitzar seguiment de laboratori diàriament(7).

1.2.3 Acidosi metabòlica

L'acidosi metabòlica és una conseqüència de la insuficiència renal, i pot ser necessària la iniciació de la TRR sobretot en aquells pacients que rebin ventilació pulmonar ja que la acidèmia pot venir donada d'una combinació de l'acidosi respiratòria i metabòlica. Una indicació suggerida per iniciar TRR és un pH $< 7,1$ a $7,2$ o un nivell de bicarbonat sèric < 12 a 15 mmol/L(7).

1.2.4 Urèmia

Els pacients amb disfunció renal mostren un augment d'urea en sang. La quantitat d'urea en sang ajuda a ajustar la dosi i intensitat de la diàlisi (3) Segons bibliografia i evidència, una indicació clínicament rellevant per iniciar una TRR seria una urea > 100 mg/dl(5).

1.3 Complicacions de les Tècniques de Reemplaçament Renal

Com en totes les intervencions, la TCRR no està exempta de riscos. A continuació es citen alguns dels principals riscos. Per a dur a terme la teràpia es requereix un catèter venós central i aquest haurà de ser portat durant un temps certament prolongat. Entre les complicacions ben reconegudes de la inserció del catèter trobem lesions vasculars o viscerals que poden causar hemorràgia així com pneumotòrax i fístules arterioses. Cal prestar atenció a l'hora de triar el lloc on col·locarem el catèter ja que hi ha zones com la femoral que tenen un índex d'infeccions més elevat. L'exposició de la sang al circuit pot desencadenar reaccions immunològiques al·lèrgiques retardades o immediates. La complicació més freqüent durant la TCRR és la coagulació del circuit degut a un catèter inadequat que produeix restriccions de flux i alarmes de pressió que l'interrompen. Si no es pot mantenir un flux de 200 a 300 ml/min caldrà canviar de catèter. Una excessiva filtració pot provocar la coagulació del filtre(7). La hipofosfatèmia $< 1,0$ mg / dL; $< 0,32$ mmol / L la poden patir molts pacients en un a UCI. Un 80% la pateix quan s'utilitzen solucions estàndard per al tractament(9). Es relaciona la depressió respiratòria i cardíaca, i la TCRR la pot empitjorar sobretot si es prescriu amb alta intensitat.

Per evitar que això passi caldrà prestar especial atenció i administrar suplementació o utilitzar filtres que continguin fòsfor(6). Caldrà estar atents també a la temperatura corporal del pacient ja que si existeixen pèrdues tèrmiques es pot produir una hipotèrmia important. La hipotensió arterial és freqüent però sovint no està relacionada amb el procediment. Cal tenir molt en compte les complicacions que poden derivar dels productes utilitzats en l'anticoagulació i que se citaran a continuació.(7)

1.4 Anticoagulació

La coagulació del circuit extracorporel és la complicació més comuna durant la teràpia deguda a que quan la sang surt a l'exterior pel catèter s'inactiva la via extrínseca i intrínseca de la coagulació i activa les plaquetes(10). Hem de tenir en compte també que els patrons de pràctica varien molt. En qualsevol cas, l'objectiu principal de l'anticoagulació durant la teràpia és prevenir la coagulació del filtre per aconseguir un bon tractament i la pèrdua de sang coagulada al filtre (10). Quan utilitzem anticoagulants, els més comuns són l'heparina i els citrats(7). Per tant, una anticoagulació adequada és un requeriment essencial per a assegurar el bon funcionament del circuit. La vida que pugui tenir el filtre és un indicador indirecte de l'efectivitat d'anticoagulació(11).

1.4.1 Heparina

L'heparina és l'anticoagulant més utilitzat per a dur a terme la teràpia continua de reemplaçament renal. Tanmateix, hi ha evidència que qüestiona la seva seguretat, concretament en pacients crítics i s'acumulen les dades per a demostrar que hi ha alternatives millors, com el citrats. L'heparina pot ser administrada de manera sistèmica, la forma clàssica ja que té un baix cost, una fàcil administració, un fàcil monitoratge i és fàcil de revertir. També la podem administrar de forma regional amb pacients amb un risc de sagnat elevat on administrarem l'heparina pre-filtre per anticoagular el circuit i després administrarem la protamina post-filtre per anular els efectes de l'heparina i evitar així que el pacient es vegi afectat. Aquesta es considera una alternativa a la manera clàssica i que a més, redueix el risc de sagnat i té menys afectació sistèmica en el pacient.(12)(13). L'efecte anticoagulant de l'heparina depèn de l'antitrombina que és l'inhibidor de trombina i altres factors de coagulació endògen més importants. En el pacient crític podem veure reduïda l'antitrombina donant com a resultat la resistència a l'heparina(14).

Hi ha dos tipus d'heparina per dur a terme l'anticoagulació. En primer lloc tenim l'heparina fraccionada. Aquest tipus d'heparina té una vida mitjana de 30 a 90 minuts que pot augmentar fins a tres hores en cas d'insuficiència renal (aquesta prolongació depèn de la retenció dels fragments més petits que inhibeixen factors de coagulació sense afectar el Temps de

Tromboplastina Parcial (TTP) raó per la qual el sagnat en insuficiència renal no pot ser predit utilitzant els valors de TTP. EL mecanisme d'acció de l'heparina fraccionada es basa en la seva capacitat d'unió a l'antitrombina III (ATIII) i la inactivació de proteases sèriques resultants de la inhibició de la formació de trombina potenciant la antitrombina i el factor inhibidor XIIa. Durant la teràpia amb aquesta heparina es poden ajustar les dosis però sempre caldrà monitoritzar pre i post-infusió d'heparina i protamina(14).

En segon lloc tenim l'heparina de baix pes molecular composta per els fragments més petits de l'heparina. Aquests no afecten l'antitrombina i no allarguen el TTP però centren la seva activitat sobre el factor Xa i per tant haurem de monitorar i mantenir els nivells d'aquest factor entre 0,25 i 0,35 U/ml. Existeixen diferents tipus d'heparines de baix pes molecular amb característiques molt diferents i una vida mitja d'entre 2 i 4 hores prolongables si hi ha insuficiència renal ja que la gran majoria es depura al ronyó. Així, si el pacient pateix insuficiència renal haurem d'ajustar les dosis. L'enoxaparina és la més utilitzada d'aquest segon grup ja que presenta una anticoagulació efectiva, una farmacocinètica predictable un menor efecte sobre els lípids i poca incidència de trombocitopènia induïda. Com a punts negatius, aquest medicament pot ocasionar un cost més elevat que l'heparina no fraccionada i te més risc de sagnat sistèmic(14).

1.4.1.1 Contraindicacions i complicacions de l'heparina

Un efecte secundari de l'heparina, sobretot utilitzada de forma regional i que pot portar problemes, és el desenvolupament de trombocitopènies induïdes per la mateixa heparina. Quan s'activen les plaquetes s'allibera factor plaquetari 4 on l'heparina s'uneix i quan els anticossos desenvolupats per alguns pacients s'uneixen també a aquest complex ja format, indueixen a l'activació plaquetària, l'agregació i les vies de coagulació obtenint com a resultat una pèrdua de plaquetes i un estat protrombòtic augmentant també el risc de coagulació del filtre. Malgrat això cal esmentar que <1 – 5% de pacients poden desenvolupar aquesta complicació(15). Més enllà de la resistència que la heparina pot crear i els problemes de coagulació del filtre, una de les complicacions que pot ocasionar aquest tractament és el fet que l'heparina s'adhereix a les proteïnes de fase aguda i a les cèl·lules necròtiques originant efectes pro inflamatoris que poden disparar l'alliberació granular per part de leucòcits i plaquetes No oblidem que treballem també amb la protamina i aquesta no està exempta de complicacions, són les següents: hipotensió, anafilaxia, trombocitopènia i en algunes ocasions el sagnat(14).

1.4.2 Citrats

El citrat és un anticoagulant de primera línia recomanat per a la TCRR en pacients crítics. Els avantatges d'aquest tipus de tractament són la reducció del risc de sagnat ja que el seu efecte reverteix en entrar a la circulació sistèmica (per abundància de calci ionitzat)(14) i l'extensió de la vida útil del filtre del circuit extracorpori(16). El funcionament del citrat durant el tractament és inhibir la cascada de coagulació en disminuir la concentració de Calci Ionitzat (iCA) mitjançant la quelació del calci al filtre(17). La solució de citrat s'infon abans del filtre sent aquesta la dosi prescrita per mantenir els nivells de calci ionitzat en el circuit extracorpori i s'utilitza la concentració de calci post-filtre per a monitoritzar l'anticoagulació. Seguint el procés, una part del citrat serà eliminada mitjançant el mateix tractament i l'altre serà metabolitzada pel fetge i múscul en el cicle de Krebs amb una producció conseqüent de bicarbonat per a fer de tampó(9), concretament 3 molècules de bicarbonat per a cada una de citrat. Finalment, després de la filtració s'afegeix calci a la sang dialitzada per augmentar les concentracions de calci ionitzat fins a un nivell fisiològic i restablir la coagulació. La concentració de calci extracorpori de menys de 0,35 mmol/L sol ser suficient per fer una anticoagulació regional requerint dosis de 4 a 6 mmol/L de sang(8) tenint en compte que la coagulació es distorsiona si el calci ionitzat està per sota de 0,5 mmol/L i s'inhibeix completament si la concentració baixa per sota de 0,3 mmol/L(18). Sobre aquestes bases, la càrrega metabòlica de citrat per al pacient és la diferència entre la dosi entregada de citrat i la quantitat que es perd en l'efluent(9). És crucial un bon control de concentració sistèmica de calci ionitzat ja que amb l'efluent es perdrà calci i cal orientar-se per a poder reemplaçar el citrat(17). Aquest reemplaçament es pot fer amb clorur de calci o gluconat de calci(14). Així doncs hi ha diferents combinacions de citrats i líquids de reemplaçament durant la TCRR com també paràmetres de funcionament que es defineixen en cada modalitat que poden estar associades a un variable subministrament de tampons afectant de manera significativa l'àcid-base del pacient(9).

1.4.2.1 Contraindicacions i complicacions dels citrats

El citrat pot tenir conseqüències metabòliques generals tot i que les directrius de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) diuen que es poden aplicar sense contraindicacions a tots els malalts. Segons bibliografia però aquest tema continua generant controvèrsies i la comunitat científica no s'acaba de posar d'acord; per exemple, en una insuficiència hepàtica, el mal funcionament del metabolisme del citrats farà que s'acumulin citrats de calci augmentant el calci total tenint com a resultat una hipercalièmia. També farà disminuir el calci iònic. La hipercalièmia es podrà detectar per la relació entre el calci total i el calci iònic, on un valor de $>2,5$ indica síndrome d'acumulació de citrats i s'ha d'aturar el

tractament. Una altra complicació molt important és la hipocalcèmia, un indicador molt sensible d'acumulació de citrats. La molècula del citrats no és tòxica per ella mateixa però una acumulació de molècules de citrats a la circulació sistèmica pot fer disminuir la contractilitat cardíaca i causar hTA degut a un disminuït to vascular i és per això que la monitorització en pacients amb calci ionitzat és crucial. Aquesta hipocalcèmia normalment és causada per a un reemplaçament insuficient o la suspensió duta a terme de manera equivocada(14)(15)(19)(8). En pacients amb insuficiència hepàtica podem trobar també alcalosis metabòlica provocada per el metabolisme dels citrats, definida amb un valor de pH >7.5 i una incidència de 23-55% segons la bibliografia(11). Els citrats utilitzats durant la TCRR són majoritàriament de trisòdi que per metabolitzar-se prèviament s'han de convertir en àcid cítric i aquesta conversió produirà 3 mmol de bicarbonat per cada 1 mmol de citrat. L'alcalosi indica metabolisme dels citrats ja que aquest és dependent del mal funcionament del fetge(19). La diferència entre la incidència s'explica per les diferents formules de citrats i la concentració de bicarbonat en el líquid dialitzat(11). Per altra banda, la infusió de citrats pot produir una acidosis metabòlica degut a l'àcid cítric resultant si aquests citrats no són metabolitzats ràpidament i correctament. És per aquestes raons que els citrats poden ser considerats perillosos per a pacients amb problemes hepàtics(19). Es considera contraindicat l'ús de citrats en pacients en xoc i musculatura hipoperfosa degut a un elevat risc de presentar acumulació de citrats(10).

1.5 Cures Infermeres en la Persona amb tècniques Continues de Reemplaçament Renal

Les cures infermeres en els pacients tractats amb la teràpia continua de reemplaçament renal inclouen (13):

El control de la temperatura és important i hauria de ser revisat cada 2 hores ja que la sang del pacient surt del cos i passa per un circuit extracorpori perdent així molta temperatura. Els pacients baixaran com a mínim 2º la seva temperatura malgrat s'escalfi el circuit. Per tant, la opció de la manta elèctrica i l'escalfador del circuit són bones opcions.

El control cardíac és molt important ja que la TCRR pot canviar els valors dels electrolïts i aquests provocar complicacions cardíques. Caldrà fer controls regulars de sang per controlar els desequilibris electrolítics i el pH. És imprescindible fer un bon control i registre de líquids per assegurar-se que el pacient no pateix hipo o híper volèmia. No oblidem un bon control de la TA ajustant els fluids, ja sigui eliminant o administrant. Recordem que s'ha de mantenir una bona pressió venosa central per tal de garantir una bona diàlisi.

El control respiratori es pot veure afectat per un desequilibri de fluids i és per això que cal controlar els esforços respiratoris, l'ús de la musculatura accessòria i signes de fatiga, taquipnea, angoixa o infecció. Aquestes activitats ajudaran a prevenir l'edema de pulmó o complicacions pleurals.

Les observacions generals són tant importants com la resta ja que ens serviran per comprovar de manera horària la màquina amb els seus components, el pacient i el seu estat general i ens poden servir per a preveure efectes secundaris no desitjats, com ara les desconexions, la presència d'aire en una línia, la coagulació del filtre o problemes amb la posició del catèter al pacient ja que l'anirem movent per mantenir una bona integritat de la pell.

L'anticoagulació sempre haurà de ser controlada regularment per garantir que aquesta sigui adequada.

El pacient pot fer canvis a nivell neurològic com reducció del nivell de consciència, agitació, agressivitat, etc. Aquests canvis poden ser donat per el dolor, l'excreció de sedants o la creatinina. Caldrà veure si el pacient necessita alguna pauta de medicació analgèsica per exemple o revalorar altres aspectes.

La nutrició és una altra consideració a tenir en compte, sobretot si la teràpia s'ha d'allargar. A causa de l'augment metabòlic molts malalts no són capaços de menjar i absorbir nutrients augmentant el risc d'atròfia intestinal. Sempre que es pugui utilitzarem alimentació enteral, del contrari considerarem l'ús de nutrició parenteral.

Un pacient envoltat de màquines i immobilitzat en un llit, és un pacient ansiós, preocupat, etc. Infermeria ha de vetllar per a una educació terapèutica per al pacient i la família intentant controlar així estímuls negatius que puguin provocar dolor i altres complicacions. Podem incloure un treballador social, terapeuta ocupacional, etc.

Durant la teràpia el pacient estarà anúric ja que la màquina serà l'encarregada de l'eliminació de fluids. Una complicació de l'anúria, és la infecció del tracte urinari i per evitar-la és aconsellable retirar la sonda vesical fins que es consideri que el pacient revertirà aquesta anúria.

2. Objectius

Conèixer l'efectivitat de l'anticoagulació sistèmica amb heparina versus l'anticoagulació regional amb citrats.

Determinar quin dels dos anticoagulants és més beneficiós pel pacient i efectiu en la teràpia tenint en compte els avantatges, inconvenients i dubtes que genera. Aquest treball té com a objectiu la revisió de la evidència científica més actual per així poder donar respostes i pautes a infermeria, qui s'encarrega de mantenir el tractament en funcionament i de dur a terme els controls durant els diferents torns de treball. Per tot això cal informació, per establir o actualitzar els protocols de les UCI i arribar a un major consens.

3. Material i mètodes

El Procediment utilitzat per a la realització de la present revisió bibliogràfica duta a terme durant els mesos de gener i febrer de 2020 ha estat una anàlisi i cerca a les bases de dades Medline PUBMED, Cochrane Library, BioMed Central (BMC), Web of science i el metacercador Trip Data Base. Els termes clau utilitzats i verificats al Mesh són: *Continuous renal replacement therapy, CRRT, citrate, heparin, CVVHD i critical care* per a la llengua anglesa i *citrato, heparina, UCI i teràpia de reemplaço renal i s'utilitza l'operador Booleà "AND"* per tal de fer més efectiva la cerca.

3.1 Criteris d'inclusió

S'inclouen al treball les publicacions relacionades amb el malalt crític adult, major de 18 anys, que sigui tractat amb la teràpia continua de reemplaçament renal amb citrats o heparina. També s'inclou tota la bibliografia publicada entre els anys 2010 i 2019 escrita en castellà i anglès i disponibilitat de text complet.

3.2 Criteris d'exclusió

S'exclouran aquells articles que facin referència a infants o adolescents menors de 18 anys, que pateixi algun trastorn de la coagulació o sagnat actiu així com patologies en òrgans concrets més enllà de l'àmbit renal. També s'exclouran les publicacions que estiguin fora de l'interval de temps 2010-2019, que no disposin de text complet o que no estiguin publicades en els idiomes anteriorment citats.

3.3 Algoritme de cerca

En aquest apartat es mostren les estratègies i seqüències de la cerca per a cadascuna de les bases de dades consultades (Figures 1- 17)

PUBMED

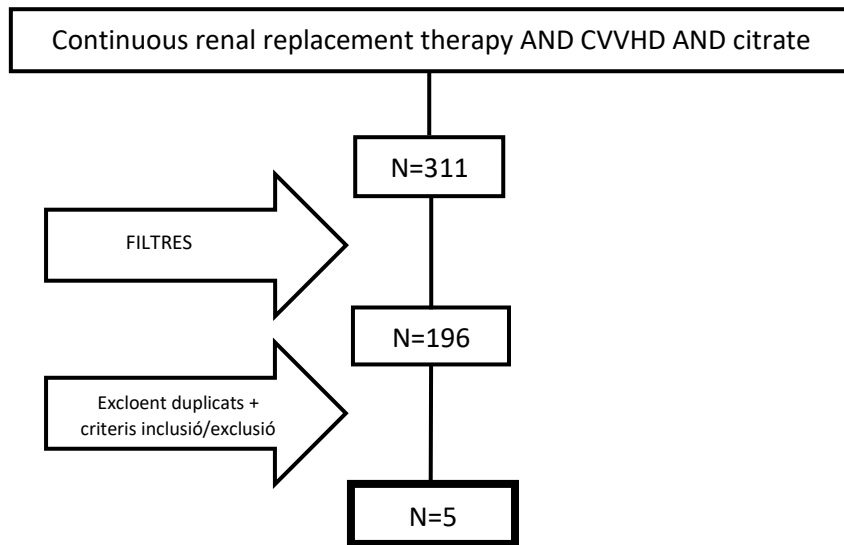


Figura 1: Algoritme de cerca Pubmed.

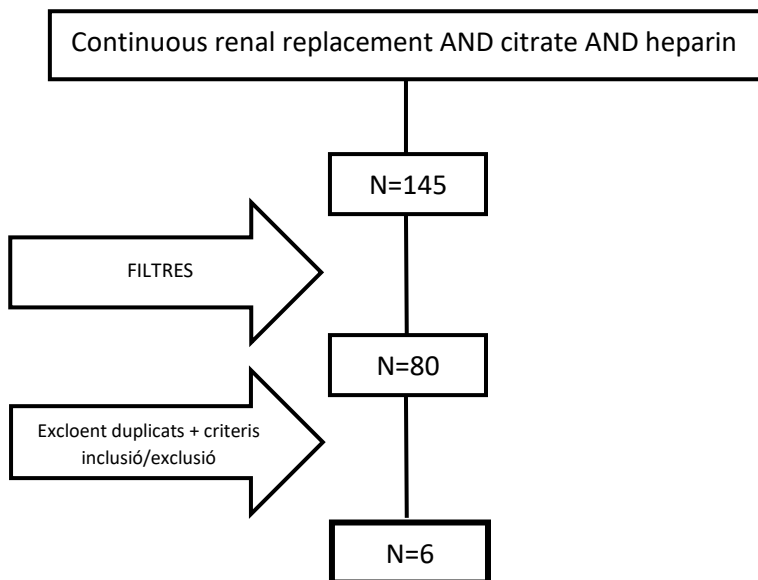


Figura 2: Algoritme de cerca Pubmed

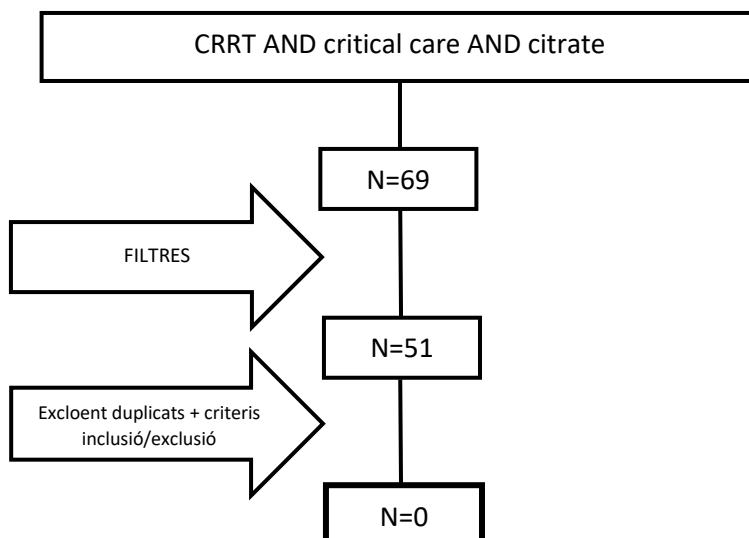


Figura 3: Algoritme de cerca Pubmed.

COCHRANE LIBRARY

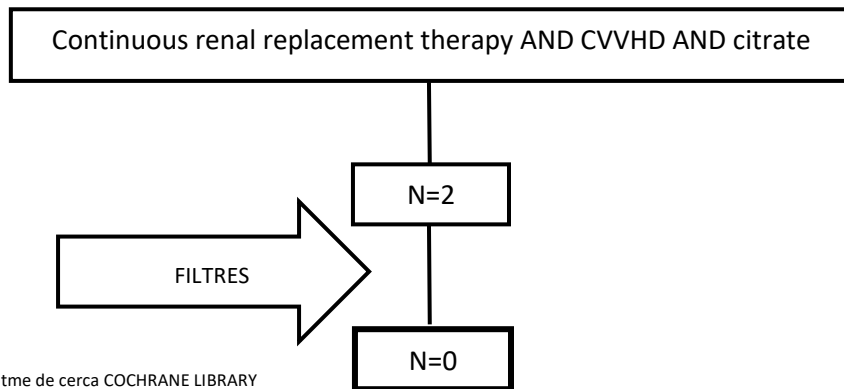


Figura 4: Algoritme de cerca COCHRANE LIBRARY

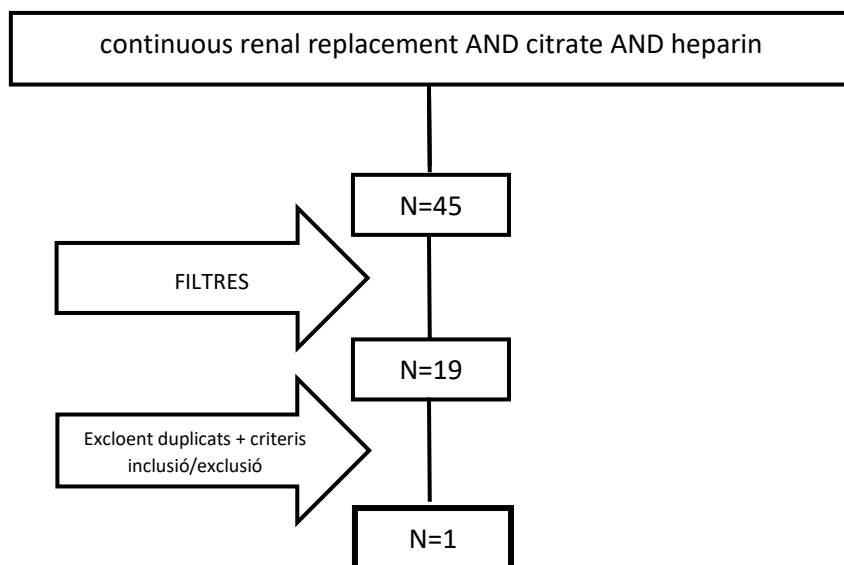


Figura 5: Algoritme de cerca COCHRANE LIBRARY

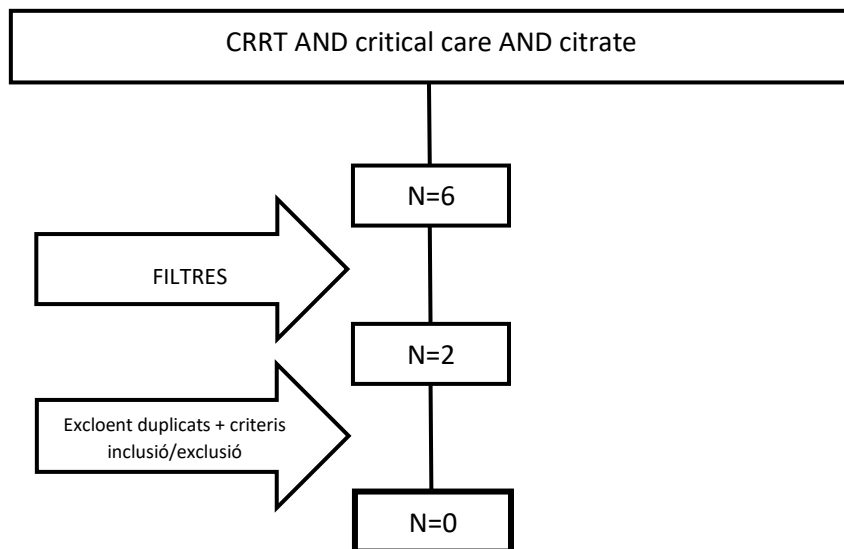


Figura 6: Algoritme de cerca COCHRANE LIBRARY

WEB OF SCIENCE

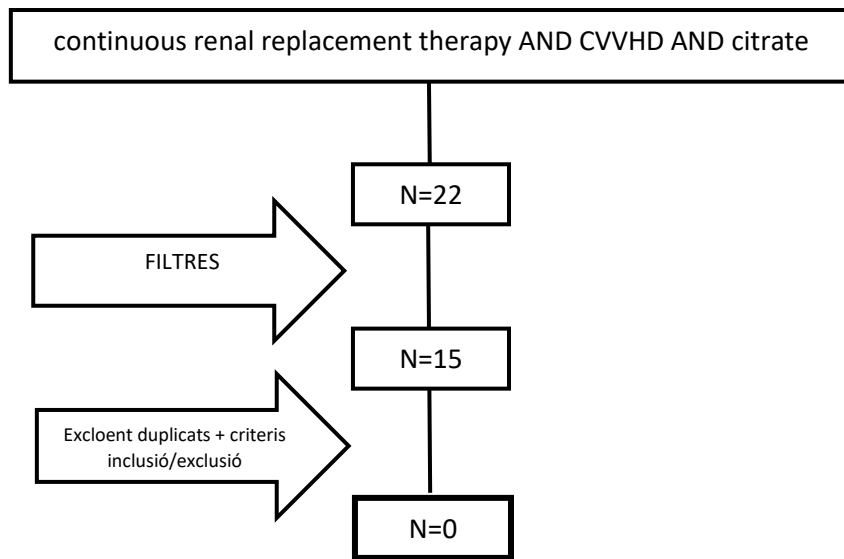


Figura 7: Algoritme de cerca Web of science

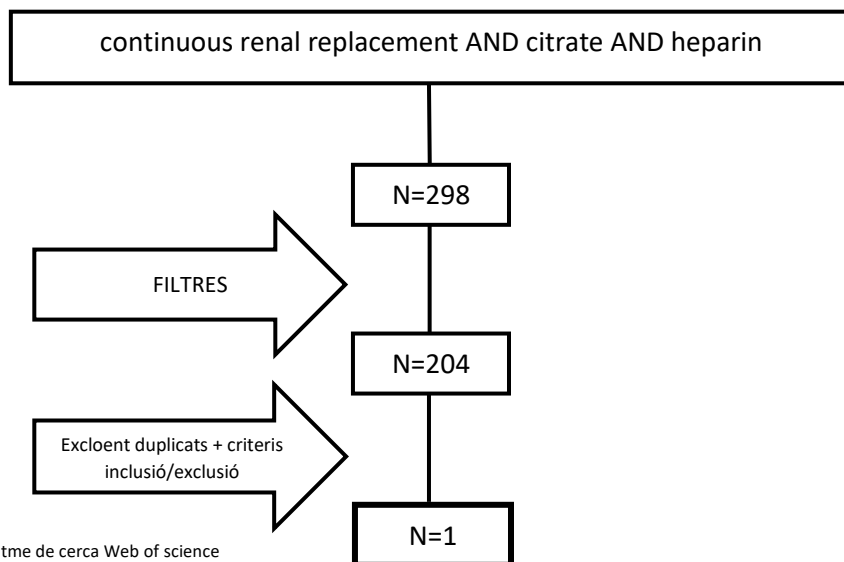


Figura 8: Algoritme de cerca Web of science

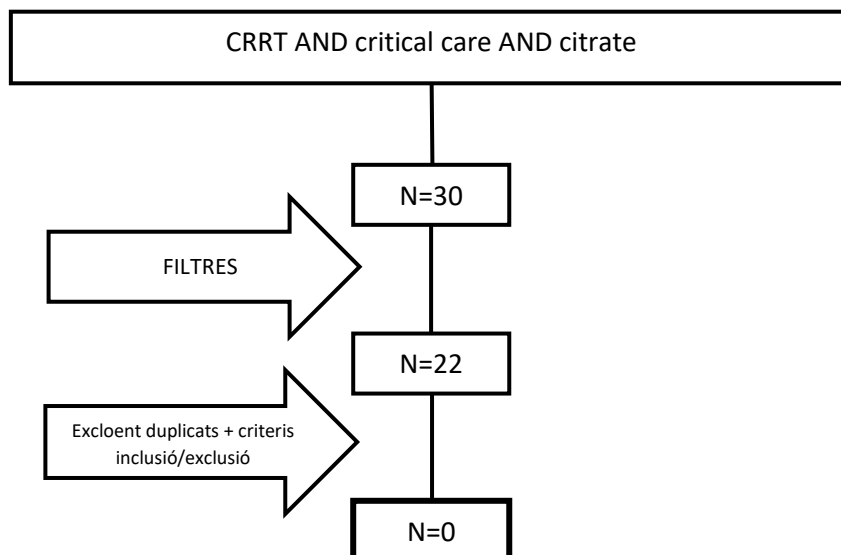


Figura 9: Algoritme de cerca Web of science

BMC

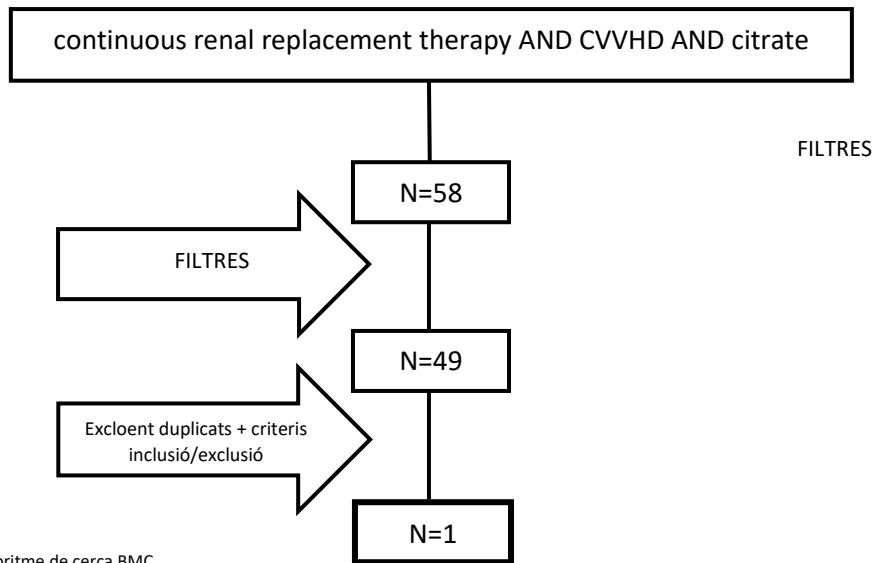


Figura 10: Algoritme de cerca BMC

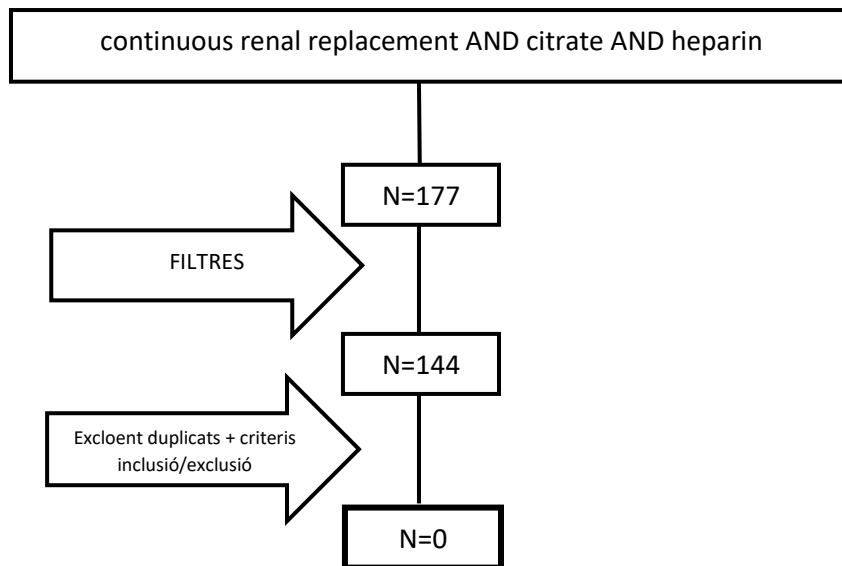


Figura 11: Algoritme de cerca BMC

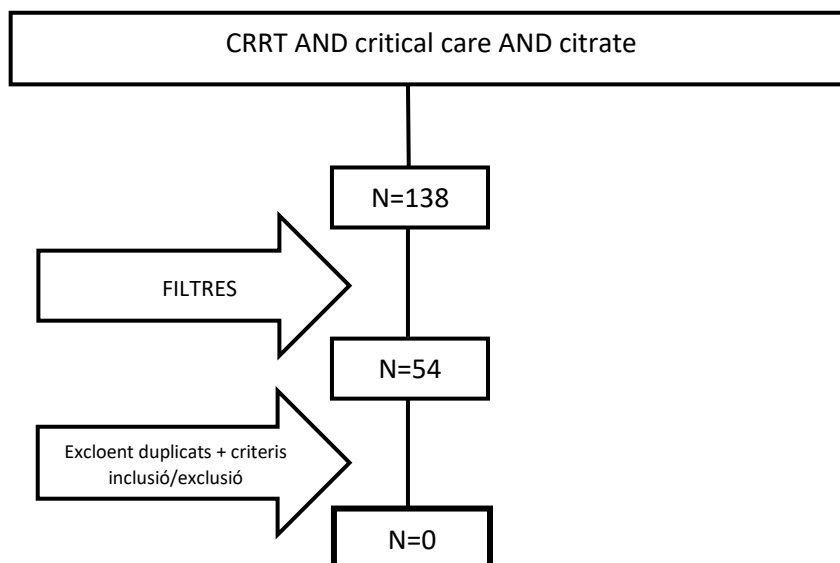


Figura 12: Algoritme de cerca BMC

TRIP DATA BASE

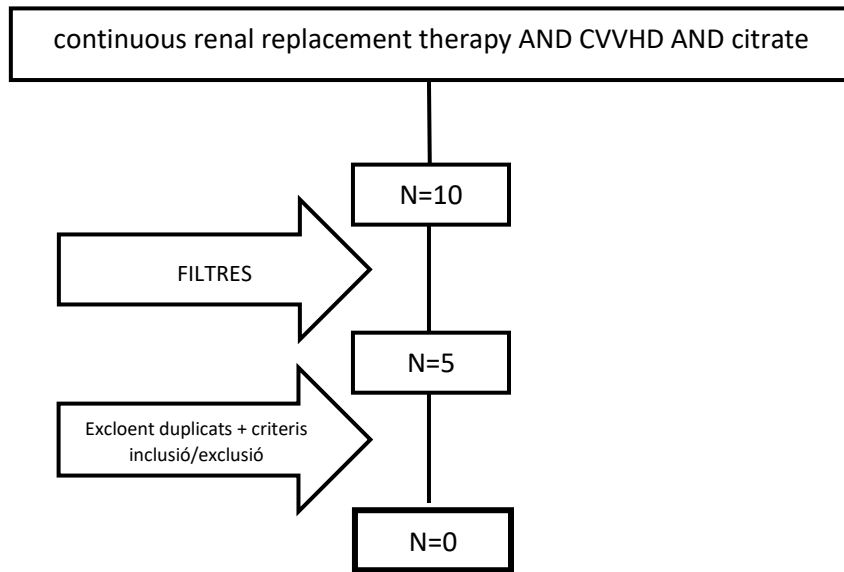


Figura 13: Algoritme de cerca Trip data base

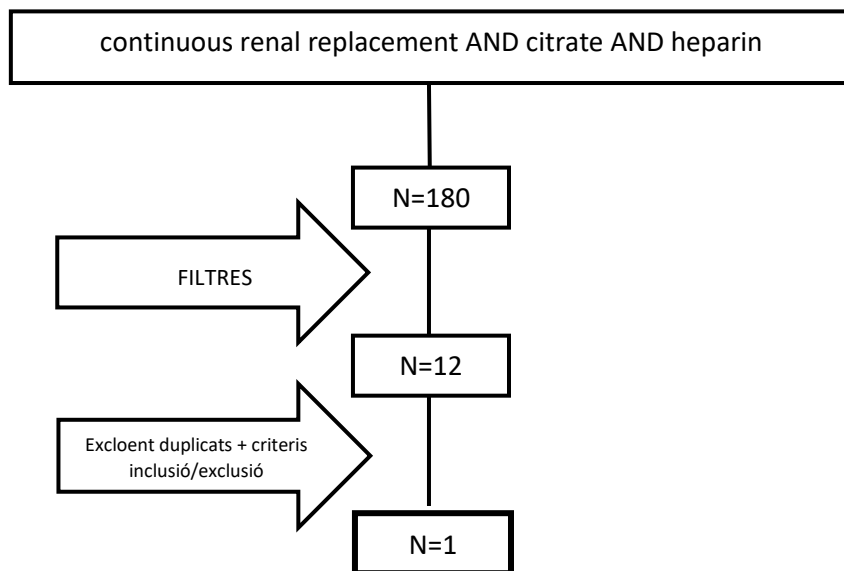


Figura 14: Algoritme de cerca Trip data base

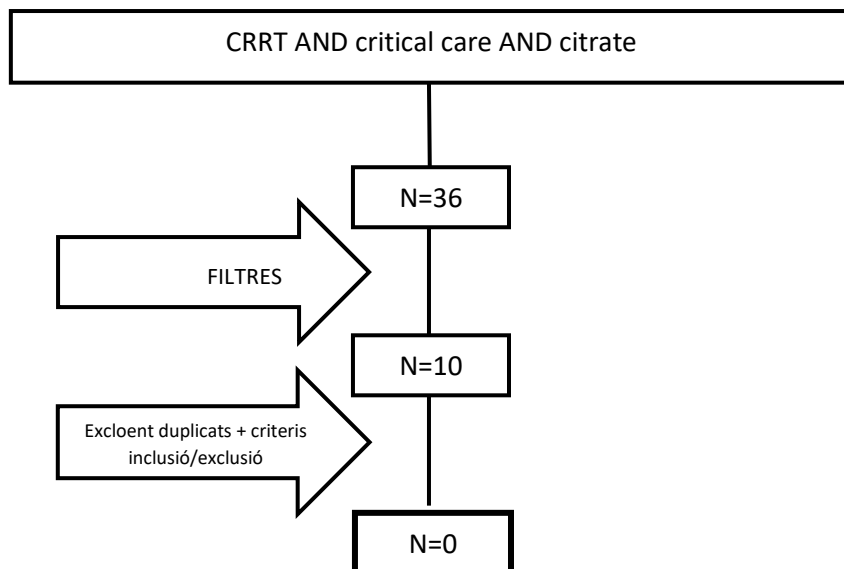


Figura 15: Algoritme de cerca Trip data base

4. Resultats

Després de fer la cerca per les diferents bases de dades i metacercador s'han seleccionat 16 articles que han estat analitzats amb deteniment. A continuació es mostra la taula on es poden llegir tots els títols i base de dades d'on han sigut extrets. Tots fan referència a l'efectivitat i seguretat de la teràpia de citrats en comparació amb heparina

A la Taula 1 es mostren els articles seleccionats.

Taula 1: Classificació i resum dels articles seleccionats

Autor	Títol	Any	Disseny	Objectius	Revista	Base de dades
Wen et al. (20)	A novel citrate-based protocol versus heparin anticoagulation for sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Safety, efficacy, and cost	2018	Estudi retrospectiu	Comparar l'eficàcia i seguretat dels citrats i l'heparina	BMC nephrology	BMC
Meersch et al.(21)	Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (RICH) trial: Study protocol for a multicenter, randomized controlled trial	2019	Assaig controlat multicèntric, aleatori	investigar l'efecte de l'anticoagulació de citrats regionals per CRRT en comparació amb l'anticoagulació sistèmica d'heparina.	BMJ open	Cochrane library
Gutierrez-Bernays et al.(22)	Transition from Heparin to Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: Safety, Efficiency, and Cost	2016	Estudi observacional retrospectiu d'un sol centre	Avaluar l'efecte sobre el lliurament, el cost i la seguretat de la diàlisi quan passem de l'heparina sistèmica a RCA per una anticoagulació de primera línia per a CRRT.	Therapeutic Apheresis and Dialysis	PubMed
Huguet et al.(23)	Clinical impact of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critically ill patients	2017	Estudi observacional retrospectiu	comparar ambdues tècniques d'anticoagulació en termes d'eficàcia, seguretat i viabilitat.	International Journal of Artificial Organs	PubMed
Liu et al.(24)	Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials	2016	Metaanàlisi	Comparar aquests dos agents i determinar si l'evidència disponible actualment és suficient i conclouent mitjançant l'anàlisi seqüencial de prova (TSA).	Critical Care	PubMed
Stucker et al.(25)	Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: A randomized controlled trial	2015	Assaig controlat aleatoritzat	Determinar si el RCA utilitzant un líquid de substitució de predil·lució equilibrada és més eficaç que l'heparina en termes de dosi de substitució renal i perfil de seguretat.	Critical Care	PubMed

Hetzel et al. (26)	Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration: A prospective randomized multicenter trial	2011	Assaig prospectiu multicèntric aleatori	Comparar l'eficàcia del tractament	Nephrology Dialysis Transplantation	PubMed
Kindgen-Milles et al. (27)	Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy	2018	Article de revisió	Aquesta revisió exposa els fonaments bàsics i la justificació de l'RCA i resumir les dades sobre seguretat i eficàcia d'ambdues tècniques	Current opinion in critical care	PubMed
Shum et al.(28)	Risks and benefits of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy	2015	Article de revisió	Analitzar els riscos i beneficis dels dos anticoagulants.	Hong Kong Medical Journal	PubMed
Hafner et al. (29)	Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: Impact on clinical and economic aspects-an observational study	2015	Estudi retrospectiu observacional	Determinar l'impacte en aspectes clínics i econòmics	Journal of Intensive Care	PubMed
Dissanayake et al. (30)	A cost comparison of regional citrate versus low-dose systemic heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy	2019	Estudi observacional prospectiu	Eficàcia de la TCRR amb citrats en comparació a l'heparina	Anesthesia and Intensive Care	PubMed
Borg et al.(31)	Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice	2017	Estudi retrospectiu	Avaluar la seguretat i l'eficàcia del citrat regional en comparació amb l'heparina sistèmica com a anticoagulació per a teràpia de reemplaçament renal continu en pacients crítics	Journal of the Intensive Care Society	PubMed

Bai et al.(32)	Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs	2015	Revisió sistemàtica	avaluar l'efecte i la seguretat de l'anticoagulació amb citrats versus heparina en la teràpia de substitució renal continuada (CRRT) en pacients crítics.	Intensive Care Medicine	PubMed
Schilder et al.(33)	Citrate anticoagulation versus systemic heparinization in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: A multi-center randomized clinical trial	2014	Assaig controlat aleatoritzat	seguretat i eficàcia dels citrats versus l'heparina	Critical Care	Trip data base
Wu et al.(34)	Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials	2012	Revisió sistemàtica i metanàlisis	Comparativa entre citrats i heparina. Vida útil del circuit i sagnat.	American Journal of Kidney Diseases	Web of Science

Wen et al. (20) van estudiar l'anticoagulació regional amb citrats versus l'anticoagulació amb heparina. Ho van fer a treves d'un estudi retrospectiu amb 282 pacients crítics de sis UCIs. A diferència de molts altres estudis, en aquest es va utilitzar una solució de citrats amb una concentració d'un 30%. La concentració de calci ionitzat va ser mesurada de forma individual amb un rang de variació de 0,35 a 0,45, concretament es van fer mesures cada 2 hores a diferència del calci ionitzat post filtre que va ser mesurat 30-60 minuts després de l'inici de la teràpia amb revaloració si era necessari. Pel que fa l'heparina, la infusió va ser ajustada per mantenir el TTPA entre 50 i 70 segons.

Trenta-quatre pacients anticoagulants amb heparina (22%) van haver de canviar a citrats degut al risc de sagnat i sis més (3,8%), degut al risc de trombocitopènia induïda. No es va observar diferència significativa pel que fa a dies d'hospitalització entre els dos grups. Pel que fa a termes de seguretat, es va valorar la mortalitat sense trobar diferència significativa entre els dos grups tampoc després de dividir els pacients en subgrups (edat, sexe, etc.) Quan a complicacions hemorràgiques, van ocórrer en 37 pacients del grup heparina on tres van morir degut a un sagnat inesperat. També quatre pacients van veure interrompuda la seva teràpia degut a complicacions metabòliques (0,5%). No es va observar hipocalcèmia ni hipercalièmia.

Els investigadors van valorar l'eficàcia dels anticoagulants tenint en compte la mitjana de duració del tractament i les interrupcions ocorregudes. En total, 167 (17%) de 976 sessions amb heparina es van interrompre així com 84 (10%) de 808 sessions amb citrats. La coagulació irreversible del circuit es va donar en un 10% en el grup heparina en comparació del 5% en el grup citrats.

A la discussió els autors van concloure que la concentració del 30% de citrats es segura, eficaç i eficient (els autors no han pogut separar dades d'eficiència) i que la mortalitat no variava en comparació d'altres estudis. La incidència de sagnat va ser del 18% en el grup heparina i tan sols es va arribar a l'objectiu de TTPA en 181 sessions (18,5%).

Meersch et al. (21) realitzaren un estudi multicèntric prospectiu aleatoritzat amb 1450 pacients de 31 centres d'Alemanya a fi de comparar els citrats amb l'heparina dins d'un protocol. La dosis prescrita de diàlisi és de 30 ml/kg/h i el flux de sang s'ha de mantenir al voltant de 100ml/min. S'especifica que els filtres s'han de canviar com a màxim 72 hores després de començar la teràpia. Pel que fa als nivells d'anticoagulants, expliquen que el calci ionitzat ha d'estar entre 0,25-0,35mmol/l (post filtre) i que l'heparina no pot allargar més de 45-60 segons el TTPA.

Els autors analitzaren variables relacionades amb els components del sistema extracorpori, concretament parlen del temps de vida útil del filtre i expliquen que la diferència entre els dos grups és de 5 hores afavorint el grup citrats. Un altre punt que es va analitzar a l'estudi, és la mortalitat a 90 dies vista, i els resultat va ser un un 48% en el grup heparina i un 40% en el grup citrats. Finalment determinaren els afectes adversos i descrigueren que l'ús d'heparina sistèmica està associat amb un augment de risc de sagnat especialment en pacients quirúrgics i risc de desenvolupament de trombocitopènia induïda així com els citrats lideren els afectes adversos a nivell metabòlic i l'acumulació de citrats.

Gutierrez-Bernays et al.(22) dissenyaren un estudi observacional retrospectiu que tenia com a objectiu comparar l'abans i el després de la implementació dels citrats a les UCI. Del Juny del 2006 fins al Juny del 2012 van recopilar informació de 166 pacients de bases de dades Australianes i de Nova Zelanda. Van usar la modalitat de HDFVVC per al grup heparina amb l'objectiu d'administrar 5000 UI d'insulina sistèmica i respectar l'interval de 30-80 segons de TTPA i la modalitat de HFVVC per al grup citrats amb l'objectiu d'usar 23-25 ml/kg/h de predil·lució. Van avaluar l'efectivitat del tractament mitjançant el nombre de filtres usats al dia i hores que el filtre no funcionava. Van definir el terme seguretat a partir dels conceptes de: balanç d'electròlits, desenvolupament d'alcalosis metabòlica, toxicitat per citrats, episodis de sagnat, transfusions de sang requerides, TTPA i afectes adversos importants.

El grup citrat va aconseguir la dosis prescrita en un 85% dels casos en comparació amb els 60% del grup heparina. La raó d'aquesta diferència va ser el risc de coagulació del filtre; amb un 17% per al grup citrats i un 31% del grup heparina. També es va trobar una diferència significativa del temps de funcionament del filtre; 22.6h/dia per als citrats versus 17,9h/dia per l'heparina.

Pel que fa la seguretat, es van registrar 42 incidències relacionades per un important augment de TTPA en 15 pacients de les quals 40 van ser del grup heparina mentre que les dos restants del grup citrats. No van trobar diferències de calci total entre ambdós grups. En referència a episodis de sagnat i transfusions de sang aquest estudi no va trobar diferència significativa. Finalment, al grup citrats se'l va etiquetar com a segur ja que no va tenir pràcticament cap afecte clínicament advers, va tenir menys episodis de sagnat i va requerir menys transfusions.

Huguet et al.(23) realitzaren un estudi observacional retrospectiu a 3 UCIs amb 54 pacients que rebien CVVHDF amb citrats o heparina (dos grups, de 27 pacients cada un) amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'anticoagulació regional amb citrats mitjançant un protocol que incloïa infusió pre filtre de citrats, separada de les solucions concentrades

injectades amb mode CVVHDF post-filtre. La dosis de citrat va ser ajustada per tenir el calci ionitzat post-filtre en un rang de 0,25-0,35mmol/l amb controls analítics als 15 primers minuts i cada 6 hores. En el grup heparina els pacients rebien un bolus inicial de 1000UI d'heparina i a continuació una infusió de 500UI/h amb l'objectiu de mantenir el TTPA a menys de 45 segons.

L'eficàcia va ser mesurada en els dos grups mitjançant un control dels filtres en temps i quantitat. El temps del primer filtre del grup citrats va ser de 55 hores en comparació a les 38,8 hores del grup heparina. En total es van utilitzar 43 filtres per al grup citrats i 76 per al grup heparina. La principal causa d'aquests resultats va ser la coagulació de l'equip.

La seguretat va ser avaluada amb el risc de sagnat i les transfusions requerides. En el grup heparina es va observar un 37% d'episodis de sagnat i en el grup citrats un 14% amb un 55% de pacients que van requerir 2 o més transfusions de sang en el grup heparina en comparació al 25% del grup citrat. No es van documentar casos de trombocitopènia induïda per l'heparina. Es va registrar hipocalcèmia en 2 pacients de 27 i acumulació de citrats en 3 pacients sense necessitat d'interrupció de la teràpia. Després de l'inici de la teràpia més de la meitat dels pacients van desenvolupar trastorns electrolítics sense augments de pH importants com alcalosis metabòlica (pH >7,5) sense diferència significativa al principi o final de la teràpia i entre grups. No es va detectar diferència significativa entre els dos grups pel que fa a l'estada hospitalària. La mortalitat va ser 33% sense diferència entre els dos grups.

Liu et al.(24) en un metaanàlisi de 14 articles i 1134 pacients compararen els dos agents anticoagulants. Després de revisar 7 estudis, la mortalitat del grup heparina en comparació amb la del grup citrats no va mostrar diferència significativa, per tant, va ser similar als dos grups. Pel que fa a la vida útil dels filtres i circuits, tretze articles inclosos dins el metaanàlisi van estudiar aquest punt i van observar que entre el grup de citrats i el grup heparina hi havia una diferència de 15 hores on el circuit que treballa amb citrats aguantava més temps.

Un punt important és la seguretat i per això es revisen els efectes adversos que poden desenvolupar els pacients. En comparació amb l'heparina sistèmica que a registrar un elevat nombre d'induccions a la trombocitopènia i un augment del risc de de sagnat, els citrats resultaren ser més eficaços malgrat van tenir més episodis d'hipocalcèmia registrats (cap cas greu ni amb conseqüències). Quan a els nivells de citocines inflamatòries els autors no van trobar cap diferència significativa ni cap canvi en la circulació d'aquestes durant 72 hores malgrat que en un altre estudi, Tiranathanagul et al. comparen els canvis en Myeloperoxidasa (MPO) i producció de citocines en pacients en tractament amb CVVH i va veure que en el grup citrat els nivells de MPO i IL-8 eren més baixos.

Stucker et al.(25) Realitzaren un assaig controlat aleatoritzat que pretenia demostrar l'eficàcia i seguretat de l'anticoagulació regional amb citrats realitzat durant tres anys amb una mostra de 103 pacients d'una UCI repartits en dos grups: el grup citrat i el grup heparina, tots dos en modalitat de CVVHDF. En el grup citrats es va utilitzar un protocol que ajustava el flux de la solució de citrat al flux de sang del propi pacient. Van mesurar el calci ionitzat 15 minuts després de cada canvi a la sang, en el flux, etc. Per al grup heparina van utilitzar heparina no fraccionada a una dosi que depenia de les condicions del pacient. Es va requerir una mínima dosi de 500 UI per assegurar la viabilitat del circuit.

Van observar que durant un període de 90 dies la taxa de mortalitat dels pacients va ser de 48% i 67% al grup citrats i heparina respectivament. Tot seguit van demostrar que la duració del tractament es va allargar per als pacients tractats amb heparina malgrat que l'estada a la UCI va ser similar en ambdós grups encara que més curta per al grup citrats. Respecte la coagulació i durabilitat dels circuits van veure que es van coagular tan sols un 6% de filtres tractats amb citrats en comparació al 37% de circuits del grup heparina. Menys coagulació del circuit significa menys interrupcions del tractament i més temps de diàlisis efectiva. Tanmateix, un dels principals problemes que van detectar en el grup citrat va ser que el temps d'inactivitat del circuit, implicava subministrar al pacient una dosi inferior a la prescrita. Per últim van comparar la seguretat de les solucions utilitzades en la teràpia: solucions de reemplaçament amb lactat, bicarbonat i solucions de reemplaçament sense calci. No es va detectar diferència significativa.

L'estudi va concloure que utilitzant citrats les complicacions hemorràgiques poden desaparèixer i que sense cap dubte el temps de funcionament del filtre és superior.

Hetzel et al. (26) van estudiar els citrats versus l'heparina quan a anticoagulació en un estudi multicèntric, prospectiu aleatoritzat amb 174 pacients que rebien la modalitat CVVH on la solució de substitució formava part de la hemofiltració i no s'administrava de manera separada. Els pacients van ser separats en dos grups, un grup tractat amb heparina l'altre amb citrats. Es van controlar els paràmetres en sang cada 6 hores mitjançant gasometries.

La mitjana de bicarbonat pel grup citrats del dia 3 va ser de 24,4mmol/L i 25,1mmol/l pel grup heparina, no es va observar diferència significativa. Tanmateix, més pacients del grup citrats van rebre bicarbonat addicional. Quan a urèmia, el control també es va fer el dia 3 i va mostrar uns nivells d'urea en sang de 70mg/dl en el grup citrat i 74mg/dl en el grup heparina. Els nivells de reducció d'urea van ser comparables en els dos grups. La mortalitat va ser més elevada en el grup citrat amb un 47% de morts en comparació al 41% del grup heparina durant

el període d'estudi. Per altra banda, la trombocitopènia induïda va ser més elevada en el grup heparina. Un pacient afectat per aquest problema va presentar seqüeles permanents mentre que la resta no va desenvolupar cap més efecte advers. El grup heparina va mostrar més complicacions pel que fa al risc de sagnat i es van documentar 4 pacients que van necessitar transfusions per episodis greus o moderats en el grup citrats i 5 en el grup heparina. Els trastorns electrolítics com hipocalcèmia ($Ca < 0,9 \text{ mmol/l}$) i hipercalièmia ($Ca > 1,35 \text{ mmol/l}$) van ser significativament majors en el grup citrat. El risc d'alcalosi metabòlica quan es va combinar amb el citrat i el bicarbonat va ser menor.

L'estudi va mostrar que el citrat no elimina la necessitat de l'heparina quan a tractaments i no poden confirmar que els citrats tinguin un efecte beneficiós

Kindgen-Milles et al. (27) realitzaren una revisió de la evidència més actual en qüestió d'anticoagulants per a la teràpia continua de reemplaçament renal. En un primer apartat indicaren que actualment les modalitats que accepten els citrats són les de HFVVC, HDVVC i HDFVVC. En un segon apartat els autors van parlar del fet que per a dur a terme la teràpia molts estudis recomanaven posar-se com a objectiu nivells de calci ionitzat d'entre 0,35 i 0,40 mmol/l. En quan a la vida útil del filtre i circuit una vegada més, asseguraven que amb l'Anticoagulació Regional amb Citrats (ARC) s'allarga en comparació amb l'heparina. L'estudi va constatar també, que diversos estudis van observar que es produïen més episodis de risc de sagnat amb heparina (16%) que amb citrats (6%) i que amb aquests últims, es reduïen les transfusions tenint en compte que a cada canvi de circuit es perdia sang sense necessitat que hi hagi risc de sagnat.

Una de les causes més freqüents per les que falla el subministrament de la dosi d'anticoagulant, és pels prolongats temps morts, on la màquina no treballa degut a la coagulació del circuit i per compensar aquest fet es recomana augmentar la dosi de diàlisi prescrita d'un 10 a un 15%. Si s'aconsegueix aportar la dosi prescrita de citrats al pacient el control urèmic és excel·lent. La concentració típica i recomanada de bicarbonat és de 35 mmol/l i és suficient per compensar la acidosis metabòlica en la majoria de pacients. Un metaanàlisi molt recent va mostrar que el risc de patir acidosis metabòlica, efecte advers molt anomenat pel que fa als citrats, no és tant alt en comparació amb l'heparina i aquest risc es confirma també per a tractaments a altes dosis de citrats en la modalitat de HDVVC. Seguidament l'estudi va analitzar la mortalitat i afirma que fins avui no s'ha demostrat una reducció de la mortalitat amb cap dels dos anticoagulants. Un estudi prospectiu observacional realitzat en 30 pacients va demostrar que si els nivells de calci ionitzat es mantenen entre 1,12

i 1,20mmol/l la secreció d'hormona paratiroide no era present. Previ a les conclusions els autors afirmaren que la incidència d'acumulació de calci va ser d'un 3% però que els pacients que la van patir van estar en estat greu i la mortalitat va ser del 100% degut a xoc i acidosis làctica.

Finalment els autors constataren que la teràpia amb citrats és segura i efectiva en comparació amb l'heparina inclús en pacients amb mal funcionament del fetge.

Shum et al. En la seva revisió observaren que la vida útil del circuit amb citrats és comparable o millor que amb l'heparina i que amb una millor vida útil els citrats poden reduir les pauses de la teràpia i minimitzar discrepàncies entre la prescripció i dosis de la TCRR aconseguint escurçar el tractament, eliminant pèrdues innecessàries de sang i reduir càrrega assistencial de les infermeres. Pel que fa al control metabòlic, molts assajos aleatoritzats aportaren una similar eficàcia dels citrats quan els comparen amb l'heparina. Passa el mateix quan molts autors es refereixen als episodis de sagnats on l'heparina assumeix la majoria d'aquests i on tres metaanàlisis demostren que els citrats poden reduir el risc i com a conseqüència seran necessàries menys transfusions de sang. L'estudi especulava que el citrat podia tenir accions immunomoduladores que podien afavorir la supervivència de molts pacients crítics així com una variació en la concentració podia tenir conseqüències negatives. Els autors de la revisió remarcaren que no es van obtenir prou poder de dades per afirmar el benefici de la supervivència o la mortalitat. Els autors indicaren que metanàlisis recents mostraven diferències poc o gens significatives en parlar d'alcalosis metabòlica en els dos grups encara que afirmaven que un dels problemes dels citrats és la hipernatremia. Com a conclusió de la revisió, els autors digueren que el citrat és segur i efectiu com a anticoagulant.

Hafner et al. (29), autors de l'estudi retrospectiu observacional inclòs en aquest treball van voler valorar l'impacte a nivell clínic i econòmic respecte l'ús dels citrats com a anticoagulant en una UCI. Ho van fer des del maig del 2006 fins a l'Abril de 2010 utilitzant informació de 110 pacients dels quals 50 van formar part del grup heparina i 60 del grup citrats. La modalitat de teràpia utilitzada en aquest estudi va ser la HDVVC atès que era l'única modalitat en aquell moment que acceptava citrats. Per comparar els afectes metabòlics a les dues tècniques es van analitzar la acidosis i alcalosis metabòlica i la hipernatremia en tots els pacients així com la urea com a indicador d'eficàcia.

En primer lloc van observar que els nivells d'urea en sang a l'inici de la teràpia en els dos sistemes d'anticoagulació eren molt similars. A partir del dia 2 els nivells van començar a reduir de manera similar en els dos grups i va ser a partir del dia 4 on els nivells d'urea del grup citrat

es van reduir més, mostrant una diferència molt significativa en comparació amb l'altre grup. Pel que fa als paràmetres metabòlics van veure que es mantenien bastant estables en els dos grups, malgrat una certa tendència cap a la alcalosis en el grup citrats amb un pH significativament més elevat. En total, un 23% de pacients van acabar desenvolupant aquest desequilibri en comparació al 4% del grup heparina a banda del 15% que va desenvolupar acidosis en el grup citrats versus el 24% del grup heparina. La hipernatremia tan sols va aparèixer en un 13% del grup citrat i en un 14% del grup heparina i únicament un 3% va mostrar acumulació de citrats. En cap cas es van detectar complicacions severes. En segon lloc van estudiar la vida útil del filtre i van veure que en el grup citrats aquesta era significativament més alta.

La conclusió de l'estudi va constatar que la implementació dels citrats és efectiva i segura.

Dissanayake et al. (30) van comparar l'eficàcia entre l'heparina i els citrats com a anticoagulants. Van realitzar un estudi prospectiu observacional d'un sol centre i van estudiar un total de 66 pacients d'UCIs repartits en 2 grups, 24 per al grup citrats i 42 per al grup heparina. L'objectiu de la taxa de diàlisi era de 25-35 ml/kg/h. El protocol per l'heparina contemplava administrar 200 a 500 UI/h mentre que recomanava fer controls cada 4 hores en el grup citrat utilitzant una solució de 18mmol/l de citrats.

Els resultats mostraren que la mitjana d'urea reduïda al dia va ser de 5,9mmol/l per al grup citrat i 3,1mmol/l per al grup heparina. Per altra banda no van observar diferència significativa respecte les transfusions de sang entre els dos grups. Quant a la mortalitat, van observar diferència significativa entre els dos grups essent per al grup heparina un 33,3% de les morts en comparació a un 8,33% per als citrats. Totes les morts les atribuïren a patologies ja existents i no als anticoagulants. En un últim apartat les autores mostraren que la mitjana de la vida útil del filtre era de 18,8h per al grup heparina en comparació a les 26,5 per al grup citrats. 24 pacients tractats amb citrats van consumir 60 circuits amb 14 canvis de circuit mentre que 42 pacients tractats amb heparina van consumir 181 circuits amb 83 canvis. Es va demostrar una vida útil de 7,7 hores més a favor dels citrats.

Borg et al.(31) en un estudi retrospectiu, avaluaren la seguretat i eficàcia dels citrats versus heparina recollint dades de 96 pacients durant dos anys. Els resultats indicaren que a nivell metabòlic no hi havia diferència significativa en els nivells de pH, creatinina i urea dels dos protocols tan abans com 24 o 72h després de la filtració cosa que suggeria un bon grau d'eficàcia, mentre que si que van poder detectar diferències en els nivells de bicarbonat (HCO₃) que es troben més augmentat en el grup citrats 72 hores després de l' inici del

tractament (on un 5% dels pacients van desenvolupar alcalosis) i Temps de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) que es troben més augmentat el grup heparina també a les 72 hores de començar. Pel que fa a l'hemoglobina, es va detectar una tendència a la baixa en els dos grups encara que més important en el grup heparina que va requerir un total de 10 transfusions.

La mitjana d'hores de funcionament dels filtres va ser de 17h per l'heparina i de 33h per als citrats. En termes de seguretat van trobar que en el tractament amb heparina els pacients havien arribat fins als 180 segons de TTPA i vuit d'ells van haver de parar el tractament per risc de sagnat en comparació amb els citrats que tan sols es va haver de parar en tres ocasions per canvi a heparina degut a fibril·lació auricular i altres dues ocasions degut a acumulació de citrats i persistent acidosis metabòlica (en tots dos casos els pacients patien una lleugera disfunció del fetge). Per últim, van destacar que l'ús de citrats és més segur ja que té menys risc de sagnat, allarga la vida útil del filtre i té menys incidències en general.

Bai et al.(32) elaboraren un metaanàlisi que pretenia comparar els citrats i l'heparina utilitzats com a anticoagulants durant la TCRR, utilitzant onze estudis controlats aleatoris i 992 pacients. La qualitat de l'estudi va ser valorada per l'escala JADAD que va de 0 fins a 5 punts.

En primer lloc l'estudi va analitzar el risc de perdre el circuit degut a la coagulació i va determinar que amb els citrats hi havia baix risc de que aquest fet pugui ocórrer. Per seguir amb un altre component de la teràpia els autors van valorar també les vegades que el propi filtre fallava, obtenint valors de 339 (49,5%) filtres que havien fallat en el grup citrats versus 685 (59,6%) del grup heparina com a resultat. Els autors analitzaren diversos desordres electrolítics i riscos que el pacient podia patir durant la teràpia i els resultats són els següents; l'estudi va mostrar que un 4,5% dels pacients del grup citrat havia desenvolupat un episodi de sagnat en comparació amb el 16% dels pacients del grup heparina. un altre punt d'aquest apartat va ser el fet que el tractament amb citrats reduís un 54% el risc de patir trombocitopènia induïda. Per seguir amb els problemes metabòlics l'estudi va mostrar que no hi havia diferència significativa entre els dos grups pel que fa a la alcalosis metabòlica i que els pacients tractats amb citrats tenen un risc més elevat de patir hipocalcèmia. Els autors van remarcar que cap pacient va mostrar complicacions severes en els estudis que s'inclogueren en aquest meta anàlisi. L'últim punt tractat va ser la mortalitat on no es va detectar una diferència significativa entre els dos agents anticoagulants.

Com a conclusió final, els autors afirmaren que l'anticoagulació regional amb citrats és millor opció que l'anticoagulació sistèmica amb heparina per als pacients crítics.

Schilder et al.(33) en un assaig multicèntric aleatori controlat amb 139 pacients admesos a diferents UCI d'Holanda i sota una modalitat de CVVH feren una comparativa sobre els citrats versus l'heparina. Van separar els pacients en dos grups, un de 66 pacients tractats amb citrats i un altre de 73 pacients tractats amb heparina.

El tractament per al grup heparina consistia en anticoagular amb bolus de 5000UI al pre filtre i una bomba separada d'heparina amb 20.000UI en 48 ml que administra la solució a 2 ml/h. El temps de TTPA no podia superar els 50 segons. En el cas dels citrats, l'administració es va adaptar al calci ionitzat tenint en compte que aquest s'havia de mantenir en un interval de 1-1,35mmol/l.

Els resultats van mostrar que la mortalitat a 28 i 90 dies no varia entre els dos grups, amb un 33% per al grup citrats i un 35% per al grup heparina als 28 dies (per exemple). Un altre tema important és l'acumulació de citrats que aquest estudi va mostrar que tan sols es va sospitar en un 8% dels pacients i que en cap cas els pacients van superar el límit de 1,35mmol/l. Per altra banda en el grup heparina un 8% dels pacients van presentar trombocitopènia induïda, tenint en compte la baixa tendència al sagnat en el grup citrat. En termes d'eficàcia, a l'estudi es demostra una superioritat per part dels citrats que fan allargar la vida útil dels filtres i redueixen les pauses en el tractament. Per exemple, per cada 3 hores de pausa que pateixen els pacients tractats amb heparina, representa 1 hora de pausa per als pacients del grup citrat o per cada 117 hores de tractament amb citrats observem només 70 hores per al grup heparina. Per finalitzar, l'estudi va mostrar superioritat dels citrats versus l'heparina en termes d'eficàcia i seguretat. A la pràctica clínica treballar amb heparina és un repte degut a la resistència que alguns ofereixen a aquest anticoagulant que a més incrementa el risc de sagnat quan s'administren altes dosis especialment en pacients crítics.

Wu et al.(34) en un metaanàlisi de sis assajos clínics aleatoritzats i 488 pacients d'una UCI, van comparar els citrats com a anticoagulació regional versus l'anticoagulació sistèmica amb heparina. Per a fer-ho els autors van tractar temes com seguretat i eficàcia. En el primer punt expliquen que les modalitats més comunes de aplicar la teràpia són la HVVC i la HDFVVC. Pel que fa a cada anticoagulant van dir que el nivell de citrats havia d'estar entre 0,25-0,35mmol/L i que el TTPA de l'heparina no podia superar els 80 segons. També estudiaren el temps de vida útil del circuit que segons el seu estudi no mostrava diferència significativa entre els dos grups.

Un dels problemes més importants que observaren fou el risc de sagnat i en aquest cas els autors van trobar diferència significativa entre els dos grups essent el grup citrat el que menys casos va reportar i l'heparina el que més. Per altra banda els autors van valorar els trastorns

metabòlics i van veure que no hi havia diferències significatives pel que fa a l'alcalosi metabòlica entre els dos grups. Tan sols un estudi explicava que el grup citrat tenia menys casos d'alcalosis comparat amb l'heparina. Seguidament feren referència a la hipocalcèmia i van reflectir que es va donar un 4,8% d casos en el grup citrat en comparació al 0,8% de casos del grup heparina. Remarcaren que malgrat tot no hi va haver cap esdeveniment advers. Autors inclosos en aquesta revisió, en un estudi van mostrar que la trombocitopènia induïda reportava més casos en el grup heparina i alguns d'ells observaren que no hi havia diferència significativa en els dos grups.

En la discussió els autors conclouen que la incidència d'episodis de sagnat en l'heparina havia estat de 10 a 50% amb una taxa de mortalitat del 15%. Per finalitzar esmentaren que el citrat tendeix a prolongar la vida útil del circuit i que aquest fet no canvia en funció de si el citrat és pre o post dilució i que va associat a menys sagnats i per tant és una alternativa vàlida.

5. Discussió

A continuació es discuteixen els resultats dels articles seleccionats en aquesta revisió de manera que es puguin confrontar les idees dels diferents autors i autores. Per a poder estructurar bé les idees he separat aquest apartat en diversos apartats.

5.1 Modalitat i aspectes tècnic de la teràpia.

Pel que fa a la modalitat de la teràpia, per a administrar l'anticoagulació regional amb citrats totes són compatibles (HVVC, HDFVVC i HFVVC) encara que la gran majoria d'autors (22,23,25-27,31,32,34) conclouen que les més utilitzades són l'hemodiafiltració venovenosa continua (HDFVVC) i la hemofiltració venovenosa continua (HFVVC). Quan als aspectes tècnics he observat que molts dels autors consultats (21,25,28,31,34) adopten com a objectiu de la teràpia un rang de calci ionitzat (iCa) post-filtre d'entre 0,25 i 0,35mmol/l mentre que **Kindgen-Milles et al.**(27) aposten per un rang d'entre 0,25 i 0,40mmol/l, **Wen et al.**(20) aposten per un rang de 0,35 a 0,45mmol/l i els que més difereixen de la resta són **Schilder et al.**(33) que aposten per un rang d'entre 1 i 1,35mmol/l. Per altra banda he volgut remarcar la manera com les autores/s controlen els diferents paràmetres que guien el tractament. **Huguet et al.**(23) i **Hetzel et al.**(26) conclouen que el tractament amb citrats ha d'estar controlat cada 6 hores mitjançant una gasometria completa. **Wen et al.**(20) recomanen fer controls mitjançant gasometria completa cada 2 hores i controls de calci ionitzat 30-60 min després de l'inici del tractament. **Schilder et al.**(33) conclou que no cal mesurar el tractament de forma rutinària, **Dissanayake et al.**(30) recomanen una gasometria completa cada 4 hores i finalment **Stucker**

et al.(25) creuen que s'ha de fer una gasometria cada 15 minuts després de qualsevol canvi, a les 3 hores durant les primeres 24 hores i cada 5 hores passades les 24 hores.

Finalment, l'últim aspecte que s'ha valorat en aquest apartat és el canvi de circuits que molts autors estudien(20,22,23,25,27,30-32). Dels autors consultats que valoren aquest aspecte, dos arriben a la mateixa conclusió. Tan **Stucker et al.**(25) com **Meersch et al.**(21) conclouen que cal canviar els filtres/circuits cada 72 hores malgrat no hagin sofert cap alteració en el seu funcionament

5.2 Mortalitat

Sembla ser que la mortalitat és un punt de discussió no resolt dins la comunitat científica. Tots els articles conclouen que no hi ha diferència significativa de morts entre els grup citrats i el grup heparina. **Shum et al.**(28) en el seu article de revisió, observa diferència significativa de mortalitat entre els dos grups. Conclou que els autors no es posen d'acord quan al tipus de pacient, tractament rebut, patologies prèvies etc. ja que poden ser factors influents. **Dissanayake et al.**(30) observa una gran diferència de mortalitat entre els dos grups amb un 33,3% de mortalitat per al grup heparina i un 8,3% per al grup citrats. Finalment, **Kindgen-Milles et al.**(27) arriba a la conclusió que la mortalitat no es pot demostrar per el poc poder i rellevància que demostren els articles i estudis científics actualment.

5.3 Eficàcia

Per a comparar l'eficàcia, la majoria d'autores/s ho fan a partir del nombre de filtres utilitzats, el temps de vida útil d'aquests i la taxa de reducció d'urea en sang(20,22,23,25,29-33). Fent referència al filtre, la majoria dels articles revisats mostren que l'anticoagulació regional amb citrats allarga la vida útil dels filtres (21-25,27,29-33) tenint en compte que utilitzant aquest tipus d'anticoagulant es coagulen menys i per tant no se'n utilitzen tants en comparació amb l'heparina. També cal tenir en compte que amb els citrats els temps morts i interrupcions de la teràpia degut a la coagulació son molt menors. **Shum et al.**(28) afirma que les variacions en la concentració de citrats poden tenir un efecte negatiu per a la supervivència del circuit. Pel que fa a l'urea en sang, **Hetzel et al.**(26) observa que la reducció d'aquesta als 3 dies i revalorada dies més tard és similar en els dos grups. **Hafner et al.**(29) conclou que no hi ha diferència en la reducció d'urea entre els dos grups als 3 dies però si que observa diferència de reducció a mesura que avancen els dies essent els citrats el grup que més urea redueix. **Borg et al.**(31) refereix que els nivells d'urea són menors en el grup citrat i això ho atribueix a l'allargament de la vida útil del circuit. Pel contrari, conclou que les pauses hi els temps morts fan que el tractament amb heparina no pugui ser tan eficaç tenint en compte que aquest grup manté nivells d'urea en sang més elevats a les 72h.

5.4 Risc de sagnat

Gutierrez-Bernays et al.(22) observa en el seu estudi una dificultat augmentada per a controlar els efectes de l'heparina sistèmica en el pacient i les dades ho demostren. Els Pacients van viure 42 situacions on el TTPA era superior a l'establert, d'aquestes situacions, 40 eren del grup heparina i 7 pacients van requerir transfusió de sang, tan sols 1 pacient del grup citrat va requerir una transfusió. Molts autors en referència al risc de sagnat conclouen que l'anticoagulació regional amb citrats disminueix molt el risc de sagnat(21,25,27,30-34), tan és així que **Bai et al.**(32) afirma que poden reduir més de la meitat el risc en comparació amb l'heparina i que aquesta inclou un 15% de mortalitat per episodis de sagnat. **Borg et al.**(31) observa que a les 72 hores de l'inici del tractament, els nivells d'Hb mostren un descens marcat en el grup heparina i que molts dels pacients requereixen de transfusions sanguínies. **Huguet et al.**(23) observen que si fan una comparativa entre els dos grups, el grup heparina lidera les incidències amb un 37% en comparació al 14% del grup citrat. També ens demostra que el 55% dels pacients tractats amb heparina requereixen >2 transfusions de sang. **Kindgen-Milles et al.**(27) observa que si es canvien molts filtres degut a la coagulació el pacient perd grans quantitats de sang sense patir cap episodi de sagnat, cosa que demostra que passa amb l'heparina.

Per altra banda, **Schilder et al.**(33) no observa diferències significatives pel que fa a les transfusions en els dos grups. **Wen et al.**(20) no pot demostrar dades sobre aquest tema en el grup citrat. **Liu et al.**(24) afirma que malgrat en el grup heparina hi observa més tendència al sagnat, no hi ha diferència significativa quan a aquest risc entre els dos grups. Finalment, **Shum et al.**(28) observa que tan sols un de tots els articles consultat en la seva revisió no demostra que els citrats redueixen el risc de sagnat.

5.5 Estabilitat metabòlica i acumulació de citrats

De tots els articles consultats, 7 d'ells van tractar aquest tema i van arribar a la mateixa conclusió: no hi ha diferència significativa entre els dos tipus d'anticoagulants quan a incidència d'alcalosis metabòlica(20,24,27-29,32,34) Autors com **Meersch et al.**(21) observen que l'anticoagulació regional amb citrats té més tendència a la alcalosis en comparació amb l'heparina. Així mateix, **Huguet et al.**(23) conclouen que tampoc hi ha diferència significativa pel que fa a aquest trastorn entre el principi i el final de la teràpia i afirmen que si s'utilitza un protocol estàndard i es manté el pH entre els seus nivells és difícil arribar a veure algun trastorn. **Kindgen-Milles et al.**(27) afirmen que la alcalosis metabòlica, ve donada per grans volums de tractament amb citrats i **Shum et al.**(28) conclouen que una solució de

reemplaçament lleugerament hiponatrèmic utilitzada com a dialitzant solucionaria aquest trastorn.

Per altra banda **Wu et al.**(34) i 3 autors més(21,29,32) observen més casos d'hipocalcèmia en el grup citrat en comparació amb l'heparina encara que no identifiquen efectes adversos en cap moment. Tanmateix, **Hafner et al.**(29) observen un 15% d'incidència d'hipocalcèmia encara que diuen que no és significativa entre els dos grups. Per contra **Wen et al.**(20) no observen cap cas d'hipocalcèmia ni hipercalemià i finalment, **Stucker et al.**(25) conclouen que la suplementació de calci és un bon mètode per contrarestar la hipocalcèmia. **Bai et al.**(32) si que observa i referencia una incidència molt més elevada de casos d'hipocalcèmia en el grup citrats.

Quant a l'acumulació de citrats, **Huguet et al.**(23) van detectar aquesta situació en 3 pacients (11%) i puntualitzen que en cap moment van haver d'aturar el tractament. **Schilder et al.**(33) afirmen que van observar una incidència d'acumulació de citrats del 6%, la meitat que en l'estudi anterior. **Borg et al.**(31) van detectar acumulació de citrats en un pacient degut a una acidosis metabòlica persistent (tenia lleugera disfunció hepàtica). **Kindgen-milles et al.**(27) van assegurar que els citrats no són tòxics per ells mateixos si no que el metabolisme deteriorat pot crear alguns trastorns. Afegeix que la hipocalcèmia o demanda de solució de substitució de calci van ser els primers símptomes de l'acumulació de citrat. Les autores van observar una incidència del 3% amb efectes severes, xoc i acidosis làctica amb una mortalitat del 100%. En quan a incidència, **Hafner et al.**(29) coincideixen amb l'anterior estudi, també amb un 3% d'incidència a diferència de **Stucker et al.**(25) que detecten la taxa més baixa, un 0,9%.

5.6 Trombocitopènia induïda per heparina.

Respecte a la trombocitopènia induïda, **Bai et al.**(32) observen que els citrats redueixen en un 54% el risc de patir aquest trastorn mentre que **Meersch et al.**(21) conclouen que l'ús d'heparina com a anticoagulant sistèmic augmenta el risc, com també ho fan **Hetzel et al.**(26) amb un 7,2% d'incidència en el grup heparina en comparació al 3,4% del grup citrats. Les autores d'aquest estudi expliquen que dels pacients que van patir trombocitopènia induïda, un d'ells va quedar amb seqüeles permanents. **Liu et al.**(24) s'afegeix també al grup d'autores que afirma que s'observen més casos d'aquest trastorn en el grup heparina. Per contra, **Wu et al.**(34) i **Stucker et al.**(25) conclouen que no hi ha diferència significativa entre els dos grups, de fet aquesta última observa una incidència molt baixa en el seu article. Per últim Huguet et al.(23) no documenten cap cas d'aquest trastorn en el seu estudi.

5.7 hormona paratiroide

Kindgen-Milles et al.(27) en el seu articles observen que un balanç negatiu de calci activa la secreció d'hormona paratiroide que causa una lenta desmineralització però continua. Un estudi inclòs a la seva revisió afirma que mantenint els nivells de calci ionitzat entre 1,12 i 1,20mmol/l evita la secreció d'aquesta hormona i les seves conseqüències.

6.Limitacions

Aquest estudi té algunes limitacions. La teràpia continua de reemplaçament renal, és una teràpia introduïda en l'àmbit clínic des de els anys 80 i que compta amb molta evidència científica actualitzada. Una de les limitacions més importants, és el fet que aquest treball vol tenir una visió global quan a anticoagulació de la teràpia i en canvi la bibliografia es centra en fets concrets i patologies concretes, pel que trobar evidència d'àmbit més general no ha estat fàcil. Tan és així que en un inici el treball es volia centrar en estudis fets durant els últims 5 anys però no va ser possible i finalment es va haver d'allargar als últims 10. Una altra limitació ha estat escriure el marc teòric amb algun article totalment indicat per a formar part de la revisió, i que finalment no s'ha pogut incloure. Cal destacar també que el tipus d'estudi ha estat un factor que ha dificultat la cerca ja que en molts casos els estudis encara no estaven finalitzats o no era el tipus d'evidència que necessitava per a dur a terme la revisió. Tots aquests factors han anat reduint els resultats en totes les cerques.

7.Conclusions

Els resultats obtinguts en aquesta revisió bibliogràfica conclouen que entre la comunitat científica hi ha encara moltes desavinences i debats oberts pel que fa a la teràpia amb citrats. És cert que actualment les organitzacions més importants en aquest àmbit i d'altres ja posen al capdavant de la llista de tractaments aquesta teràpia i demana a la comunitat que vagin implementant amb aquest tractament les seves unitats però el personal mèdic encara no ho acaba de veure clar. Aquesta revisió conclou que la seguretat i eficàcia del tractament està garantida ja que en comparació a la teràpia amb heparina, els citrats ofereixen un ampli ventall d'avantatges i bons resultats per al pacient.

A trets generals, els citrats disminueixen la coagulació del filtre/circuit pel que fa més eficient la teràpia evitant així gastar material i aconseguir el màxim rendiment del que ja està en funcionament. Cal destacar també que es redueixen molt les interrupcions de la teràpia cosa molt important per tal d'oferir el màxim compliment dels objectius establerts en cada pacient i que disminueixen molt les complicacions i retards que en poden derivar. Un dels riscos més

importants que s'ha d'assumir en aquesta teràpia és el de d'hipocalcèmia encara que s'evidencia la poca probabilitat que hi ha d'arribar a aquest problema.

Quan a estabilitat del pacient, els citrats disminueixen el risc d'episodis de sagnat ja que l'anticoagulació és regional i externa al pacient. Aquest és un punt molt important a l'hora de tractar pacients quirúrgics, politraumatitzats o d'altres pacients que poden tenir un elevat risc per la naturalesa de la seva patologia inicial. Per altra banda queda demostrat que els trastorns metabòlics són esporàdics i que els pacients que els presenten no mostren signes clínicament rellevants. Queda demostrat que patir una acumulació de citrats, situació que preocupa a la comunitat mèdica, és molt complicat si es respecten els protocols i si el tractament es fa seguint les indicacions dels experts en cada hospital. Els resultats mostren que aquesta situació s'ha donat en molts pocs casos.

Finalment, quant a la mortalitat aquesta revisió conclou que és un punt que genera molta controvèrsia. Malgrat molts autors estan d'acord en que no hi ha diferència de mortalitat entre els dos tractaments anticoagulants, s'ha observat que no hi ha uns paràmetres establerts per valorar-la i molta part del debat rau en les patologies prèvies a la teràpia. Un apunt que cal destacar és el fet que falta dotar de més rigor científic els estudis que s'han fet per evitar aquestes diferents opinions.

8. Bibliografia

1. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
2. Zha J, Li C, Cheng G, Huang L, Bai Z, Fang C. The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1 abril 2019;98(16):e15257.
3. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
4. Sponholz C, Bayer O, Kabisch B, Wurm K, Ebert K, Bauer M, et al. Anticoagulation strategies in venovenous hemodialysis in critically ill patients: A five-year evaluation in a surgical intensive care unit. *Sci World J [Internet]*. 2014 [citad 14 desembre 2019];2014:808320. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548793>
5. Hanafusa N. Application of Continuous Renal Replacement Therapy: What Should We Consider Based on Existing Evidence? En: *Blood Purification [Internet]*. 2015 [citad 24 desembre 2019]. p. 312-9. Disponible a: <https://www.karger.com/Article/FullText/441579>
6. Carneiro P, Santiago MJ, López J, Castillo A, López-Herce J. Anticoagulación regional con citrato en las técnicas de depuración extrarrenal continuas. *An Pediatría [Internet]*. 1 gener 2012 [citad 4 desembre 2019];76(1):49-50. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403311004279>
7. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. Vol. 155, *Chest*. Elsevier Inc; 2019. p. 626-38.
8. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: Controversy and consensus. *Crit Care*. 6 abril 2015;19(1).
9. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Vitaliano E, Zeppilli L, Polistena F, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: Effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. *BMC Nephrol [Internet]*. 25 octubre 2013 [citad 14 desembre 2019];14(1):232. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156306>
10. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [citad 11 gener 2020]. Disponible a: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
11. Klingele M, Stadler T, Fliser D, Speer T, Groesdonk H V., Raddatz A. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction. *Crit Care*. 29 novembre 2017;21(1).
12. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, Van Der Voort PHJ, Wester JPJ, Van Der Spoel JJ, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 2009;37(2):545-52.
13. Deep A, Bunchman TE. Continuous renal replacement therapy. *Clin Pediatr Nephrol Third Ed*. 2016;679-701.
14. Rizo-Topete L, Juncos LA. Anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua. *Gac*

- Med Mex. 2018;154:S61-71.
15. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? [Internet]. Vol. 15, Critical Care. BioMed Central; 2010 [citad 14 desembre 2019]. p. 202. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345279>
 16. Zhang W, Bai M, Yu Y, Li L, Zhao L, Sun S, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 24 gener 2019;23(1).
 17. Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Citrate anticoagulation for CRRT: don't always trust the postfilter iCa results! Crit Care [Internet]. 4 desembre 2015 [citad 14 desembre 2019];19(1):429. Disponible a: <http://ccforum.com/content/19/1/429>
 18. Schwarzer P, Kuhn SO, Stracke S, Gründling M, Knigge S, Selleng S, et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation. Crit Care. 8 setembre 2015;19(1).
 19. Saner FH, Treckmann JW, Geis A, Losch C, Witzke O, Canbay A, et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1 abril 2012 [citad 14 desembre 2019];27(4):1651-7. Disponible a: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfr510>
 20. Wen M, Kùchle C, Steubl D, Satanovskji R, Heemann U, Suttmann Y, et al. A novel citrate-based protocol versus heparin anticoagulation for sustained low-efficiency dialysis in the ICU: safety, efficacy, and cost. BMC Nephrol [Internet]. 3 desembre 2018 [citad 29 novembre 2019];19(1):79. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29614970>
 21. Meersch M, Kùllmar M, Wempe C, Kindgen-Milles D, Kluge S, Slowinski T, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (RICH) trial: Study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. BMJ Open [Internet]. 1 gener 2019 [citad 5 febrer 2020];9(1). Disponible a: <https://0-www-cochranelibrary-com.catalog.udg.edu/central/doi/10.1002/central/CN-01793261/full>
 22. Gutierrez-Bernays D, Ostwald M, Anstey C, Campbell V. Transition From Heparin to Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: Safety, Efficiency, and Cost. Ther Apher Dial [Internet]. 1 febrer 2016 [citad 10 febrer 2020];20(1):53-9. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/1744-9987.12331>
 23. Huguet M, Rodas L, Blasco M, Quintana LF, Mercadal J, Ortiz-Pérez JT, et al. Clinical impact of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Int J Artif Organs [Internet]. 1 desembre 2017 [citad 6 febrer 2020];40(12):676-82. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862718>
 24. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2016;20(1).
 25. Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin PY, Wozniak H, Pugin J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: A randomized controlled trial. Crit Care [Internet]. 14 desembre 2015 [citad 5 febrer 2020];19(1). Disponible a:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4364313/>

26. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: A prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. gener 2011 [citat 11 març 2020];26(1):232-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876598>
27. Kindgen-Milles D, Brandenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2018 [citat 10 febrer 2020];24(6):450-4. Disponible a: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075198-201812000-00005>
28. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Risks and benefits of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Hong Kong Med J*. 2015;21(2):149-54.
29. Hafner S, Stahl W, Fels T, Träger K, Georgieff M, Wepler M. Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: Impact on clinical and economic aspects-an observational study. *J Intensive Care* [Internet]. 30 juliol 2015 [citat 21 febrer 2020];3(1):35. Disponible a: <http://www.jintensivecare.com/content/3/1/35>
30. Dissanayake CU, Bharat CI, Roberts BL, Anstey MH. A cost comparison of regional citrate versus low-dose systemic heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 13 maig 2019 [citat 10 febrer 2020];47(3):281-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31195799>
31. Borg R, Ugboma D, Walker DM, Partridge R. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice. *J Intensive Care Soc*. 1 agost 2017;18(3):184-92.
32. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs [Internet]. Vol. 41, *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citat 14 desembre 2019]. p. 2098-110. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-4099-0>
33. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: A multi-center randomized clinical trial. *Crit Care*. 16 agost 2014;18(4).
34. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. juny 2012;59(6):810-8.