



RENAL CARE

CITRASATE™

HEMODIÁLISIS DE ALTO FLUJO Y HEMODIAFILTRACIÓN
EN LÍNEA CON CITRASATE

Manufactured in Spain



Índice

¿Qué es Citrasate?	3
¿Cuáles son los efectos secundarios del acetato en la diálisis y las ventajas de Citrasate?	3
Posibles indicaciones de la diálisis con Citrasate	4
¿Cuál es el mecanismo de Citrasate dentro del dializador?	5
Estudios clínicos con Citrasate	6
Hemodiálisis de alto flujo (HD)	6
Hemodiafiltración en línea (HDF)	14
Citrasate se puede utilizar en todas las máquinas de diálisis estándar	19
Resultados de las mediciones in vitro ²⁵	19
Ventajas de utilizar Citrasate	20
Comparación de la composición de la solución de diálisis de ácido cítrico preparada para usar frente al ácido acético	21
Bibliografía	22



¿Qué es Citrasate™?

Citrasate es una innovadora fórmula de concentrado de ácido para diálisis que contiene 0,8 mmol de ácido cítrico y 0,3 mmol/l de acetato, en lugar de los tradicionales 3 mmol/l de acetato de los concentrados de ácido estándar.

El uso de un acidificante en concentrados de ácido para diálisis es necesario para alcanzar un pH neutro que tolere bien el organismo y para prevenir la precipitación de carbonato de calcio y magnesio.

¿Cuáles son los efectos secundarios del acetato en la diálisis y las ventajas de Citrasate?

Con la aparición de la diálisis con bicarbonato, la concentración de acetato (o ácido acético) se redujo a 3 mmol/l. Sin embargo, durante el tratamiento de diálisis, los iones de acetato pueden provocar una serie de efectos secundarios fisiológicos no deseables debido a su metabolismo a dióxido de carbono con el consumo de oxígeno. Los posibles efectos secundarios del acetato durante la diálisis se resumen en la Tabla 1.

Efectos fisiológicos del acetato durante su metabolismo	Posibles síntomas durante y después del tratamiento
Vasodilatación	Hipotensión Arritmia
Mayor necesidad de O ₂	Hipoxemia
Formación no fisiológica de productos intermedios del metabolismo (p. ej., aldehídos)	Dolor de cabeza Náuseas
Inducción de citoquinas (IL-1) en monocitos	Estimulación de los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento de diálisis. (p. ej., aterosclerosis y microinflamación)

Tabla 1: Posibles efectos secundarios del acetato en diálisis ¹⁻³

El innovador concentrado de ácido Citrasate se acidifica parcialmente con ácido cítrico, que genera iones de citrato. Los iones de citrato poseen propiedades anticoagulantes debido a su compleja formación con iones de calcio y magnesio. El grado de la anticoagulación depende de la concentración de citrato.

Para conseguir un tratamiento de diálisis eficaz, es necesario evitar la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo mediante el uso de anticoagulantes, para lo que generalmente se administra heparina no fraccionada.

Sin embargo, el uso repetido de heparina puede provocar distintos efectos secundarios no deseables. Por lo tanto, si es posible, se debe minimizar la dosis de heparina utilizada. En el crítico caso de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT II), la heparina debe evitarse por completo. Los posibles efectos secundarios de la heparina no fraccionada se resumen en la Tabla 2.

Posibles efectos secundarios de la heparina no fraccionada
Mayor riesgo de hemorragia
Bloqueo parcial del metabolismo lipídico
Osteoporosis
Prurito
Liberación de mieloperoxidasa (MPO) de los vasos ateroscleróticos inducida por heparina
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT II)

Tabla 2: Posibles efectos secundarios del acetato en la diálisis [4-8]

Debido a que la concentración de citrato es muy baja el líquido de diálisis con citrasate, si se usa para hemodiálisis de alto flujo (HD), no es necesario evaluar la concentración de iones de calcio libres en la sangre o administrar calcio a la sangre. El oxígeno no es necesario para el metabolismo del citrato a través del organismo. En comparación con el acetato, la vida media de los citratos es mucho más corta.

Posibles indicaciones de la diálisis con Citrasate

En base a la experiencia y los estudios clínicos, Citrasate es adecuado para los siguientes pacientes de forma simultánea con distintas formas de tratamiento de diálisis:

- Pacientes en pre o postoperatorios
- Pacientes con embolismo por colesterol
- Pacientes con lesiones gastrointestinales
- Pacientes con retinopatía hemorrágica por diabetes
- Pacientes con efectos secundarios inducidos por heparina (p. ej., prurito u osteoporosis)
- Pacientes con efectos secundarios inducidos por acetato

¿Cuál es el mecanismo de Citrasate dentro del dializador?

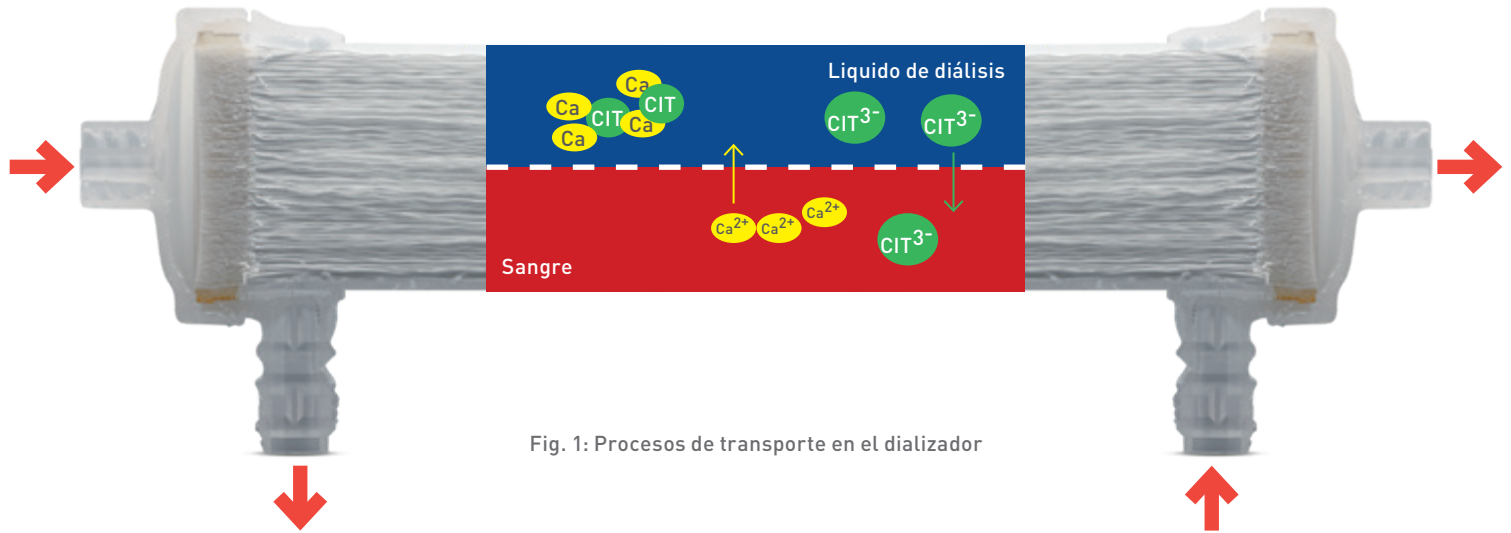


Fig. 1: Procesos de transporte en el dializador

PASO 1

En su envase y a pH 1,9 de Citrasate, los iones de calcio y citrato no forman un complejo. La formación del complejo de calcio-citrato (Ca-citrato) tiene lugar durante la mezcla de componentes de ácido y bicarbonato dentro de la máquina de diálisis, produciendo el líquido de diálisis final.

- Debido a los gradientes de concentración en el dializador, los iones de citrato libres se difunden en la sangre y se unen a los iones de calcio libres para formar un complejo Ca-citrato.
- Al mismo tiempo, los iones de calcio libres se difunden desde la sangre al líquido de diálisis porque el calcio ionizado ha sido reducido debido a la formación de Ca-citrato.

Ambos procesos de transporte llevan a una reducción de la concentración de iones de calcio libres en la sangre que se encuentra en el dializador, por lo que provocan un efecto anticoagulante local dentro del dializador.

PASO 2

El complejo Ca-citrato que accede al circuito sanguíneo se disocia en iones de citrato y Ca^{2+} libres, lo que hace que los iones de calcio libres vuelvan a estar disponibles en la sangre en el dializador. Los iones de citrato se metabolizan a bicarbonato en el ciclo de Krebs. Dado que la dosis de citrato es muy baja en comparación con la anticoagulación regional con citrato y las células musculares también pueden metabolizar el citrato, Citrasate también se puede indicar en pacientes con insuficiencia hepática.

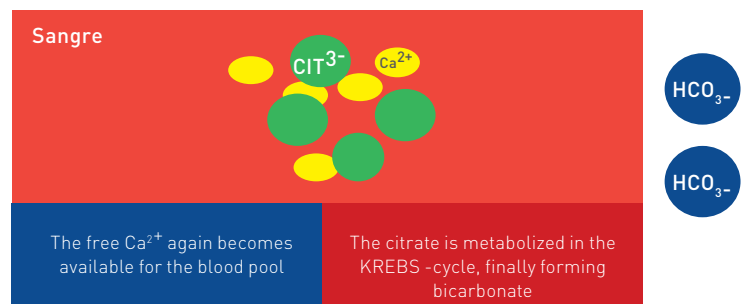


Fig. 2: Eliminación del complejo de calcio y citrato en la sangre y el organismo.

Estudios clínicos con Citrasate

Hemodiálisis de alto flujo (HD)

Reducción de la dosis de heparina asociada con un menor tiempo de hemorragia

Kossmann et al. [9] pasaron a 31 pacientes de líquido de diálisis normal con acetato (NCD) a Citrasate y redujeron gradualmente la dosis de heparina. Incluso con una reducción de heparina del 55%, todos los tratamientos con Citrasate finalizaron con éxito, sin problemas de coagulación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se identificaron 31 pacientes crónicos con tiempo de hemorragia Postdiálisis superior a 15 minutos.

Meses 1-2: Dosis estándar de heparina

Months 3-4: Dosis de heparina reducida en un 33%

Months 5-6: Dosis de heparina reducida en otro 33%

Por tanto, la dosis de heparina se redujo en un 55% con respecto a su dosis inicial.

No hubo otros cambios en los parámetros del tratamiento (p. ej., duración de la sesión, flujo sanguíneo, flujo de líquido de diálisis, elección del dializador).

Se midió el tiempo de hemorragia y se registró la dosis de diálisis como Kt/V (urea).

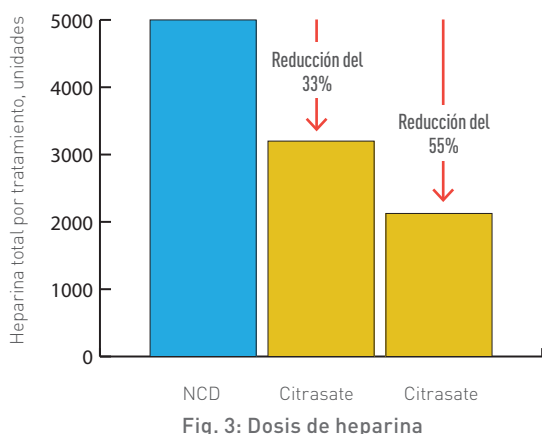


Fig. 3: Dosis de heparina

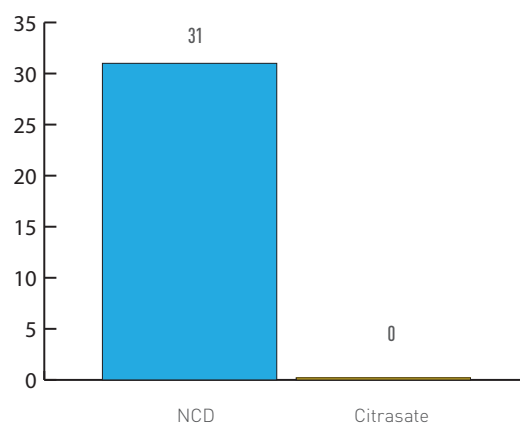


Fig. 4: Pacientes con tiempos de hemorragia de más de 15 min

Reducción de la dosis de heparina

Ahrenholz y Winkler¹⁰ cambiaron a 7 pacientes de líquido de diálisis estándar con acetato a Citrasate y redujeron gradualmente la dosis de heparina. A pesar de la reducción de heparina del 50%, todos los tratamientos con Citrasate finalizaron con éxito, sin problemas de coagulación.

PACIENTES Y MÉTODOS

7 pacientes tratados con dializador de alto flujo

Semanas 1-2: Líquido de diálisis estándar y heparina (bolo+continuo) como referencia

Semanas 3-6: cambio de líquido de diálisis estándar a Citrasate, sin cambios en la heparina

Semanas 7-10: diálisis con Citrasate y reducción de heparina en el bolo en un 50%

Semanas 11-14: diálisis con Citrasate, el bolo de heparina permanece al 50% y reducción de heparina en la dosis continua en un 50%, llevando a una reducción total del 50%

No hubo más cambios en los parámetros del tratamiento (p. ej., duración de la sesión, flujo sanguíneo, flujo de Líquido de diálisis, elección del dializador).

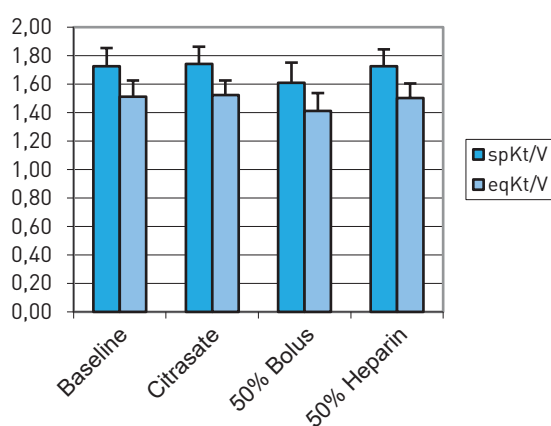


Fig. 5: Dosis de diálisis spKt/V und eqKt/V; n = 7

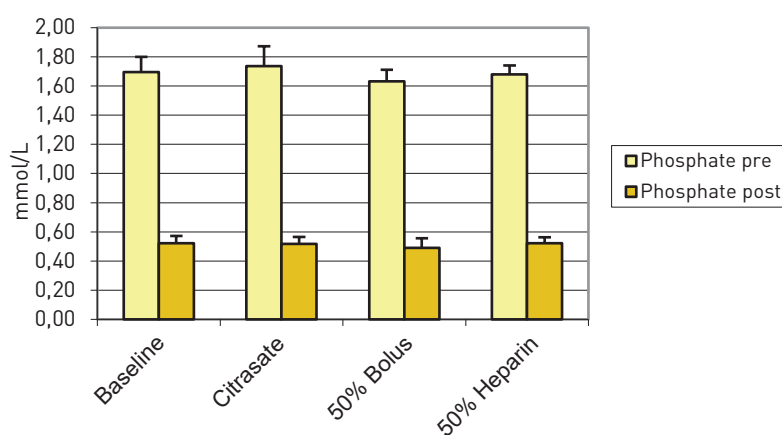


Fig. 6: Eliminación de fosfato Fosfato pre y post HD; n = 7

Los resultados de la Fig. 5 muestran que no se produce una caída significativa en la dosis de diálisis o en otros valores de aclaramiento (p. ej., el fosfato en la Fig. 6) a pesar de la reducción de heparina en un 50%. En el cambio de líquido de diálisis con acetato a Citrasate, sin cambios en la dosis de heparina, no se observó un aumento de la dosis de diálisis (spKt/V) en comparación con Kossmann et al.¹¹

Recientemente, Sands et al.²⁶ confirmaron la posibilidad de una reducción de heparina de entre un 20% y un 30% en un ensayo prospectivo multicéntrico. En el 92% de los 277 pacientes en diálisis, se observó que el tratamiento de diálisis podría terminar sin cambios significativos en el aclaramiento de urea o efectos adversos como coagulación o hemorragia.

Aumento de la dosis de diálisis y eliminación de microglobulina Beta-2

Kossmann et al.¹¹ pasaron a 142 pacientes de líquido de diálisis estándar con acetato (NCD) a Citrasate y midieron la dosis de diálisis y la concentración de microglobulina beta-2 prediálisis (β 2M) en el plasma, de forma mensual, durante un período de 6 meses.

Se observó un aumento significativo de Kt/V (Fig. 7) y una reducción de los niveles plasmáticos β 2M predialíticos (Fig. 8).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudió a 142 pacientes durante un periodo de 6 meses

- Seguimiento de valores $\beta 2M$ predialíticos
- Seguimiento mensual de los valores de Kt/V

No hubo otros cambios en los parámetros del tratamiento (p. ej., duración de la sesión, flujo sanguíneo, flujo de Líquido de diálisis, elección del dializador).

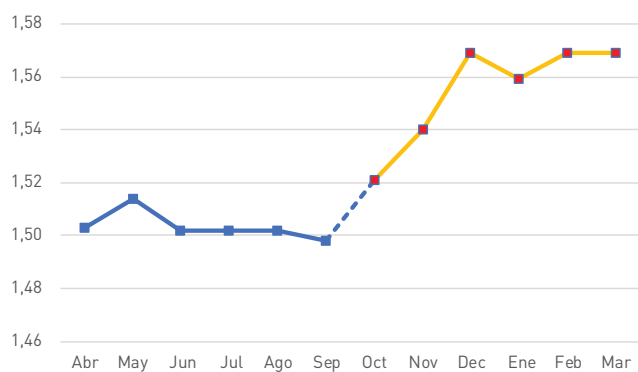


Fig. 7: Incremento en Kt/V

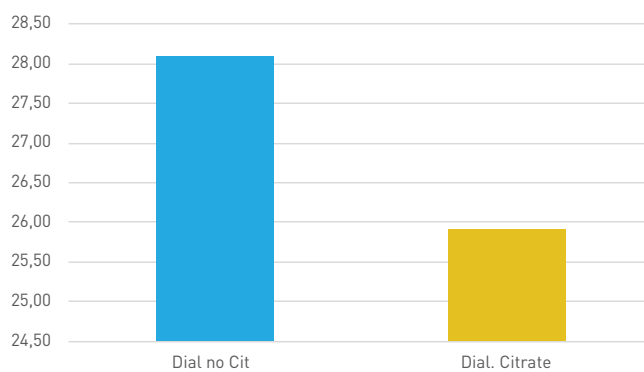


Fig. 8: Reducción del nivel plasmático predialítico de microglobulina β -2

Dosis de diálisis y concentración de bicarbonato de calcio en plasma

Svara et al.¹² cambiaron a cinco pacientes de líquido de diálisis estándar con acetato (AA) a Citrasate (CA) y midieron la tasa de reducción de urea y el calcio libre, calcio total y bicarbonato en plasma al final de cada tratamiento. Se observó un aumento significativo del 7% en spKt/V (Fig. 9), mientras que el resto de parámetros no cambiaron significativamente (Fig. 10).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudió a 5 pacientes durante 4 semanas

- Cálculo de valores spKt/V
- Medición de la concentración de Ca^{2+} , Ca total y bicarbonato prediálisis en plasma

No hubo otros cambios en los parámetros del tratamiento (p. ej., duración de la sesión, flujo sanguíneo, flujo de Líquido de diálisis, elección del dializador).

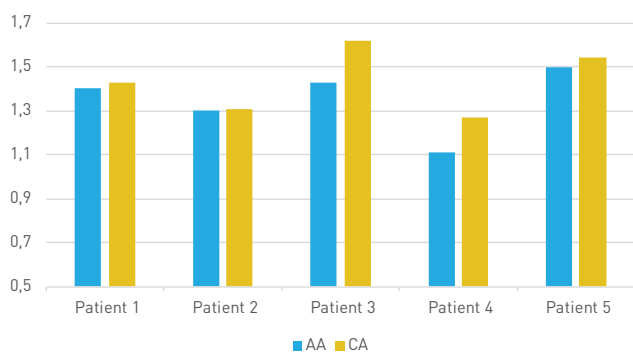


Fig. 9: Incremento en spKt/V

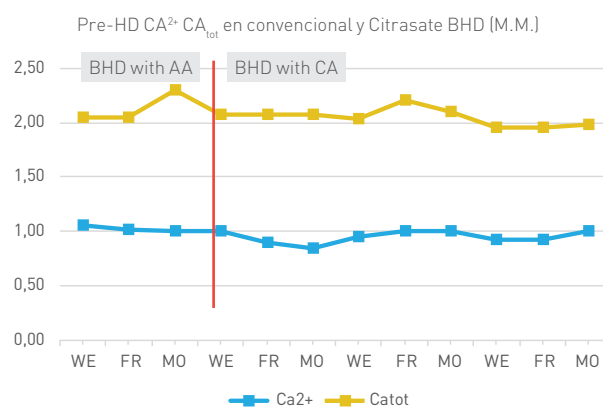
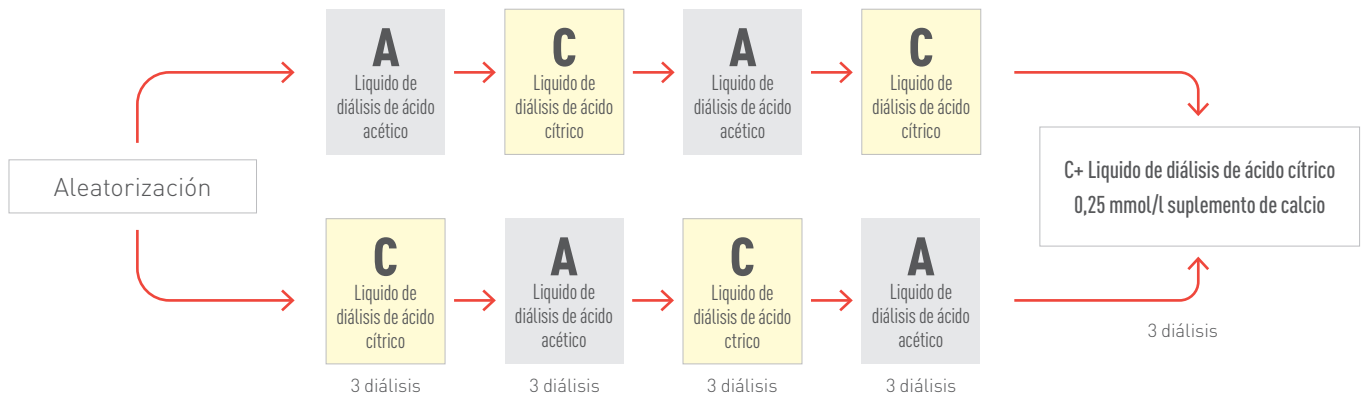


Fig. 10: Cronología de Ca^{2+} y Ca total en el plasma de un paciente

Mejora de la estabilidad hemodinámica

Gabutti et al.,¹³ estudiaron a 25 pacientes. Cada paciente se sometió a un total de 375 sesiones de diálisis, bien con Líquido de diálisis de acetato estándar (A), Líquido de diálisis con citrato con (C+) o Líquido de diálisis con citrato sin (C) suplementos de calcio (0,25 mmol/l) que se adhiere al siguiente diseño de estudio:



En pacientes hipertensos, la diálisis con citrato dio como resultado una presión arterial sistólica significativamente más baja (Fig.11) y un aumento del volumen sistólico (Fig. 12).

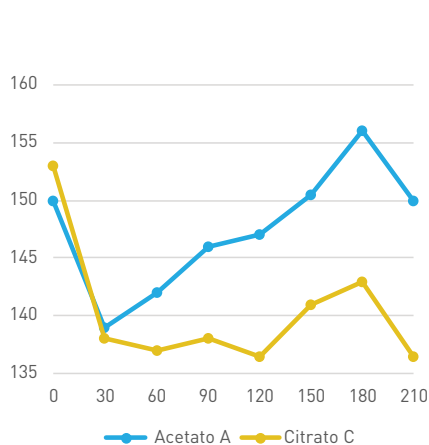


Fig. 11: Presión arterial sistólica

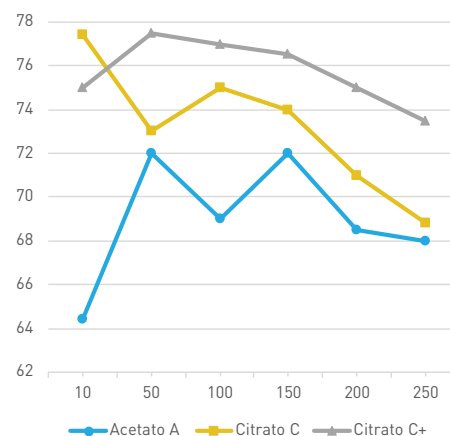


Fig. 12: Volumen sistólico

Reducción de la formación de trombos en el dializador utilizando citrato

Citrato versus heparina después de 4 horas de hemodiálisis

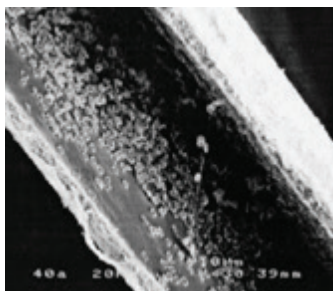


Fig. 13: Membrana de polisulfona con heparina de bajo peso molecular¹⁴

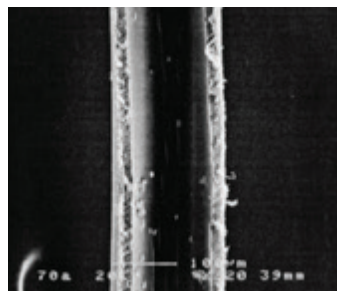


Fig. 14: Membrana de polisulfona con anticoagulación regional con citrato¹⁴



Fig. 15: Dializador después del enjuague, tras 4 horas de hemodiálisis con líquido de diálisis con acetato¹⁵



Fig. 16: Dializador después del enjuague, tras 4 horas de hemodiálisis con Citrasate¹⁵

Efecto positivo de Citrasate en los parámetros de coagulación

Dado que Citrasate contiene una concentración muy baja de citrato, su efecto anticoagulante solo se puede desarrollar en el dializador durante la diálisis (es decir, no cabe esperar una anticoagulación sistémica).

Gabutti et al.¹³ no observaron cambios significativos en la formación del complejo TAT y los fragmentos de protrombina F1 y F2 (pre y postdiálisis) en 25 pacientes y 375 tratamientos cuando se pasó de líquido de diálisis con acetato a uno con citrato. Leimbach et al.¹⁶ hicieron la misma observación para los valores de tiempo de coagulación activada (ACT) pre y postdiálisis en 7 pacientes. Ahrenholz et al.¹⁰ confirmaron estos hallazgos. En este contexto, también pudieron demostrar que el ACT disminuyó incluso reduciendo la heparina en un 50%, y no se produjeron eventos de coagulación en el dializador ni en el circuito

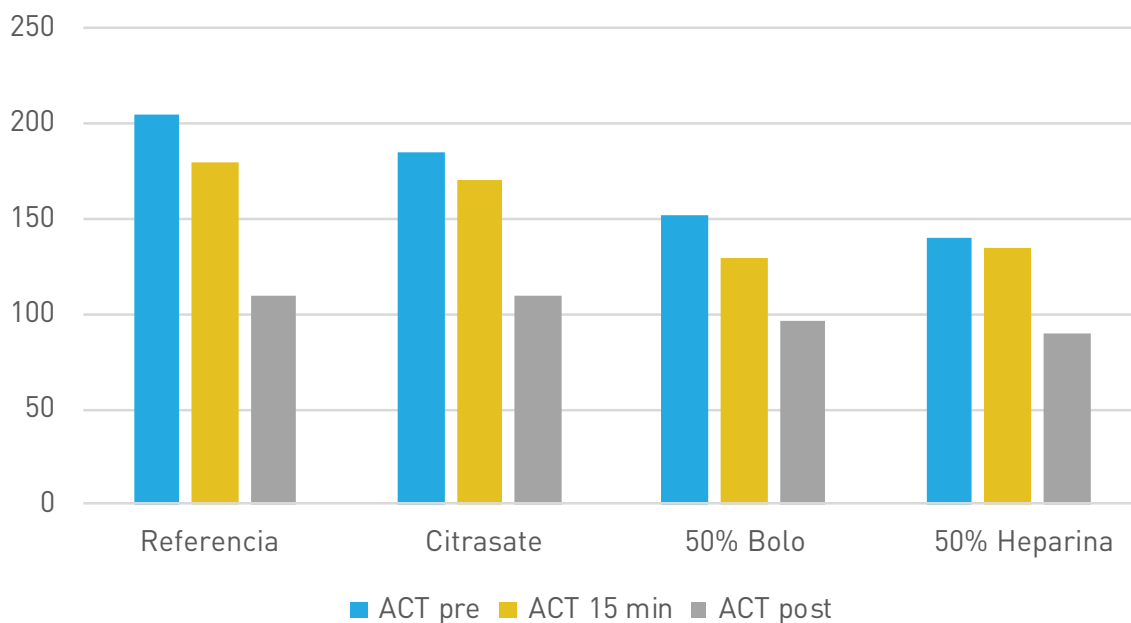


Fig. 17. Dependencia del tiempo de coagulación activada (ACT) en función de la reducción de heparina durante el tratamiento de líquido de diálisis con acetato frente a Citrasate

extracorpóreo.

Influencia positiva de Citrasate en la biocompatibilidad

La Mieloperoxidasa (MPO) se considera un marcador de estrés oxidativo y un parámetro de inflamación en pacientes con enfermedad renal o para pacientes que requieran tratamiento de purificación sanguínea extracorpóreo.¹⁷

La MPO puede inducir complicaciones vasculares mediante distintos mecanismos:

- Inhibición de la vasodilatación dependiente de NO.
- Producción de inhibidores endógenos de NO.
- Oxidación de LDL con aumento consecutivo de recepción en macrófagos locales.
- Producción de especies reactivas.

Los niveles plasmáticos de MPO se asocian con complicaciones ateroscleróticas y con la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal aguda.¹⁷

Se demostró que la heparina estimula la liberación de MPO de los vasos ateroscleróticos y estimula la activación de leucocitos,¹⁸ independientemente de cualquier estimulación por parte del dializador.²⁰

Usando heparina no fraccionada o de bajo peso molecular para la anticoagulación, la MPO y el factor plaquetario 4 se liberarán nada más iniciar el tratamiento de diálisis.²⁰ Sin embargo, usando citrato para la

anticoagulación regional, la liberación de MPO podría inhibirse por completo.²⁰

A través de la anticoagulación regional con citrato para pacientes críticos agudos se observó una disminución significativa de la mortalidad²¹ utilizando la hemodiálisis veno-venosa central (CVVH) como modo de tratamiento. El motivo es una mejor recuperación de la función renal.

Ahrenholz y Winkler¹⁰ examinaron los niveles plasmáticos de MPO y el número de leucocitos pre, posdiálisis y 15 minutos después del inicio de la sesión de diálisis, de conformidad con el siguiente protocolo de estudio:

PACIENTES Y MÉTODOS

8 pacientes fueron tratados con diálisis de alto flujo

Semanas 1-2: liquido de diálisis estándar y cantidad previa de heparina (bolo + continuo) como tratamiento inicial

Semanas 3-6: cambio de liquido de diálisis estándar a Citrasate; sin cambios en la heparina

Semanas 7-10: diálisis con Citrasate y reducción de heparina en el bolo en un 50%

Semanas 11-14: diálisis con Citrasate, el bolo de heparina permanece al 50% y reducción de heparina en la dosis continua en un 50%, llevando a una reducción total del 50%

No hubo otros cambios en los parámetros del tratamiento (p. ej., duración de la sesión, flujo sanguíneo, flujo de liquido de diálisis, elección del dializador).

La Fig. 18 muestra que no se observaron cambios significativos en el número de leucocitos independientemente de la cantidad de liquido de diálisis o heparina utilizada. No obstante, 15 minutos después del inicio de la sesión de diálisis, se pudo observar una inducción significativamente menor de los niveles plasmáticos de MPO entre el liquido de diálisis con acetato y Citrasate con la dosis reducida de heparina (Fig. 19).

Estos resultados pueden considerarse como la primera prueba de que la diálisis con Citrasate parece ser más biocompatible para los pacientes en diálisis crónica dado que la reducción de la concentración de acetato y heparina en el liquido de diálisis disminuye el potencial inflamatorio y oxidativo en la sangre. La respuesta a la pregunta sobre si la mortalidad de los pacientes en diálisis crónica se puede reducir mediante la diálisis con Citrasate queda reservada a investigaciones a largo plazo con un mayor número de pacientes.

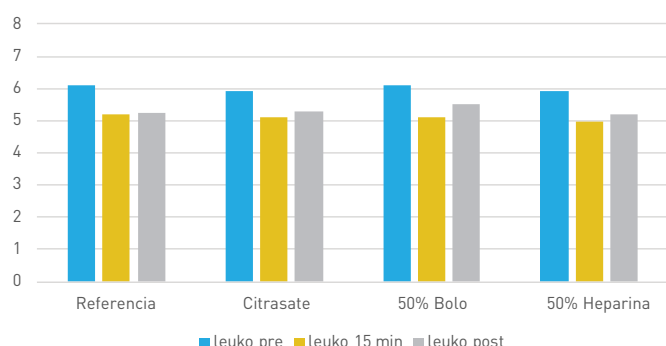


Fig. 18. Número de leucocitos durante la diálisis con liquido de diálisis con acetato o Citrasate

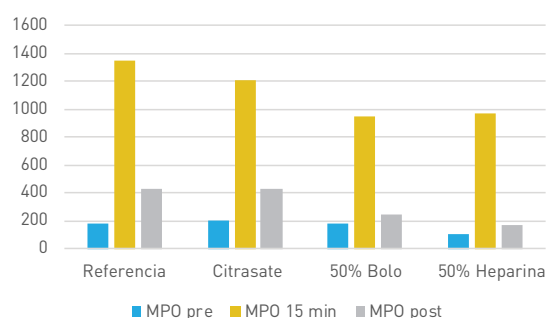


Fig. 19. Cambio de los niveles plasmáticos de MPO durante la diálisis con liquido de diálisis con acetato

Ahmad y Tu²⁴ describieron la aplicación exitosa de Citrasate en la diálisis de "eficacia lenta" sin heparina (SLED) para el tratamiento agudo de pacientes críticos con insuficiencia multiorgánica o insuficiencia hepática avanzada.



Octabin





Hemodiafiltración en línea (HDF)

Los resultados presentados hasta ahora se refieren exclusivamente a la hemodiálisis de alto flujo con Citrasate. Los siguientes capítulos se refieren a la hemodiafiltración en línea tanto en predilución como en postdilución.

El primer estudio extenso aplicando Citrasate en HDF fue realizado por Ahrenholz et al.²⁷ y Winkler et al.²⁸ con 8 pacientes. Dado que el líquido de sustitución para HDF en línea se prepara directamente a partir del líquido de diálisis, el uso de Citrasate implica que se producirá la infusión de una cantidad considerable de citrato directamente en la sangre.

Durante la HDF en línea en modo predilución, el líquido de sustitución se infundirá en la sangre antes del dializador, lo que significa que el citrato se incluirá en los procesos de transferencia del dializador. Durante la HDF en línea en modo postdilución, la infusión de líquido con citrato tiene lugar después del dializador y en la sangre periférica del paciente.

Dado que los efectos de Citrasate sobre la concentración de iones de calcio libres y el sistema de coagulación no se pueden predecir con precisión, se aplicó Citrasate por primera vez en modo predilución de HDF en línea.

El nivel de calcio y fosfato en plasma

Debido a los estudios previos de diálisis de alto flujo¹⁰ con 1,25 mmol/l de calcio en el líquido de diálisis de Citrasate, la concentración de calcio se incrementó a 1,50 mmol/l. Los valores postratamiento de Ca²⁺ se estabilizan en 1,09 mmol/l para HD y HDF predilución con Citrasate, como se muestra en la Fig. 23. También se alcanzó el mismo valor para HDF predilución con líquido de diálisis estándar, con 1,25 mmol/l de Ca²⁺. Los valores de las cantidades totales de calcio se muestran en la Fig. 24.

Los pacientes tratados habitualmente con concentrado estándar de 1,25 mmol/l de Ca²⁺ deben recibir 1,50 mmol/l de Ca²⁺ al cambiar a Citrasate. Este aumento se hace necesario para compensar las pérdidas de iCa resultantes de la formación del complejo calcio-citrato.

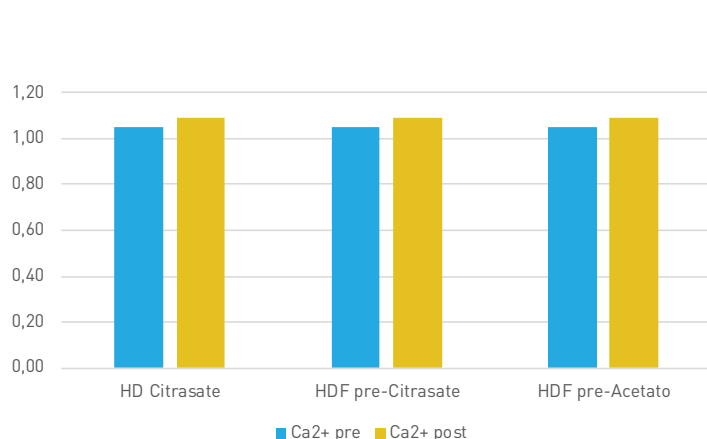


Fig. 23: Ca²⁺ + antes y después del tratamiento; n = 8
Concentraciones de Ca²⁺ + antes y después del tratamiento para diferentes modos de tratamiento con y sin Citrasate

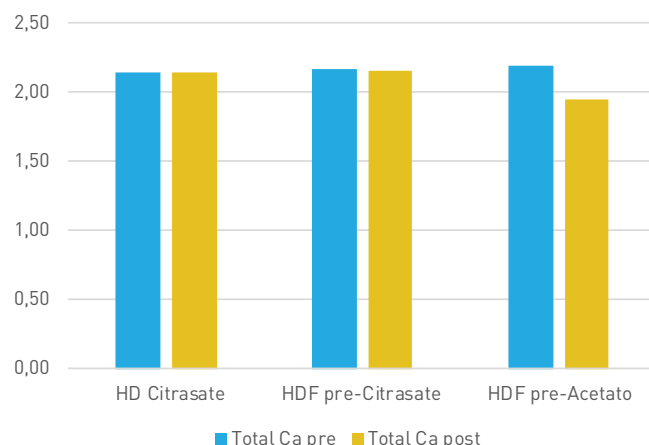


Fig. 24: Pre y postratamiento de Ca total; n = 8
Concentraciones de Ca total antes y después del tratamiento para diferentes modos de tratamiento con y sin Citrasate

El equilibrio entre los cambios de Ca total y Ca ionizado (iCa) durante los tratamientos se puede expresar como Ca-GAP, según la siguiente ecuación de Gabutti et al. (13, 29):

$$\text{Ca-GAP} = (\text{totalCa post} - \text{totalCa pre}) - (\text{iCa post} - \text{iCa pre})$$

Si la metabolización del citrato es rápida, el Ca-GAP es inferior a 0,2 (13, 29). Como muestran los resultados de la Fig. 25, en promedio, esta condición se cumplió.

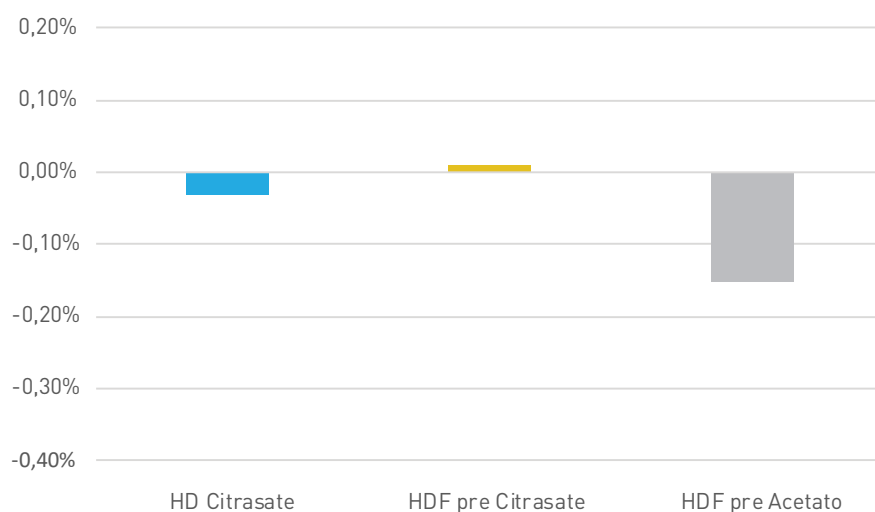


Fig. 25: Ca-GAP; n=8
Ca-GAP para diferentes modos de tratamiento con y sin Citrasate

El equilibrio calcio-fosfato está determinado en gran medida por la hormona paratiroidea (PTH). Por tanto, las alteraciones de este equilibrio debidas a condiciones de tratamiento no fisiológicas se reflejarían en las concentraciones de Ca²⁺, fosfato y PTH.

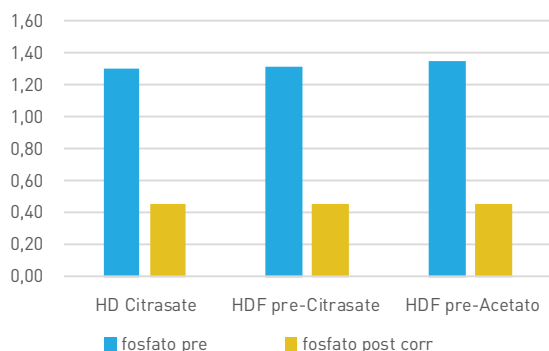


Fig. 26: Pretratamiento y postratamiento de fosfato; n = 8
Concentraciones de fosfato antes y después del tratamiento con diferentes modos de tratamiento

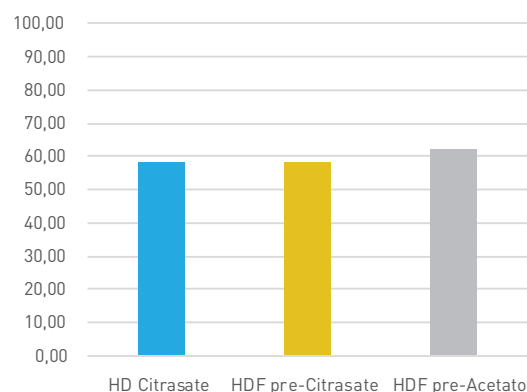


Fig. 27: Pretratamiento con iPTH; n = 8
Concentración previa al tratamiento con hormona paratiroidea intacta (iPTH) en diferentes modos de tratamiento

Sin embargo, como se muestra en las Figuras 26 y 27, no se observaron diferencias significativas entre los valores posteriores al tratamiento de HDF en línea con Citrasate y con concentrado estándar.

Kron et al.²³ realizaron con éxito una hemodiafiltración en línea sin heparina en modo predilución en pacientes con riesgo de hemorragia y HIT II utilizando Citrasate sin calcio como líquido de diálisis y solución de sustitución.

Se realizaron 32 tratamientos sin problemas de coagulación. Fue necesario infundir cloruro de calcio en la vía venosa para mantener una concentración constante de iones de calcio en plasma.

Hemodiafiltración en línea en modo postdilución

Siguiendo estudios previos sobre la idoneidad del concentrado de Citrasate para hemodiálisis de alto flujo (HD) y hemodiafiltración en línea (HDF) en modo predilución, ahora se debería investigar si el uso de líquido de diálisis con citrato puede presentar problemas durante la HDF en línea en modo postdilución. A diferencia de la HDF en predilución, la infusión de solución con citrato en la HDF en línea postdilución se produce después del dializador (es decir, directamente en la sangre periférica del paciente), por lo que los efectos fisiológicos son más difíciles de evaluar.

Al igual que con la HDF predilución en línea, se plantearon las siguientes preguntas: ¿Puede la HDF postdilución en línea...

- ...mantener la cantidad reducida de heparina del 50%?
- ...mejorar la eficacia de la diálisis?
- ...reducir la activación de MPO?
- ...mantener las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato en el rango fisiológico óptimo?

Siete de los ocho pacientes del estudio de HDF predilución en línea continuaron la investigación en postdilución, ya que uno de ellos abandonó. La dosis de heparina se redujo entre un 30 y un 50% en comparación con la línea de base en estudios que incluían diálisis de alto flujo y concentrado estándar con acetato.

Se utilizaron los siguientes parámetros de tratamiento:

- Superficie del dializador 2,2 m²
- Flujo sanguíneo: 300 ml/min
- Flujo de líquido de diálisis: 500 ml/min
- Tasa de sustitución para postdilución: 60 ml/min.

LOS RESULTADOS SE RESUMEN EN LAS SIGUIENTES SECCIONES...

Reducción de la dosis de heparina

En principio, Citrasate se puede utilizar para HDF en línea en postdilución con una cantidad reducida de heparina (hasta un 50%) en comparación con el líquido de diálisis estándar.

La Fig. 28 compara los tiempos de protrombina activada (aPTT) en cuatro modos de tratamiento diferentes usando Citrasate o concentrado estándar. Claramente, Citrasate no influye en la activación de la coagulación sistémica.

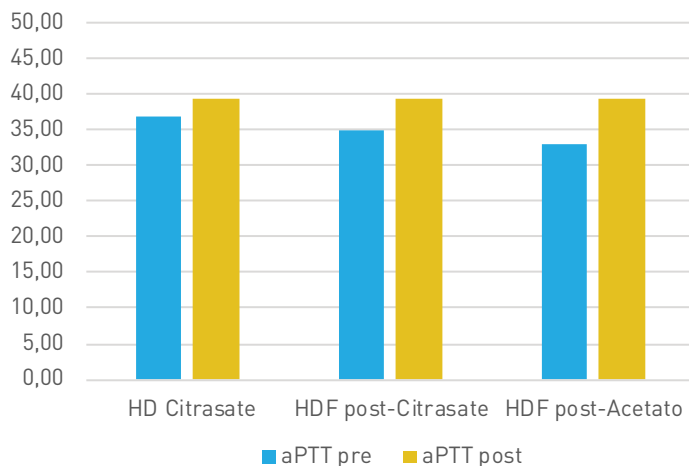


Fig. 28: pre y postratamiento aPTT; n = 7
Tiempos de protrombina activada antes y después del tratamiento en distintos modos de tratamiento

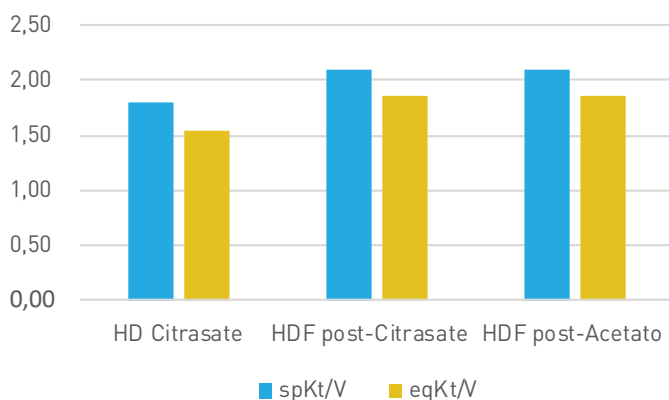


Fig. 29: spKt/V y eqKt/V; n = 7
Valores de Kt/V equilibrados y de grupo único para diferentes modos de tratamiento

Aumento de la eficacia de la diálisis y eliminación de Microglobulina β_2

La HDF posdilución en línea demostró ser más eficaz que la HD de alto flujo y la HDF predilución en línea en la eliminación de moléculas de bajo peso molecular (p. ej., urea).

Sin embargo, no se pudo detectar una diferencia en la efectividad entre el postratamiento de HDF en línea con Citrasate y el concentrado estándar (ver Fig. 29).

Con respecto a la eliminación de microglobulina β_2 , se pudo observar una mejora en la efectividad en comparación con la HD de alto flujo, pero no se pudo determinar una diferencia entre la HDF postdilución en línea con Citrasate y el concentrado estándar, como sí se hizo en los tratamientos predilución.



El nivel de calcio y fosfato en plasma

Tal y como se observó durante los tratamientos de HDF postdilución, la concentración de calcio se elevó a 1,50 mmol/l para los tratamientos de HDF postdilución en línea.

La Fig. 31 muestra el nivel de concentración de Ca^{2+} en valores de aproximadamente 1,10 mmol/l después del tratamiento, como se observa en tratamientos de HDF en línea usando líquido de diálisis estándar ($\text{Ca}^{2+} = 1,25$ mmol/l). Las pérdidas de calcio ionizado por quelación se compensaron adecuadamente eligiendo un Ca^{2+} de líquido de diálisis más alto para la HDF en línea, tanto en la predilución como en la postdilución. La Fig. 32 demuestra que la cantidad total de calcio se reduce de forma más significativa en HDF postdilución en línea con concentrado estándar que en el mismo tratamiento con Citrasate.

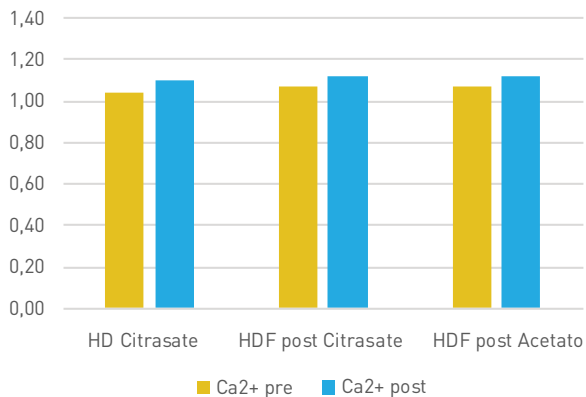


Fig. 31: Ca^{2+} pre y postratamiento; n = 7
Valores medios de Ca^{2+} antes y después del tratamiento para diferentes modos de tratamiento con y sin Citrasate

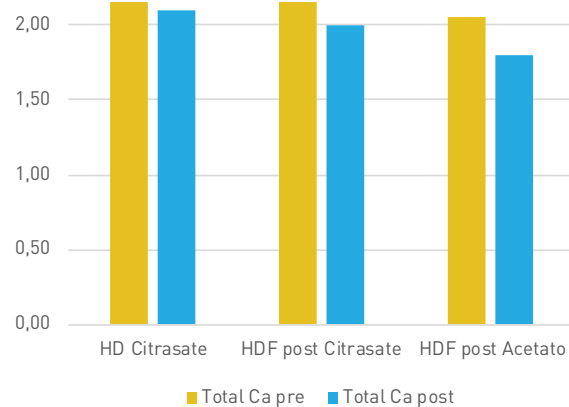


Fig. 32: Ca total antes y después del tratamiento; n = 7
Valores medios de calcio total antes y después del tratamiento con diferentes modos de tratamiento con y sin Citrasate

Esto puede explicarse por la metabolización del citrato durante el tratamiento, donde el calcio quelado se liberará a la sangre. Como hemos visto en la sección de HDF predilución en línea, los cambios en el equilibrio entre el calcio ionizado y el total se pueden describir mediante el Ca-GAP, que debe ser inferior a 0,2 [13, 29].

La Fig. 33 muestra que la HDF postdilución en línea con Citrasate da mejores resultados que con el concentrado estándar para el Ca-GAP total.

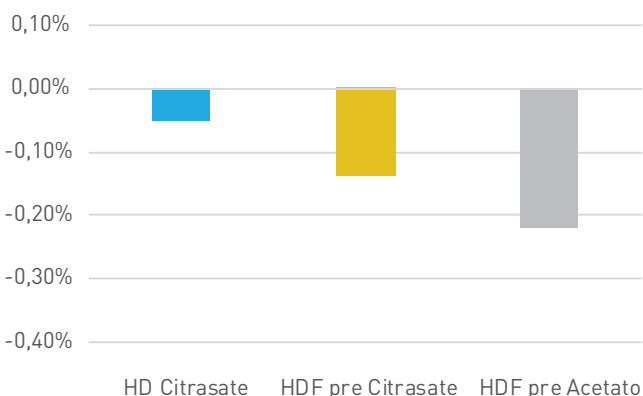


Fig. 33: Total Ca-GAP; n=7
Ca-GAP para diferentes modos de tratamiento

Por lo tanto, no queda ninguna cantidad excedente de Ca en el torrente sanguíneo, lo que indicaría un metabolismo incompleto del citrato de calcio. Según estudios de E. Bauer et al.²⁹, esto tampoco es de esperar. En este estudio se investigó la cinética del citrato durante la anticoagulación con citrato tanto en pacientes con función renal normal como en aquellos en tratamiento de hemodiálisis. Se observó que el citrato también se metaboliza adecuadamente con insuficiencia renal, así como con disfunción hepática leve. Únicamente para pacientes con insuficiencia hepática grave no estaría indicada la anticoagulación con citrato.

Considerando que, en la anticoagulación con citrato, la velocidad de infusión de citrato es de aproximadamente 0,3 mmol/kg/h, mientras que en la HDF postdilución en línea con el líquido de diálisis de Citrasate es solo de aprox. 0,04 mmol/kg/h, no cabría esperar problemas derivados del metabolismo incompleto del citrato.

Como se muestra en las Figuras 34 y 35, no se observaron diferencias significativas entre los valores del tratamiento de HDF postdilución en línea con Citrasate y con concentrado estándar.

Con respecto a otros parámetros medidos, como bicarbonato (HCO_3^-), Na^+ o K^+ , no hubo diferencias significativas en las fases del estudio.

La dosis media de EPO (Aranesp®) y la ingesta de hierro (Ferrlecit) se mantuvieron constantes durante todas las fases del estudio.

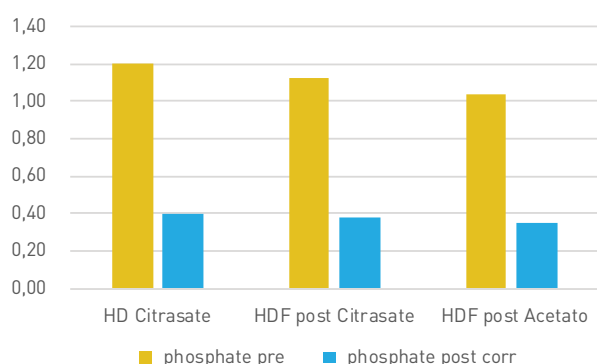


Fig. 34: Pretratamiento y post-tratamiento de fosfato; n = 7
Concentraciones de fosfato en plasma antes y después del tratamiento para diferentes modos de tratamiento con Citrasate y concentrado estándar

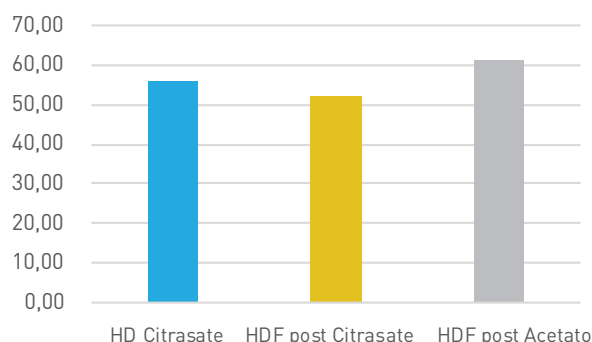


Fig. 35: Pretratamiento con iPTH; n = 7
Concentración de pretratamiento de hormona paratiroidea intacta (iPTH) para diferentes modos de tratamiento con Citrasate y concentrado estándar

Citrasate se puede utilizar en todas las máquinas de diálisis estándar

MÁQUINAS Y MÉTODOS

Polakovic et al.²⁵ realizaron dobles mediciones con concentrado A con ácido acético (AA) o ácido cítrico en siete tipos de máquinas de diálisis de cuatro fabricantes: Dialog, de B.Braun; 4008/5008, de Fresenius; AK 100/200/200S, de Gambro, DBB05, de Nikkiso y Surdial X, de Nipro.

Todas las máquinas fueron predeterminadas para concentrados A convencionales con acetato.

- Las concentraciones de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} en el líquido de diálisis final se midieron mediante electrodos selectivos de iones. La concentración de bicarbonato se calculó a partir de los valores de pH y pCO_2 .
- Se realizaron mediciones para cuatro combinaciones diferentes de valores establecidos de sodio y bicarbonato que cubren todo el rango de configuraciones habitualmente utilizadas (132/28, 132/39, 148/28 y 148/39 mmol/l).

Resultados de las mediciones in vitro²⁵

1. El rendimiento de todos los tipos de máquinas de diálisis probados no registró problemas ni alarmas.
2. El control de la concentración de Na^+ y HCO_3^- funcionó en todo el rango de concentración de todas las máquinas probadas.
3. Se observó que la concentración de calcio ionizado era 0,35-0,55 mmol/l inferior en el líquido de diálisis con citrato.
4. La concentración de bicarbonato mostró una tendencia hacia valores ligeramente más altos (0,5-2,5 mmol/l) cuando se usa el concentrado de Citrasate en comparación con el líquido de diálisis estándar, en función del tipo de sistema de mezcla (volumétrico o conductividad) de la máquina de diálisis.



Ventajas de utilizar Citrasate

Las siguientes ventajas se aplican a los tratamientos de HD de alto flujo y HDF en línea pre o postdilución:

- El uso de Citrasate permite la reducción de heparina hasta en un 50% sin un aumento del riesgo de problemas de coagulación en el circuito extracorpóreo o dializador, y sin reducción de la dosis de diálisis prescrita.
- El uso de Citrasate mantiene las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato en un rango fisiológicamente óptimo.
- El uso de Citrasate puede reducir los prolongados tiempos de sangrado en pacientes con alto riesgo de hemorragia.
- El uso de Citrasate aumenta la estabilidad hemodinámica en pacientes hipertensos durante el tratamiento de HD de alto flujo.
- Se ha demostrado que el uso de Citrasate es más biocompatible para los pacientes en diálisis crónica al disminuir el estrés inflamatorio y oxidativo.
- La aplicación con éxito de Citrasate es posible en todas las máquinas de diálisis estándar.
- El nivel de Ca ionizado con Citrasate corresponde al del líquido de diálisis estándar con 1,25 mmol/l Ca^{2+} tras un aumento de calcio del líquido de diálisis de 1,25 a 1,50 mmol/l.
- El uso de Citrasate ofrece ventajas económicas al hacer que los hospitales puedan ahorrar en heparina.

Cartera

Concentrado de ácido cítrico líquido preparado para su uso con bicarbonato. La dilución estándar es 1:44.

Producto estándar

Formula	Na ⁺	Ca ²⁺		Mg ²⁺		K ⁺	Cl ⁻	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻		CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	Glucose		Osmolaridad
	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mEq/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	g/l	mmol/l	mOsm/l
313-C (A+B)	140,30	3,00	1,500	1,00	0,500	1,50	108,50	2,40	0,80	0,30	34,60	1,00	5,55	293,55
314-C (A+B)	140,30	2,50	1,250	1,00	0,500	1,50	108,00	2,40	0,80	0,30	34,60	1,00	5,55	292,80
321-C (A+B)	140,30	3,50	1,750	1,00	0,500	2,00	109,50	2,40	0,80	0,30	34,60	1,00	5,55	295,30
323-C (A+B)	140,30	3,00	1,500	1,00	0,500	2,00	109,00	2,40	0,80	0,30	34,60	1,00	5,55	294,55
341-C (A+B)	140,30	3,50	1,750	1,50	0,750	2,00	110,00	2,40	0,80	0,30	34,60	1,00	5,55	296,05

Siendo A: Componente Ácido y B: Componente de Bicarbonato.

Producto no estándar

Formula	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	K ⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	Glucose	C ₆ H ₅ O ₇ ³⁻
	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	g/l	mmol/l
306-C	139,3	1,25	0,475	1,5	103,14	0,30	38,41	1,5	0,8
307-C	139,3	1,75	0,475	1,5	104,14	0,30	38,41	1,5	0,8
308-C	139,3	1,50	0,475	1,5	103,64	0,30	38,41	1,0	0,8
310-C	139,3	1,50	0,500	1,0	103,19	0,30	38,41	1,0	0,8
316-C	140,3	0,63	0,250	1,5	102,44	0,30	38,41	1,0	0,8
318-C	140,3	1,75	0,500	2,0	109,50	0,30	34,60	1,5	0,8
319-C	139,3	1,75	0,475	3,0	105,64	0,30	38,41	1,5	0,8
320-C	139,3	1,25	0,500	3,0	104,69	0,30	38,41	1,5	0,8
324-C	140,3	1,25	0,500	2,0	108,50	0,30	34,60	1,0	0,8
326-C	139,3	1,50	0,475	2,5	104,64	0,30	38,41	1,5	0,8
327-C	140,3	1,50	0,500	3,0	110,00	0,30	34,60	1,0	0,8
330-C	140,3	1,75	0,500	3,0	110,50	0,30	34,60	1,0	0,8
340-C	140,3	1,75	1,000	2,0	110,50	0,30	34,60	1,0	0,8
342-C	139,75	1,65	0,500	2,0	106,3	0,30	37,04	1,0	0,8
343-C	139,75	1,65	0,500	3,0	107,3	0,30	37,04	1,0	0,8

Por favor contacta con el representante de Nipro para la disponibilidad de producto y ampliar información.

Bibliografía

1. Vinay P. Acetate metabolism during dialysis: metabolic considerations. *Am. J. Nephrol.* 1987; 7:337-354
2. Bingel M et al. Enhancement of in vitro human Interleukin I production by sodium acetate. *The Lancet* 1987; 329:14-16
3. Diamon S. et al. Comparison of acetate free citrate hemodialysis and bicarbonate hemodialysis regarding effects of intradialytic hypotension and malaise. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2011;15: 460-465
4. Elisaf MS et al. Effects of conventional and low molecular weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997;17:153-157
5. Sela S. Oxidative stress during hemodialysis: Effect of heparin. *Kidney Int* 2001;59:159-163
6. Malle et al. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:1956-1967
7. Sackler JP et al. Heparin-induced osteoporosis. *Brit J of Radiology* 1973;46:548-550
8. Asmis LM et al. Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). *Schweiz. Med. Forum* 2004; 4:997-1002
9. Kossmann RJ et al. Fifty-five percent heparin reduction is safe with Citrasate dialysate in chronic dialysis Patients. *ASN Renal week Meeting, 2006, Abstract No. 708*
10. Ahrenholz P et al. Heparin reduction and improved compatibility using citrate enriched dialysate. *EDTA Congress , Paris 2012, Abstract and poster FP 434*
11. Kossmann RJ et al. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate, A prospective controlled study. *CJASN* 2009; 4:1459-1464
12. Svava F et al. Long term use of A-Concentrate Citrasate during Bicarbonate dialysis. *Kidney & Blood Pressure Research* 2010; 33:318 (abstract)
13. Gabutti L et al. Citrate vs. Acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status and electrolytes. *BMC Nephrology* 2009; 10:471-2369/10/7
14. Hofbauer R et al. Effect of anticoagulation on blood-membrane interaction during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1578-1583
15. Advanced Renal Technologies Inc. USA 2008, personal information
16. Leimbach T et al. Heparin-Einsparung durch Verwendung von citrathaltigem Dialysat? Kongress für Nephrologie 2011, Berlin, Poster 36
17. Hörl W Die Antikoagulation mit Zitrat reduziert die Mortalität und verbessert die Erholung der Nierenfunktion bei Patienten mit akutem Nierenversagen. *Nephro-News* 2008, Ausgabe 05/08
18. Lau D et al. MPO mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 Integrins. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2005; 102:431-36
19. Krieter DH et al. A new sythetic dialyzer with advanced permselectivity for enhanced low molecular weight protein removal. *Artif Organs* 2008; 32:547-554
20. Gritters M et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:153-159
21. Oudemans-van Straaten HM et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit. Care Med* 2009;37:545-552

22. Polakovic V et al. Bicarbonat hemodialysis and hemodiafiltration using citric-acid containing A-concentrate. 9th International Nephrological Symposium: Metabolic changes in chronic renal failure, Aktuality v Nefrologii 2010; 16:13 (abstract)
23. Kron J et al. Regionale Antikoagulation durch Prädilutions Hämodiafiltration mit calciumfreien citrathaltigem Dialysat. Kongress für Nephrologie 2011, Berlin, Poster 29
24. Ahmad S and Tu A Heparin Free Slow Efficiency Dialysis (SLED) using Citrate dialysate: Is safe and effective. Blood Purif. 2007; 25: 191 (abstract)
25. Polakovic V et al. Citrasate dialysis concentrate: In vitro tests and results of the citrasate use and in vivo bicarbonate haemodialysis and online haemodiafiltration, Prague V/2008- I/2010.
26. Sands JJ et al. Effects of citrate acid (Citrasate) on Heparin N Requirements and hemodialysis Adequacy: A multicenter, prospective noninferiority trial. Blood. Purif. 2012;33:199-204
27. Ahrenholz P et al. Heparin-Reduzierung und verbesserte Hämokompatibilität durch Citrasate-Konzentrat bei High-Flux-Hämodialyse und Hämodiafiltration. Kongress für Nephrologie 2012, Hamburg, Abstract und Poster P115.
28. Winkler RE et al. Reduction of Heparin and Oxidative Potential by means of Citrasate in High-Flux Dialysis (HFD) and Online Hemodiafiltration (oHDF) in Pre- and Postdilution. in „Hemodialysis“ ed. by Hiromichi Suzuki, 2012, Verlag InTech Rijeka (im Druck)
29. Bauer E et al. Citrate kinetics in patients receiving long-term hemodialysis therapy. Am J Kidney Dis. 2005; 46(5):903-7

Nipro Renal Care es parte de Nipro Corporation Japan, una empresa puntera internacional dedicada a la salud fundada en 1954. Con más de 33.000 empleados en todo el mundo, Nipro está al servicio de los sectores de productos sanitarios, farmacéuticos, así como del acondicionamiento farmacéutico.

Lleva más de 5 décadas ofreciendo soluciones de diálisis y tratamientos en el campo renal. Nipro Renal Care es líder en el mercado internacional y se especializa en el desarrollo de máquinas de diálisis, sistemas de tratamiento de agua y un amplio catálogo de productos médicos desechables.

El motor de Nipro Renal Care es la innovación y la seguridad de los pacientes, para ofrecer productos de la más alta calidad, que optimicen el tiempo, el trabajo y los costes. Abordamos las necesidades de los pacientes, los profesionales de la salud y los responsables de compras para ofrecer tratamientos seguros y eficaces para avanzar sin preocuparse por los costes.

BECAUSE EVERY LIFE DESERVES AFFORDABLE CARE



www.nipro-group.com/en-en/our-company/our-locations

