



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

En este suplemento:

- **Terapia de apoyo renal continuo en lesión renal aguda**
- **Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica**
- **Acceso vascular en apoyo renal agudo**



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 154 - Supl. 1 | 2018

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Suplemento

Terapia de reemplazo en daño renal agudo

Editor huésped

Rolando Claude-Del Granado

Co-editor huésped:

Armando Vázquez-Rangel

Contenido

Editorial

Terapia de soporte renal continuo en lesión renal aguda

S5

Rolando Claude-Del Granado y Armando Vázquez-Rangel

Artículos de revisión

Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica

S6

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez, Guillermo García-García y Raúl Lombardi

Indicaciones y calendario de la terapia de reemplazo renal

S15

Rolando Claude-Del Granado y Etienne Macedo

Acceso vascular en apoyo renal agudo

S22

Armando Vázquez-Rangel

Principios y modalidades en terapia de reemplazo renal continua

S31

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez y Jorge Cerdá

Dosis en terapia continua de reemplazo renal

S40

Rolando Claude-Del Granado

Ajuste de fármacos y nutrición en terapias de reemplazo renal continuo

S48

Jorge Echeverri y Alejandra Molano

Anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua

S61

Lilia Rizo-Topete y Luis Augusto Juncos





Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 154 - Suppl. 1 | 2018

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Supplement

Replacement therapy in acute kidney injury

Invited editor:

Rolando Claude-Del Granado

Invited co-editor:

Armando Vázquez-Rangel

Content

Editorial

Continuous renal replacement therapy in acute renal injury

S5

Rolando Claude-Del Granado and Armando Vázquez-Rangel

Review articles

Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in Latin America

S6

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez, Guillermo García-García and Raúl Lombardi

Indications and timing of renal replacement therapy

S15

Rolando Claude-Del Granado and Etienne Macedo

Vascular access in acute renal support

S22

Armando Vázquez-Rangel

Principles and modalities in continuous renal replacement therapy

S31

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez and Jorge Cerdá

Dose in continuous renal replacement therapy

S40

Rolando Claude-Del Granado

Adjustment of drugs and nutrition in continuous renal replacement therapies

S48

Jorge Echeverri and Alejandra Molano

Anticoagulation in continuous renal replacement therapy

S61

Lilia Rizo-Topete and Luis Augusto Juncos



Terapia de soporte renal continuo en lesión renal aguda

Rolando Claure-Del Granado¹ y Armando Vázquez-Range²

¹Hospital Obrero n.º 2, CNS, Universidad Mayor de San Simón, School of Medicine, Cochabamba, Bolivia; ²Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

En los últimos años han tenido lugar avances significativos en el cuidado de los pacientes con lesión renal aguda. Las terapias de reemplazo renal continuo (CRRT, por sus siglas en inglés) se han convertido en parte del cuidado estándar de muchos pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda grave y en muchos centros de nuestra región se ya se puede administrar CRRT. Sin embargo, muchos hospitales aún no cuentan con esta capacidad y en muchos centros hospitalarios este tipo de terapia de reemplazo renal está siendo subutilizada.

Nuestro objetivo con este suplemento es proporcionar una guía concisa, pero basada en la evidencia, de cómo emplear de forma adecuada las CRRT. Hemos querido cubrir varios aspectos del uso apropiado de las CRRT, desde indicaciones y tiempo ideal de

inicio a aspectos operativos importantes, como modalidades y dosis de CRRT y anticoagulación. Además, en este número encontrarán una breve introducción de lo que significa la lesión renal aguda en Latinoamérica.

Este suplemento intenta proporcionar a los profesionales de la salud que atienden a pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda una referencia rápida sobre aspectos puntuales del tratamiento con CRRT, con el objetivo de enriquecer su experiencia y lograr una mejor comprensión de las características de este tipo de terapia de reemplazo renal. Nuestro objetivo final es el de mejorar los desenlaces de los pacientes con lesión renal aguda mediante un trabajo en equipo con expertos en la región y mediante de la educación.

Correspondencia:

Rolando Claure-Del Granado
E-mail: rclaure@yahoo.com

Fecha de recepción: 15-05-2018
Fecha de aceptación: 16-05-2018
DOI: 10.24875/GMM.M18000070

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:5
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez^{1,2,4}, Guillermo García-García^{1,2} y Raúl Lombardi^{3,4}

¹Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Servicio de Nefrología; ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jal., México; ³Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ⁴Comité de IRA, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión

Resumen

La lesión renal aguda (LRA) o injuria renal aguda, como se describe en Sudamérica, está sobreestimada por estudios epidemiológicos de países de alto nivel económico. En Latinoamérica (LA) existe un vacío de información sobre la epidemiología de la LRA. Se realizó una búsqueda de artículos publicados en LA referentes a la LRA y se hallaron 61 estudios, que representan a 10,670 pacientes latinoamericanos, en los cuales se distingue entre población adulta y pediátrica, LRA adquirida en la comunidad (LRA-AC) y adquirida en el hospital (LRA-AH), y se describen sus etiologías y desenlaces. El conocimiento de la incidencia y características de los pacientes con LRA en LA nos permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y mejor acceso a un tratamiento de apoyo adecuado.

PALABRAS CLAVE: Epidemiología. Lesión renal aguda. Latinoamérica.

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is over represented by epidemiological studies of high-income countries. In Latin America there is a lack of information on the epidemiology of AKI. We conducted a search of articles on AKI published in Latin America, finding 61 studies that represent 10,670 Latin American patients. Data were segmented by adult and pediatric populations, and community-acquired AKI and hospital-acquired AKI. Finally, etiology and outcomes are described. The knowledge of the incidence and characteristics of patients with AKI in Latin America will allow us to develop preventive strategies and better access to adequate support treatment.

KEY WORDS: Epidemiology. Acute kidney injury. Latin America.

Introducción

La LRA se ha convertido en un problema de salud mundial, con un incremento en la morbilidad, mortalidad y costos para el sistema de salud de cualquier país. La mayor mortalidad se ha reportado en países en desarrollo¹. En el año 2013 se realizó una revisión sistemática (2004-2012) de estudios de cohortes para estimar la incidencia mundial de LRA, sus etapas de

severidad, la mortalidad asociada y la distribución geográfica². El panorama mundial de la LRA describe que uno de cada cinco adultos y uno de cada tres niños desarrollará LRA durante una hospitalización y se estima que el 29.6% de los pacientes hospitalizados desarrollaran LRA en la región³.

La Sociedad Internacional de Nefrología estableció como objetivo eliminar las muertes prevenibles y tratables de LRA en todo el mundo para el año 2025. Este programa es conocido como la iniciativa «0 by

Correspondencia:

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez
E-mail: jonarchi_10@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-11-2017

Fecha de aceptación: 02-02-2018

DOI: 10.24875/GMM.M18000067

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:6-14

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

25» (cero muertes prevenibles por LRA en 2025)⁴ De los 1,7 millones de muertes estimadas por LRA por año, el 82% (1.4 millones) de ellas ocurren en países de nivel económico medio-bajo. El grupo de estudio «0 by 25» analizó los datos de 33 artículos publicados, encontrando que el 88% de ellos (7,023 pacientes) se hallaban en el segundo nivel de atención; la mayoría de los pacientes eran hombres (59%) y la edad media era de 51 años (<1-78)¹.

La información existente sobre la LRA básicamente se divide en la que proviene de países con nivel económico alto, en donde se conoce su etiología y los pacientes son adultos mayores padecen de múltiples comorbilidades y consumen numerosos fármacos; y en la proveniente de países con nivel económico medio-bajo y bajo (que es limitada), que sobreestima el número de pacientes en estado crítico y prácticamente no reporta la LRA-AC.

Sería difícil contrarrestar las complicaciones de la LRA sin conocer la prevalencia real y las características de LRA-AC. Existen escasos datos publicados sobre la LRA-AC en todo el mundo, especialmente en países de nivel económico medio-bajo. También existe una desproporción de estudios sobre LRA-AC y la LRA-AH, resultando en una incidencia no concluyente⁵.

El diagnóstico oportuno de LRA es la clave del éxito terapéutico. Se ha creado conciencia de limitar riesgos de LRA-AC y su impacto en la asistencia sanitaria.

Un estudio en los EE.UU. demostró que LRA-AC fue más frecuente que la LRA-AH, contribuyendo con el 79.4% al total de los casos de LRA⁶. En el Reino Unido también se encontró que la LRA-AC es más común que la LRA-AH, presentándose con mayor frecuencia en el grupo más joven y con mayor gravedad que la LRA-AH. A pesar de que los pacientes con LRA-AC tienen factores de riesgo similares a aquellos con LRA-AH, tienen mejores resultados a corto y largo plazo⁷.

En países con nivel económico bajo-medio, la LRA ocurre en población joven (30-40 años), sin presencia de comorbilidades, asociada a condiciones insalubres (agua contaminada, climas cálidos con mayor número de vectores), escasa o nula prevención y terapias limitadas. Además, el clima influye notoriamente; en LA la LRA predomina en países tropicales, que se caracterizan por tener temperaturas altas durante todo el año y por la ausencia de heladas, favoreciendo la propagación de infecciones que pueden causar LRA, como la malaria, la leptospirosis y las enfermedades diarreicas; otras causas importantes son el

envenenamiento, la ingestión de hierbas o productos químicos tóxicos y las complicaciones obstétricas. Estos factores están asociados con bajos niveles socioeconómicos, acceso deficiente al tratamiento y determinadas prácticas sociales o culturales (como el uso de medicinas y tratamientos herbales tradicionales)⁸. No existen información suficiente en la mayoría de los países de nivel económico bajo-medio sobre la LRA, como en LA, lo cual es un obstáculo importante para lograr el objetivo de la iniciativa «0 by 25».

Con la finalidad de contribuir al conocimiento de esta enfermedad, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) comenzó el Estudio Epidemiológico Latinoamericano de Injuria Renal Aguda (EPILAT-IRA SLANH)⁹ el cual intenta recabar datos de manera prospectiva y lograr información de calidad que permita desarrollar políticas y acciones destinadas a reducir el impacto que tiene la IRA sobre la salud de la población.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura utilizando los términos «daño renal agudo», «lesión renal aguda» e «insuficiencia renal aguda» en las bases de datos de Pubmed, OvidSP, MEDLINE e Imbiomed. Incluimos todos los estudios en pacientes de LA publicados entre enero de 1990 y enero 2016. La búsqueda incluyó publicaciones tanto en español como en inglés, dando como resultado 61 estudios¹⁰⁻⁶⁴, con un total de 10,670 pacientes. Se reportan frecuencias y porcentajes de los casos publicados en dichos artículos.

En el análisis se distinguió entre población adulta (57 estudios)¹⁰⁻⁶¹ y población pediátrica (cuatro estudios)⁶²⁻⁶⁴. Adicionalmente, se reportó por país de origen, por distribución acorde al acceso de atención a la salud y por etiología. Se identificaron los estudios que contemplan el escenario clínico como LRA-AC y LRA-AH. Como desenlaces clínicos, se reportó la mortalidad, el seguimiento posterior al egreso hospitalario y la función renal posterior al evento de LRA.

Resultados

Solo 10 países de LA cuentan con publicaciones sobre LRA (Fig. 1).

En estas publicaciones prevalece el sexo masculino, con 6,672 pacientes (60%), con una media de edad de 51.07 años (rango desde 0.3 meses de edad hasta >80 años); solo el 2.2% correspondieron a población pediátrica.

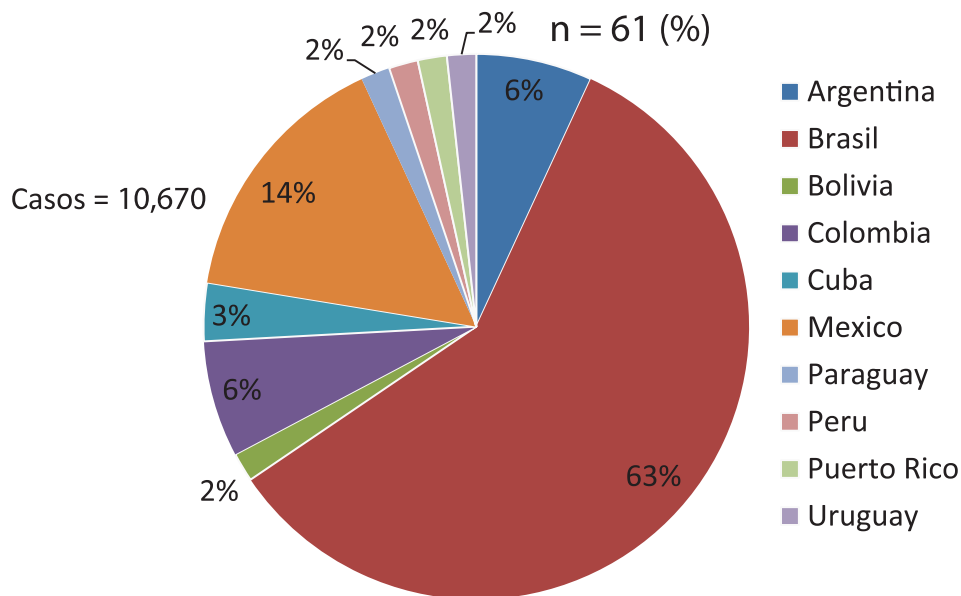


Figura 1. Distribución de publicaciones en lesión renal aguda por país de origen.

Tabla 1. Lesión renal aguda en Latinoamérica según el nivel de atención en salud

Nivel	Estudios	Pacientes	Porcentaje de los estudios	Hombres (%)	Edad (años)	Niños (%)
1	6	577	10	313 (59.32)	48.6 (1.75-72)	137 (28.72)
2	52	9,892	85	5,964 (60.4)	49.5 (0.75-75.3)	75 (0.081)
3	3	201	5	72 (71.28)	67.43 (64.5-69.29)	0
Nivel	LRA-AC	LRA-AH	Mortalidad (%)	Recuperación completa (%)	Recuperación incompleta (%)	ERET (%)
1	157 (28.72)	370 (71.27)	180/340 (52.94)	n/a	n/a	n/a
2	2,257 (22.3)	7,473 (83)	3,739 (40.4)/8628 -T45	1,300 (37.6)/2922-T12	418 (4.2)	373 (3.8)
3	59	142	26 (47.2)/55-1T	19 (34.5%)/55-1T		7 (12.7)/55-1T

Nivel 1: Argentina, Puerto Rico y Uruguay. Nivel 2: Brasil, Colombia, Cuba y México. Nivel 3: Bolivia, Paraguay y Perú. AC: adquirida en la comunidad; AH: adquirida en el hospital; ERET: enfermedad renal estadio terminal.

La distribución de acceso al nivel de atención en salud se clasificó de la siguiente manera: nivel 1, países con baja incidencia de muertes prevenibles por LRA; nivel 2, países con un número significativo de muertes prevenibles debidas a LRA; y nivel 3, países donde un gran porcentaje de pacientes con LRA mueren por poco acceso a un sistema de salud adecuado¹. Las publicaciones sobre LRA en LA difieren significativamente según el nivel de acceso al sistema de salud, lo que posiblemente pudiera tener impacto en los desenlaces, como se muestra en la tabla 1. La mayoría de los artículos encontrados corresponde a países en el nivel 2.

Las causas más frecuentes de LRA fueron la enfermedad en estado crítico, las infecciones debidas a un agente infeccioso identificado y las enfermedades

cardíacas (sin especificar tipo). Estas entidades representan el 72% de los reportes (Fig. 2).

La LRA fue reportada en diferentes contextos clínicos y en la mayoría de los casos se reportó una etiología multifactorial en pacientes críticamente enfermos (en 25 artículos, con 4,678 casos); la segunda causa fue LRA secundaria a enfermedades cardíacas (en ocho artículos, con 1,803 pacientes).

Otras causas reportadas fueron nefrotoxinas (colistimetato, polimixina, amikacina, medio de contraste o mordedura de serpiente), enfermedades infecciosas (sepsis, influenza, dengue, toxoplasmosis, leptospirosis y oportunistas [no especificados] asociados al virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), hepatopatía, cáncer, resección prostática y síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*).

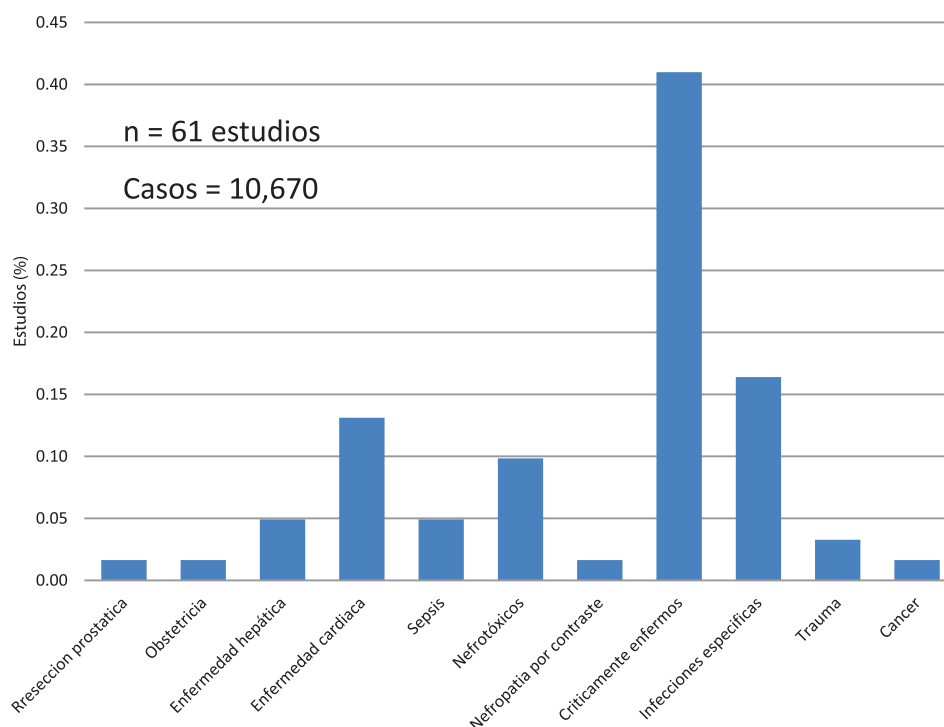


Figura 2. Etiología de lesión renal aguda en Latinoamérica.

La LRA-AH y la LRA-AC representaron el 81 y el 19% de los casos reportados.

Lesión renal aguda adquirida en la comunidad

Un total de 10 estudios (2,473 casos) presentaron LRA-AC (Tabla 2). El 64% de los pacientes fueron de sexo masculino, con edad media de 51.78 años; el 8.2% correspondieron a población pediátrica.

El seguimiento de los pacientes fue hasta la resolución de la LRA o 30 días posteriores a su egreso; solo en un estudio mantuvieron el seguimiento durante seis meses (aunque evaluaron solo la mortalidad). La recuperación parcial se definió como la mejoría en la creatinina sérica menor al 90% de su valor basal y la persistencia de proteinuria o hipertensión arterial sistémica al final de seguimiento. La recuperación completa se definió como la mejoría de la creatinina sérica respecto a su valor basal, la recuperación en la tasa de filtración glomerular mayor a 90 ml/min/1.73 m² y sin otros marcadores de daño renal (a 30 días). En seis estudios no se consideró recuperación parcial, solo se determinó el número de pacientes que presentaron mejoría renal o que persistieron con enfermedad renal crónica (ERC) (según la creatinina sérica o el requerimiento de tratamiento sustitutivo renal).

La mortalidad reportada fue del 12.2% de los casos, la recuperación completa de la función renal del 19% y la recuperación incompleta del 62%; el 1% evolucionó a ERC (Tabla 2).

La etiología de la LRA-AC se muestra en la figura 3. Los pacientes con enfermedades cardíacas (no especificadas) representaron el 53%, los pacientes críticamente enfermos el 28.5%, infecciones específicas el 27%, 2% por nefrotoxinas y 2% en mujeres en obstetricia.

En cuanto a los países reportados, se observa una ausencia de información en algunos países de Centro América y Ecuador y mínima en Perú, Bolivia y Ecuador, donde podrían existir un mayor número de casos de LRA AC.

Lesión renal aguda adquirida en el hospital

Encontramos un total de 54 estudios, con un total de 7,935 pacientes (Tabla 3), el 62% de los cuales de sexo masculino y con edad promedio de 53.8 años; menos del 1% de los casos fueron pacientes pediátricos y la mortalidad global fue del 47.3%. En este grupo se incluyeron los estudios que reportaban LRA en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes geriátricos y pediátricos en condición crítica, así como pacientes en condición crítica (con

Tabla 2. Países con reporte de lesión renal aguda adquirida en la comunidad en Latinoamérica

País	Estudios	Pacientes	Hombres (%)	Edad (años)	Niños (%)	Mortalidad (%)	Recuperación completa (%)	Recuperación incompleta (%)	ERET (%)
Argentina	1	137	73 (53)	1.75	137 (100)	ND	ND	ND	ND
Brasil	6	2,251	1,428 (63)	49.62	0	388 (17.2)	416 (69) 2T	12 (4)	20 (6)
Colombia	1	27	13 (48)	4.51	27 (100)	6 (22)	10 (37)	9 (33)	ND
México	1	3	0	33	0	0	ND	ND	ND
Paraguay	1	55	41 (74)	68.5	0	26 (47.2)	19 (35)	ND	7 (13)
Total	10	2,473	1,281 (64)	51.78	164 (8.2) 2T	304 (12.2)	476 (19.2) 4T	21 (62.3)	27 (1.0)

ERET: enfermedad renal estadio terminal; ND: no disponible.

Tabla 3. Países con reporte de lesión renal aguda adquirida en el hospital en Latinoamérica

País	Estudios	Pacientes	Hombres (%)	Edad (años)	Niños (%)	Mortalidad (%)
Argentina	3	95	57 (60)	57.43	0	56 (59)
Bolivia	1	36	21 (58)	64.5	0	ND
Brasil	34	6,446	4,018 (56)	52.60	38 (0.60) 1T	3,340 (51.8)
Colombia	3	620	325 (52)	59.2	0	164 (26.5)
Cuba	2	151	110 (73)	56.44	0	22 (61) 1T
México	8	382	264 (69)	54.61	10 (3) 1T	77 (20)
Perú	1	10	10 (100)	69.29	0	0
Puerto Rico	1	77	51 (66)	60	0	0
Uruguay	1	168	102 (61)	57.8	0	124 (74)
Total	54	7,985	4,958 (62)	53.8 (0.75-75.3)	48 (0.05)-2T	3,783 (47.3) 44T

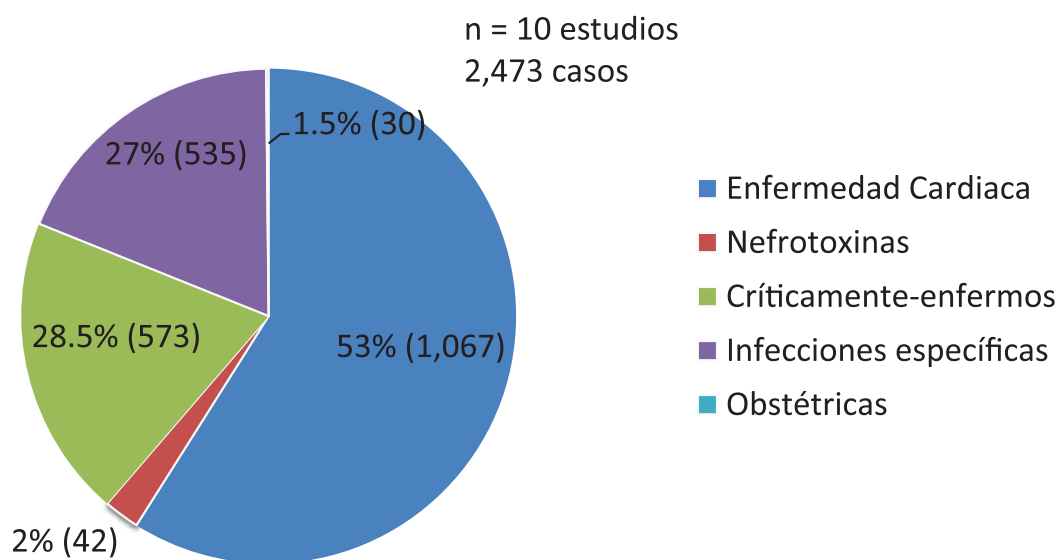


Figura 3. Etiología de la lesión renal aguda adquirida en la comunidad en Latinoamérica

Tabla 4. Países con reporte de lesión renal aguda en pacientes de pediatría en Latinoamérica

País	Estudios	Pacientes	Hombre (%)	Edad (años)	LRA-AC	LRA-AH	Mortalidad (%)	Recuperación completa (%)	Recuperación incompleta (%)	ERET (%)
Argentina	1	137	73 (53)	1.75	137 (100)	0	ND	ND	ND	ND
Brasil	1	38	21 (55)	0.75	0	38 (100)	7 (18.4)	ND	ND	ND
Colombia	1	27	13 (48)	4.51	27 (100)	0	6 (22)	10 (37)	9 (33)	ND
México	1	10	3 (30)	2.01	0	10 (100)	7 (70)	ND	ND	ND
total	4	212	110 (52)	2.26	164 (77)	48 (23)	20 (27) 3T	16 (59)	9 (33)	ND

LRA: lesión renal aguda; AC: adquirida en la comunidad; AH: adquirida en el hospital; ERET: enfermedad renal estadio terminal; ND: no disponible.

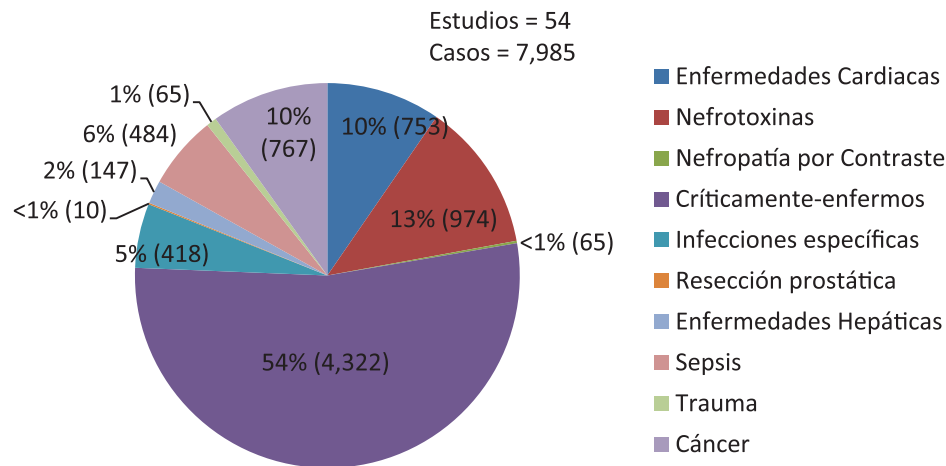


Figura 4. Etiología de la lesión renal aguda adquirida en el hospital en Latinoamérica.

ventilación mecánica invasiva o vasopresores) ingresados a la sala de medicina interna. En la mayoría de los casos la etiología era de tipo multifactorial, incluyendo sepsis, nefrotóxicos, medio de contraste, hipovolemia y factores posquirúrgicos, entre otros.

La LRA-AH se reportó en su mayoría en pacientes críticamente enfermos (54%), con enfermedades cardíacas (10%), por uso de nefrotóxicos (13%), por sepsis (6%), por infecciones debidas a un agente infeccioso identificado (5%), o asociada a enfermedades hepáticas (2%), traumatismos (1%) y resecciones prostáticas (1%) (Fig. 4). Hemos notado un sesgo de reportes a favor de las UCI y centros de referencia, en consecuencia, el mayor porcentaje de LRA reportado ocurre en centros hospitalarios.

Específicamente al evaluar los casos de LRA secundarios a infecciones (1,099 casos), el 60% se asoció a oportunistas en afectados por el VIH, un 18% por *Leptospira*, un 13% por diarrea, un 7% por leishmaniasis visceral, un 4% por influenza, un 2% por encefalitis por toxoplasma y un 2% por esquistosomiasis.

Lesión renal aguda en Latinoamérica en pediatría

e búsqueda, pero añadiendo pacientes de pediatría, se encontraron cuatro estudios que contemplan 212 pacientes. El sexo masculino representó el 52% de los casos. La media de edad fue de 2,26 años (0.2-11.8) y la mortalidad se encontró entre el 18 y el 70.4%. Se reportó con más frecuencia la LRA-AC en el 77% de las publicaciones, la etiología más común fue la asociada a síndrome hemolítico urémico (64%), a enfermedades cardíacas (18%) y la enfermedad crítica (17%). La mortalidad total fue del 27%, con recuperación completa de la función renal en el 59% de los casos e incompleta en el 33% (Tabla 4).

Mortalidad en pacientes con lesión renal aguda en Latinoamérica

En 52 estudios que incluyen 8,999 pacientes, el 58% falleció durante la hospitalización. Las cifras



Figura 5. Mortalidad en pacientes con lesión renal aguda en Latinoamérica.

difieren notoriamente de acuerdo con el país de donde proviene la publicación, como se observa en la figura 5.

No analizamos los grados de LRA de acuerdo con los sistemas de clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage*), AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) o KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

El seguimiento posterior al evento de lesión renal aguda

Solo en 13 estudios (2,977 casos) se reportó evolución a largo plazo de pacientes con LRA que fueron egresados del hospital. El periodo de seguimiento fue desde un mes hasta seis meses posteriores al egreso. Se reportó recuperación total de la función renal en 1,138 (38%) de los casos, en 217 (7%) casos la recuperación fue parcial y 380 (13%) pacientes evolucionaron a ERC.

Lesión renal aguda en obstetricia

La incidencia de LRA en el embarazo en los países desarrollados es significativamente más baja que en los países en desarrollo, donde se estima que se presenta en entre el 4 y 26% de los embarazos. Cuando estos casos ameritan el inicio de tratamiento sustitutivo renal, fallecen entre el 20 y el 80% de las pacientes. En el Hospital Civil de Guadalajara, durante un periodo de dos años (2013-2015) 10 de las 27 pacientes embarazadas con ERC estadio 3-5 o proteinuria nefrótica tuvieron episodios de LRA y requirieron TSR durante el embarazo. Los resultados perinatales no son menos preocupantes, ya que la mayoría de las pacientes embarazadas con LRA da a luz prematuramente a bebés pequeños o muy pequeños.

Conclusiones

En LA existe un vacío de información sobre la epidemiología de la LRA. El conocimiento de la incidencia y

las características de los pacientes con LRA en LA nos permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y un mejor acceso a un tratamiento de apoyo adecuado. La mayoría de las causas de LRA en LA (al igual que en los países en desarrollo) son prevenibles, pero las estrategias para mejorar los resultados y reducir la carga de LRA requieren tanto mejoras en la salud pública básica, logradas mediante intervenciones efectivas, como un mayor acceso a la atención médica (especialmente para pacientes con LRA). La principal causa de LRA-AC son la diarrea y otras enfermedades infecciosas.

Son necesarios estudios longitudinales, como los que se planea desarrollar bajo la iniciativa «0 by 25» y el estudio EPILAT-IRA de la SLANH, para la obtención y análisis de datos en la comunidad que permitan conocer la magnitud del problema y establecer medidas para su prevención.

Bibliografía

- Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.
- Hoe KK, Barton EN, Soyibo AK, Chávez-Iñíguez J, García-García G. Severity and outcomes of afro-caribbean patients diagnosed with community-acquired acute kidney injury at an institution in Jamaica. *West Indian Med J*. 2017;66(1):141-49.
- Schessler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology*. 2013;18:83-7.
- Wonnacot A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1007-14.
- Jha V, Parameswaran S. Community-acquired acute kidney injury in tropical countries. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):278-90.
- Fonseca N, Cuesta D, Mesa A, Molina F, Montejo J. Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care*. 2011;26:206-12.
- Carpio-Daheza G, Céspedes-Vargas J, Jaillita-Maneses C, Flores-Villarroel C, Vázquez-Ríos JC, Almendras M, et al. Análisis clínico-epidemiológico de la insuficiencia renal aguda, en base al empleo de las clasificaciones RIFLE y AKIN en el hospital clínico VIEDMA. *Rev Méd Cient Luz Vida*. 2013;4(1):24-9.
- Herrera P, Lozano N, Palacios M, Silveria M. Injuria renal aguda en pacientes posoperados de hipertrofia benigna de próstata. *Acta Med Per*. 2012;29(2):65-9.
- Alba L, Espinosa R, Castro L, Reyes E. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes infectados tratados con colestimetato. *Enf inf microbiol*. 2013;33(3):109-12.
- Santacruz F, Barreto S, Mayor MM, Cabrera W, Breuer N. Mortality in elderly patients with acute renal failure. *Ren Fail*. 1996;18(4):601-5.
- Higuera-de la Tijera M, Pérez-Hernández J, Sérvin-Caamaño A, Serralde-Zúñiga A, Cruz-Palacios A. Cantidad de alcohol, hemorragia de tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática como factores de riesgo implicados en el incremento de la mortalidad en pacientes con hepatitis por alcohol. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74(4):306-13.
- Cruz E, Hernández E, Molinar F. Evaluación no invasiva del transporte de oxígeno renal en el paciente crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 1996;10(6):269-75.
- Cruz E, Hernández E, Molinar F. Función renal del paciente crítico con falla renal aguda en relación a los niveles de depuración de creatinina. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 1999;13(5):155-9.
- Moguel-González B, Wasung-de-Lay M, Tella-Vega P, Riquelme-Mc-Loughlin C, Villa A, Madero M, et al. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Rev Inv Clin*. 2013;65(6):467-75.
- Santibañez-Velázquez M, Sánchez-Montoya F, Alvidre-Gutiérrez L. Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo renal continuo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(3):254-7.
- Escobar J, Florián M, Restrepo C, Pava A, Pava R. Caracterización de hallazgos histopatológicos renales de pacientes fallecidos en cuidado intensivo con falla renal aguda. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2014;14(2):110-7.
- Moreno A, Insuasty M, Londoño D, D'Achiardi R, García P. Características clínicas de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario de San Ignacio con insuficiencia renal aguda y factores asociados con mortalidad. *Acta Med Colomb*. 2011;36(4):168-272.
- Ricci F, Ramírez T, Marmorato R, Vega J, Pagán P, López JE, et al. Predisposing factors for acute kidney injury in Hispanic patients treated with diuretics for decompensated heart failure. *P R Health Sci J*. 2013;32(2):63-7.
- Duarte DB, Vanderlei LA, de Azevêdo Bispo RK, Pinheiro ME, da Silva Júnior GB, De Francesco Daher E. Acute kidney injury in schistosomiasis: a retrospective cohort of 60 patients in Brazil. *J Parasitol*. 2015;101(2):244-7.
- Daher EF, Marques CN, Lima RS, Silva Júnior GB, Barbosa AS, Barbosa ES. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(9-10):128-33.
- Machado MN, Nakazone MA, Murad-Júnior JA, Maia LN. Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(1):29-35.
- Lombardi R, Zampedi L, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M. Prognosis in acute renal failure of sepsis origin: a multivariate analysis. *Ren Fail*. 1998;20(5):725-32.
- Daher EF, Silva GB Jr, Barros FA, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health*. 2007;12(9):1108-15.
- Libório AB, Silva GB Jr, Silva CG, Lima Filho FJ, Studart Neto A, Okoba W. Hyponatremia, acute kidney injury, and mortality in HIV-related toxoplasmic encephalitis. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(6):558-63.
- Silva Júnior GB, Libório AB, Mota RM, Abreu KL, Silva AE, Araújo SM. Acute kidney injury in AIDS: frequency, RIFLE classification and outcome. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(11):1102-8.
- Mendes C, Cordeiro J, Burdmann E. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):1948-55.
- Fuchs L, Passamani L, Lemons D, Klaus D. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a tertiary care medical center. *J Bras Nefrol*. 2015;37(4):446-50.
- Thiengo Dda A, Lugon JR, Graciano ML. Troponin I serum levels predict the need of dialysis in incident sepsis patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *J Bras Nefrol*. 2015;37(4):433-8.
- Alves SC, Tomasi CD, Constantino L, Giombelli V, Candal R, Bristot Mde L, et al. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):910-6.
- Avila MO, Zanetta DM, Abdulkader RC, Yu L, Burdmann EA. Urine volume in acute kidney injury: how much is enough? *Ren Fail*. 2009;31(10):884-90.
- Baitello AL, Marcato G, Yagi RK. Risk factors for injury acute renal in patients with severe trauma and its effect on mortality. *J Bras Nefrol*. 2013;35(2):127-31.
- Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Renal function at hospital admission and mortality due to acute kidney injury after myocardial infarction. *PLoS One*. 2012;7(4):e35496.
- Daher EF, Junior Silva GB, Vieira AP, Souza JB, Falcão Fdos S, Costa CR. Acute kidney injury in a tropical country: a cohort study of 253 patients in an infectious diseases intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):86-9.
- Fonseca-Neto OC, Miranda LE, Batista TP, Sabat BD, Melo PS, Amorim AG, et al. Postoperative kidney injury does not decrease survival after liver transplantation. *Acta Cir Bras*. 2012;27(11):802-8.
- Abrao JM, Ponce D, de Brito GA, Balbi AL. Can delivery dialysis dose affect survival of acute kidney injury patients? *Ren Fail*. 2012;34(8):964-9.
- Guimarães SM, Lima EQ, Cipullo JP, Lobo SM, Burdmann EA. Low insulin-like growth factor-1 and hypocholesterolemia as mortality predictors in acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3165-70.
- de Abreu KL, Silva Júnior GB, Barreto AG, Melo FM, Oliveira BB, Mota RM, et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian J Crit Care Med*. 2010;14(3):121-8.
- Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H Jr, Ismael M, Machado JE. Outcomes of cancer and noncancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):537-43.
- Pereira MB, Zanetta DM, Abdulkader RC. The real importance of pre-existing comorbidities on long-term mortality after acute kidney injury. *PLoS One*. 2012;7(10):e47746.

41. Gabriel DP, Caramori JT, Martin LC, Barretti P, Balbi AL. Continuous peritoneal dialysis compared with daily hemodialysis in patients with acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2009;29(2):62-71.
42. Ponce D, Berbel MN, Abrão JM, Goes CR, Balbi AL. A randomized clinical trial of high volume peritoneal dialysis versus extended daily hemodialysis for acute kidney injury patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):869-78.
43. do Nascimento GV, Balbi AL, Ponce D, Abrão JM. Early initiation of dialysis: mortality and renal function recovery in acute kidney injury patients. *J Bras Nefrol.* 2012;34(4):337-42.
44. Rocha E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Bonomo H Jr, Godinho M, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury and end-stage renal disease requiring renal replacement therapy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1925-30.
45. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One.* 2013;8(7):e69998.
46. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FM, Pompilio CE, D'Albuquerque LA, Macedo E. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PLoS One.* 2013;8(5):e64089.
47. Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC, Lobo SM, Lima EQ, Burdmann EA. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit: a homogeneous population? *Crit Care.* 2006;10(2):R68.
48. Costa e Silva VT, Liaño F, Muriel A, Díez R, de Castro I, Yu L. Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. *PLoS One.* 2013;8(8):e70482.
49. Varela C, Greloni G, Schreck C, Bratti G, Medina A, Marenchino R, et al. Assessment of fractional excretion of urea for early diagnosis of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Ren Fail.* 2015;37(10):327-31.
50. García S, Morales L, Pérez A, Gil A, Gómez J, Pérez F, et al. Co-morbidades prequirúrgicas en pacientes con insuficiencia renal aguda en la terapia intensiva cardioquirúrgica. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012;41(2):109-13.
51. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2887-91.
52. Martínez H, Cosiansi J, Atienza O, Altamirano C. La incidencia y prevalencia de la insuficiencia renal aguda en una unidad de terapia intensiva (UTI) polivalente. *Acta Cient Est.* 2009;7(1):8-16.
53. Capote E, Capote L, Castañer J, Mora S, Rodríguez N. Letalidad asociada con la insuficiencia renal aguda en una unidad de cuidados intensivos de adultos. *Rev Cub Med Mil.* 2008;37(2).
54. Albuquerque P, Silva S, Jacinto C, Lima G, C Lima, Amaral Y, et al. Acute kidney injury after snakebite accident treated in a Brazilian tertiary care centre. *Nephrology.* 2014;19:764-70.
55. Oliveira MJ, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha NA, Garcia AV, Franco LF. Risk factors for acute kidney injury in visceral leishmaniasis (Kala-Azar). *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(3):449-53.
56. Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, R Bezerra CC, Diniz EJ, Lima RS. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol.* 2012;78(6):449-55.
57. Wahrhaftig Kde M, Correia LC, de Souza CA. RIFLE classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients. *J Bras Nefrol.* 2012;34(4):369-77.
58. Valdez R, Wong R, Flores E, Basoni A, Esquivel C, Gonzalez L, et al. Nefropatía por medio de contraste en angiografía cardíaca. *Med Int Mex.* 2010;26(3):226-36.
59. Daher EF, Lima R, Silva G, Silva E, Karbage N, Kataoka R, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(1):3-10.
60. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1407-10.
61. Cueva A, Risco R, Caballero C. Estudio comparativo entre hemodiafiltración y diálisis peritoneal en niños con insuficiencia renal aguda oligúrica en estado crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2001;15(1):11-7.
62. dos Santos El Halal MG, Carvalho PR. Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1307-14.
63. Restrepo de Rovetto C, Mora J, Alexandre A, Paz J, Castaño I. Acute kidney injury applying RiFle scale in children of Hospital Universitario del Valle in Cali, Colombia: clinical features, management and evolution. *Colomb Med.* 2012;43(3):200-5.
64. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guill O, Alcantar-Vallín L, Garrido-Roldán R, Jimenez P, Benitez K, et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol.* 2017;30(6):773-80.

Indications and timing of renal replacement therapy

Rolando Claure-Del Granado¹ and Etienne Macedo²

¹Hospital Obrero #2 – CNS, Universidad Mayor de San Simon, School of Medicine, Cochabamba, Bolivia; ²Department of Medicine, Nephrology Division, University of California San Diego, EE.UU.

Abstract

The management of patients with acute kidney injury is mainly supportive in nature, with no available proven therapeutic modalities to treat the condition. Renal replacement therapy (RRT) is indicated in patients with severe kidney injury, or increased volume or metabolic demands. In the absence of clinically significant uremic symptoms or specific indications such as severe electrolyte abnormalities or volume overload, the optimal timing of RRT initiation is controversial. Randomized, controlled trials that have compared strategies of early versus delayed initiation of RRT in the absence of obvious indications have yielded conflicting results. The implementation of decision support systems is challenging but could provide clinicians a framework with specific recommendations for interventions. Recently, some algorithms have been proposed to guide physicians in the decision to initiate, and their application in clinical practice may reduce variations across physicians and centers. The decision on the appropriate time to start RRT is complex, integrating numerous variables, and should largely be individualized, however the lack of definitive parameters to define early or late initiation reveals a great need to continue research on this field. Such evidence is important for reducing variations in the clinical practice of RRT prescription and improving patient outcomes.

KEY WORDS: Renal replacement therapy. Timing. Acute kidney injury. Early therapy. Delay therapy.

Resumen

El tratamiento de la lesión renal aguda es principalmente de soporte, ya que no se disponen de terapias efectivas para tratar esta enfermedad. La terapia de reemplazo renal (TRR) está indicada en pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis grave, o cuando existen demandas metabólicas incrementadas o sobrecarga de volumen. El tiempo de inicio óptimo de TRR en ausencia de síndrome urémico clínicamente significativo, o cuando existen indicaciones específicas como alteraciones en los electrolitos o sobrecarga de volumen es controversial. Estudios clínicos aleatorizados y controlados que han comparado estrategias de inicio temprano versus inicio tardío de TRR han mostrado resultados contradictorios. La implementación de un sistema de soporte para la toma de decisiones constituye un reto, pero podría proveer a los clínicos una estructura con recomendaciones específicas para intervenciones terapéuticas. Recientemente, se han propuesto algunos algoritmos para guiar a los médicos en la toma de decisiones acerca de cuando iniciar la TRR, y la aplicación de estos algoritmos en la práctica clínica podría reducir la variabilidad en relación a la toma de decisiones entre diferentes médicos y centros. La decisión en cuanto al tiempo ideal de inicio de TRR es complejo, integra varias variables, y debiera ser individualizado; sin embargo, la falta de parámetros categóricos para definir un inicio temprano versus un inicio tardío nos muestran la necesidad de seguir investigando en esta área. Tal evidencia es importante para reducir la variaciones en la práctica clínica de la prescripción de TRR y para mejorar los desenlaces en los pacientes.

PALABRAS CLAVES: Terapia de reemplazo renal. Tiempo de inicio. Lesión renal aguda. Terapia temprana. Terapia tardía.

Correspondence:

Rolando Claure-Del Granado

Hospital Obrero #2 – C.N.S.

Universidad Mayor de San Simon, School of Medicine

Cochabamba, Bolivia

E-mail: rclaure@yahoo.com

Date of reception: 23-11-2017

Date of acceptance: 08-03-2018

DOI: 10.24875/GMM.M18000068

Gac Med Mex. 2018;Suup 1:15-21

Contents available at PubMed

www.anmm.org.mx

Introduction

When renal function acutely declines, and fluid and metabolic demands are increased, renal replacement therapy (RRT) is the only available treatment for acute kidney injury (AKI). However, in the absence of life-threatening situations, the tendency is to avoid RRT as long as possible. This thought process reflects the decisions made for patients with end-stage renal disease in whom the initiation of RRT is associated with dialysis dependency. In critically ill patients with AKI, absolute indications for RRT include: severe acidosis, fluid overload with oliguria that does not respond to the use of diuretics, hyperkalemia, and signs/symptoms of uremia. In the absence of absolute or urgent life-threatening indications, the optimal time to start RRT is unknown¹⁻³. Nevertheless, the presence of AKI complications such as signs/symptoms of uremia can increase AKI mortality risk and be considered “late” for dialysis initiation (Table 1)⁴. A better approach to evaluate timing for RRT initiation would be based on clinical criteria including presence and degree of other organs dysfunction, rather than biochemical evidence of uremia. Early intervention would allow for better control of fluids and solutes and promote the return of renal function⁵⁻⁷. The benefits of supporting other organs depend on the balance between the current load associated with the clinical conditions and the ability of the kidneys to manage fluid and the metabolic load. Consequently, the initiation of RRT should be prompted by the inability of the kidney to meet the demands being placed on them^{8,9}. Although a recent study shows that clinicians are less commonly utilizing AKI staging as a criterion for initiating RRT², the tendency is still to delay initiation if renal recovery is possible. Concerns associated with the RRT procedure such as hypotension, arrhythmias, and complications with the vascular access and the use of anticoagulation is the most common reasons to avoid RRT. In addition, the potentially deleterious effect of “early” RRT initiation on renal recovery caused by hemodynamic instability, and vascular catheter-related bacteremia and sepsis further delay the decision to initiate it³.

Defining timing of RRT Initiation

There is no consensus on how to properly define timing of RRT initiation in AKI. Most studies that have addressed the issue of timing have used several terms

for their study methodologies such as “early,” “accelerated,” “delayed,” “late,” and “standard” initiation of RRT and have applied various definitions to differentiate early versus late initiation of RRT^{7,10,11}. It is important to mention that early or late initiation of RRT will depend on the clinical context of each individual patient, making the use of these terms relative. The definitions used for timing in RRT have integrated physiological parameters such as urine output and biochemical parameters such as serum creatinine, timing relative to the development of AKI, timing relative to hospital or ICU admission, and timing relative to complications of AKI, or conventional indications for starting RRT such as hyperkalemia, acidosis, or fluid overload. This heterogeneity in how the timing and the threshold for starting RRT have been defined represent significant challenges and fundamental obstacles in progress on this field¹². Furthermore, one aspect that most studies have not considered is withholding RRT. It is possible that conservative management of these patients consisting of supportive management, watchful waiting, and initiation of RRT only when absolute or urgent indications develop may, in fact, result in the spontaneous recovery of kidney function by patients with severe AKI¹³. Recently a multicenter randomized controlled trial showed that 25% of patients randomized to a strategy of standard initiation of RRT recovered kidney function without receiving RRT¹⁴. In the standard arm at 90 days following enrollment, the mortality rate was 37% versus 38% in the accelerated arm¹⁴.

Current clinical practice guidelines

At present, we have two clinical practice guidelines for AKI that have made recommendations regarding the issue of timing of RRT: the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Consortium and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom^{1,15}.

The KDIGO guidelines provided the following consensus recommendations:

- a. Initiate RRT emergently when life-threatening changes in a fluid, electrolyte, and acid-base balance exist (not rated).
- b. Consider the broader clinical context, the presence of conditions that can be modified by RRT, and trends of laboratory test results rather than absolute values of blood urea nitrogen (BUN) or serum creatinine when making the decision of when to start RRT (not rated).

Table 1. Absolute and relative renal indications and contraindications for renal replacement therapy initiation in critically ill patients with acute kidney injury

Indications	Absolute	Relative	Relative contraindications
Metabolic disorders	– BUN > 100 mg/dl – Hyperkalemia > 6 mEq/l with ECG abnormalities – Hypermagnesemia > 8 mEq/l with anuria and absent deep tendon reflexes	– BUN > 76 mg/dl – Hiperkalemia > 6 mEq/l – Hypermagnesemia > 8 mEq/l – Dysnatremia	– Futile prognosis – Patient receiving palliative care – High likelihood of non-recovery of renal function in a patient who is not a candidate for long-term dialysis
Acidosis	– pH < 7.15 – Lactic acidosis related to metformin use	pH > 7.15	
Oliguria/Anuria		AKIN stage 1, 2 or 3	
Fluid overload	– Diuretic resistant	Diuretic sensitive	
Overdose/toxicity	– From a dialyzable drug or toxin	– Concomitant accumulation of poisons or toxic drugs that can be removed by RRT (e.g., salicylates, ethylene glycol, methanol, metformin)	

BUN: blood urea nitrogen; ECG: electrocardiogram; AKIN: acute kidney injury network; RRT: renal replacement therapy.

The KDIGO guidelines leave the final decision to start RRT to the attending physician in the context of deterioration of kidney function or any worsening of the patient clinical condition, without any definitive recommendation.

Similarly, the NICE clinical practice guidelines for AKI have proposed the following recommendations:

- Immediately discuss any potential indication of RRT with a nephrologists and/or a critical care specialist to ensure that the therapy is started as soon as needed.
- Immediately refer patients for RRT if any of the following are not responding to medical management:
 - Hyperkalemia
 - Metabolic Acidosis
 - Complications of uremia (e.g., pericarditis and encephalopathy)
 - Fluid overload
 - Pulmonary edema.
- Base the decision of when to start RRT on the condition of the patient as a whole rather than on isolated indicator such as the BUN, creatinine, or potassium level.

Like KDIGO Clinical Practice Guidelines, NICE Guidelines also recognized the paucity of high-quality evidence for decision-making about when to start RRT. NICE guidelines also highlight the need of better tools such as biomarkers or risk prediction scores that would allow clinicians to better discriminate patients who have a high probability of developing worsened AKI or complications related to AKI in whom RRT will

benefit from patients who have a high probability of recovering kidney function and who may benefit from conservative strategy.

What evidence we currently have?

Several studies have recently tried to address the question of timing in RRT in critically ill patients with AKI. A summary of these trials is shown in table 2. Observational studies have suggested that early RRT may improve survival^{10,11,16}; however, conclusions that could be drawn from available observational data are limited because of the retrospective design of the study or *post hoc* analysis, the heterogeneity of the cohort, and the different definitions and thresholds for RRT initiation. Another issue with observational studies is that they did not compare patients with AKI that received RRT with patients who did not; except for the Finish AKI (FINNAKI) study¹⁷. This study included 239 critically ill patients with AKI and treated with RRT. The FINNAKI study compared 3 timing RRT strategies: pre-emptive if RRT was started in the absence of hyperkalemia, severe acidemia, uremia, oligoanuria, and fluid overload with pulmonary edema; “classic-urgent” if started within 12 h of developing one of the indications mentioned above; and “classic-delayed” if started > 12 h after developing one of these indications. “Pre-emptive” RRT was associated with lower 90-day mortality as compared to “classic-urgent” RRT (30 vs. 49%; odds ratio 2.1, 95% CI, 1.0-4.1). This same association was found when “classic-urgent” RRT was compared to “classic-delayed” RRT (39 vs.

Table 2. Summary of randomized controlled trials addressing the question of timing in renal replacement therapy

Study	Sample size	Type of RCT	Type of RRT	Patient population	Intervention		Outcome
					Early RRT	Delayed RRT	
Conger et al.	n=18	Single center	IHD	Adult major trauma	Urea >106.9 mg/dL or sCr>4.9 mg/dL	Urea>257.1 mg/dL or sCr 9.9 mg/dL	Mortality: 38% vs. 80%
Pursanini et al.	n=35	Single center	IHD	Adult medical/obstetrical	Urea >257.1 mg/dL or sCr>7 mg/dL	Clinical decision	Mortality 22% vs. 29%
Sugahara et al.	n=28	Single center	PIRRT	Adult cardiac surgery	UO <30 ml/h x 3 h and sCr<11.7 mg/dL	UO <20 ml/h x 2 h and sCr >11.7 mg/dL	Mortality 14% vs. 86%
Durmaz et al.	n=44	Single center	IHD	Adult CKD, cardiac surgery	10% rise of sCr from pre-operative value	≥50% rise of sCr or UO <400 ml/24 h	Mortality 5% vs. 30%
Bourman et al.	n=106	2 centers	CVVH	Adult critically ill+shock	UO <30 ml/h x 6 h and CrCl<20 ml/min	Urea >240.2 mg/dl or K 6.5 mmol/L or pulmonary edema	Mortality 29% vs. 25% Recovery no difference
Jamale et al.	n=208	Single center	IHD	Adult community acquired AKI	Urea >150 mg/dl and/or sCr >7.0 mg/dL	Conventional indication of RRT (decision made by 2 nephrologists)	Mortality 21% vs. 12%; renal recovery (dialysis dependence at 3 months) 5% vs. 5%
Wald et al.	n=100	Multicenter	Mixed	Adult critically ill	Two fold increase of sCr; UO <6 ml/kg x 12 h; and blood NGAL >400 ng/ml	Conventional indication for RRT	Mortality 38% vs. 37%; renal recovery (dialysis dependence at 90 days) 0% vs. 6%
Gaudry et al.	n=620	Multicenter	Mixed	Adult critically ill	RRT within 6 hours after documentation of severe AKI (KDIGO stage 3)	After the onset of severe hyperkalemia, metabolic acidosis, pulmonary edema, BUN >112 mg/dL, or oliguria >12 h.	Mortality 48.5% vs. 49.7%
Zarbock et al.	n=231	Single center	CVVHDF	Adult critically ill	RRT within 8 hours of AKI diagnosis (KDIGO stage 2)	RRT within 12 hours after the patient achieved KDIGO stage 3 criteria, or developed an indication for RRT (urea >100 mg/dL, K >6 mEq/L, Mg >8 mEq/L, UO 200 mL x 12 h, or diuretic-resistant edema).	Mortality 39.3% vs. 54.7%; renal recovery 53.6% vs. 38.7

RRT: Renal replacement therapy; IHD: intermittent hemodialysis; PIRRT: prolonged intermittent renal replacement therapy; CVVH: continuous veno-venous hemodialysis; CVVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration; AKI: acute kidney injury; CKD: chronic kidney disease; sCr: serum creatinine; UO: urine output; CrCl: creatinine clearance; RCT: randomized controlled trial; KDIGO: kidney disease improving global outcomes.

68%; odds ratio 3.9; 95% CI, 1.5-10.2). The mortality rate was also lower in patients with “pre-emptive” RRT than in patients not receiving RRT.

Several small prospective randomized trials have been recently performed. Most of these are the observational studies, we mentioned above which show some beneficial effects of an early initiation of RRT in critically ill patients with AKI¹⁸⁻²⁰.

However, a meta-analysis of 10 randomized trials showed no benefit of early initiation on 30-day, 60-day, or 90-day mortality²¹. There was also no difference between early and late initiation on the risk of dialysis dependence, length of intensive care unit or hospital stay, or recovery of renal function. However, this analysis is also limited in part because of the heterogeneity due to variable definitions of early versus late initiation.

Three of the largest trials that were included in this meta-analysis demonstrated no benefit with earlier initiation of RRT^{14,22,23}. The best data are from the artificial kidney initiation in kidney injury trial, a multicenter, randomized trial that included 620 patients that had severe AKI and required either mechanical ventilation, catecholamine infusion, or both²². Severe AKI was defined using KDIGO Stage 3 criteria (an increase in serum creatinine to 3 times baseline, or increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dL, or reduction in urine output to < 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 h, or anuria for ≥ 12 h). Patients were excluded if they had BUN > 112 mg/dL, serum potassium > 6 Eq/L (or > 5.5 mEq/L despite medical intervention), pH < 7.15 , or pulmonary edema (requirement for oxygen flow rate > 5 L/min to maintain O₂ saturation $> 95\%$ or among intubated patients and requirement for fraction of inspired oxygen $> 50\%$). These patients were excluded because they were considered to have an “urgent” indication for RRT.

Patients were assigned to a strategy of early RRT (within 6 h after documentation of severe AKI) or to a strategy of delayed RRT initiation (initiation after the onset of severe hyperkalemia, metabolic acidosis, or pulmonary edema, all defined by parameters included in the exclusion criteria listed above, or after an increase in BUN > 112 mg/dL, or development of oliguria for more than 72 h after randomization).

The study showed no benefit associated with the early RRT strategy. Mortality at 60 days was not different between the early and late strategy groups (48.5% vs. 49.7%, respectively; $p = 0.79$). 49% of the patients in the delayed strategy group never received RRT. Diuresis occurred earlier in the delayed-strategy group, possibly suggesting a renal recovery in this

group. Compared with the delayed strategy group, catheter-related infections (5% vs. 10%), and hypophosphatemia (5% vs. 22%) were more common in the early strategy group.

The other two studies were smaller and have also shown no benefit associated with early initiation, although results need to be interpreted with caution as both trials were underpowered to detect mortality differences^{14,23}.

The early versus late initiation of RRT in critically ill patients with AKI (ELAIN) study was a single-center, randomized trial that showed a survival benefit conferred by early initiation of RRT²⁴. This trial included 231 critically ill patients with moderate AKI, as defined by KDIGO Stage 2 criteria (including creatinine ≥ 2 times baseline or urinary output < 0.5 mL/kg/h). All patients also had severe sepsis, required vasopressors, or had refractory volume overload. Patients were assigned to early RRT initiation (within 8 h of AKI diagnosis) or delayed or no initiation. Patients in the delayed or no initiation group received RRT within 12 h after the patient achieved KDIGO Stage 3 criteria or developed an indication for RRT (such as serum urea level > 100 mg/dL, potassium > 6 mEq/L, serum magnesium > 8 mEq/L, urine output 200 mL over 12 h, or diuretic-resistant edema). In the delayed initiation group, 11 patients ended up not receiving RRT; of these, only six patients did not progress to Stage 3, three patients had a recovery of renal function, and three patients died. Compared with delayed or no initiation, early RRT initiation reduced 90-day mortality (hazard ratio, 0.66, 95% CI 0.45-0.97). Furthermore, more patients recovered renal function in the early versus delayed group by 90 days (odds ratio 0.55, 95% CI 0.32-0.93), and both the duration of RRT and the hospital stay were shorter in the early-initiation group. However, although this was a carefully performed trial, it is difficult to understand how such small differences in the timing of dialysis initiation could achieve such improvement in outcomes.

Other randomized trials, including Initiation of Dialysis Early versus Delayed in Intensive Care Unit (IDEAL-ICU; NCT01682590) and Standard versus Accelerated Initiation of RRT in AKI (STARRT-AKI; NCT02568722), are underway and may allow more definitive conclusions to be drawn.

Some proposed approaches

In light of contradictory results of the observational studies and a clinical trial evaluating the effect of

Situation	Indication to start RRT		
	More urgent	Less urgent	Non-urgent indications
Acid-base	Metabolic acidosis, pH <7.2	pH 7.2-7.3	pH >7.3 or not available
Electrolyte	K >6.5 mEq/L or EKG changes	K 6.0 – 6.5 mEq/L	K <6.0 mEq/L
Ingestion	Ingestion of toxins	N/A	N/A
Overloaded	Massive anasarca Respiratory failure, $\text{FiO}_2 > 0.7$ UO <100 ml x 24 hours	Edema 2-3 + Hypoxemia, $\text{FiO}_2 0.5-0.7$ UO 100-500 ml x 24 hours	Edema 1+ UO >500 ml 24 x hours
Uremia	Uremic symptoms Altered mental status	BUN 60 – 130 mg/dL	BUN <60 mg/dL
Recommendation	If any of these variables is present start RRT	≥ 3 variables present start RRT 1-2 variables present no RRT need, reassess	Don't start RRT

Figure 1. Proposed approach for timing of RRT in patients with AKI (adapted from Mendu LM et al., 2017²⁶).
RRT: renal replacement therapy, N/A: nonassessed, UO: urine output, BUN: blood urea nitrogen

timing of RRT, some approaches have been proposed. Bagshaw et al.²⁵ algorithm incorporate several patient-specific factors, based on evidence when available, that may decisively influence when to initiate RRT. In this algorithm, RRT is initiated if there is an absolute indication. If there is no absolute indication, it recommends optimizing resuscitation and the continuous assessment of: AKI severity and trend, illness severity and trajectory, and finally the response to resuscitation optimization (e.g. intravascular volume, cardiac output, and mean arterial blood pressure). If patient progressed to AKI Stage 3, the authors recommend considering RRT. If patient is on AKI Stage 1 or 2, it is also suggested to consider initiation of RRT if any of the following situations are identified: rapidly worsening AKI or illness severity, hypercatabolic state, refractory fluid overload and/or accumulation, severe sepsis, permissive hypercapnia, reduce renal reserve, and low probability for early renal recovery.

More recently Mendu et al.²⁶ proposed a decision-making algorithm for RRT initiation and discontinuation. The AKI Standardized Clinical Assessment and Management Plan algorithm provides recommendations to

assist clinicians in deciding when to initiate or withhold dialysis on the basis of patient comorbidities and clinical parameters. They divided indications to start RRT into MORE URGENT and LESS URGENT, and they use the acronym AEIOU (A = acidosis; E = Electrolyte; I = Ingestion; O = Overload; and U = Uremia) to evaluate important clinical aspects that will determine the decision to start RRT. If any of the MORE URGENT indications to start RRT is present, they recommend to initiating RRT; or if ≥ 3 LESS URGENT indications are present. In the case of 1-2 less urgent indications, authors suggest withholding RRT. The authors also recommend not starting RRT in the patient has all the following non-urgent characteristics: pH > 7.3 or not available, K < 6.0 mmol/L, no ingestion of toxins, ≤ 1+ edema, urine output > 500 mL day, and BUN < 60 mg/dL (Fig. 1).

Conclusions

Based on recent observational and clinical trials, the optimal time for RRT initiation in critically ill patients

with AKI is uncertain. Recent high-quality randomized controlled trials specifically focused on when to start RRT have shown conflicting results. Implementing a decision support system is challenging but could provide clinicians a framework with specific recommendations for interventions. Proposed algorithms could reduce practice variations across physicians and centers. Clearly, there is a great need to continue research in this field. Such evidence is important for reducing unnecessary variations in the clinical practice of RRT prescription. At present, the decision on when to start RRT is complex and should largely be individualized for each patient.

References

1. Copyright and License Information. Section 5: dialysis interventions for treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2:89-115.
2. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care*. 2009;24:129-40.
3. Clark E, Wald R, Levin A, et al. Timing the initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in canadian intensive care units: a multi-centre observational study. *Can J Anaesth*. 2012;59:861-70.
4. Libório AB, Leite TT, Neves FM, Teles F, Bezerra CT. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:21-8.
5. Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13:R175.
6. Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care*. 2011;15:R134.
7. Ostermann M, Dickie H, Barrett NA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury when to start. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2242-8.
8. Macedo E, Mehta RL. When should renal replacement therapy be initiated for acute kidney injury? *Semin Dial*. 2011;24:132-7.
9. Mehta RL. Challenges and pitfalls when implementing renal replacement therapy in the ICU. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3:S9.
10. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R72.
11. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:272-84.
12. Ostermann M, Wald R, Bagshaw SM. Timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2016;187:106-20.
13. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J Crit Care*. 2013;28:1011-8.
14. Wald R, Adhikari NK, Smith OM, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:897-904.
15. Flouh S, Thomas M, Acute Kidney Injury Guideline Development Group. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f4930.
16. Wang X, Jie Yuan W. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2012;34:396-402.
17. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1577-85.
18. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med*. 1999;25:805-13.
19. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:915-9.
20. Shiao CC, Wu VC, Li WY, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care*. 2009;13:R171.
21. Bhatt GC, Das RR. Early versus late initiation of renal replacement therapy in patients with acute kidney injury-a systematic review & meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol*. 2017;18:78.
22. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.
23. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116-21.
24. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-9.
25. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13:317.
26. Mendu ML, Ciociolo GR Jr., McLaughlin SR, et al. A decision-making algorithm for initiation and discontinuation of RRT in severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:228-36.

Acceso vascular en apoyo renal agudo

Armando Vázquez-Rangel

Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

El acceso vascular es el primer eslabón para la terapia de apoyo extracorpórea renal. A diferencia de la terapia de reemplazo renal para pacientes con enfermedad renal crónica donde la fístula arteriovenosa es la primera opción, seguida del catéter tunelizado, en pacientes con lesión renal aguda el acceso vascular de elección es el catéter temporal. El presente estudio constituye una revisión narrativa de resumen de los estudios que analizan la elección, colocación y cuidados del acceso vascular temporal para apoyo renal agudo. En pacientes que cuentan con fístula arteriovenosa preexistente, su punción en pacientes con inestabilidad hemodinámica conlleva riesgos y no puede ser recomendada. El uso del catéter tunelizado de primera intención implica una destreza, tiempo y costos que limitan igualmente su recomendación. El cambio de catéteres por guía metálica ha mostrado ser un método seguro en ausencia de infección del catéter a retirar. El acceso femoral ha mostrado no ser inferior al acceso yugular derecho, mientras el acceso yugular izquierdo reduce la vida del circuito y debe ser considerado como cuarta opción después del yugular derecho, el femoral derecho y el femoral izquierdo. La longitud del acceso debe evaluarse de acuerdo con el sitio de inserción, mientras que los catéteres de 20 cm suelen ser adecuados para punción de la yugular derecha, la yugular izquierda suele requerir 25 cm para su llegada a la aurícula derecha. Por su parte, el acceso femoral incrementa su desempeño con longitudes de 25 a 35 cm. La punción yugular posterior baja derecha es considerada una técnica de abordaje sencilla, segura y que permite una aproximación de hasta 5 cm más caudal hacia la aurícula derecha. La interacción entre catéteres centrales debe ser anticipada o evaluada ante el riesgo de aspiración de infusiones por el circuito extracorpóreo. En el cuidado del catéter, la aplicación de heparina 1,000 U/ml reduce el riesgo de sangrado al sellar los puertos comparada con heparina 5,000 U/ml. Por último, se presenta información sobre la elección de dispositivos de cobertura, el método de fijación, los materiales de recubrimiento de catéteres y el empleo de antibióticos, incluyendo las posturas de las guías del Kidney Dialysis Improving Global Outcomes (KDIGO) y la European Renal Best Practice (ERBP), además de la información disponible en el consenso del Acute Dialysis Quality Initiative, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados.

PALABRAS CLAVE: Catéteres venosos centrales. Lesión renal aguda. Terapia de reemplazo renal.

Abstract

Vascular access is the first link for renal extracorporeal support therapy. Unlike renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease where the arteriovenous fistula is the first option, followed by the tunneled catheter, in patients with acute kidney injury a temporary catheter is the first choice. The present article constitutes a narrative review summarizing the studies that analyze the choice, placement and care of temporary vascular access for acute renal support. In patients who have a pre-existing arteriovenous fistula, their puncture in patients with hemodynamic instability carries risks and cannot be recommended. The use of tunneled catheter as first option implies a complex, time-consuming procedure with higher cost that also limits its recommendation. The change of catheters by metal guide has shown to be a safe method in the absence of infection. Femoral access has been shown not to be inferior to right jugular access, while left jugular access reduces the life of the circuit and should be considered as a fourth option after right jugular, right femoral and left femoral sites. The length of

Correspondencia:

Armando Vázquez-Rangel

E-mail: drarmandovazquez@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-11-2017

Fecha de aceptación: 15-03-2017

DOI: 10.24875/GMM.M18000064

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:22-30

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

the access should be evaluated according to the insertion site, while 20 cm catheters are usually suitable for right jugular puncture, the left jugular usually requires 25 cm for achieving the position inside the right atrium. On the other hand, the femoral access increases its performance with lengths of 25-35 cm. The low posterior jugular approach is considered a simple, safe technique that allows up to 5 cm further towards the right atrium. The interaction between central catheters must be anticipated or evaluated because of the risk of aspiration of infusions by the extracorporeal circuit. The use of heparin 1000 U/ml for sealing the ports reduces the risk of bleeding compared to heparin 5000 U/ml. The reasoning on the evolution of catheters in structural coating materials, the decision on using a suture, the differences among dressings or securement devices, and the controversy over the use of antibiotics for sealing ports and for dressings are also discussed. The review includes the positions of the guidelines by the Kidney Dialysis Improving Global Outcomes and the European Renal Best Practice, in addition to the information available mainly on the consensus of the acute dialysis quality initiative, systematic reviews, meta-analysis and controlled clinical trials.

KEY WORDS: Central venous catheters. Acute kidney injury. Renal replacement therapy.

Introducción

El acceso vascular corresponde al primer paso dentro de la prescripción de la terapia de apoyo renal extracorpórea aguda. Es por sí mismo un procedimiento que confiere riesgos, y constituye además una de las principales causas de falla de la terapia de apoyo renal aguda, por lo que determina en gran parte el éxito que el tratamiento pudiese obtener en términos de metas alcanzadas y medidas de calidad durante el seguimiento de la terapia de apoyo renal aguda, incluyendo dosis alcanzada y vida del circuito extracorpóreo. En el presente artículo se ofrece una revisión narrativa de puntos específicos en la toma de decisiones sobre elección, colocación, monitoreo y cuidados del acceso vascular en apoyo renal agudo, dando prioridad a la literatura más reciente proveniente de guías de práctica clínica, consensos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA).

Tipo de acceso vascular

A diferencia de lo recomendado para pacientes en terapia de reemplazo renal crónica, donde las guías apoyan la construcción de fístulas arteriovenosas (FAV) como primer opción a fin de reducir complicaciones infecciosas e inflamación, y aumentar la eficiencia dialítica mediante flujos más altos, en el caso de apoyo renal agudo no se recomienda su uso por diversos motivos: 1) el requerimiento de apoyo inmediato una vez que se identifica el caso no permite un tiempo de espera para creación, maduración y uso de una FAV, inclusive si ello considerara la implantación de un injerto vascular; 2) los flujos sanguíneos requeridos en soporte renal agudo son inferiores al

paciente crónico, ya sea por evitar desequilibrio electrolítico u osmótico, o porque los sistemas de apoyo prolongado o continuo no dependen del flujo, sino del tiempo para su eficiencia; 3) en pacientes crónicos portadores de fístula arteriovenosa, la instalación de agujas en caso de inestabilidad hemodinámica puede conllevar riesgo de trauma y trombosis, con la subsecuente pérdida de este valioso acceso; y 4) para terapias prolongadas o continuas, la dedicación requerida al cuidado del sitio de inserción de agujas es mucho mayor, ante el riesgo de fijación insuficiente y salida inadvertida del vaso con el subsecuente sangrado del sitio.

En el caso de catéteres tunelizados, si bien han mostrado una reducción significativa en la tasa de infecciones en pacientes en terapia de reemplazo renal crónica, su instalación implica una labor de mayor demanda técnica y consumo de tiempo, lo que en pacientes críticamente enfermos con fallo multiorgánico y posiblemente mayor riesgo de sangrado es difícil de justificar, además del costo mayor del catéter tunelizado. Las Guías en Lesión Renal Aguda de la KDIGO¹ y la postura del grupo ERBP² recomiendan iniciar terapia de apoyo renal en pacientes con lesión renal aguda con catéteres no tunelizados, con un nivel de recomendación 2D. En este sentido, y ante la meta de lograr recuperación de la función renal en los pacientes con lesión renal aguda, el catéter tunelizado sería reservado para aquellos pacientes agudos quienes después de un seguimiento intrahospitalario no logran recuperación renal, planteando el cambio del catéter temporal por el tunelizado como un procedimiento electivo y no de urgencia.

El enfoque de cuándo migrar hacia un catéter tunelizado podría ser tomado a partir de la temporalidad de las bacteriemias asociadas a catéteres temporales.

Oliver, et al. reportaron un seguimiento prospectivo en 218 pacientes con colocación de catéteres temporales, aunque incluyendo tanto pacientes crónicos como agudos, y encontrando una incidencia de bacteriemia en catéteres femorales del 3.1% en la primera semana y que ascendió al 10.7% a la segunda semana; en cambio, en catéteres yugulares la incidencia hasta la tercera semana fue del 5.4%, ascendiendo en la cuarta semana al 10.3%³. Con ello, el retiro o cambio de un catéter temporal podría considerarse antes de la cuarta semana para catéteres yugulares y antes de la segunda semana para catéteres femorales, no obstante, en los protocolos internos de control y prevención de infecciones dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos deberán seguirse haciendo cambio de catéteres; en nuestra Institución, por ejemplo, en tiempos no mayores a dos semanas.

Procedimiento de colocación del acceso vascular

El procedimiento de cambio de catéter temporal por tunelizado fue analizado por Casey, et al., quienes en 329 pacientes con 408 catéteres encontraron una tasa de bacteriemias de 3.0 por 1,000 catéteres-día en caso de colocación por nueva punción vs. 2.8 por 1,000 catéteres-día en caso de cambio de catéteres por guía metálica en el mismo sitio, concluyendo que este procedimiento es seguro y con menores complicaciones potenciales asociadas dada su naturaleza⁴. De igual forma, la colocación de un nuevo catéter temporal podría llevarse a cabo a través de una guía metálica a partir de un acceso venoso central previo, evitando así la técnica de punción. Coupez, et al. tomaron 178 pacientes procedentes de una muestra de pacientes incluidos en un ECCA previo, encontrando un porcentaje de colonización igual para ambas técnicas (5.6%), aunque el riesgo de disfunción del acceso fue mayor en el caso de colocación por guía metálica vs. por punción (razón de tasas de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 3.67 [2.07 ÷ 6.49])⁵. De esta forma, en pacientes de alto riesgo de complicaciones por punción, el cambio del acceso por guía metálica es considerada una técnica segura.

En caso de requerirse colocación por punción, el empleo de ultrasonido en tiempo real para dirigir el procedimiento ha mostrado una reducción en la incidencia de complicaciones. En el metaanálisis de Rabinathan, et al. que incluyó 7 ECCA para un total de 830 catéteres, el procedimiento dirigido por ultrasonido disminuyó el fallo en la colocación (riesgo

relativo [RR]: 0.12 [0.04 ÷ 0.37]), el fallo del primer intento (RR: 0.4 [0.29 ÷ 0.56]), las punciones arteriales (RR: 0.22 [0.06 ÷ 0.81]) y la formación de hematoma (RR: 0.27 [0.08 ÷ 0.88]); adicionalmente, disminuyó el tiempo requerido para canular la vena (diferencia media: -1.4 [-2.17 ÷ -0.63]) y el número de intentos para la inserción del catéter (diferencia media: -0.35 [-0.54 ÷ -0.16])⁶. Tanto las guías KDIGO¹ como el grupo ERBP² recomiendan el uso del ultrasonido durante la colocación del catéter con un nivel 2A, por supuesto entendiendo que su disponibilidad no es universal en todos los niveles de atención en salud, por lo que los centros académicos podrían aprovechar para que de forma supervisada se pueda fomentar el entrenamiento con y sin el uso de esta tecnología. En cuanto a la técnica ultrasonográfica, Tamman, et al. compararon la colocación por visualización en eje axial (fuera del plano) de la vena yugular interna contra visión longitudinal (en el plano), sin encontrar diferencia en tasa de éxito, tiempo de colocación del acceso, número de intentos, punción de carótida, hematoma, hemo o neumotórax, o infección⁷; por lo que la elección del eje de proyección es un tema personal ligado a la comodidad y experiencia del usuario.

Sitio de colocación del acceso venoso

La elección sobre el sitio de inserción del catéter para apoyo agudo ha cambiado a lo largo de los últimos años. Los programas de entrenamiento durante los estudios previos a la especialidad de Nefrología tradicionalmente enseñan la colocación de catéteres subclavios para acceso venoso central en general, no obstante, ya en 1991 Schillinger, et al. reportaron 100 pacientes sometidos a hemodiálisis en el periodo de 1986 a 1990, 50 de ellos mediante catéter subclavio y 50 mediante vena yugular interna, encontrando por estudio angiográfico un 42% de estenosis venosa en catéter subclavio vs. 10% en catéter yugular, con un tiempo promedio de seguimiento de 31 ± 21.8 y 31.7 ± 16 días respectivamente⁸. Dichos hallazgos han colocado al acceso subclavio como la última opción ante el riesgo de no recuperación de la función renal tras un evento agudo y por ende la necesidad de un acceso vascular en forma crónica, donde la posibilidad de instalación de fístula arteriovenosa se vería claramente reducida en caso de estenosis proximal de miembros torácicos.

En cuanto al comparativo entre acceso venoso yugular y femoral, Parienti, et al., en un ECCA (estudio

Cathedia) de 750 pacientes en 12 centros hallaron un mayor porcentaje de hematomas en la colocación del acceso yugular (3.6 vs. 1.1%, $p = 0.03$)⁹. El mismo grupo de autores reportaron en otra publicación resultados similares en cuanto a la tasa de reducción de urea en hemodiálisis intermitente ($50.8 \pm 16.1\%$ en femoral vs. $52.8 \pm 15.8\%$ en yugular, $p = 0.30$), y en tiempo no efectivo de tratamiento durante terapia de apoyo continuo ($1.17 [0.75 \div 1.50]$ h para ambos, $p = 0.98$)¹⁰. Dugué, et al. en un subanálisis del estudio Cathedia en 134 pacientes, 57 asignados a inserción femoral y 77 a inserción yugular, encontraron que el tiempo requerido para la inserción femoral fue significativamente menor ($10 [7 \div 15]$ vs. $12 [8 \div 19]$ min, $p = 0.01$), al igual que menor porcentaje de falla en dicha colocación (2.3 vs. 12.8%, $p = 0.003$); las curvas de supervivencia libre de colonización bacteriana (HR: 0.99 [0.61 $\div$ 1.59], $p = 0.96$) y libre de disfunción de catéter (HR: 1.20 [0.74 $\div$ 1.95], $p = 0.46$) no mostraron diferencia entre los sitios de inserción¹¹. Parienti, et al., en el estudio Cathedia ya citado, analizó los eventos de colonización de catéter durante su retirada al dividir a los pacientes por índice de masa corporal, encontrando que aquellos con un valor >28.4 kg/m² mostraron una menor incidencia de colonización en el grupo asignado a catéter yugular vs. femoral (HR: 0.40 [0.23 $\div$ 0.69], $p = 0.001$); mientras que la probabilidad de colonización del catéter femoral incrementa en razón al índice de masa corporal, en el caso del acceso yugular no presenta relación entre ambas variables⁹. Finalmente, Marik, et al. en una revisión sistemática de ECCA y estudios de cohorte con un total de 113,652 catéteres-día demostraron por meta regresión una interacción significativa entre el riesgo de infección y el año de publicación, y con ello una disminución progresiva en el riesgo de infección del acceso femoral en estudios incluidos desde 1998 al 2010¹². Dado el menor número de complicaciones, la seguridad en el seguimiento reportada en estudios recientes, y la facilidad de la técnica femoral, el grupo internacional del *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) en la publicación de la conferencia 18 sugiere que, para la elección del sitio de acceso venoso para terapia de apoyo renal aguda, ambas yugular derecha o femoral derecha sean consideradas como primera opción en pacientes sin obesidad¹³.

Con respecto al acceso yugular, el lado y el abordaje anatómico ha mostrado diferencias importantes. Mathur, et al. en un ECCA asignaron a 104 pacientes a colocación de catéter yugular por abordaje posterior o abordaje central, presentando este último un mayor

porcentaje de complicaciones relacionados al procedimiento incluyendo punción de carótida y neumotórax (14.8 vs. 6%, $p = 0.04$), no obstante, el abordaje posterior presentó mayor porcentaje de interrupciones en el tratamiento por obstrucción de flujo (46 vs. 9.25%, $p < 0.01$)¹⁴. Si bien cada uno de los abordajes puede representar una ventaja dependiendo de la situación anatómica entre vena yugular interna y arteria carótida (Fig. 1, A y B). Una tercera opción que corresponde al abordaje posterior bajo (Fig. 1, C) podría reducir las complicaciones. En este tipo de acceso existe una distancia menor tanto en el trayecto interno en cuello como en longitud hacia la unión cavoatrial, con una diferencia entre 3-5 cm con respecto al abordaje posterior tradicional, y de esta manera se reducen los problemas de flujo, mejorando la comodidad en pacientes alertas, y facilitando los cuidados del catéter, lo que potencialmente reduce riesgo de colonización al tener una fijación cutánea baja. Con respecto al lado de colocación, Parienti, et al. encontraron que mientras la incidencia de disfunción del acceso no fue diferente entre femoral y yugular derecho (10.3 vs. 6.6%, $p = 0.09$), si lo fue significativamente entre femoral y yugular izquierdo (10.3 vs. 19.5% respectivamente, $p = 0.02$)¹⁰. Morgan, et al. también en un ECCA, evaluaron el desempeño de catéteres yugulares en apoyo extracorpóreo renal dependiendo la localización final de la punta, ya sea en la aurícula derecha o en la vena cava superior; para llevar a cabo lo anterior, asignaron a pacientes con acceso yugular derecho a recibir un catéter de 15 cm (corto) vs. 20 cm (largo), y a pacientes con acceso yugular izquierdo a catéter de 20 cm (corto) vs. 24 cm (largo). El grupo de catéteres largos se asoció a una mayor vida del circuito extracorpóreo ($24 [11 \div 32]$ vs. $17.5 [8 \div 23]$ h, $p = 0.001$), mayor porcentaje de dosis entregada ($91 [85 \div 100]$ vs. $81 [72 \div 87]$ %, $p = 0.001$), menor número de filtros coagulados por paciente (2.3 vs. 3.6, $p = 0.04$) y menor número de filtros empleados en su estancia (3.5 vs. 5.0, $p = 0.03$)¹⁵. Engstrom, et al., en un análisis retrospectivo de 532 catéteres yugulares, aunque tunelizados, observaron que aquellos con una posición final de la punta en atrio derecho no mostraban diferencia en la tasa de disfunción entre catéteres yugulares derechos vs. izquierdos, sin embargo, cuando la posición final de la punta era en vena cava superior o unión cavoatrial, los catéteres izquierdos tuvieron una tasa significativamente mayor de disfunción (0.25 vs. 0.11 eventos por 100 catéteres-días, $p = 0.036$)¹⁶. En conclusión, el acceso yugular izquierdo ofrece menor desempeño

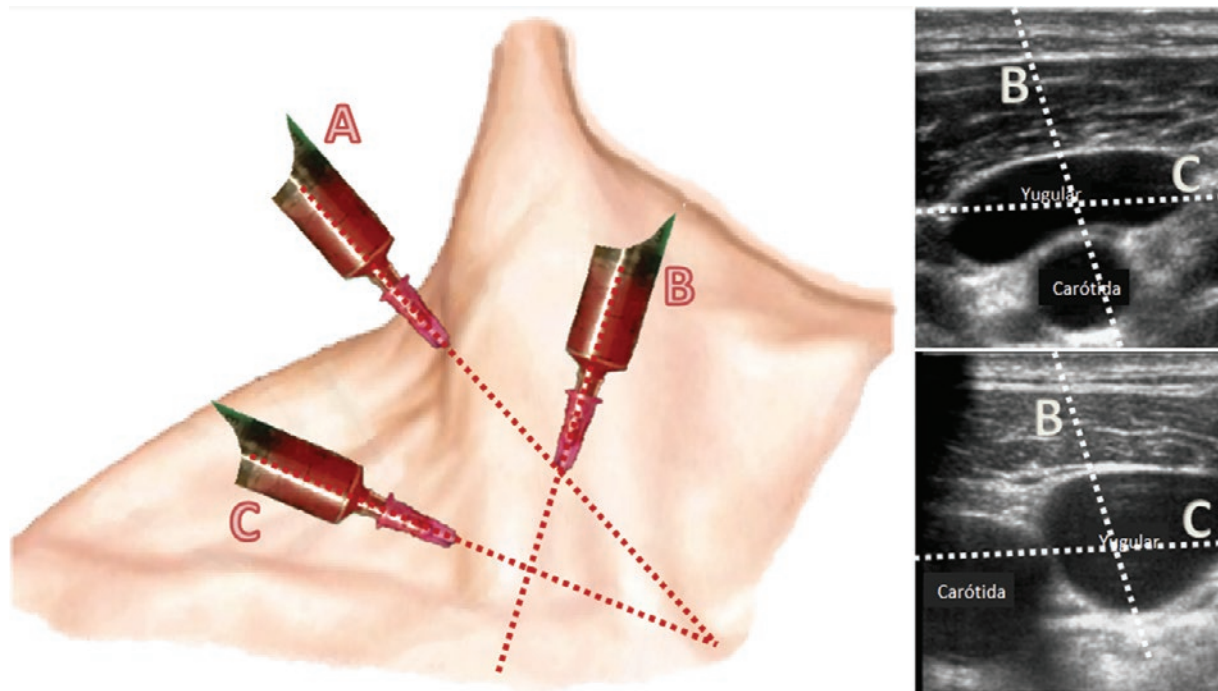


Figura 1. Abordajes para acceso yugular. **A:** La punción yugular posterior, por arriba del cruce de la vena yugular externa por el esternocleidomastoideo y dirigida al manguito del esternón, reduce complicaciones intratorácicas, pero tiene un trayecto cervical largo y una fijación cutánea alta. **B:** La punción yugular central o media, en el vértice de los fascículos anterior y posterior del esternocleidomastoideo y dirigida al pezón ipsilateral, aunque confiere menor comodidad, resulta sencilla y útil cuando la imagen ultrasonográfica ubica a la vena yugular lateral a la arteria carótida. **C:** La punción yugular posterior baja, 1-2 cm por arriba de la clavícula detrás del fascículo posterior del esternocleidomastoideo y dirigida al manguito del esternón, es sencilla, de bajas complicaciones, con fijación que deja libre el área cervical, y especialmente útil cuando la vena yugular por ultrasonido se ubica anterior a la arteria carótida.

comparado con el yugular derecho o el femoral, e inclusive con un potencial de estenosis en el segmento de vena innominada equivalente al acceso subclavio izquierdo. En caso de optar por colocación yugular izquierda, se deberá verificar la longitud adecuada del catéter para asegurar su llegada al atrio derecho, mientras que para el acceso yugular derecho, la posición superior a la unión cavoatrial no parece reducir su desempeño.

Un aspecto adicional sobre la posición de la punta del catéter de hemodiálisis es la potencial interacción con otros catéteres centrales empleados en la administración de soluciones, productos sanguíneos y fármacos, ya sea en infusión o en bolo. Kam, et al. publicaron un modelo simulando el vaso e inyectando tinta como marcador visual y creatinina como marcador cuantitativo; los marcadores fueron aspirados por el catéter de hemodiálisis a menos de que este se encontrara 2 cm por detrás del otro catéter central¹⁷. En la clínica, dicha aspiración puede tener traducción en escenarios de mayor inestabilidad hemodinámica durante la conexión o al subir flujo de bomba de

sangre, en incrementos de presión del circuito asociado a transfusión de productos sanguíneos o en falla de metas de calcio ionizado durante anticoagulación con citrato por recirculación del calcio infundido, entre otros. Las opciones para contrarrestar dicho efecto de aspiración podrían incluir: 1) mantener la punta del acceso de hemodiálisis por detrás de la otra vía central, lo cual es solo posible en caso de acceso yugular derecho; 2) suponer que la aspiración de sangre mezclada en atrio derecho implicará una menor cantidad relativa de sustancias aspiradas, lo cual no ha sido evaluado; 3) modificar la posición del otro acceso central; 4) simplemente optar por acceso de hemodiálisis en posición femoral, o usar accesos de hemodiálisis trilumen, en los cuales la tercera vía es empleada para la administración específica de un fármaco, teniendo su salida por delante del orificio de aspiración de sangre (Fig. 2). La seguridad en el empleo de estos catéteres trilumen fue probada por Contreras, et al. en un ECCA multicéntrico en 485 pacientes, en el cual encontraron una tasa de incidencia de colonización de 12.4/1,000 catéteres-días

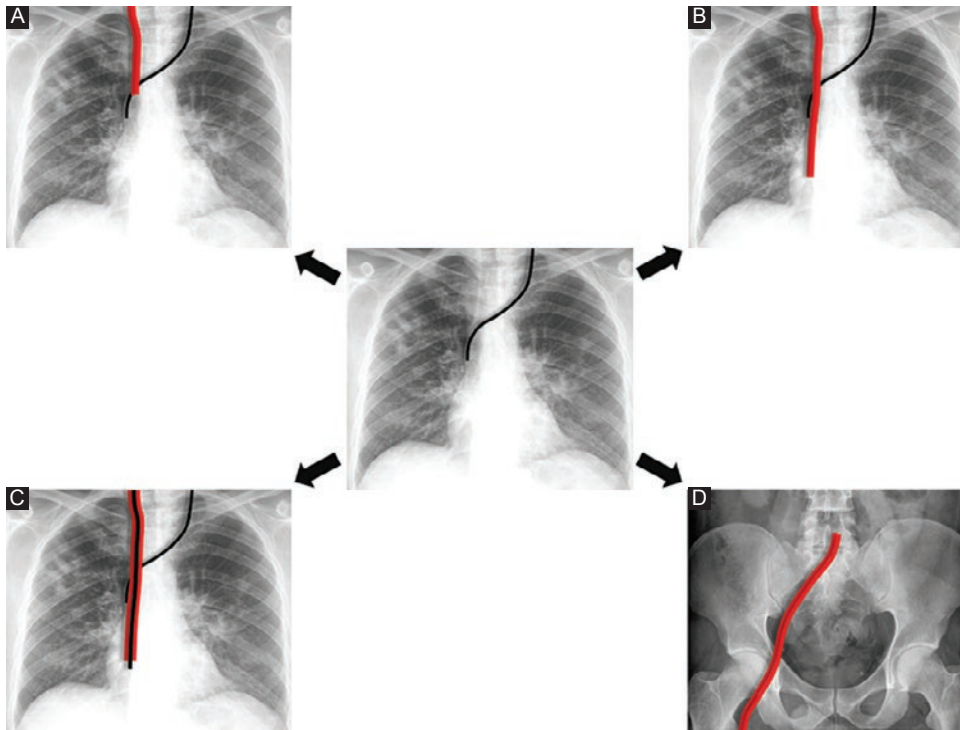


Figura 2. Interacción entre accesos venosos. En el caso de la preexistencia de un acceso yugular izquierdo central para administración de fármacos y soluciones, la colocación del catéter de hemodiálisis en yugular derecho permite en teoría dejar la punta apenas arriba del acceso previo para evitar aspiración de infusiones (A), o la introducción hasta atrio derecho bajo la teoría de menor aspiración relativa a la mezcla venosa (B), o la introducción de un catéter trilumen e infusión por tercer lumen de algún fármaco seleccionado (C), o finalmente optar por acceso femoral para evitar interacción (D).

con accesos bilumen vs. 10.2/1,000 catéteres-días con accesos trilumen ($p = 0.59$), y sin diferencia en los flujos alcanzados en sesiones de hemodiálisis o aféresis¹⁸.

En cuanto a accesos femorales, es reconocido el efecto de mayor recirculación de sangre y, por ende, reducción en la dosis entregada. LeBlanc, et al. en 1996 evaluaron pacientes que requerían apoyo renal agudo reportando recirculación de $16.1 \pm 9.1\%$ en acceso femoral vs. $4.1 \pm 3.6\%$ en acceso subclavio ($p = 0.001$); a destacar, al comparar la longitud del acceso femoral mostró recirculación de $22.8 \pm 9.1\%$ con catéter de 13.5 cm vs. $12.6 \pm 6.9\%$ en catéter de 19.5 cm ($p = 0.004$)¹⁹. Un estudio similar por Little, et al. encontró recirculación en accesos temporales femorales de 13.1% vs. 0.4% en yugulares ($p = 0.001$); de igual forma, catéteres femorales de <20 cm tuvieron recirculación del 26.3% comparada con un 8.3% en >20 cm ($p = 0.007$)²⁰. En el estudio de Parienti, et al., aquellos pacientes con catéteres femorales de 20 cm mostraron una menor tasa de reducción de urea en comparación con acceso de 20 cm, pero en posición yugular (-15.5 [-28.9 a -2.2], $p = 0.03$); sin embargo, esta diferencia no se observó si el catéter

femoral era de 25 cm¹⁰. Por su parte, Bellomo, et al., en un subanálisis del ECCA *Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level Renal Replacement Therapy* (RENAL), analizó por regresión lineal múltiple la dosis entregada durante terapias de reemplazo renal continuas y encontró que el catéter femoral la reducía en 1.03% , no obstante, un catéter de 13.5 Fr o 24 cm aumentaba la dosis entregada en 4.2 y 1.88% respectivamente²¹. Finalmente, en el estudio de Kim, et al. en pacientes recibiendo terapia de apoyo renal continua con acceso femoral, la vida del circuito fue significativamente menor si el acceso era en el lado izquierdo vs. derecho (10.6 ± 7.4 vs. 15.0 ± 14.3 horas respectivamente, $p = 0.019$)²². En conclusión, mientras que el acceso femoral derecho puede ser considerado como primera elección junto con yugular derecho, el femoral izquierdo quedaría como segunda prioridad; la recomendación en ambos lados sería una longitud de catéter idealmente de al menos 24 cm.

Características del acceso vascular

Pocas características inherentes al catéter han mostrado una ventaja clínica dentro de la variedad

existente. En cuanto a la conformación de la punta, las opciones disponibles incluyen como ejemplo puntas convencionales, puntas escalonadas, puntas separadas, etc., pudiendo tener además orificios únicos, múltiples o largos circunferenciales, entre otros, no obstante, existe poca evidencia sobre la ventaja de alguno de ellos sobre los demás. Con respecto al extremo para su conexión, las opciones pueden incluir extensiones rectas, extensiones curvas, o catéter precurvado. Weijmer, et al. evaluaron en forma prospectiva catéteres precurvados vs. extensiones rectas colocados por vía yugular, donde 15 vs. 53% respectivamente debieron ser retirados por complicaciones (infección del sitio de inserción, bacteriemia asociada al catéter, problemas de flujo, retirada accidental o rotura del catéter) ($p < 0.001$), y donde los eventos de bacteriemia asociados a catéter fueron de 0 vs. 5.6/1,000 catéteres-días ($p < 0.01$)²³; la comodidad del sentido caudal de las extensiones y facilidad para los protocolos de cuidado son referidas por los autores como explicaciones para obtener mejores resultados, mientras que las extensiones rectas serían por mismas razones de elección para la posición femoral.

Por otro lado, algunas publicaciones sugieren que parte de las complicaciones asociadas a catéteres como trombosis o colonización son favorecidas por las irregularidades en la superficie de los materiales, abriendo la posibilidad a evaluar catéteres recubiertos. Verbeke, et al. analizaron por microscopia electrónica la integridad en la superficie de catéteres convencionales de hemodiálisis vs. catéteres recubiertos con un copolímero tras su uso en pacientes durante una semana; los autores reportaron $62.7 \pm 32.9 \times 10^3$ orificios/mm² demostrables en los primeros, interpretado como un desprendimiento del sulfato de bario contenido desde fabricación, mientras que los catéteres recubiertos no mostraron defectos cuantificables²⁴. Al incubar los catéteres *in vitro* con *Staphylococcus epidermidis*, los convencionales mostraron un rápido crecimiento bacteriano (0.512 %/10 min) comparado con los catéteres recubiertos (-0.021 %/10 min) ($p < 0.001$)²⁴. Lia, et al., con la Colaboración Cochrane, publicó una revisión sistemática de ECCA sobre la recubierta o impregnación de catéteres, aunque no necesariamente en el contexto de hemodiálisis; se incluyeron 57 estudios con 16,784 catéteres y 11 tipos de impregnación²⁵. En general, la impregnación redujo significativamente las bacteriemias relacionadas a catéter (número necesario para beneficio: 50), y colonización de catéter (número necesario para beneficio: 11), limitándose esta observación dentro de las

Unidades de Cuidados Intensivos; no se observó cambio en la incidencia de sepsis, mortalidad o infección del sitio de inserción²⁵. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios, su uso no puede ser recomendado en forma sistemática, sobre todo aquellos con antimicrobianos; y mientras otras variantes como las recubiertas con plata muestran resultados positivos, aún se requieren más estudios que confirmen su utilidad.

Cuidados del acceso venoso

Los cuidados internos en términos de patencia de los lúmenes y externos en términos de higiene son de gran importancia para mantener el acceso funcional y reducir las complicaciones derivadas de su uso. Con respecto a medidas de anticoagulación, Wang, et al. en un metaanálisis para Cochrane incluyeron 27 ECCA en 3,003 pacientes con enfermedad renal crónica recibiendo hemodiálisis; teniendo a heparina 5,000 UI/ml como solución para sellar el catéter como grupo control, solo el plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) redujo en forma significativa la disfunción del acceso (RR: 0.58 [0.37 ÷ 0.91]), aunque derivado de un solo estudio²⁶. A destacar, el uso de dosis baja de heparina no fue inferior a la dosis de 5,000 UI/h (RR: 0.90 [0.10 ÷ 8.31])²⁶. En este sentido, Hu, et al. asignaron en un ECCA a 184 pacientes a sello de catéter con heparina 5,000 UI/ml vs. 1,000 UI/ml, encontrando que tras 10 min del sello los valores de tiempo de tromboplastina activada en sangre periférica eran francamente más prolongados en la dosis mayor (130.1 ± 34.4 vs. 32.2 ± 5.0 segundos, $p < 0.05$), además de mostrar en una segunda cohorte una mayor caída en los niveles de hematocrito (-2.30 ± 1.73 vs. $-1.37 \pm 1.82\%$, $p = 0.04$) y mayor incidencia de sangrado (9.5 vs. 1.1%, $p = 0.02$) en el grupo de 5,000 UI/ml²⁷.

Con respecto al citrato concentrado para el sellar del acceso, en el metaanálisis de Wang, et al. no se evidenció una reducción en la disfunción del acceso con su uso, aunque si una reducción en la incidencia de bacteriemia asociada a catéter (RR: 0.49 [0.36 ÷ 0.68])²⁶; no obstante en contraste, en el metaanálisis de Zhao, et al. con 13 ECCA y 1,770 pacientes, el uso de citrato sin combinación con otro agente no mostró ventaja en la incidencia de bacteriemias vs. heparina (RR: 0.54 [0.22 ÷ 1.3]), e inclusive a menor concentración de citrato menor probabilidad de bacteriemia asociada a catéter (concentración de 30-46.7%, RR: 0.5 [0.14 ÷ 1.83], $p = 0.30$; concentración de 4.6-7%,

RR: 0.27 [0.12 ÷ 0.64], $p = 0.003$; concentración de 1.04-4%, RR: 0.38 [0.25 ÷ 0.58], $p < 0.001$)²⁸. El riesgo de sangrado con citrato vs. heparina fue significativamente menor (RR: 0.48 [0.30 ÷ 0.76], $p = 0.002$)²⁸.

En cuanto al empleo de soluciones con antibiótico para sellar el catéter, en efecto, el metaanálisis de Wang, et al. mostró una reducción en los eventos de bacteriemias (RR: 0.27 [0.11 ÷ 0.70])²⁶, aunque otros autores han expresado la preocupación de la exposición sistémica al antibiótico, ya sea por el potencial de inducir resistencia bacteriana o por sus efectos adversos. Dogra, et al., asignaron en un ECCA a pacientes con catéteres tunelizados a recibir sellado con citrato + gentamicina (40 mg/ml) vs. heparina, demostrando niveles de gentamicina previos a la hemodiálisis de 2.8 mg/l (0.6 ÷ 3.5) vs. 0.2 mg/l (0.2 ÷ 0.2) respectivamente ($p = 0.008$); a destacar, 4 de los 42 pacientes del grupo de gentamicina experimentaron mareo, inestabilidad, hipoacusia o ataxia²⁹.

Como sugerencia, el uso de heparina a dosis baja (1,000 UI/ml) o citrato en concentración baja (1-7%) deben ser consideradas como opciones que reducen el riesgo de sangrado manteniendo la funcionalidad del acceso. Finalmente, tanto las guías KDIGO¹ como el grupo ERBP² plantean no usar sello con antibióticos en catéteres para apoyo agudo con un nivel de recomendación 2C, dado el riesgo de exposición sistémica a dichos agentes en forma continua.

Por último, con respecto a los cuidados externos del acceso, Ullman, et al., en un metaanálisis tipo red para Cochrane, compararon los parches o dispositivos de cobertura de catéteres, incluyendo 22 ECCA con 7,436 pacientes. En sus resultados, las coberturas impregnadas con antibiótico redujeron significativamente la incidencia de bacteriemia asociada a catéter (RR: 0.6 [0.39 ÷ 0.93]) en comparación con otras coberturas; en segundo lugar, las coberturas impregnadas con clorhexidina (comparadas con los parches de poliuretano convencionales) tuvieron menor número de bacteriemias por 1,000 pacientes-días (RR: 0.51 [0.33 ÷ 0.78]) y menor riesgo de colonización de la punta del catéter (RR: 0.58 [0.47 ÷ 0.73])³⁰. Los autores concluyen, además, que los dispositivos de apoyo sin sutura parecen ser la técnica más efectiva para reducir la incidencia de bacteriemia asociada a catéter³⁰. Mimos, et al., en un ECCA, asignaron a 2,546 pacientes a recibir antisepsia con solución de alcohol-clorhexidina vs. alcohol-iodo-povidona, además de vs. sin fricción durante el procedimiento; en sus resultados, la solución con alcohol-clorhexidina se asoció con una menor incidencia de bacteriemia

asociada a catéter (HR: 0.15 [0.05 ÷ 0.41], $p = 0.002$) o colonización del catéter (HR: 0.18 [0.13 ÷ 0.24], $p = 0.001$), mientras que la fricción aplicada durante la antisepsia no mostró beneficio³¹. En conclusión, se sugiere la antisepsia con alcohol-clorhexidina y el uso de dispositivos de cobertura o fijación sin sutura e impregnados con clorhexidina en pacientes que así lo toleren, contemplando el riesgo de irritación cutánea. Nuevamente, tanto las guías KDIGO¹ como el grupo ERBP² recomiendan no emplear dispositivos de cobertura impregnados con antibióticos, ante la necesidad de más estudios concernientes al riesgo de resistencia bacteriana.

Conclusiones

El acceso vascular constituye el punto inicial para la prescripción de la terapia de apoyo renal aguda, y por consiguiente de él depende en buena parte el éxito de dicho tratamiento. El catéter temporal es la forma recomendada de acceso venoso para pacientes en apoyo agudo y su colocación puede llevarse a cabo por cambio de un acceso previo por guía metálica o por punción idealmente guiada por ultrasonido. La planeación del acceso debe contemplar la posición de otros accesos venosos previos, a fin de reducir su interacción. Tanto el acceso yugular derecho como femoral derecho son la primera opción de sitio de inserción en pacientes no obesos, seguidos por el femoral izquierdo, el yugular izquierdo y, por último, la subclavia derecha e izquierda. La longitud del acceso deberá contemplar la llegada al atrio derecho para las inserciones yugulares, lo que implica generalmente 5 cm más en el lado izquierdo que en el derecho, mientras que la colocación yugular posterior baja para ambos lados puede mantener complicaciones reducidas y optimizar la posición de la punta y su funcionalidad por la longitud ahorrada. Para el acceso femoral, debe contemplarse un mínimo de 24 cm. Tanto heparina a dosis baja (1,000 UI/ml) como citrato a concentración baja (1-7%) son opciones adecuadas para sellar los puertos del catéter. Como parte de los cuidados, los dispositivos de cobertura con clorhexidina y sin sutura parecen reducir la incidencia de infecciones. Son necesarios más estudios para establecer la seguridad del empleo de soluciones para sellar puertos o dispositivos de cobertura que contengan antibióticos y, en el futuro, el recubrimiento de catéteres podría mejorar su perfil funcional y de complicaciones.

Conflicto de intereses

AVR ha participado como ponente para Baxter y Medtronic. La información escrita en el presente artículo representa su punto de vista personal y no proviene de otras instituciones, grupos o empresas.

Financiación

Armando Vázquez-Rangel ha sido apoyado por el fondo S0008-FONSEC SSA/IMSS/ISSSTE, Proyecto 234130 de CONACYT.

Bibliografía

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):89-115.
2. Jörres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(12):2940-5.
3. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int.* 2000;58(6):2543-5.
4. Casey J, Davies J, Balshaw-Greer A, Taylor N, Crowe AV, McClelland P. Inserting tunnelled hemodialysis catheters using elective guidewire exchange from nontunnelled catheters: is there a greater risk of infection when compared with new-site replacement? *Hemodial Int.* 2008;12(1):52-4.
5. Coupez E, Timsit JF, Ruckly S, Schwebel C, Gruson D, Canet E, et al. Guidewire exchange vs. new site replacement for temporary dialysis catheter insertion in ICU patients: is there a greater risk of colonization or dysfunction? *Crit Care.* 2016;20(1):230.
6. Rabindranath KS, Kumar E, Shail R, Vaux E. Use of real-time ultrasound guidance for the placement of hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(6):964-70.
7. Tammam TF, El-Shafey EM, Tammam HF. Ultrasound-guided internal jugular vein access: comparison between short axis and long axis techniques. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(4):707-13.
8. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(10):722-4.
9. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, et al. Femoral vs. jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(20):2413-22.
10. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, Lautrette A, Gazui N, Marin N, et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1118-25.
11. Dugue AE, Levesque SP, Fischer MO, Souweine B, Mira JP, Megarbane B, et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):70-7.
12. Marik PE, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2479-85.
13. Annigeri RA, Ostermann M, Tolwani A, Vázquez-Rangel A, Ponce D, Bagga A, et al. Renal support for acute kidney injury in the developing World. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):559-78.
14. Mathur M, D'Souza AV, Prasad D, Garsa R, Bansal N, Jhorawat R, et al. A comparative study of central versus posterior approach for internal jugular hemodialysis catheter insertion. *Indian J Nephrol.* 2015;25(5):265-8.
15. Morgan D, Ho K, Murray C, Davies H, Louw J. A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(2):272-9.
16. Engstrom BI, Horvath JJ, Stewart JK, Sydnor RH, Miller MJ, Smith TP, et al. Tunnelled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(9):1295-302.
17. Kam KY, Mari JM, Wigmore TJ. Adjacent central venous catheters can result in immediate aspiration of infused drugs during renal replacement therapy. *Anaesthesia.* 2012;67(2):115-21.
18. Contreras G, Liu PY, Elzinga L, Anger MS, Lee J, Robert N, et al. A multicenter, prospective, randomized, comparative evaluation of dual- versus triple-lumen catheters for hemodialysis and apheresis in 485 patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):315-24.
19. Leblanc M, Fedak S, Mokris G, Paganini EP. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1996;45(5):315-9.
20. Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(6):1135-9.
21. Bellomo R, Martensson J, Lo S, Kaukonen KM, Cass A, Gallagher M; RENAL study investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. Femoral access and delivery of continuous renal replacement therapy dose. *Blood Purif.* 2016;41(1-3):11-7.
22. Kim IB, Fealy N, Baldwin I, Bellomo R. Insertion side, body position and circuit life during continuous renal replacement therapy with femoral vein access. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):42-6.
23. Weijmer MC, Vervloet M, ter Wee PM. Prospective follow-up of a novel design haemodialysis catheter; lower infection rates and improved survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):977-83.
24. Verbeke F, Haug U, Dhondt A, Beck W, Schnell A, Dietrich R, et al. The role of polymer surface degradation and barium sulphate release in the pathogenesis of catheter-related infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1207-13.
25. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WS, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD007878.
26. Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Woodward M, Jardine MJ. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009631.
27. Hu HH, Hsu CY, Fang HC, Lee PT, Chen CL, Chang TY, et al. Low-dose heparin retention in temporary hemodialysis double-lumen catheter does not increase catheter occlusion and might reduce risk of bleeding. *Blood Purif.* 2011;32(3):232-7.
28. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, Fu P. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):479-90.
29. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Golledge C, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2133-9.
30. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD010367.
31. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2069-77.

Principios y modalidades en terapia de reemplazo renal continua

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez^{1,2} y Jorge Cerdá³

¹Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Servicio de Nefrología; ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jal., México; ³Department of Medicine, Division of Nephrology, Albany Medical College, Albany, New York, EE.UU.

Resumen

La terapia de reemplazo renal continuo (CRRT, por sus siglas en inglés) se utiliza en pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda (LRA). Este tratamiento tiene una historia cargada de tintes pasionales y ambiciosos que han revolucionado el tratamiento en las Unidades de terapia intensiva. Avances tecnológicos permiten remover toxinas y ajustar líquidos y moléculas de manera paulatina y segura, lo que que plausiblemente mejora el pronóstico clínico. Las terapias continuas requieren una estrecha colaboración del equipo multidisciplinario. Aunque los datos no demuestran ventaja entre las distintas modalidades de tratamiento de sustitución renal, creemos que avanzamos hacia una estandarización del tratamiento con base en la evidencia, que ha de promover una continua mejoría en el tratamiento de pacientes críticos con LRA. En el presente artículo se comenta la evolución tecnológica, los componentes del circuito extracorpóreo, los pasos iniciales en el uso de las máquinas, los principios en mecanismos de transporte y, finalmente, las modalidades de mayor uso en CRRT.

PALABRAS CLAVE: Lesión renal aguda. Terapia de reemplazo renal continuo. Modalidades.

Abstract

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is used in critically ill patients with acute kidney injury. This modality of treatment, loaded with a history full of passion and ambition, has revolutionized treatment in intensive care units. Technological advances allow the removal of toxins and management of fluids and molecules in a gradual and safe way that plausibly improves the clinical prognosis. This technique requires close collaboration of the multidisciplinary team. Although data do not demonstrate an advantage among the different modalities of renal replacement therapy, we firmly believe that we are moving towards an evidence-based standardization of treatment, which should promote a continuous improvement in the management of critically ill patients with acute renal injury. The present study accomplishes the evolution of technology, the components of the extracorporeal circuit, the initial steps while using these dedicated machines, the principles of mechanisms of solute and water transport, and finally the most frequently prescribed modalities in CRRT.

KEY WORDS: Acute kidney injury. Renal replacement therapy. Modalities.

Correspondencia:

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez
E-mail: jonarchi_10@hotmail.com

Fecha de recepción: 03-11-2017
Fecha de aceptación: 08-03-2018
DOI: 10.24875/GMM.M18000063

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:31-39
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los principios básicos que rigen la utilización de terapias de apoyo renal han cambiado. El tratamiento de apoyo en la LRA se ha dirigido tradicionalmente a corregir las consecuencias potencialmente mortales de la disfunción orgánica, tales como acidosis, desequilibrios electrolíticos, uremia y la sobrecarga de líquidos, para preservar la vida y promover la recuperación renal.

La CRRT incluye todas las técnicas extracorpóreas que reemplazan la función renal y proporcionan purificación sanguínea por un periodo de tiempo prolongado y continuo. La CRRT fue descrita por primera vez en 1977 por Peter Kramer, quien utilizó hemofiltración arteriovenosa continua (CAVHF) en la Unidad de terapia intensiva de Göttingen, Alemania¹. Desde ese día, la evolución de la CRRT ha sido pasional y emocionante.

La CRRT se ha desarrollado específicamente para el tratamiento de pacientes con LRA que no toleraron la hemodiálisis convencional intermitente (HDI) debido a inestabilidad hemodinámica, o para aquellos en los que la HDI no pudo controlar el volumen de los líquidos corporales o los desórdenes metabólicos. La más lenta eliminación de solutos y la progresiva eliminación de fluido por unidad de tiempo en comparación con la HDI permiten una mejor tolerancia en general². En el presente, las indicaciones para uso de CRRT van desde las recomendadas por las Guías KDIGO (*Kidney Dialysis Improving Global Outcomes*) de LRA en caso de alteración hemodinámica severa o en pacientes con hipertensión intracraneal³, hasta casos complejos como golpe de calor, rabdomiólisis, severas anormalidades de electrolitos y del equilibrio ácido-base⁴.

A pesar de estos beneficios teóricos y tecnológicos, la mortalidad entre los pacientes en unidades de terapia intensiva con LRA e insuficiencia multiorgánica es cercana al 50%^{5,6}. Varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados no han podido demostrar mejores resultados en pacientes tratados con CRRT en comparación con HDI, en términos recuperación de la función renal⁷ o mortalidad⁸⁻¹¹.

Existen diferencias significativas en la forma en que se han utilizado las técnicas para lograr la homeostasis de solutos y de líquidos. Agrupadas bajo la designación de CRRT, estas técnicas se distinguen por diferentes mecanismos de transporte de soluto, manejo de líquidos, tipos de membrana, uso de dializado y soluciones de sustitución¹², como se discute más abajo.

Tecnología de la terapia de reemplazo renal continuo

Los primeros tratamientos de CRRT se realizaron utilizando circuitos impulsados por la presión arterial. Más tarde, debido a que las técnicas arteriovenosas se asociaron con complicaciones significativas relacionadas con la canulación arterial y baja circulación sanguínea en la circulación extracorpórea, las técnicas venovenosas surgieron gracias a la disponibilidad de catéteres venosos de doble lumen y máquinas con una bomba de sangre peristáltica¹³. En las técnicas donde se pretende sustituir o reemplazar el líquido extraído por hemofiltración, se utiliza un líquido de reemplazo fisiológicamente equilibrado. Esta solución puede ser infundida antes o después del hemofiltro (predilución o posdilución respectivamente); el modelo predilución mejora la vida media del filtro, pero desafortunadamente a expensas de disminución de la extracción de solutos, ya que la sangre entra diluida al filtro y contiene menos toxinas o moléculas; mientras que en el modelo de posdilución el líquido es infundido en la línea sanguínea posterior al filtro y esta disposición aumenta la efectividad de extracción de toxinas, pero aumenta la hemoconcentración y el consecuente riesgo de aumento de presiones dentro del filtro y coagulación del mismo.

Una solución de dializado puede ser incorporada con un lento flujo contracorriente en el circuito por fuera de los capilares para lograr una depuración adicional de moléculas de bajo peso molecular. Esto da lugar a la técnica llamada hemodiafiltración (HDF). Las diferentes modalidades de CRRT permiten gran flexibilidad clínica, pero también contribuyen a variaciones en la práctica que pueden comprometer la generalización de las recomendaciones¹⁴.

El uso de membranas más porosas permitió la depuración de citocinas y otros mediadores inflamatorios y endotoxinas causantes de daño sistémico. Esto generó la exploración de estas modalidades en escenarios clínicos donde el insulto fisiológico es determinado por estas moléculas, dando el mote de «indicaciones no renales» capaces de eliminar mediadores humorales tales como citocinas inflamatorias y toxinas, como se muestra en la tabla 1.

El avance tecnológico hizo posible mayores volúmenes y técnicas complejas, y con ello el desarrollo de la tercera generación de máquinas de CRRT.

Tabla 1. TRRC en escenarios clínicos específicos**Hemofiltración continua/Hemodiafiltración continua**Lesión renal aguda^{13,14}Sepsis severa/choque séptico^{15,16}Pancreatitis severa¹⁶Insuficiencia hepática¹⁷Quemaduras¹⁸Daño pulmonar severo¹⁹Trauma¹⁸Citoféresis^{18,20}Rabdomiólisis^{21,5}Disnatremias¹⁵Intoxicación por metanol²²**Componentes del circuito extracorpóreo**

Esta terapia requiere un acceso vascular adecuado, una membrana permeable, bombas para la circulación de sangre y diferentes soluciones a través de la membrana con continuo balance de líquidos y sistemas de monitoreo de presión. Generalmente, el tratamiento además requiere anticoagulación para funcionar durante un periodo prolongado.

En la figura 1 se muestran los principales componentes de una máquina de CRRT:

1. Pantalla: el monitor mediante el cual el usuario interactúa con la máquina.
2. Semáforo de alarma: indicadores luminosos o sonoros de alarma.
3. Sensor de presión de entrada/sensor de presión de flujo del acceso vascular: controla la presión negativa para succionar sangre del paciente.
4. Bomba de sangre: bomba que controla el caudal de sangre del circuito extracorpóreo.
5. Bomba de líquido de sustitución predilución de sangre, ya sea con citrato o soluciones: bomba que controla el flujo de soluciones, principalmente anticoagulantes regionales (p. ej., citrato), en la línea de flujo de sangre antes la bomba de sangre.
6. Sensor de presión de filtro: situado en la línea de flujo sanguíneo entre la bomba de sangre y el filtro, este sensor monitorea la presión positiva y permite el cálculo de la presión transmembrana (PTM) y caída de presión en la membrana; mide la presión requerida para empujar la sangre por el filtro.

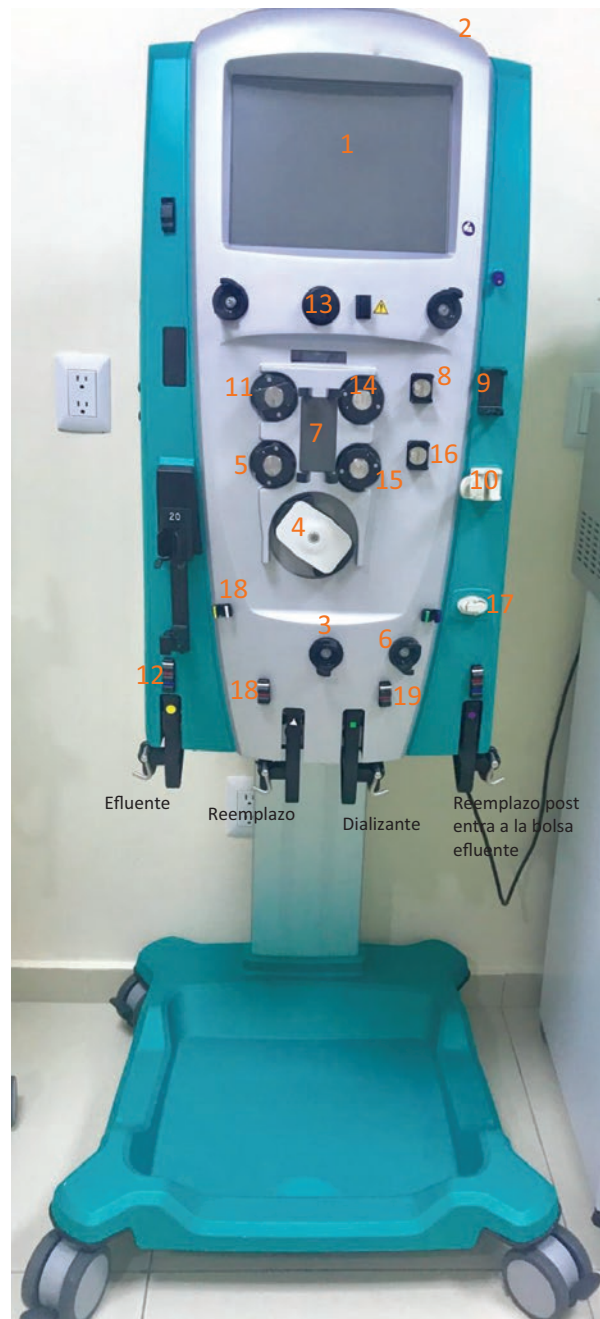


Figura 1. Es importante conocer la nomenclatura, las funciones de la máquina y sus componentes principales, así se obtendrá el mayor rendimiento del tratamiento¹⁶.

7. Soporte del filtro: sujeta el filtro o toda la tubería del filtro kit en la máquina.
8. *Clamp* para habilitar las líneas cuando se determina usar hemofiltración venovenosa continua (CVVH).
9. Base para cámara venosa.
10. Detector de burbujas de aire.
11. Bomba de efluente/ultrafiltrado: bomba que controla la velocidad de eliminación de fluido total del filtro.

12. Báscula de efluente.
13. Sensor de fugas de sangre: colocado a lo largo del efluente, identifica fugas de sangre no deseadas de la sangre del filtro.
14. Bomba de diálisis.
15. Bomba de sustitución y reinyección posdilución: controla la tasa de flujo de fluido de reemplazo en la sangre posdilución hacia el flujo de salida de sangre.
16. *Clamp* de presión para CVVH.
17. *Clamp* de línea de retorno.
18. Bomba de heparina: infunde anticoagulantes en el circuito de la sangre. Dependiendo de la anticoagulación y modalidad elegida, esta bomba puede ser una sola unidad (anticoagulación sistémica, por ejemplo, heparina).
19. Sensor de presión de cámara venosa: presión de retorno de sangre del paciente.

Procedimientos y fases de tratamiento

Los procedimientos y fases del tratamiento son los siguientes:

- Prescripción del tratamiento: el clínico prescribe la modalidad requerida y parámetros del tratamiento.
- Fase de preparación: esta fase consiste en el montaje de la máquina y sus aditamentos, la conexión al filtro, el posicionamiento de tubos y colgantes de bolsas.
- Fase de cebado: la solución de cebado se infunde al circuito extracorpóreo para eliminar el aire e impurezas. Cuando se utiliza la anticoagulación con heparina, suele agregarse a la solución de cebado. Durante esta fase, la máquina hace una comprobación general de todos los componentes y sensores.
- Conexión al paciente: previa limpieza de los puertos del acceso vascular se conectan de las líneas extracorpóreas al acceso vascular.
- Fase de tratamiento: se inicia el tratamiento, todas las bombas están funcionando y se realiza la purificación de la sangre y/o ultrafiltración (UF). Los signos vitales y las presiones de los circuitos son monitorizados durante toda la fase de tratamiento.
- Procedimientos especiales: pueden surgir requerimientos especiales durante el tratamiento. Esto puede incluir reposición de soluciones en las básculas como dializado, líquido de reemplazo y bolsas de citrato (si es el anticoagulante), el

cambio de jeringas (cuando se anticoagula con heparina), el reposicionamiento del acceso vascular y la desconexión temporal, recirculación y reemplazo del filtro y del kit de conexión.

- Retorno de sangre, desconexión y descarga: la máquina devuelve la sangre al paciente. Esto se hace generalmente conectando una bolsa de solución salina a la línea de sangre en flujo y el funcionamiento de la bomba de sangre¹⁶.

Membranas y filtros

La CRRT es un proceso de separación de masa (solute) por una membrana semipermeable, utilizada para depurar la sangre de los productos de desecho que normalmente se eliminan por el riñón. Tradicionalmente, las membranas han sido clasificadas en función de su composición y su conductancia hidráulica, y de esta forma se han denominado en el pasado celulósicas y no celulósicas, y de bajo o alto flujo, aunque en la actualidad las membranas de celulosa o de bajo flujo están en desuso. Más recientemente, la creación de membranas sintéticas a partir de nuevos polímeros ha dado origen a membranas de polisulfona, poliamida y poliacrilonitrilo¹⁶.

Con la evolución de los biomateriales se han introducido nuevas modificaciones en el mercado con características específicas y propiedades individuales refinadas, incluyendo la mezcla de polímeros, funcionalización superficial, el corte de peso molecular, cambios en las propiedades hidrófilas/hidrófobas, espesor y arquitectura, y modificaciones en la capacidad de adsorción y potencial eléctrico¹⁷.

Las membranas están conformadas espacialmente en forma de capilares dentro de los filtros. Las características del filtro consisten en una fibra hueca, que determina la longitud, el radio interno medio, el espesor de pared y el número y el «tamaño» de los «poros» virtuales de la membrana. La superficie total de la membrana en cada filtro depende del número de fibras.

Las características de rendimiento definen las aplicaciones potenciales de cada membrana.

Coeficiente de ultrafiltración de membrana

El coeficiente de UF de membrana (KUF) representa la permeabilidad al agua de la membrana, medida por unidad de presión y superficie. La unidad de medida es ml/h/mmHg/m^{18,19}.

El KUF se utiliza para definir membranas de «alto flujo» o «bajo flujo», aunque no hay un consenso

definitivo en la literatura sobre el valor de corte. Se supone generalmente que un KUF <10 ml/h/mmHg/m² identifica un flujo bajo, un KUF de 10-25 ml/h/mmHg/m² identifica un flujo medio y un KUF >25 ml/h/mmHg/m² identifica membranas de alto flujo. Las membranas de bajo flujo no se utilizan en la diálisis contemporánea.

Coefficiente de área de transferencia de masas

El coeficiente de área de transferencia de masa representa la capacidad total de la membrana para proporcionar eliminación de difusión de solutos sobre toda la superficie del filtro; puede cambiar durante la diálisis como resultado de los cambios en la permeabilidad de la membrana²⁰.

Coefficiente de tamizado de membrana/ coeficiente de rechazo o cribado

El coeficiente de tamizado es la relación de la concentración de un soluto específico en el ultrafiltrado (eliminado mediante mecanismo convectivo), dividido por la concentración plasmática media en el filtro²⁰.

Corte o cut-off

Para una membrana específica, el *cut-off* representa el peso de los solutos más pequeños retenidos por la membrana: es el peso molecular de un soluto con un coeficiente de tamizado de 0.1. La designación de «membrana de alto corte» describe membranas con un valor de corte que se aproxima al peso molecular de la albúmina²⁰.

Mecanismos de transporte

La CRRT ofrece la oportunidad para ajustar la composición de plasma y la sobrecarga de volumen. Estos dos procesos pueden ser disociados, permitiendo así corregir ambos con el tratamiento. Esta flexibilidad en la terapia es lograda mediante la manipulación de la composición del líquido de diálisis, líquidos de sustitución y variando la cantidad de UF neta durante un tiempo específico²¹.

Transporte de líquidos

La eliminación de líquidos en el CRRT se logra mediante variación en la cantidad de UF neta durante

el tratamiento, adaptada a las necesidades individuales. La gran ventaja de este tratamiento es la eliminación paulatina, que ofrece mayor estabilidad hemodinámica aun en escenarios de choque con vasopresores e inotrópicos. La UF neta es la diferencia entre el total de flujo efluente y la cantidad de fluido de reemplazo que el paciente recibe durante un cierto periodo de tiempo²¹. Por ejemplo, un cierto paciente tratado con CVVH puede tener un efluente de 2000 ml/h y recibir fluido de sustitución a 1900 ml/h; la UF neta es 100 ml/h.

UF describe el transporte del agua plasmática a través de una membrana semipermeable (Fig. 2), impulsada por un gradiente de presión entre los compartimentos de sangre y dializado/ultrafiltrado. En filtros de fibra hueca, esta presión, denominada PTM, resulta de la interacción de la presión hidrostática en el compartimiento de la sangre, la presión hidrostática en el compartimiento del dializado/ultrafiltrado y la presión oncótica sanguínea a lo largo de la fibra. El valor de PTM varía a lo largo de la longitud del filtro y dependiendo del diseño del filtro, el valor de la PTM puede invertirse y generar retrofiltración⁵ (Fig. 3).

La UF puede ser aislada (no se utiliza ningún otro mecanismo en el tratamiento y solo se consigue el control de volumen) o puede ser utilizada como parte de la HDF (el UF es parcial o completamente reemplazado para lograr el control del volumen y del soluto), o combinado con difusión en tratamientos como HDI o con el añadido de convección en la HDF. Debido a que la sobrecarga de volumen se ha asociado a consecuencias clínicas negativas, la corrección de esta complicación es imperativa en el tratamiento de estos pacientes²²⁻²⁴.

Transporte de solutos

Se eliminan mediante convección, difusión y adsorción (Fig. 2)²⁵. La sustitución de estos solutos se logra mediante la reposición con soluciones apropiadas a la necesidad clínica individual, hasta alcanzar el equilibrio del soluto al nivel deseado. La composición del fluido de sustitución y del líquido de diálisis pueden ser ajustadas para dicho propósito. El fluido de sustitución y/o el líquido de diálisis deben contener electrolitos y *buffers* en concentraciones adecuadas para la corrección de los trastornos metabólicos y acidobásicos de cada paciente individual en cada momento. La elección de la composición óptima de los líquidos depende de la situación clínica y de la disponibilidad de soluciones de tratamiento⁶.

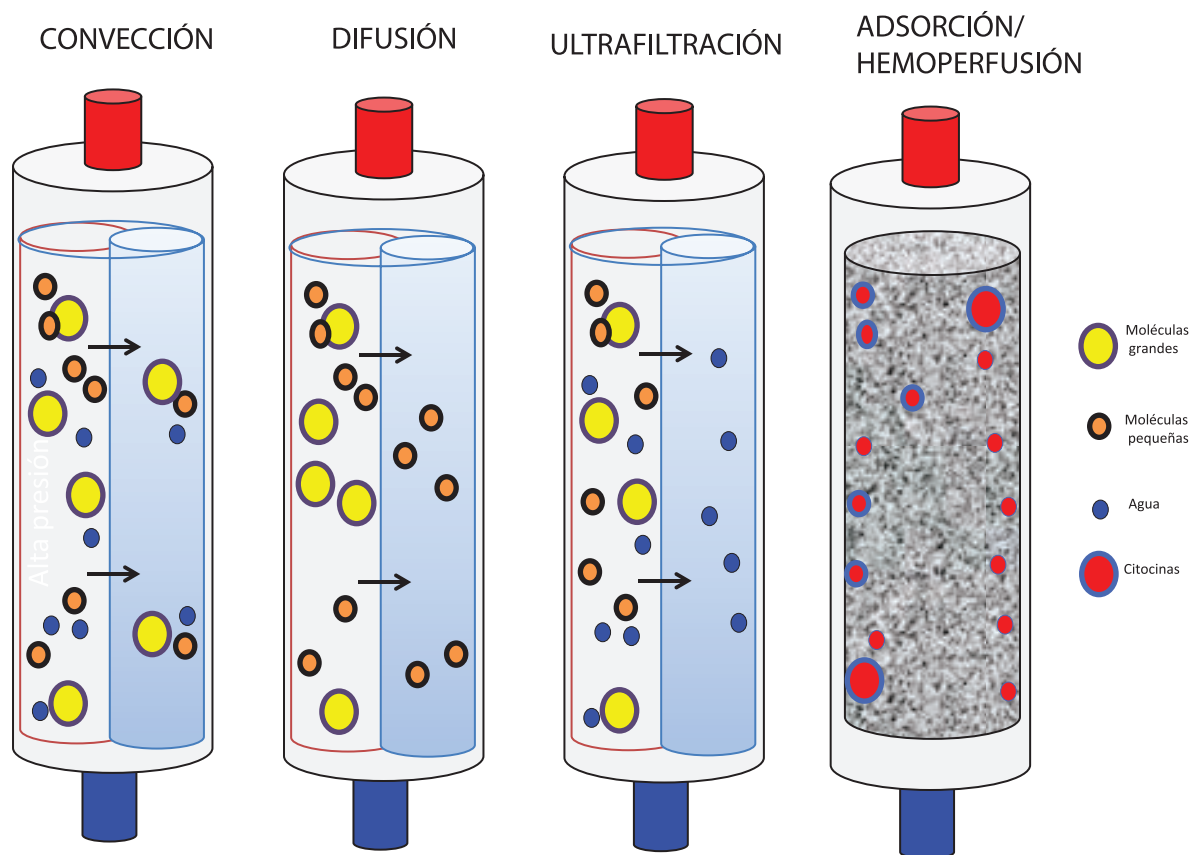


Figura 2. Mecanismos de transporte de solutos y agua.

Tabla 2. Generalidades de algunas TRRC (adaptado de Werner, et al., 1993¹⁴)

Parámetro	CVVHD	CVVHDF	CVVH	SCUF
Mecanismo de transporte de solutos	Difusión	Convección y difusión	Convección	Convección
Flujo de sangre (Qb), ml/min	200-250	100-250	100-250	100-200
Flujo de dializado (Qd), ml/min	1,000-2,000	1,000-2,000	0	0
Flujo de sustitución (Qs), ml/min	0	1,000-2,000	1,000-2,000	0
Ultrafiltración (Quf), ml/min	2-8	33-66	16-33	2-8
Flujo del efluente (Qef), l/d	24-48	48-96	24-48	2-8

CVVHD: hemodiálisis venovenosa continua; CVVHDF: hemodifiltración venovenosa continua, Hemofiltración venovenosa continua; SCUF: ultrafiltración lenta continua.

Las técnicas de CRRT varían en el mecanismo primario utilizado; estas características distinguen la terminología de la terapia.

Cuando la eliminación de soluto (masa/tiempo: ml/min o ml/hora) se normaliza con respecto a la concentración del soluto en el plasma que entra al filtro (masa/volumen: mg/ml), la dosis se expresa como una depuración (*clearance*) expresada en ml/min o ml/kg de peso corporal/hora. Esa medida describe el volumen de plasma completamente purificado del soluto en cada unidad de tiempo.

Convección

La convección es el proceso mediante el cual los solutos pasan a través de los poros de la membrana, arrastrados por el movimiento del fluido (UF). El movimiento de fluido es generado mediante la creación de un gradiente de presión hidrostática transmembrana como ya fue explicado²⁶.

Comparado con el transporte difusivo, el transporte convectivo permite la eliminación de solutos de mayor peso molecular a una tasa más alta²⁴.

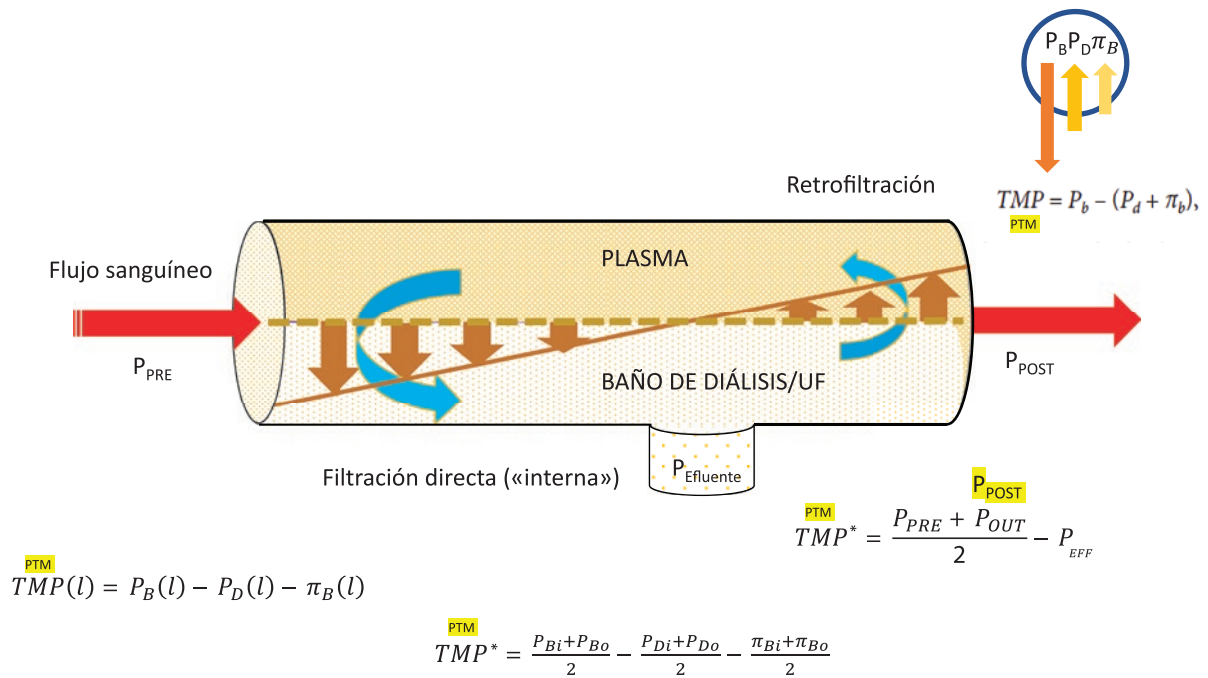


Figura 3. Presión transmembrana. UF: ultrafiltración.

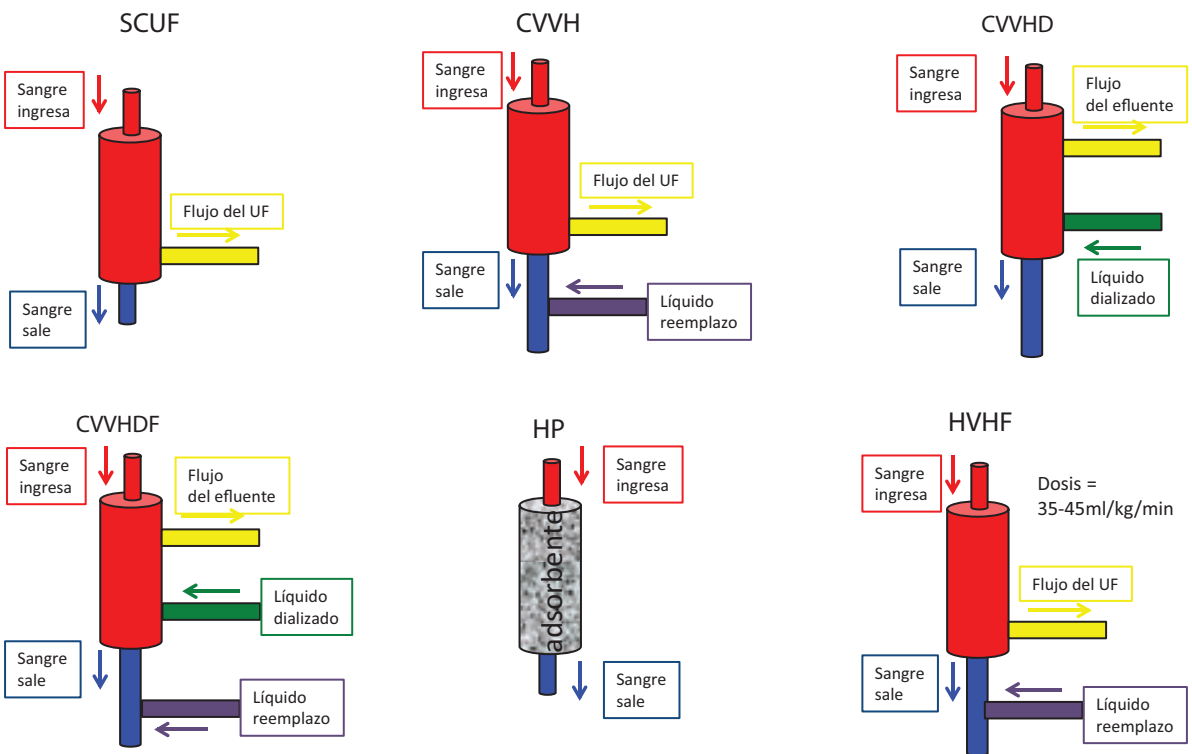


Figura 4. Modalidades de TRRC.

Difusión

Es la técnica utilizada en la HDI. Difusión es el proceso por el cual las moléculas se mueven al azar a través de una membrana semipermeable (Fig. 2). La probabilidad de movimiento de solutos desde una zona más concentrada a una menos concentrada es mayor, hasta que se alcanza un equilibrio entre los dos compartimientos²⁶.

Adsorción

Es una técnica de amplio crecimiento, con la finalidad de adsorber específicamente moléculas que pudieran contribuir a un deterioro sistémico (Fig. 2). La adsorción es un proceso extracorpóreo en el que moléculas de alto peso molecular disueltas en plasma (en particular péptidos y proteínas) se unen a la estructura de la membrana u otras sustancias adsorbentes tales como carbón, resinas o geles. Los cartuchos de adsorción difieren por su capacidad de adsorción y su selectividad²⁷.

Terapias sorbentes

Se realiza mediante hemoperfusión con materiales como zeolitas y carbón. Nuevos compuestos fijados a filtros especiales permitieron mejorar su hemocompatibilidad; por ejemplo, los cartuchos con polimixina-B, que adsorbe endotoxinas, han mejorado la evolución de pacientes con sepsis de origen abdominal²⁷.

Ajuste de la composición plasmática. Modalidades de tratamiento

La modalidad de CRRT que se elija depende de las necesidades clínicas, la disponibilidad y la experiencia del centro, en la tabla 2 y la figura 4 se observan las generalidades de algunas de ellas²⁸.

Ultrafiltración continua lenta

El objetivo principal de la UF es eliminar el líquido utilizando un gradiente de presión hidráulica transmembranas en sustitución de volumen. Se utiliza en pacientes con sobrecarga de líquido refractaria a los diuréticos, con o sin disfunción renal. Por ejemplo, esta modalidad es útil en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o síndromes cardiorrenales que dejan de responder a los diuréticos. Tiene como

objetivo lograr una corrección eficaz de la sobrecarga de líquidos sin las complicaciones asociadas a los diuréticos (tales como azotemia o alcalosis metabólica)^{16,29}.

Hemofiltración venovenosa continua

En la CVVH, el aclaramiento del soluto ocurre por convección y la UF corrige la sobrecarga de líquidos. Durante la hemofiltración, el circuito sanguíneo recibe infusión de una solución estéril, la cual reconstituye el plasma reducido de volumen y reduce la concentración de soluto. El líquido de reposición puede ser infundido antes (predilución), después (posdilución) del hemofiltro, o en ambos lugares, dependiendo del circuito. En ausencia de líquido de diálisis, se utilizan membranas de alto flujo. El líquido de reemplazo puede sustituir el ultrafiltrado solo parcial o completamente, dependiendo de la UF neta deseada. La fracción de fluido removido por el filtro (fracción de filtración) no debe superar el 25% del flujo plasmático que ingresa al filtro. Si la fracción de filtración es más alta, la hemoconcentración resultante en caso de reposición posdilucional reduce la duración del filtro. En términos de eliminación de solutos, la posdilución es más eficiente que la predilución, pero genera fracciones de filtración más altas y —al disminuir la duración del filtro— causa reducción en la dosis que el paciente recibe¹⁶.

Hemodiafiltración venovenosa continua

La hemodiafiltración venovenosa continua (CVVH-DF) combina las técnicas de difusión y convección para el aclaramiento de solutos, por lo que los mecanismos involucrados son difusivos y convectivos; utiliza membranas de alto flujo. El líquido eliminado por convección se sustituye en parte o completamente con líquido de reposición (pre o post filtro). El dializado fluye contracorriente en el compartimento de dializado. El flujo de líquido de diálisis ha de adecuarse a la magnitud del aclaramiento deseado. Esta modalidad es una de las más utilizadas en unidades de terapia intensiva.

A pesar de anteriores esfuerzos de armonización, la terminología utilizada para los diferentes aspectos y modalidades de la terapia sustitutiva renal suele ser confusa. Nuevas iniciativas de armonización de la nomenclatura tienen como objetivo lograr homogeneidad en la correcta terminología²⁹.

Conclusiones

La CRRT continúa expandiéndose a nivel mundial; a pesar de mejoras tecnológicas continuas³⁰, la CRRT sigue siendo una intervención compleja en vías de simplificación. La CRRT de alta calidad requiere una estrecha colaboración del equipo multidisciplinario incluyendo miembros de los equipos de cuidados intensivos, nefrología, enfermería, farmacia y de apoyo nutricional³¹.

Aún persisten vacíos en la evidencia con respecto a la CRRT y la amplia variabilidad en las características operativas de CRRT en distintas instituciones atenta contra la obtención de pautas homogéneas de tratamiento que permitan una adecuada comparación de resultados y una mejor aceptación del procedimiento. Los datos no demuestran ventaja entre las distintas modalidades de tratamiento de sustitución renal³¹⁻³⁵. Limitaciones tales como la necesidad de manejo por un grupo experimentado, la necesidad de anticoagulación continua, la carga de trabajo de enfermería, la vigilancia continua de alarmas y los costos atentan contra una más amplia aceptación del procedimiento. Sin embargo, creemos firmemente que avanzamos hacia una estandarización de manejo basada en la evidencia, que ha de promover una mejoría continua en el tratamiento de pacientes críticos con LRA.

Bibliografía

- Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthei D, Scheler F. Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr.* 1977;55:1121-2.
- Cerdá J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purification.* 2010;29:11-8.
- Kidney International. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
- Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, De Rosa S, Kellum JA, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2016;42(3):224-37.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-8.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units — causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1996; 24:192-8.
- Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, Murugan R, Pike F, Palevsky P. Modality of RRT and recovery of kidney function after AKI in patients surviving to hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(1):30-8.
- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2002;28:29-37.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD003773.
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: A systematic review. *JAMA.* 2008;299:793-805.
- Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:610-7.
- Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2505-14.
- Werner H, Herbertson M, Seear M. Operating characteristics of pediatric continuous arteriovenous hemofiltration in an animal model. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(2):189-93.
- Prowle J, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:521-9.
- Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerdá J, De Gaudio R, De Rosa S, et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical application. *Critical Care.* 2016;20:283.
- Clark WR, Gao D. Properties of membranes used for hemodialysis therapy. *Semin Dial.* 2002;15:191-5.
- Ronco C. Continuous renal replacement therapy: forty-year anniversary. *Int J Artif Organs.* 2017;40(6):257-64.
- Ronco C, Neri M, Lorenzin A, F Garzotto, Clark W. Multidimensional classification of dialysis membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;191:115-26.
- Uhlenbusch-Körwer I, Bonnie-Schorn E, Grassman A, Vienken J. Performance parameters. *Understanding Membranes and Dialyzers*, vol 5. Pabst Science Publishers; 2004. pp. 103-55.
- Macedo E, Mehta R. Continuous dialysis Therapies: Core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):645-57.
- Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerdá J, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Critical Care.* 2016;20:318.
- Liborio AB, Leite TT, Neves FM, Teles F, Bezerra CT. AKI complications in critically ill patients: association with mortality rates and RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):21-8.
- Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ, et al. Volume related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO J.* 2010;56(4):333-7.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
- Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, TaalMW, Yu ASL. *Brenner and Rector's The kidney.* 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- Cruz D, Bobek I, Lentini P, Soni S, Chionh CY, Ronco C. Machines for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22(2):123-32.
- Cruz D, de Cal M, Piccinni P, Ronco C. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature. *Contrib Nephrol.* 2010;167:77-82.
- Ficheux A, Ronco C, Brunet P, Argiles A. El coeficiente de ultrafiltración: este viejo 'gran inconnu' en diálisis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):204-8.
- Cerdá J, Baldwin I, Honore PM, Villa G, Kellum JA, Ronco C. Role of technology for the management of AKI in critically ill patients: from adoptive technology to precision continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2016;42:248-65.
- Askenazi DJ, Heung M, Connor MJ Jr, Basu RK, Cerdá J, Doi K, et al. Optimal role of the nephrologist in the Intensive Care Unit. *Blood Purif.* 2017;43:68-77.
- Ronco C. Evolución de la hemodiafiltración. *Contrib Nephrol.* 2007;158:9-19.
- Connor MJ Jr, Karakala N. Continuous renal replacement therapy: reviewing current best practice to provide high-quality extracorporeal therapy to critically ill patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(4):213-8.
- Costanzo MR, Ronco C. Ultrafiltración aislada en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(3):254-64.
- Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 6):3-9.

Dose in continuous renal replacement therapy

Rolando Claure-Del Granado

Hospital Obrero #2 – C.N.S., Universidad Mayor de San Simon, School of Medicine, Cochabamba, Bolivia

Abstract

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is one of the most used types of renal replacement therapies for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury (AKI). Recent practice clinical guidelines based on recent clinical trials recommend a prescribed dose of 20-25 mL/kg/h of effluent since these trials could not find differences between high-intensity versus low-intensity CRRT dose and different outcomes as mortality and recovery of renal function. Nevertheless, the results of these recent trials do not mean that CRRT dose is not important, and on the contrary, these trials inform us that dose needs to be continuously assessed and modified according to clinical, metabolic, and physiological needs of each patient. Dose prescription in CRRT needs to be a dynamic and precise process, in which evidence-based quality measures will be used to guide CRRT dose prescription that will match daily patients needs. Delivered dose should be routinely monitored to ensure that it will be achieved. Quality measures for monitoring delivered dose of CRRT have been proposed, but they still need validation, before be implemented into clinical practice.

KEY WORDS: Continuous renal replacement therapy. Acute kidney injury. Prescribed dose. Delivered dose. Urea.

Resumen

Las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) son de los tipos mas empleados de terapias de reemplazo renal para el tratamiento de pacientes con lesión renal aguda (IRA) críticamente enfermos. Guías de practica clínica recientemente publicadas basadas en estudios clínicos recomiendan prescribir una dosis de efluente de 20-25 ml/kg/h, ya que estos ensayos clínicos no pudieron encontrar diferencias en desenlaces como mortalidad o recuperación de la función renal. Sin embargo, el resultado de estos ensayos clínicos recientes no significan que la dosis en TRRC no sea importante, por el contrario estos estudios nos muestran que la dosis tienen que ser continuamente evaluada y modificada de acuerdo a las necesidades clínicas, metabólicas, y fisiológicas de cada paciente. La prescripción de dosis en TRRC necesita ser un proceso dinámico y preciso, en el cual medidas de calidad basadas en evidencia serian empleadas para guiar la prescripción de dosis que cubra las necesidades diarias del paciente. La dosis proporcionada debe de ser constantemente monitorizada para asegurar de que esta sea lograda. Se han propuesto medidas de calidad para la monitorización de la dosis entregada de TRRC, pero aun necesitan ser validadas antes de ser implementadas en la practica clínica diaria.

PALABRAS CLAVES: Terapia de reemplazo renal continuo. Lesión renal aguda. Dosis prescrita. Dosis administrada.

Correspondence:

Rolando Claure-Del Granado

Hospital Obrero #2 – C.N.S.

Universidad Mayor de San Simon, School of Medicine

Cochabamba, Bolivia

E-mail: rclaure@yahoo.com

Date of reception: 22-11-2017

Date of acceptance: 08-03-2018

DOI: 10.24875/GMM.M18000069

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:40-47

Contents available at PubMed

www.anmm.org.mx

Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) dose delivery has traditionally been based on urea clearance as a surrogate marker of low molecular weight uremic toxins¹. In CRRT, since small solute clearance is approximately equal to the effluent flow, dose is usually prescribed in terms of effluent per kilogram of body weight per unit of time (mL/kg/h) as this dose expression has been related to the technical process of solute removal². In the last years, new evidence has emerged to address the issue of optimal CRRT dose and methods for monitoring it³. Two recent multicenter high-quality randomized controlled trials focused on defining the association of delivered dose of dialysis and outcomes in critically ill patients have been published^{4,5}; their findings have helped to modify key content in recent clinical practice guidelines for dose prescription and delivery of CRRT in the management of critically ill patients with acute kidney injury (AKI)³.

Three initial studies that assessed the relationship between dialysis dose and outcomes showed an association between a higher dialysis dose and better outcomes^{1,6,7}; however, most recent trials did not confirm this benefit^{4,5,8-10} nor improve kidney recovery among critically ill patients with AKI. However, these trials do not mean that dose is not important, but that it needs to be continuously assessed and modified according to clinical, metabolic, and physiological needs of each patient. Dose prescription in CRRT needs to be a dynamic and precise process, in which evidence-based quality measures will be used to guide CRRT dose prescription¹¹.

The concept of dose in renal replacement therapy (RRT)

The dose of any drug is designed to elicit a measurable response by specific variables that represent the underlying condition being treated. For instance, anti-hypertensive doses are targeted to achieve a specific change in blood pressure. Consequently, dose definitions need to encompass not only the elements that are quantitatively modified but also what response variable they are targeting. Since all forms of dialysis can remove or add solutes and fluids, a dose in RRT could then be defined as a measure of the quantity of a representative marker that is removed or added to a patient. Therefore, dose definition has to be quantitative

and associated with a measurable change in the desired outcomes of solute and fluid homeostasis¹².

In CRRT, the dose is most commonly defined by extracorporeal urea clearance¹. Since urea has a sieving coefficient close to 1, its clearance is reasonably estimated by weight-based effluent flow rate and it is expressed as mL/kg/h¹³. Urea is a commonly used marker as it is readily available and is inexpensive, even though evidence from chronic kidney disease has suggested that urea *per se* is not a major azotemic toxin and is unlikely to play a major pathogenic role in patients with AKI¹⁴. Another important point is that any dose expression only becomes relevant if it can be related to patient outcomes¹⁵. Clearance of urea and middle molecular weight molecules may not be the major determinants of short-term outcomes (days to weeks) in patients with AKI¹⁶. As suggested by Davenport and Farrington, the adequate removal of what they call “very small waste products” (potassium, sodium, and hydrogen ions) and fluid overload are the main determinants of RRT adequacy in patients with AKI since the consequences of their accumulation could be lethal in hours to days¹⁶. Evidence about the important relationship of fluid overload as an independent predictor of increased mortality similarly suggests that other variables need to be considered in dose of RRT¹⁷⁻²². Unfortunately, these parameters (e.g., potassium, acid-base balance, and fluid overload) have never been included in randomized dose studies as a dialysis adequacy measurement. The concept of dose needs to be re-evaluated and markers in several domains should be included in the definition and in the measurement of dialysis dose¹².

Dose - outcomes studies

Since dialysis dose was associated to clinical outcomes in patients with end-stage renal disease as showed in an early study of Lowrie et al.²³ and with the subsequent observational studies that showed that survival was improved at higher doses of dialysis, the concept of providing higher dialysis doses to improve patients outcomes has been applied to AKI²⁴⁻²⁶.

Three initial randomized controlled trials showed the same association between a higher dialysis dose and better outcomes^{1,6,7}; however, most recent trials did not confirm this benefit^{4,5,8-10}. In the United States, the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study, 1124 critically ill patients with AKI were treated with intermittent hemodialysis (IHD), CRRT, or prolonged intermittent

RRT (PIRRT) based on hemodynamic status⁴. Patients were randomly assigned to one of two dosing arms: Intensive therapy, where IHD and PIRRT were given 6 times per week with a target Kt/V of 1.2-1.4 per treatment (median delivered dose of 1.3 per treatment), while CRRT was provided with an effluent flow rate of 35 mL/kg/h; or less intensive therapy, where IHD and PIRRT were given 3 times per week with a target Kt/V of 1.2-1.4 per treatment (median delivered dose of 1.3 per treatment), while CRRT was provided with a flow rate of 20 mL/kg/h. The death rate at day 60 was the same for both groups (53.6% with intensive therapy and 51.5% with less intensive therapy). In addition, the duration of RRT and the rate of recovery of kidney function or non-renal organ failure were similar for both treatment arms. The group that received intensive therapy had an increased number of hypotensive episodes. Therefore, this study showed that more intensive renal support beyond that obtained with a standard thrice weekly regimen (with a target Kt/V of 1.2 to 1.4 per treatment) or standard CRRT (with an effluent flow rate of 20 mL/kg/h) does not improve clinical outcomes.

In Australia and New Zealand, the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study, 1508 critically ill patients with AKI were randomly assigned to continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) at an effluent flow of either 25 mL/kg/h (lower-intensity group) or 40 mL/kg/h (higher-intensity group)⁵. At 90 days, mortality was the same between groups (44.7%, with an odds ratio of 1.00, 95% confidence interval [CI] 0.31-1.23). In addition, the proportion of patients who continued to receive RRT at 90 days was similar with both dialysis doses (6.8% and 4.4% of high-intensity and low-intensity groups with an odds ratio of 1.59, 95% CI 0.86-2.92).

Based on the results of the recent trials mentioned above, the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Clinical Practice Guideline recommends delivery of an effluent dose of 20-25 mL/kg/h in CRRT³. Since then, two additional randomized controlled trials focused on the potential clinical benefits of high volume CRRT in critically ill septic patients with AKI have been published^{27,28}. In the first study, a total of 140 critically ill patients with septic shock and AKI were randomized to either high volume hemofiltration (HVHF) at 70 mL/kg/h or standard-volume hemofiltration (SVHF) at 35 mL/kg/h for a 96-h period. Mortality at 28 days was lower than expected but not different between groups (HVHF 37.9% vs. SVHF 40.8%, $p = 0.94$)²⁷. In the second study, Park et al. compared conventional (40 mL/kg/h) versus high

(80 mL/kg/h) prescribed doses of CVVHDF in septic patients with AKI. There were no differences in 28-day mortality (Hazard ratio [HR], 1.02; 95% CI 0.73-1.43; $p = 0.9$) or 28-day kidney survival (HR, 0.96; 95% CI 0.48-1.93; $p = 0.9$) between groups²⁸.

Finally, a recent Cochrane systematic review that included six studies enrolling 3185 participants has shown that more intensive CRRT did not demonstrate beneficial effects on mortality or recovery of kidney function in critically ill patients with AKI. There was an increased risk of hypophosphatemia with more intense CRRT. However, intensive CRRT reduced the risk of mortality in patients with post-surgical AKI²⁹.

Prescribed versus delivered dose

Among clinicians, there is an underappreciation of the difference between the dose that is prescribed and the dose that is actually delivered¹⁵. In recent randomized trials that have explored the relationships between CRRT dose and different outcomes, more than 80% of the prescribed dose was delivered^{1,4,5,7,8,10}. Nevertheless, one must consider that to maintain a prescribed dose, those trials have employed some strategies that are not common in daily clinical practice. For instance, in Ronco et al. study,¹ when prescribed dose felt short, effluent volume was increased on the next day to achieve a target dose, and filters were routinely changed every 24 h according to institutional practice.

Some observational studies which performed outside the relative controlled environment of a randomized trial could better exemplify what happens in daily clinical practice, where the prescribed delivered gap of CRRT dose was higher (Table 1). In an early study, Venkataraman et al. evaluated 115 patients treated with CRRT³⁰. The delivered dose of CRRT for each patient/day was calculated from the hourly effluent flow rate, the patient's weight, and the duration (in hours) of CRRT and was expressed as mean effluent flow rate (in L/h). The mean $\pm$ standard deviation number of hours per day on CRRT was 16.1 ± 3.53 , with a mean flow rate (averaged over 24 h) of 1.36 ± 0.31 L/h. The mean CRRT dose prescribed for these patients was 24.46 ± 6.73 mL/kg/h, but the mean dose delivered was only 16.55 ± 5.41 mL/kg/h (68% of the prescribed dose, $p < 0.001$). Clotting of the extracorporeal circuit was the most common cause of downtime.

In the Do-RE-MI study, 80% of the patients that required RRT were placed on CRRT⁹. Dose was

Table 1. Differences between prescribed and delivered dose in recent RRT dose studies

Reference	Dialysis Modality	Prescribed	Delivered	% of Delivered Dose
Evanson et al. 1998	IHD	Kt/V 1.25 ± 0.47	Kt/V 1.04 ± 0.49	83.5
Evanson et al. 1999	IHD	Kt/V 1.11 ± 0.32	spKt/V 0.9 ± 60.33 eKt/V 0.8 ± 40.28 dpKt/V 0.84 ± 0.30	86.4 - 75.5
Venkataraman et al. 2002	CRRT	24.5 ± 6.7 mL/Kg/h	16.6 ± 5.4 mL/Kg/h	68
Tolwani et al. 2008	CRRT	Standard 20 mL/Kg/h High 35 mL/Kg/h	17 mL/Kg/h 29 mL/Kg/h	85 82
Vesconi 2009 et al.	CRRT	34.3 mL/Kg/h	27.1 mL/Kg/h	79
Claire-Del Granado et al. 2011	CRRT	30.2 mL/Kg/h	22.3 mL/Kg/h	73

RRT: renal replacement therapy, IHD: intermittent hemodialysis, CRRT: continuous renal replacement therapy

categorized into more intensive (CRRT ≥ 35 mL/kg/h) or less intensive (CRRT < 35 mL/kg/h). The main outcome measures were ICU mortality, ICU length of stay, and duration of mechanical ventilation. The median delivered dose was 27.1 mL/kg/h (interquartile range = 22.1-33.9), with only 22% of patients receiving the prescribed dose in the more intensive group, with circuit clotting being the main cause in 74% of cases.

Finally, Claire-Del Granado et al. performed a comprehensive analysis of prescribed versus delivered dose of dialysis in 52 critically ill patients with AKI treated with pre-dilution CVVHDF³¹. Despite the use of citrate anticoagulation, filter clotting was the single leading cause of therapy downtime, while other causes not related to filter or extracorporeal circuit were collectively more common. Delivered dose (based on urea clearance) estimated from standard CRRT clearance equations that accounted for pre-dilution was only 73% of the prescribed dose. Therefore, treatment downtime and pre-dilution combined to produce on average a 27% decline in the urea clearance actually delivered.

unpredictable³². AKI patients also have an expanded and variable urea volume of distribution which contributes to increase the gap between prescribed and delivered dose, and it is perhaps the single most important issue in delivering a prescribed dose³². A volume overload state may lead to an overestimation of the delivered dose possibly by enhancing urea rebound, especially, when dialysis is rapidly delivered (in the case of IHD) where the average post-dialysis urea rebound could be 11.4%³³. In hybrid therapies, a lower post-dialysis urea rebound (4.1%) is expected due to the slower rate of solute removal³⁴. During CRRT, post-dialysis urea rebound is not an issue because of the slower rate of solute removal and its continuous nature³⁴. Another important factor that has to be taken into account is that urea volume of distribution does not correlate with its anatomical equivalent which is body weight as has been previously shown, and estimates of total water body cannot be used as a surrogate for urea volume of distribution in determining dialysis adequacy³⁵.

Factors affecting the delivery of the prescribed dose

There are two types of factors that play a role while delivering a prescribed dialysis dose: those related to the patient and those related to the therapy itself.

Patient-related barriers

Patient-related barriers that influence the delivery of a prescribed dose in RRT are urea generation rate and the volume of distribution of uremic solutes¹⁵. Hypercatabolic state of critical patients with AKI alters urea generation rate, and this makes this parameter

Treatment-related barriers

There are two important treatment-related factors that influence the delivery of a prescribed dose; the first one is the function of the catheter and the second one is the function of the filter.

Dialysis catheters are essential for immediate vascular access and are widely used in critically ill patients with AKI. Catheter dysfunction, leading to premature dialysis interruptions due to catheter change or catheter reversal, decreases treatment time and consequently decreases delivered dialysis dose³⁶. Catheter dysfunction is commonly manifested by reduced blood flow and increased access recirculation as

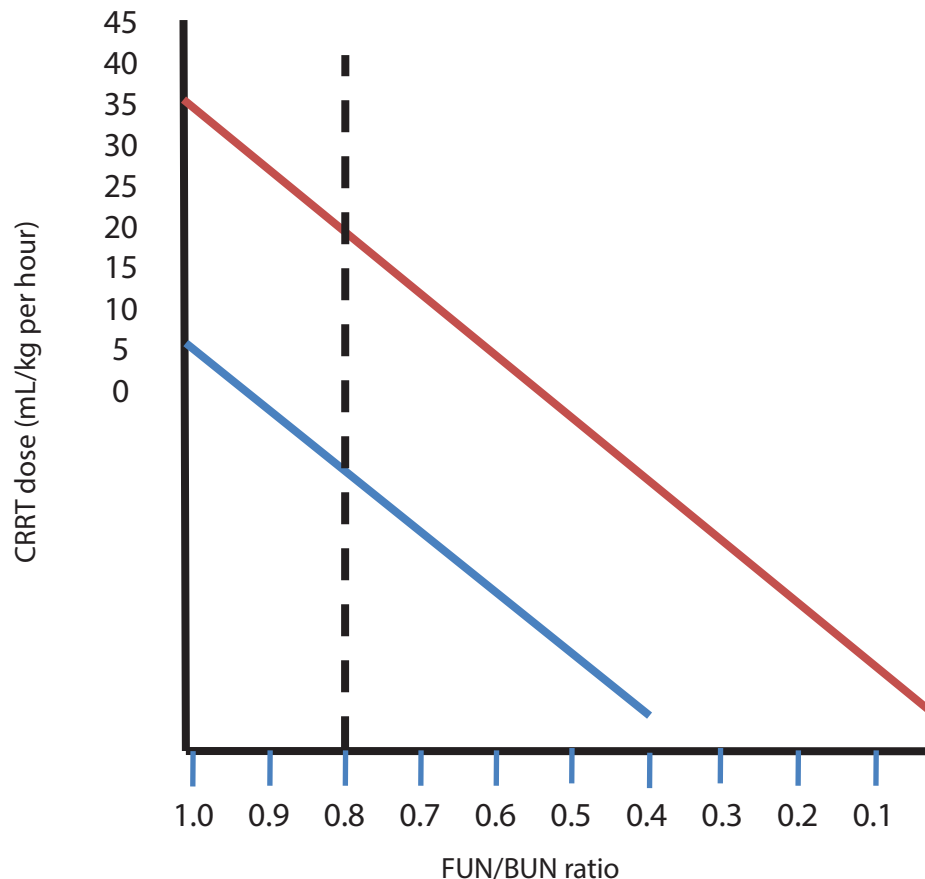


Figure 1. Decline in delivered CRRT dose as a result of reducing filter efficacy. When FUN/BUN ratio reaches 0.8, the prescribed dose ranges between 25 and 20 mL/kg/h (light blue box) recommended by KDIGO Clinical Practice Guidelines for AKI falls below 20 mL/kg/h. Blue line shows standard intensity CRRT dose prescription, and the red line shows high-intensity CRRT dose prescription (e.g., ATN and RENAL trials). CRRT: continuous renal replacement therapy, FUN: effluent urea nitrogen, BUN: blood urea nitrogen, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, AKI: acute kidney injury.

shown in several studies³⁷⁻⁴⁰. In a recent study, the site and the type of catheter were the two main factors involved in catheter performance⁴¹. The use of polyurethane non-tunneled catheters (PNT-Caths) was compared to silicone-tunneled catheters (ST-Caths) placed at the femoral site in 30 critically ill patients with AKI treated with IHD and/or CVVHDF. The authors found that the incidence of thrombosis and catheter-related infections was lower with ST-Caths. The number of interruptions, of reversals, and the ratio of venous return pressure to catheter blood flow were significantly lower with ST-Caths. No differences were found between ST-Caths and PNT-Caths in terms of recirculation and blood flow rates. Patients with ST-Caths have a higher delivered/prescribed dose ratio.

Filters play an important role in delivering dialysis dose; in fact, the major barrier to therapy delivery is the inability to keep the therapy going for the full-prescribed time due to filter clotting as previous

discussed trials have shown^{9,30,31,42}. Concentration polarization constitutes a factor that also contributes to the decline in filter permeability; this phenomenon is caused by layering of proteins forced into the membrane by ultrafiltration and results in the formation of a pseudomembrane increasing the thickness of the original membrane. The consequences are not only the need for a higher transmembrane pressure to maintain the ultrafiltration rate but also a lower concentration of potentially important solutes in the ultrafiltrate⁴³. Macedo et al. have previously showed the effect of filter function on delivered dose in ATN and RENAL trials⁴⁴. Using effluent urea nitrogen/blood urea nitrogen (FUN/BUN) ratios from a previous trial³¹, Macedo et al. evaluated the real effect of loss of filter efficacy due to clotting or concentration polarization on delivered CRRT dose. In both ATN and RENAL trials, patients assigned to an intensive dose (35 mL/kg/h and 40 mL/kg/h, respectively) and whose filter efficacy decline over time (FUN/BUN ratio < 0.8)

Table 2. Proposed quality measures for CRRT dose

Metric	Calculation	Target
Dose clearance	FUN/BUN ratio	≥ 0.8
Delivery/Prescribed dose ratio	Average effective delivered/prescribed dose	≥ 0.8
Effective time of treatment	24 - downtime (hours)	≥ 20
Solute control indicators	$\text{Solute}_{\text{Day (x+1)}} / \text{Solute}_{\text{Day (x)}}$	≤ 1.0
Circuit control indicators	Relative or absolute changes in pressure drop or in the transmembrane pressure	To be defined

CRRT: continuous renal replacement therapy, FUN: effluent urea nitrogen, BUN: blood urea nitrogen

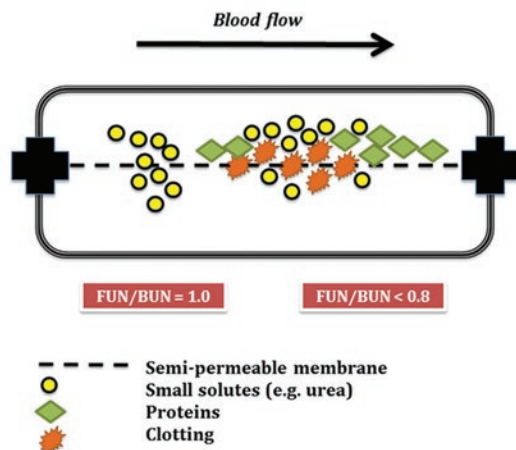


Figure 2. The effect of filter clotting and concentration polarization on CRRT dose.

Filter clotting and concentration polarization (protein deposition) occur over time on the membrane reducing the membrane surface available for convection and diffusion of solutes, decreasing the delivered dose of dialysis. Measuring FUN/BUN ratio could help to assess this phenomenon and should be continuously monitored during CRRT. FUN: effluent urea nitrogen, BUN: blood urea nitrogen, CRRT: continuous renal replacement therapy.

could have received a dose similar to the upper limit of the less intensive dose group (20 mL/kg/h in ATN and 25 mL/kg/h in RENAL)⁴⁴. As shown in figure 1, urea clearance decreases as filter function declines.

Another important factor that contributes to deliver a prescribed dose and that is not usually taken into account while assessing dialysis dose is the interaction between convection and diffusion inside the membrane. This interaction affects the overall clearance for small solutes making it significantly lower than the sum of the dialytic clearance and the ultrafiltration flow rate (Fig. 2). This is explained by the reduction in the convective mass transport proportional to the reduction in the solute concentration due to diffusion. There is also an increase in blood transfer resistance secondary to the decrease in the blood flow that affects the diffusive mass transfer⁴⁵. As shown in figure 2, in treatments

where fluid is removed, ultrafiltration of the plasma water results in increasing red blood cells and plasma protein concentrations along the blood path limiting total effluent and as a consequence reducing clearance of small solutes⁴⁶.

Precision CRRT dose delivery

Effluent flow (mL/kg/h) is an acceptable surrogate for prescription of CRRT dose for solute clearance in critically ill patients with AKI. Prescribed dose should be 20-25 mL/kg/h if urea is used as a surrogate marker of clearance of small molecular weight solutes; however, one must have in mind that the prescribed dose is a dynamic process and that the prescribed dose range can be modified depending on patient demand and in response to continuous evaluation of quality measures proposed by the acute dialysis quality initiative consensus group¹¹. These quality measures are the measure of solute clearance, the delivery/prescribed dose ratio, the effective time of treatment, a solute control indicator, and circuit and pressure trends¹¹. Table 2 shows the metrics and targets of each of these parameters.

For example, a hypercatabolic critically ill patient with AKI (e.g., rhabdomyolysis or tumor lysis syndrome) may initially required higher prescribed dose of CRRT (> 25 mL/kg/h) to achieve acceptable solute control. Thereafter, as patient condition improves, the prescribed dose could be reduced to the range of 20-25 mL/kg/h and could be further decreased to < 20 mL/kg/h as renal function improves.

Dose delivery should be regularly reassessed and modified based on continuous evaluation of quality measures mentioned above, and this must be done at least once every 24 h. A higher dose than 20-25 mL/kg/h may be indicated if the target level of a specific solute (e.g., urea) cannot be achieved. The delivered dose in CRRT can also result in the

clearance of unintended solutes, potentially contributing to adverse events and causing significant electrolyte derangements due to the removal of solutes (e.g., potassium and phosphorus) from the blood without adequate replacement^{47,48}. These electrolyte derangements such as hypophosphatemia and hypokalemia have been associated with respiratory muscle weakness, delayed ventilator weaning, myocardial dysfunction, rhabdomyolysis, and cardiac dysrhythmias; all of them associated with increased mortality in critically ill patients with AKI. Delivered dose in CRRT has also the inadvertent consequence of increasing the clearance of drugs and can result in the potential suboptimal dosing of antibiotics; therefore, the influence of CRRT dose must be taken into account when prescribing antibiotics or other medications^{49,50}. CRRT dose may also impact nutritional parameters since CRRT clears low molecular weight water-soluble substances, glucose, amino acids, low molecular weight proteins, vitamins, and trace elements; therefore, continuous monitoring of these parameters should also be part of the dynamic process of CRRT dose delivery^{51,52}.

In summary, the assessment of delivered dose should be a continuous process since operational characteristics of CRRT and patient requirements change over time¹². The evaluation of delivered dose should not be limited to the determination of small solute clearance (e.g., urea) but extended to essential components of dose in critically ill patients with AKI such as fluid balance, acid-base homeostasis, adequate adjustment of antibiotics dose, and monitoring nutritional parameters as was previously proposed¹².

Conclusions

The results of the most recent dose randomized clinical trials studies suggested that further increases of dose above a threshold (prescription target of 20-25 mL/h) would not translate into better outcomes. They also showed that dose is still an important factor in the care of patients with AKI and that special attention has to be given to some operational characteristic of the treatment (e.g., filter function) affecting the delivery of a prescribed dose. CRRT dose prescription and delivery are a dynamic process, which requires specific quality measures for monitoring both processes; however, these quality measures need to be further validated. Providing more accurate parameters of delivered dose will improve precision dose delivery and

assessment of the effect of dose on different outcomes in critically ill patients treated with CRRT.

References

1. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356:26-30.
2. Neri M, Villa G, Garzotto F, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*. 2016;20:318.
3. Copyright and License Information. Section 5: dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2:89-115.
4. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.
5. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-38.
6. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:305-10.
7. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;70:1312-7.
8. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1233-8.
9. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13:R57.
10. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 2002;30:2205-11.
11. Bagshaw SM, Chakravarthi MR, Ricci Z, et al. Precision continuous renal replacement therapy and solute control. *Blood Purif*. 2016;42:238-47.
12. Claure-Del Granado R, Mehta RL. Assessing and delivering dialysis dose in acute kidney injury. *Semin Dial*. 2011;24:157-63.
13. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, et al. *In vivo* validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. *Crit Care*. 2005;9:R266-73.
14. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:869-75.
15. Marshall MR. Current status of dosing and quantification of acute renal replacement therapy. Part 1: mechanisms and consequences of therapy under-delivery. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:171-80.
16. Davenport A, Farrington K. Dialysis dose in acute kidney injury and chronic dialysis. *Lancet*. 2010;375:705-6.
17. Goldstein SL, Currier H, Graf CD, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*. 2001;107:1309-12.
18. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1394-9.
19. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004;32:1771-6.
20. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12:R74.
21. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76:422-7.
22. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:316-25.
23. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the national cooperative dialysis study. *N Engl J Med*. 1981;305:1176-81.
24. Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of hemodialysis patients in the united states is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:670-80.
25. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:661-9.
26. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int*. 1996;50:550-6.
27. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39:1535-46.

28. Park JT, Lee H, Kee YK, et al. High-dose versus conventional-dose continuous venovenous hemodiafiltration and patient and kidney survival and cytokine removal in sepsis-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:599-608.
29. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD010613.
30. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the united states. *J Crit Care.* 2002;17:246-50.
31. Claire-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:467-75.
32. Paganini EP. Dialysis is not dialysis is not dialysis! Acute dialysis is different and needs help! *Am J Kidney Dis.* 1998;32:832-3.
33. Kanagasundaram NS, Greene T, Larive AB, et al. Prescribing an equilibrated intermittent hemodialysis dose in intensive care unit acute renal failure. *Kidney Int.* 2003;64:2298-310.
34. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:556-70.
35. Himmelfarb J, Evanson J, Hakim RM, et al. Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;61:317-23.
36. Carson RC, Kiaii M, MacRae JM. Urea clearance in dysfunctional catheters is improved by reversing the line position despite increased access recirculation. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:883-90.
37. Leblanc M, Fedak S, Mokris G, Paganini EP. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1996;45:315-9.
38. Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1135-9.
39. Oliver MJ, Edwards LJ, Treleaven DJ, Lambert K, Margetts PJ. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. *Int J Artif Organs.* 2002;25:40-4.
40. Level C, Lasseur C, Chauveau P, et al. Performance of twin central venous catheters: influence of the inversion of inlet and outlet on recirculation. *Blood Purif.* 2002;20:182-8.
41. Klouche K, Amigues L, Deleuze S, Beraud JJ, Canaud B. Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:99-108.
42. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med.* 2003;29:575-8.
43. Feldhoff P, Turnham T, Klein E. Effect of plasma proteins on the sieving spectra of hemofilters. *Artif Organs.* 1984;8:186-92.
44. Macedo E, Claire-Del Granado R, Mehta RL. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8:57-60.
45. Jaffrin MY. Convective mass transfer in hemodialysis. *Artif Organs.* 1995;19:1162-71.
46. Garred L, Leblanc M, Canaud B. Urea kinetic modeling for CRRT. *Am J Kidney Dis.* 1997;30 5 Suppl 4:S2-9.
47. Fall P, Szerlip HM. Continuous renal replacement therapy: cause and treatment of electrolyte complications. *Semin Dial.* 2010;23:581-5.
48. Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonate control? *Int J Artif Organs.* 2003;26:289-96.
49. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: underdosing is overprevalent. *Semin Dial.* 2014;27:441-5.
50. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: "enough but not too much". *J Intensive Care Med.* 2016;31:164-76.
51. Wooley JA, Btaiche IF, Good KL. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:176-91.
52. Honoré PM, De Waele E, Jacobs R, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2013;35:279-84.

Ajuste de fármacos y nutrición en terapias de reemplazo renal continuo

Jorge Echeverri¹ y Alejandra Molano²

¹Servicio de Nefrología Hospital Militar Central, Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada; ²Servicio de Nefrología Fundación Cardio Infantil, Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario, Bogotá. Colombia

Resumen

Del 6 al 23% de los pacientes con lesión renal aguda (LRA) en unidades de cuidados intensivos (UCI) requieren apoyo renal, siendo la terapia continua una modalidad de alta frecuencia de uso en el paciente críticamente enfermo. Si bien el objetivo general de las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) es restablecer el equilibrio hídrico y ácido-base, junto con la eliminación de toxinas urémicas e inflamatorias relacionadas con la pérdida de depuración renal y la disfunción multiorgánica; reconocemos como efecto colateral la depuración (K) no deseado de moléculas y sustancias deseadas en la recuperación del paciente crítico, como pueden ser antimicrobianos y nutrientes. La sepsis es la causa más frecuente de LRA en la UCI y en este contexto la terapia antimicrobiana adecuadamente seleccionada y a la dosis correcta es la médica terapéutica más importante. De la misma manera, es indispensable garantizar el adecuado apoyo nutricional en este grupo poblacional. Proponemos en esta revisión una aproximación teórica y práctica para seleccionar el tratamiento farmacológico de antimicrobianos y el apoyo nutricional en el paciente en TRRC.

PALABRAS CLAVE: Dosis. Terapéutica. Extracorpórea. Eliminación. Nutrición. Hemofiltración.

Abstract

Six to 23% of patients with acute kidney injury (AKI) in intensive care units (ICU) require renal support. Continuous renal replacement therapies (CRRT) have become the modality of choice in critical care. Although the aim of CRRT is to restore the water and acid-base balance, together with the removal of uremic and inflammatory toxins related to the loss of renal clearance and multi-organ dysfunction; we recognize as a side effect the unwanted clearance of molecules and substances desired for the recovery of the critically ill patient such as antimicrobials and nutrients. Sepsis is the most frequent cause of AKI in the ICU and, in this context, the appropriate selection of antimicrobial therapy, and at the correct dose, is one of the most important decisions; it is also essential to guarantee the adequate nutritional support in this population. We propose in this review a theoretical and practical approach to address the pharmacological management of antimicrobials and nutritional support in the patient in CRRT.

KEY WORDS: Dose. Therapeutical. Extracorporeal. Elimination. Nutrition. Hemofiltration.

Correspondencia:

Jorge Echeverri
E-mail: je.echeverri.s@gmail.com

Fecha de recepción: 16-11-2017
Fecha de aceptación: 08-03-2018
DOI: 10.24875/GMM.M18000065

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:48-60
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El ajuste de medicamentos en el paciente con LRA constituye una prioridad para el clínico con el fin de garantizar lograr los objetivos terapéuticos propuestos, sin embargo, la información respecto al empleo individualizado de cada grupo farmacológico es limitada¹. Dada la alta prevalencia de la sepsis y la LRA vamos a centrar la revisión en el grupo farmacológico de antibióticos, donde puede estar la información más relevante.

La causa más frecuente de LRA en los pacientes en UCI es la sepsis, siendo más del 50% de los casos de LRA; hasta el 37% de los pacientes sépticos presenta LRA en algún momento de su evolución en la UCI^{2,3}. La inadecuada selección del antibiótico, el retraso en el inicio de su administración y las dosis inapropiadas que no cumplen con los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos tienen un significativo impacto en los resultados de pacientes con sepsis y choque séptico, aumentando de manera notoria la mortalidad intrahospitalaria^{3,4}. Los cambios fisiopatológicos de los pacientes en UCI con LRA afectan la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, siendo usualmente difícil predecir sus efectos; específicamente en el caso de los antimicrobianos, no solo alteran su acción bactericida, sino que pueden facilitar la aparición de resistencia⁵.

Para comprender mejor la farmacología en los pacientes con LRA es pertinente recordar los conceptos generales de la acción antimicrobiana. El proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se denomina farmacocinética; y el estudio del mecanismo de acción en relación con la concentración del medicamento y su efecto en el organismo se llama farmacodinámica.

Generalidades de antimicrobianos

Antes de analizar cómo interpretar las variaciones farmacocinéticas de los antimicrobianos en los pacientes críticos con LRA en TRRC y su aplicación en el ajuste de la dosificación de los antibióticos, es importante entender los objetivos farmacodinámicos de los antimicrobianos. Se reconoce en la actualidad que el éxito terapéutico depende altamente de las concentraciones alcanzadas en el sitio de infección, sabiéndose que los efectos de los antibióticos están ligados a la exposición para su actividad bactericida, concretamente en relación con la concentración mínima inhibitoria (CIM). La mayoría de los antibióticos pueden ser clasificados en tres grupos farmacodinámicos: dependientes del tiempo (tiempo sobre la CIM), dependientes de la concentración (concentración máxima sobre la CIM) y

dependientes de la concentración y el tiempo (área bajo la curva [AUC] sobre la CIM)^{6,7} (Fig. 1 y Tabla 1).

Antimicrobianos dependientes de la concentración

Este grupo logra su eficacia bactericida al alcanzar una concentración pico máxima 8 a 10 veces la CIM, seguido por un valle bajo para minimizar los efectos adversos, lo cual determina el «efecto postantibiótico», que se refiere al tiempo que se requiere para que el microorganismo recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano; ambos mecanismos permiten tener un intervalo de dosificación amplio. Es usual el uso de dosis de carga (DC) para alcanzar una adecuada concentración, en especial en los pacientes críticos que experimentan incrementos de los volúmenes de distribución de algunos de estos medicamentos^{8,9}.

Antimicrobianos dependientes del tiempo

Este grupo requiere del mantenimiento de concentraciones óptimas sobre la CIM para tener el efecto bactericida y evitar la resistencia (>40% tiempo sobre la CIM para carbapenémicos o >70% del tiempo sobre la CIM para cefalosporinas). En este caso, por más que se aumente la concentración del antibiótico, el efecto bactericida no aumenta (efecto bactericida de orden cero). En general, el máximo efecto antimicrobiano se logra al alcanzar niveles 4 a 5 veces la CIM. Usualmente se ha preferido el método de administración continua para lograr garantizar mantener los niveles en el objetivo terapéutico en la mayor cantidad del tiempo^{10,11}.

Antimicrobianos dependientes del tiempo y la concentración

Este grupo alcanza su eficacia farmacológica dependiendo de la exposición total por encima de la CIM al antimicrobiano; se utiliza el AUC sobre la CIM como parámetro de cuantificación y la meta es fijada de forma individual por antimicrobiano¹².

$$\text{AUC/CIM} = \text{Concentración (C)} \times \text{Tiempo (T)/CIM}$$

Farmacocinética de antimicrobianos en la lesión renal aguda

Absorción y biodisponibilidad

La absorción es el movimiento del medicamento del sitio de administración al compartimento central. De

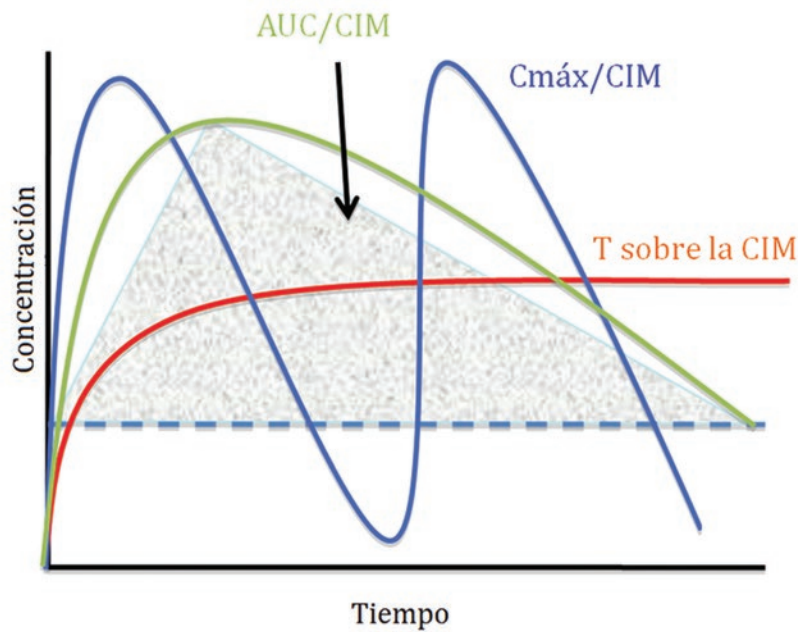


Figura 1. Grupos de antimicrobianos según su mecanismo farmacodinámico.

T sobre la CIM: tiempo de la concentración libre del fármaco por encima de la concentración inhibitoria mínima durante el intervalo de dosificación; *Cmáx/CIM:* relación entre la concentración libre del fármaco y la concentración inhibitoria mínima; *AUC/CIM:* exposición a la concentración libre del fármaco por encima de la concentración inhibitoria mínima durante un periodo de 24 horas.

Tabla 1. Parámetros farmacodinámicos de algunos antimicrobianos

Antibiótico	Medida farmacodinámica
Dependiente de la concentración	
Metronidazol	Concentración pico-CIM
Colistina	AUC/CIM
Aminoglucósidos	AUC/CIM, concentración pico-CIM
Daptomicina	AUC/CIM, concentración pico-CIM
Fluoroquinolonas	AUC/CIM, concentración pico-CIM
Equinocandinas	AUC/CIM, concentración pico-CIM
Macrólidos	AUC/CIM
Dependiente del tiempo	
Betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos	Tiempo/CIM
Glucopéptidos	AUC/CIM
Aztreonam	Tiempo/CIM
Clindamicina	AUC/CIM
Tetraciclinas	AUC/CIM
Linezolida	AUC/CIM

AUC: área bajo la curva; CIM: concentración inhibitoria mínima.

este concepto se deriva el de biodisponibilidad (F) que se refiere a la fracción del medicamento absorbido que llega a la circulación sin cambios. En general los medicamentos administrados por vía endovenosa

suelen tener una biodisponibilidad de 1 (F de 1.0) a menos que sean profármacos. La biodisponibilidad menor a 1 se correlaciona con disminución de la absorción o es secundaria a metabolismo presistémico,

usual en los medicamentos de administración enteral.

La absorción de medicamentos orales en los pacientes críticamente enfermos se altera por el edema de la pared intestinal y por la dismotilidad, condiciones acentuadas en los que tienen tratamiento vasopresor en relación con la hipoperfusión^{13,14}. Con la uremia se puede ver afectada la absorción de algunos medicamentos, encontrándose en experimentos animales inhibición del efecto de metabolismo de primer paso y de la absorción gastrointestinal. De igual forma, el uso de profilaxis gástrica, quelantes y resinas pueden retardar la absorción de algunos antibióticos¹⁵. El efecto de primer paso puede aumentar o disminuir la F, tal es el caso de la disminución de la biodisponibilidad de los profármacos en los pacientes con disfunción hepática severa. La nutrición enteral en preparados comerciales puede disminuir la absorción de ciertos medicamentos, como es el caso del ciprofloxacino oral¹⁶.

Distribución

Después de la absorción o la administración sistémica al torrente sanguíneo, el medicamento se distribuye en el espacio intersticial e intracelular. Este proceso depende de las características fisicoquímicas propias de cada medicamento y las condiciones del paciente como el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen de tejido perfundido¹⁷.

El volumen de distribución (Vd) de un medicamento es equivalente a la cantidad de este medicamento en el cuerpo (dosis) con relación a su concentración

plasmática en estado estable. En los pacientes con sepsis, el daño endotelial y del glucocáliz causa un aumento de la permeabilidad capilar, lo cual se traduce en la salida de líquido del espacio intravascular hacia el intersticio. Adicionalmente, por la administración no controlada de líquidos y la oliguria en la LRA es frecuente encontrar balances hídricos positivos¹⁸, lo que ocasiona aumento del Vd de medicamentos hidrofílicos, como los aminoglucósidos, los betalactámicos y los glucopéptidos; encontrando en consecuencia disminución de las concentraciones sanguíneas de estos¹⁹ (Tabla 2).

Por el contrario, los medicamentos lipofílicos (p. ej., quinolonas, tigeciclina), se distribuyen en gran extensión intracelularmente y en el tejido adiposo, de tal manera que en los pacientes obesos los antimicrobianos lipofílicos generalmente tienen un gran Vd y no son influenciados por el movimiento de líquidos en el paciente con LRA²⁰. El grado de obesidad del paciente es relevante en medicamentos hidrofílicos con alto Vd, en donde es necesario realizar ajustes en los esquemas de dosificación para evitar fallo terapéutico²¹. De tal manera que algunos antibióticos como piperacilina/tazobactam y doripenem requieren altas dosis e infusiones extendidas para lograr adecuada exposición del medicamento, en estas condiciones^{22,23}.

Muchos de los procesos infecciosos que ocurren en el intersticio tisular suelen tener alteraciones en su microcirculación, causando una especie de «compartimentalización» que retrasa la adecuada concentración de antimicrobianos. Solamente cuando se tiene un equilibrio en la distribución (entrada y salida del medicamento

Tabla 2. Cambios en las propiedades farmacocinéticas de antimicrobianos en el paciente crítico

Grupo antimicrobiano	Farmacocinética usual	Farmacocinética en paciente crítico y lesión renal aguda
Hidrofílicos (betalactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, linezolid, colistina, fluconazol, daptomicina)	Bajo Vd Baja penetración intracelular Aclaramiento renal predominante	Aumento Vd Disminuye penetración intracelular
Lipofílicos (fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas, tigeciclina)	Alto Vd Alta penetración intracelular Aclaramiento hepático predominante	Alto Vd Aclaramiento hepático predominante
Vd en antimicrobianos de alto uso en cuidado crítico		
Piperacilina ^{26,27}	0.15	0.18
Meropenem ^{28,29}	0.17	0.37
Amikacina ^{30,31}	0.18	0.44
Vancomicina ^{32,33}	0.39	0.65
Daptomicina ^{34,35}	0.1	0.23

LRA: lesión renal aguda; Vd: volumen de distribución

a una tasa equivalente) la concentración sanguínea del medicamento representa el Vd. Por esta razón, un valor único adecuado de concentración sérica del medicamento no necesariamente garantiza una buena biodisponibilidad en el tejido comprometido por la infección²⁴.

La mayoría de los medicamentos son ácidos o bases orgánicas débiles en forma ionizada o no ionizada en medios acuosos. El pKa es el pH en el cual las concentraciones ionizadas y no ionizadas de la sustancia son equivalentes. Cuando el pH es menor que el pKa, la forma no ionizada de un ácido débil aumenta, pero la forma ionizada de una base débil predomina, mejorando su capacidad hidrofílica. La acidemia, frecuente en la sepsis y la LRA, favorece un aumento en la forma no ionizada de los ácidos débiles, facilitando el paso a través de las membranas celulares y aumentando el Vd de la sustancia. Se han descrito cambios en el Vd en presencia de ventilación mecánica y circuitos extracorpóreos²⁵.

El Vd de un medicamento permite conocer la DC de este para lograr una concentración plasmática deseada, siendo la DC igual a la concentración de un medicamento deseado multiplicado por su Vd en un estado estable⁸.

Dosis de carga = Concentración x Volumen de distribución

Unión a proteínas plasmáticas

La hipoalbuminemia es una condición usual de los pacientes en cuidado intensivo con LRA, puede presentarse entre el 40 a 50 % de los casos, básicamente por el efecto de reactante negativo de fase aguda, pérdida transcapilar por disfunción endotelial y dilución por sobrecarga de líquidos. Los efectos de la hipoalbuminemia en la farmacocinética están relacionados al aumento de la fracción libre del fármaco, incremento de su Vd y aumento del aclaramiento del plasma. No existen reglas específicas de dosificación en el contexto de hipoalbuminemia, pero este es un aspecto a considerar en pacientes con albúmina sérica menor de 2,5 g/dl y uso de antibióticos de amplia unión a proteínas (p. ej., goxacilina, ceftriaxona, clindamicina, ertapenem, daptomicina); requiriéndose incremento de dosis totales, infusiones continuas o extendidas para lograr una óptima exposición al fármaco^{36,37}.

Eliminación

La eliminación de los antibióticos en pacientes con LRA en UCI depende de la eliminación no renal (hígado, piel, pulmón), eliminación renal residual y el

aclaramiento por terapias de reemplazo renal (TRR). La mayoría de los antibióticos siguen el modelo cinético de eliminación de primer orden, en el que la tasa de eliminación es proporcional a la cantidad del medicamento en el cuerpo^{38,39}.

La capacidad de aclaramiento está determinada por el tamaño de la sustancia, el Vd y la capacidad de unión a proteínas. La LRA se caracteriza no solamente por disminución aguda de la tasa de filtración glomerular, sino también por disfunción tubular, la cual puede ser aún más relevante para los procesos de secreción y reabsorción tubular. Los betalactámicos son por excelencia el ejemplo de moléculas de amplia unión a proteínas que requiere de la secreción tubular proximal para su eliminación renal⁴⁰.

El ajuste de la dosis en los pacientes con LRA ha tenido como intención evitar la sobredosificación de antimicrobianos, especialmente en población en TRR; utilizando frecuentemente los modelos farmacológicos de pacientes con compromiso renal crónico y en el contexto fuera de cuidado intensivo^{41,42}.

Estudios de evaluación farmacológica en pacientes en TRR en UCI nos muestran que una población importante puede estar subdosificada, dado que se ha documentado que entre el 25 y el 60% tienen niveles de antibióticos subterapéuticos^{43,44}. Es por eso por lo que consideramos importante integrar los principios del aclaramiento de las TRRC junto con los conceptos farmacocinéticos de los antimicrobianos; esto con el fin de que el clínico mejore sus herramientas de decisión en el cálculo de las dosificaciones ajustadas a las condiciones de cada paciente, sin incrementar el riesgo de toxicidad y minimizando la probabilidad de fracaso terapéutico⁴⁵.

Terapias de reemplazo renal continuo y antimicrobianos

Conceptos generales en depuración continuo

Existen dos principios básicos para aclaramiento (K) de sustancias en las TRR. El primero de ellos es la difusión, característico de las técnicas de hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) en la cual, gracias a un gradiente de concentración, una molécula atraviesa una membrana semipermeable. El segundo principio físico es la convección, en el cual el arrastre de agua por diferencia de presión causa desplazamiento de moléculas a través de una membrana, como es el caso de la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC). La

convección característicamente permite la eliminación de partículas de mayor tamaño que tienen menor capacidad cinética y por tanto más difícil es el paso de la membrana por diferencia de concentración. Los antibióticos que tienen gran Vd pueden ser mejor eliminados por técnicas de difusión, simplemente por la presencia de un continuo gradiente entre el plasma y los demás compartimentos. La mezcla de ambas propiedades da origen a la terapia de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). La eliminación efectiva de una molécula depende adicionalmente de otras variables como son las características de la membrana, su permeabilidad molecular o coeficiente de eliminación (cribado, Sc), su grado de absorción/adsorción, el efecto de polarización de membrana (Gibbs-Donan), los esquemas de reposición de líquidos (predilución y posdilución) y la dosis de TRRC entre otras⁴⁶.

(1) $Sc = \text{Concentración en efluente (Cef) / Concentración en plasma (Cp)}$

(2) $K = \text{Dosis TRRC} \times Sc$

Los principios físicos aplicados han sido posibles gracias al desarrollo de las diferentes membranas de los filtros. Las membranas de TRRC actuales tienen la suficiente permeabilidad como para permitir el paso los antibióticos, lo que corresponde a un Sc *in vitro* de 1 (permite el paso completo de la molécula). Todos los antibióticos comercialmente disponibles tienen un peso molecular menor de 2,000 DA; por tanto, la unión a proteínas, la interacción de las moléculas con la membrana del filtro (Efecto Gibbs Donan en aminoglucósidos y ceftazidima) y su Vd son los determinantes principales del aclaramiento de los antibióticos. Cuando se usa predilución, hay que corregir la dosis real aportada de hemofiltración a un factor de corrección (Fc), por el efecto de dilución del plasma antes de entrar al dializador.

(3) $Fc = \text{Flujo de sangre (Qb)} / (\text{Qb} + \text{Flujo de reposición (Qr)})$

¿Como calcular la dosis de un antibiótico?

Las prácticas actuales en TRRC se caracterizan por una amplia variabilidad en su ejecución al lado de la cama del paciente crítico, diferentes momentos de inicio, diversidad en los esquemas de dosificación alcanzados, requerimientos de ultrafiltración variable, contextos clínicos y estados hídricos muy diferentes entre cada uno de los enfermos intervenidos; situaciones que hacen importante poder tener una aproximación individualizada de dosificación de antimicrobianos mientras logramos

obtener una monitorización más estrecha farmacológica y recomendaciones fuertes basadas en la evidencia científicas. Conocer el Vd, la CIM deseada del antibiótico para el germen respectivo, el Sc del antibiótico para la membrana y la cuantificación exacta del aclaramiento renal residual pueden darnos herramientas prácticas para definir en el paciente en TRRC tanto las dosis iniciales del antimicrobiano como las dosis de mantenimiento (DM).

Inicialmente debemos calcular la DC basándonos en el Vd y la concentración deseada en relación con la CIM del microorganismo. La DM depende de las características farmacodinámicas del medicamento, el aclaramiento renal, no renal y de la terapia extracorpórea. Las especificaciones de cada antibiótico están descritas en la tabla 3.

– Ejemplo 1: Antimicrobiano dependiente de la concentración

Un paciente que tiene una bacteriemia por bacilos gramnegativos y se selecciona un tratamiento con amikacina. Su peso es de 60 kg y tiene LRA estadio 3. Está anúrico, en terapia con HFVVC a dosis de 35 ml/kg/hora 70% en predilución, la bomba de sangre programada es de 200 ml/min. La CIM de la amikacina para el germen es de 3 mg/l.

Dosis de carga:

La DC, dependiente del Vd, es igual a la concentración deseada de 8 veces la CIM para la amikacina ($8 \times 3 \text{ mg/l}$) x el Vd (que se modifica con LRA de 0.18 a 0.44 l/kg), lo cual equivale a 633 mg de amikacina de DC.

$$DC = 8 \times CIM \times Vd$$

$$DC = 8 \times 3_{\text{mg/l}} \times 0.44_{\text{l/kg}} \times 60 \text{ kg}$$

DC = 633 mg para una concentración en sangre de 24 mg/l

Dosis de mantenimiento:

La DM de la amikacina es dependiente del aclaramiento. La amikacina en un paciente anúrico tiene UN aclaramiento no aportado por la terapia extracorpórea que es de 23 ml/min (hepático, piel y otros tejidos), más el efecto de la HFVVC: flujo de ultrafiltración por el factor de corrección (predilución), multiplicado por el coeficiente de cribado de la molécula. Así, el aclaramiento por la HVVC es de $2,100 (\text{peso} \times 35 \text{ ml/kg/h}) \times Fc (0.9) \times Sc (0.6 \text{ para la amikacina})$ que es igual a 18.9 ml/min; es decir, 41.9 ml/min al sumar el efecto no aportado por la TRR.

Aclaramiento (K) HVVC = $Q_{uf} \times Fc \times Sc$

$$K = 2,100 \times 0.9 \times 0.6 = 18.9_{\text{ml/min}}$$

$$K_{\text{total}} = 18.9_{\text{ml/min}} + 23_{\text{ml/min}} = 41.9_{\text{ml/min}}$$

La amikacina es un antibiótico considerado dependiente de la concentración sobre la CIM, por lo cual es indispensable calcular la vida media. El T vida media

Tabla 3. Características farmacocinéticas de los antimicrobianos usados con mayor frecuencia en cuidado intensivo

Antibiótico	Peso molecular (Da)	Fración unida a proteínas	Vd (l/kg)	Vd en LRA (l/kg)	Sc HVVC PMMA o AN69	K no TRRC (ml/min)	Vida media normal (horas)	Vida media en ERC (horas)	Vía de eliminación principal	Diana farmacodinámica ³⁸
Amikacina ^{31,50,10}	586	4-11%	0.18	0.44 ^a	0.6-0.8	22.6	2	30-80	Renal	Cmáx: CIM 8
Anfotericina B deoxicolato ^{10,51}	924	90%	4-5	ND	0.29	ND	180-360		Tejidos	Cmáx: CIM 10
Ampicilina sulbactam ¹⁰	349 233	17-28% 38%	0.17-0.29 0.36	ND	ND	ND	1.2	10-20	Renal	Cmin 8 de CIM
Cefazolina ^{10,51}	455	85%	0.13-0.22	ND	ND	ND	1.5-2.5	40-70	Renal	Cmin 4 de CIM
Ceftriaxona ^{10,51}	555	85-95%	0.12-0.18	0.42 ^a	0.4-0.69	22.7	5.8-8.8	12-20	Hepático	Cmin > 8
Cefepima ^{10,52,53}	480	16-20%	0.25-0.3	0.34-0.65 ^a	0.62-0.7	23	1.7-2.3	13-19	Renal	Cmin > 8
Ciprofloxacino ^{10,52}	331	20-40%	1.98	1.60-1.65 ^a	0.89	72	4.1	8.6	Mixto	AUC/CIM > 100
Cilindamicina ⁵⁴	465	60-95%	0.6-1.2	ND	ND	ND	1.5-4	1.9-6.1	Hepático	Cmin 0.5
Colistina ⁴⁷	1,155	55%	0.2-0.5	ND	ND	37.5	2.1-4.2	7.5-20	Renal	Cmin 4
Daptomicina ⁵⁴	1,620	92%	0.10	0.23 ^a	0.16	ND	8-9	30	Renal	Cmin 4
Doripenem ^{54,55}	438.52	8%	0.23	0.59 ^a	0.67	44.5	1.29	18	Renal	Cmin 8 de CIM
Ertapenem ^{56,57}	497	92-95%	0.11	0.22 ^a	ND	ND	3.8	14.1	Renal	Cmin 8 de CIM
Fluconazol ^{46,58,59}	306.3	10%	0.9	0.55 ^a	0.84-1	ND	30	Menor	Renal	Cmin > 8-16
Imipenem ^{54,60}	317.37	9%	0.17-0.30	0.36 ^a	1.2	109	0.9-1.1	4	Renal	Cmin 8 de CIM
Linezolid ^{46,10,54}	337.35	31%	0.5-0.8	0.48-0.69 ^a	0.57-0.8	36-118	4.8	ND	Hepático	AUC/CIM 80-100
Meropenem ⁵⁴	383.47	9%	0.17-0.2	0.26-0.37 ^a	0.72-0.9	26.7-50	1	6-8	Renal	Cmin 8 de CIM
Metronidazol ¹⁰	171.1	20%	0.25-0.85	-	0.8		6-14	7-21	Hepático	Cmin > 4
Piperacilina/tazobactam ^{10,54}	517.56 300.29	30% 30%	0.15 0.21	0.14-0.18 ^a	0.42-0.8 0.64-0.7	38.5-49.5	0.75 0.89	3.3-5.1 17	Mixto	Cmin > 16
Polimixina B ⁶¹	1385	>95%	1.39	ND	ND	ND	13	ND	Renal	AUC/CIM
Tigeciclina ^{10,54}	586	71-89%	7-9	-	Mínimo	ND	27-43	-	Hepático	Cmin > 2
Trimetoprima sulfametazol ^{60,62}	290 253	44% 70%	1-2.1 0.36	1.5 0.15	0.6 0.5-0.9	ND	8-14 9-15	>20 -	Renal	Cmin > 2
Vancomicina ⁵⁴	1,449.27	37%	0.39-0.63	0.57-0.65 ^a	0.86	3.8-23.3	8.1	200	Renal	Cmin > 15-20

^aEn TRRC. Vd: volumen de distribución; LRA: lesión renal aguda; Sc: coeficiente de cribado; K: aclaramiento; ND: no dato; Cmáx: concentración pico; Cmin: concentración inhibitoria mínima; AUC: área debajo de la curva

es la relación entre el producto 0.693 por el Vd entre el aclaramiento del medicamento. Para este paciente, el cálculo de la vida media es de 7.27 horas. Calculando la concentración valle menor de 1 mg/l, se requieren al menos 5 vidas medias para bajar la concentración de 24 a 1 mg/l.

$$T_{1/2} = (0.693 \times V_d) \div \text{Aclaramiento}$$

$$T_{1/2} = (0.693 \times 26,400_{\text{ml}}) \div 41.9_{\text{ml/min}}$$

$$T_{1/2} = 436 \text{ min} = 7.27 \text{ horas}$$

$$DM = 7.27 \text{ horas} \times 5 = 36 \text{ horas}$$

La dosis recomendada para este paciente anúrico en HFVVC es amikacina 633 mg cada 36 horas y no 5-7.5 mg/kg cada 48 horas, como está recomendado en algunos libros de ajustes de dosis.

– Ejemplo 2: Antimicrobiano dependiente del tiempo

Un paciente con sepsis abdominal por una perforación intestinal está en tratamiento antibiótico con meropenem. Después de la intervención quirúrgica, el paciente regresa a la UCI con alto soporte vasopresor, anúrico y requiriendo inicio de HDFVVC. Tiene un peso de ingreso de 65 kg y actual de 70 kg en relación con edemas en extremidades y declive. El médico le prescribe una dosis total de efuyente de 30 ml/kg/h en posfiltro con 25% de dosis de diálisis y ordena una extracción por hora adicional de 300 cc para dejar en balance negativo. ¿Cómo ajustaría la dosis de meropenem en este paciente?

Los estudios demuestran un Vd del meropenem en el paciente crítico oscila entre 0.26 l/kg a 0.38 l/kg. Entonces se calcula la DC para tener una concentración de meropenem de 20 mg/l la cual garantiza una buena disponibilidad intrabdominal y un Vd aproximado de 0.30 l/kg

Dosis de Carga:

$$DC = \text{Concentración sérica} \times V_d$$

$$V_d = 0.30_{\text{l/kg}} \times 65_{\text{kg}} + 5_{\text{lt}} \text{ de edemas}$$

$$V_d = 24.5_{\text{l}}$$

$$DC = 20_{\text{mg/l}} \times 24.5_{\text{l}}$$

$$DC = 490_{\text{mg}}$$

Dosis de mantenimiento:

Luego, para calcular la DM igual que para la vancomicina se calcula la eliminación total del medicamento. El aclaramiento no renal del meropenem está alrededor de 30 ml/min. El aclaramiento por la TRR es:

$$K \text{ de la TRR es} = \text{Flujo de efuyente} \times Sc$$

$$K_{\text{TRR}} = (65_{\text{kg}} \times 30_{\text{ml/kg/h}} + 300_{\text{ml/h}} \text{ de extracción}) \times 0.9$$

$$K_{\text{TRR}} = 2,250 \text{ cc} \times 0.9 = 33.7_{\text{ml/min}}$$

$$K_{\text{total}} = K_{\text{renal}} + K_{\text{no renal}} + K_{\text{TRR}} = 0 + 30_{\text{ml/min}} + 33.7_{\text{ml/min}}$$

$$K_{\text{total}} = 63.7_{\text{ml/min}}$$

Como este antibiótico es dependiente del tiempo, la dosis es igual a la tasa de eliminación.

$$DM = \text{Concentración} \times K_{\text{Total}}$$

$$DM = 20_{\text{mg/l}} \times 63.7_{\text{ml/min}}$$

$$DM = 20_{\text{mg/l}} \times 0.0637_{\text{l/min}}$$

$$DM = 1.2_{\text{mg/min}}$$

$$DM = 1,728_{\text{mg en 24 horas infusión continua}}$$

Entonces, se puede indicar una infusión de 1,728 mg en 24 horas. Considerando el rango de seguridad que se tiene con este antibiótico y la baja posibilidad de tener niveles disponibles en la clínica se recomienda usar hasta el 25% más de la dosis calculada.

– Ejemplo 3: Antimicrobiano dependiente del tiempo y la concentración

Se necesita tratar una bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina en un paciente hombre de 70 kg de peso con LRA estadio 3 y uresis residual que otorga una depuración de creatinina de 12 ml/min en orina de 4 horas. El paciente se encuentra en TRRC en modalidad de hemodiafiltración a dosis de 2 l/hora en posdilución y un baño de diálisis de 1 l/hora.

¿Cuál es la DC y de mantenimiento de la vancomicina en este paciente para tener una concentración de 20 mg/l si se considera que la vancomicina tiene en estos casos un Vd de 0.6 l/kg?

Dosis de carga:

$$DC = \text{Concentración sérica} \times V_d$$

$$DC = 20_{\text{mg/l}} \times 0.6_{\text{l/kg}} \times 70_{\text{kg}}$$

$$DC = 840_{\text{mg}}$$

Dosis de mantenimiento:

La DM se determina una vez se obtenga el aclaramiento por la TRR más el aporte de depuración renal residual de la vancomicina.

$$K \text{ de la TRR es} = \text{Flujo de efuyente} \times Sc$$

El Sc de la vancomicina conocido para algunos filtros es alrededor de 0.7.

$$K_{\text{TRR}} = 3 \text{ l/h (2 de HF y 1 de HD)} \times 0.7$$

$$K_{\text{TRR}} = 35_{\text{ml/min}}$$

$$K_{\text{total}} = K_{\text{renal}} + K_{\text{no renal}} + K_{\text{TRR}} = 12_{\text{ml/min}} + 3.8_{\text{ml/min}} + 35_{\text{ml/min}}$$

$$K_{\text{total}} = 50.8_{\text{ml/min}}$$

Si la recomendación es aplicar infusión de vancomicina, entonces la DM es igual a la de eliminación. Para lograr una concentración estable de 20 mg/l se requiere multiplicar 20 mg/l x depuración total (50.8 ml/min) equivalente a 0.94 mg/min o 56 mg/hora = 1,344 mg cada 24 horas.

$$DM = \text{Concentración} \times \text{Depuración total}$$

$$DM = 20_{\text{mg/l}} \times 50.8_{\text{ml/min}}$$

$$DM = 1,016_{\text{mg/min}} = 69,96_{\text{mg/h}}$$

$$DM = 1463_{\text{mg c/24 h infusión continua}}$$

En estos medicamentos en los cuales la ventana terapéutica es tan estrecha, la recomendación es medir concentración continuamente. Un experimento individual en 10 pacientes en terapia de HDFVVC a dosis de 3 l/h (predilución 2 l/h y 1 l/hora de diálisis) muestra resultados similares con indicación de aplicación de 450 mg

cada 12 horas en pacientes anúricos para mantener una concentración de 15 mg/l estable. Muy similar a lo indicado realizando estos cálculos³³.

En la actualidad existen propuestas en investigación multicéntrica encaminadas a mejorar nuestro conocimiento del comportamiento farmacocinético de los antimicrobianos en TRRC, evaluando diferentes escenarios en el cuidado intensivo y la influencia de diferentes variables dinámicas del paciente crítico^{48,49}. En la tabla 3 presentamos al lector información de interés de diferentes antimicrobianos, según la literatura actual disponible, con respecto a variables farmacocinéticas y de aclaramiento, con el fin de facilitar la aplicación de los cálculos expuestos e individualizar los esquemas de dosificación en TRRC.

Terapias nutricionales en la TRRC

La terapia nutricional constituye uno de los elementos básicos del tratamiento integral de los pacientes en unidades de cuidado crítico, sin embargo, existen carencias en el cuidado de este componente, como ha sido plasmado por grupos como el de *The Nutrition Day ICU survey*, con observaciones de siete años en pacientes de 880 UCI de 46 países⁶³.

El grupo de Bendavid, et al. encontró que frecuentemente los pacientes no reciben las cantidades recomendadas de calorías y proteínas, describiéndose que un bajo aporte nutricional puede relacionarse con aumento de tiempos de permanencia en UCI, lo que a su vez incrementa el riesgo de infecciones y mortalidad; en contraposición, el aporte energético excesivo se asocia con complicaciones y mortalidad⁶³.

Los pacientes en UCI implican un gran reto terapéutico desde el punto de vista nutricional, dada su alta diversidad, que oscila entre la caquexia y la obesidad mórbida^{64,65}.

En el contexto de los pacientes con LRA y específicamente recibiendo TRRC, hay características particulares:

- El uso de TRRC modifican el balance de líquidos de los pacientes, con lo que se obtienen rangos amplios de osmolaridad y volemia.
- La TRRC puede reducir la formación de edema de la pared intestinal (frecuente en estados post reanimación), lo que resulta de utilidad en el inicio temprano (antes de 48 h) de la nutrición enteral sugeridas por la mayoría de las guías de sociedades científicas (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* [ESPEN], *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *International Symposium on Intensive Care and*

Emergency Medicine) permitiendo la absorción de nutrientes administrados enteralmente^{64,66}.

- Sin embargo, la mayoría de los nutrientes tiene un peso molecular que los hace susceptibles de ser eliminados por los filtros usados en la TRRC, con la subsecuente pérdida de cantidades significativas de aminoácidos, vitaminas, micro y macroelementos. Es uno de los tópicos contemplados en el concepto de dialitrua o pérdidas involuntarias con la TRR⁶⁷.
- Estas pérdidas son proporcionales a la dosis o intensidad de la TRRC, y no guardan relación con la técnica de depuración extracorpórea^{64,66}.
- No se encuentran diferencias significativas entre las técnicas basadas en difusión y convección, ni tampoco en la capacidad adsorptiva o el punto de corte de los filtros para la pérdida de nutrientes durante la TRRC.
- Los requerimientos de energía de los pacientes de CC dependen de su estado nutricional, severidad de la enfermedad y estrés metabólico. Usualmente se presenta hipercatabolismo en estos pacientes, que se caracteriza por una respuesta neurohormonal incrementada frente al estrés metabólico^{66,68}.
- Dicho hipercatabolismo se caracteriza por aumento de la expresión de hormonas como adrenalina, glucógeno y cortisol, además de aumento de resistencia a la insulina e incremento de gluconeogénesis^{64,68}.
- Lleva a depleción rápida de las reservas de glucosa y glucógeno muscular y hepático, lo que conlleva un consumo de proteínas de origen muscular en cerca del 1% de proteínas de músculo esquelético cada día.
- Se debe evitar el exceso de aporte energético en estados catabólicos por los riesgos derivados de hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipercapnia con aumento del trabajo respiratorio, acidosis metabólica, esteatosis hepática o sobrehidratación⁶⁴.
- En los estados de convalecencia, los requerimientos de energía aumentan, excediendo los valores premórbidos, lo cual es relevante como determinante de nutrición insuficiente en fase anabólica, lo que puede retrasar la mejoría del paciente⁶⁴.

Algunas de las guías de nutrición internacionales sugieren el uso de calorimetría indirecta como el estándar de oro para estimar los requerimientos energéticos en CC. El estudio TICACOS (*The tight calorie control study*) sugiere su superioridad frente a estimaciones basadas en fórmulas. En los pacientes manejados nutricionalmente de acuerdo con fórmulas hubo más complicaciones y mayor tiempo de estancia en UCI, sin embargo, a pesar de la superioridad del uso

de la calorimetría indirecta, esta no se hace de manera usual en las UCI⁶⁸.

Dada la pérdida de calor con el uso de TRRC, habitualmente los líquidos administrados a los pacientes son calentados, lo que produce liberación de CO₂, aumentando la concentración espiratoria de CO₂, lo que falsea los resultados.

Sin embargo, si los líquidos se administran fríos, se incrementan los requerimientos de energía hasta en 1,000 kcal/d derivados del inicio de termogénesis y aumento de requerimientos de oxígeno⁶⁴.

Los métodos más frecuentemente empleados para la estimación de los requerimientos energéticos en UCI se basan en el peso ideal. La meta de kilocalorías calculadas para el mismo debe ser de 25-35 kcal/kg/d mientras que la suplencia de energía en la fase inicial de catabolismo debe ser de cerca del 30% del valor obtenido.

El cálculo de requerimientos de energía basado en la ecuación de Harris y Benedict debe corregirse con un coeficiente adecuado que depende, entre otras cosas del uso de TRRC.

Cabe recordar que las estimaciones de requerimientos energéticos son afectadas por el uso de citrato como estrategia de preservación del circuito extracorpóreo (5 mmol de citrato metabolizado proporcionan 3 kcal). Cuando se emplean soluciones de diálisis de citrato como buffer (solución tampón), la suplencia de energía no pasa de las 200 kcal/d.

De acuerdo con varios autores, las metas de calorías deben ser cercanas a 25-35 kcal/kg de peso ideal/día. El sustrato energético sugerido es del 60% de carbohidratos y el 40% de triglicéridos; sin embargo, hay trabajos recientes que sugieren dosis más bajas (15- 20 kcal/kg/d) que no han tenido efectos nocivos ni desenlaces peores, pero han demostrado disminuciones de los requerimientos de insulina con normoglucemia. Sin embargo, la nutrición hipocalórica debe estar basada en un adecuado aporte de proteínas (al menos 1,5 g/kg de peso ideal/d)⁶⁴.

Requerimientos de aminoácidos durante la terapia de reemplazo renal continuo

Los pacientes en UCI suelen tener estados catabólicos que llevan a pérdida de masa muscular como respuesta a la rápida depleción energética.

Así, durante la fase aguda de la enfermedad los aminoácidos se convierten en fuente de glucosa en gluconeogénesis. Dicha pérdida de aminoácidos puede alcanzar de 1,3 a 1,8 g/kg de peso ideal/día.

Adicionalmente en los estados de enfermedad crítica hay alteración de la síntesis y metabolismo de aminoácidos esenciales. Además, por su tamaño molecular, son depurados por las TRRC, de hecho, la tirosina es el aminoácido que más se pierde (hasta un 87%)⁶⁹.

En pacientes críticamente enfermos, se debe considerar un aumento del aporte de proteínas. Se propone que valores mayores de 1,5 g/kg de peso ideal/día pueden mejorar el pronóstico, por lo que guías como la ESPEN así lo recomiendan. De igual manera, cuando se inicia apoyo con TRRC, dicho incremento se recomienda en 0,2 g/kg peso ideal/día^{70,71}.

Requerimientos de emulsión de lípidos durante la terapia de reemplazo renal continuo

En la LRA la actividad de la lipasa hepática y la lipólisis están disminuidas, lo que lleva a aumento de contenido de triglicéridos, especialmente en pacientes que reciben alimentación parenteral.

Las TRRC no afectan directamente a los lípidos, ya que su peso molecular impide su permeación a través de las membranas, sean para terapias convectivas o de difusión.

Se recomienda medir periódicamente los triglicéridos para ajustar el aporte de lípidos por nutrición, ya que la acumulación de lípidos puede disminuir la utilidad de las TRRC al producir oclusión de los capilares del filtro, sobre todo cuando se usa heparina como terapia de preservación del circuito. Dicha tendencia es menor con el uso de citrato⁷².

Los efectos de los ácidos grasos insaturados en el funcionamiento del sistema inmunitario dependen de la localización de su doble enlace en las moléculas: los omega 3 se asocian con efectos antiinflamatorios y los omega 6 con impacto proinflamatorio, mientras que los omega 9 se describen como neutros inmunológicamente. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar la prescripción específica de algún subtipo de ácido graso en pacientes en UCI⁶⁴.

Electrólitos

La frecuencia de hipopotasemia en pacientes en TRRC oscila entre el 5 y el 25% de la población, debido al uso de soluciones bajas en potasio sumadas a la depuración de potasio por el sistema extracorpóreo.

En casos de hipopotasemia con K menor de 3 mEq/l, el riesgo de fibrilación ventricular aumenta y con ello el riesgo de mortalidad. Por tanto, se sugiere

Tabla 4. Resumen de recomendaciones nutricionales en TRRC (adaptado de Onichimowski, et al., 2017⁶⁴)

Componente	Recomendación	Comentario
Energía	20-25 kcal/kg peso ideal/d en fase catabólica 25-35 kcal/kg peso ideal/d en fase anabólica	
Glucosa	4 g/kg peso ideal	TRRC no implica ajuste de aporte de carbohidratos
Grasas	0.7-1.5 g/kg peso ideal	No previene su acumulación No se depuran por TRRC
Proteínas	1.7-2.0 g/kg peso ideal	Aumento de 0,2 g/kg peso ideal comparado con pacientes sin TRRC
Sodio	1,1-1,4 mmol/kg peso ideal	Evitar cambios rápidos de natremia
Potasio	0,9-2,1 mmol/kg peso ideal	Se recomienda el uso de líquidos de potasio normal
Fósforo	0.2-0.4 mmol/kg peso ideal (parenteral) 0.3-0.6 mmol/kg peso ideal (enteral)	Se recomienda aporte de sustitución
Magnesio	0.1-0.2 mmol/kg peso ideal (parenteral) 0.15-0.25 mmol/kg peso ideal (enteral)	
Calcio	0,4-0,8 mmol/kg peso ideal (parenteral) 4-8 mmol/kg peso ideal (enteral)	Sustitución de calcio especialmente en uso de citrato
Vitaminas hidrosolubles	B1 100 mg B2 2 mg B3 20 mg B5 10 mg B6 100 mg Biotina (B7) 200 µg Ácido fólico (B9) 1 mg B12 4 µg C 250 mg	Se recomienda el uso del doble de las concentraciones de nutrición enteral
Vitaminas liposolubles	E 10 IU K 4 mg semana	

TRRC: terapia de reemplazo renal continuo

el uso de soluciones de potasio normal y restringir el uso de las soluciones libres de potasio solo a casos de hiperpotasemia que comprometa la vida.

El contenido de sodio en los líquidos de sustitución empleados en las TRRC es de 140 mEq/l, por tanto, las TRRC ejercen efecto estabilizador de natremia. En pacientes con hipo o hipernatremia, la TRRC tiende a normalizar el sodio dependiendo de la intensidad de la terapia, lo que puede resultar deletéreo en casos de disnatremias agudas que se corrigen muy rápidamente.

La tasa de cambio de sodio plasmático no debe exceder los 0,5 mmol/l/h, 2 mmol/l/6h y 8 mmol/l/d, por lo que la intensidad de la TRRC y la concentración de sodio se debe ajustar de manera dinámica para evitar modificaciones más rápidas. Así mismo, se debe procurar la administración parenteral de líquidos con sodio ajustados a cada escenario de natremia o modificar las concentraciones de sodio en las bolsas de líquido de sustitución.

La incidencia de hipofosfatemia durante TRRC es descrita clásicamente como alta entre 10,9 y 65%.

Desde que los líquidos de TRRC contienen concentraciones fisiológicas de fosfato, dicha incidencia ha disminuido.

La hipomagnesemia es relativamente rara durante la TRRC y es más común con el uso de soluciones a base de citrato, que se une al calcio y al magnesio, permitiendo eliminarlos a través del filtro. Por ello, las preparaciones disponibles de líquidos de sustitución con citrato tienen concentraciones más altas de magnesio.

La hipocalcemia es frecuente en TRRC, se ha descrito que puede estar presente en hasta el 50% de los casos. Esto se hace más relevante en los pacientes que reciben soluciones de reposición a base de citrato o lo usan como solución de preservación del circuito extracorpóreo, sin embargo, la hipocalcemia es de fácil corrección y no suele tener repercusiones clínicas cuando se cumple de manera juiciosa con la reposición de calcio post filtro para antagonizar el efecto del citrato.

Vitaminas

Las vitaminas hidrosolubles se pierden extensamente durante la TRRC, por lo que guías como la ESPEN hacen recomendaciones para su suplementación (ver tabla 4)^{70,73}.

Si bien las vitaminas liposolubles no se eliminan en gran cantidad por los filtros de TRRC, se recomienda su suplementación, excepto de vitamina A, en las dosis que se resumen en la tabla 4⁷⁰.

Agradecimientos

Al doctor Camilo Alberto Gonzáles por su apoyo y aportes a la construcción conjunta de los aspectos farmacocinéticos de antibioticoterapia del paciente en TRRC expuestos en el documento.

Bibliografía

- Goldstein SL, Nolin TD. Lack of drug dosing guidelines for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):159-61.
- Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008;36(Suppl 4):S146-51.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl 4):S131-8.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74.
- Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(6):999-1000.
- Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(5):412-20.
- Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82(1):92-103.
- Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AM, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2010;30(3):195-212.
- Owens RC Jr, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(12 Suppl 4):S23-30.
- Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2009;29(5):562-77.
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 2007;44(1):79-86.
- Quintiliani R Sr, Quintiliani R Jr. Pharmacokinetics/pharmacodynamics for critical care clinicians. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):335-48.
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):255-71.
- Eyler RF, Mueller BA; Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):226-35.
- Okabe H, Mizukami A, Taguchi M, Aiba T, Yasuhara M, Hashimoto Y. The increased intestinal absorption rate is responsible for the reduced hepatic first-pass extraction of propranolol in rats with cisplatin-induced renal dysfunction. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(4):479-86.
- Wright DH, Pietz SL, Konstantinides FN, Rotschafer JC. Decreased in vitro fluoroquinolone concentrations after admixture with an enteral feeding formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(1):42-8.
- Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(5):412-20.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(2):107-15.
- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2070-82.
- Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1081-91.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for body weight in adults. *Lancet.* 2010;375(9710):248-51.
- Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CE, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(1):52-6.
- Roberts JA, Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Crit Care Med.* 2013;41(2):489-95.
- Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):460-71.
- Krishnan V, Murray P. Pharmacologic issues in the critically ill. *Clin Chest Med.* 2003;24(4):671-88.
- Ochipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(11):2511-7.
- van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, Uges DR, Stegeman CA. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). *Intensive Care Med.* 1997;23(8):873-7.
- Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10(2):85-8.
- Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 2000;28(3):632-7.
- Lode H, Grunert K, Koeppel P, Langmaack H. Pharmacokinetic and clinical studies with amikacin, a new aminoglycoside antibiotic. *J Infect Dis.* 1976;134 SUPPL: S316-22.
- Kinowski JM, de la Coussaye JE, Bressolle F, Fabre D, Saissi G, Bouvet O, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of amikacin and ceftazidime in critically ill patients with septic multiple-organ failure during intermittent hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(3):464-73.
- Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(4):575-80.
- DeiDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(3):259-68.
- Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of bodyweight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3245-9.
- Vilay AM, Grio M, Depestel DD, Sowinski KM, Gao L, Heung M, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Crit Care Med.* 2011;39(1):19-25.
- Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):1-8.
- Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1009-34.
- Pea F, Viale P, Pavan F, Furlan M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(12):997-1038.
- Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA. Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *Nefro Plus* 2010;3:20-6.
- Scoville BA, Mueller BA. Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(3):490-500.
- Roberts DM. The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(12):2002-14.
- Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(1):77-84.
- Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2011;15(3):R137.
- Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1523-8.
- Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: "Enough but not too much". *J Intensive Care Med.* 2016;31(3):164-76.

46. Echeverri J. Terapia de soporte dialítico agudo. Compendio de terapéutica: evidencia actual. 6.^a edición Editorial médica Celsus; 2017. pp. 403-12.
47. Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(4):219-27.
48. Roberts JA, Choi GY, Joynt GM, Paul SK, Deans R, Peake S, et al. Sampling antibiotics in renal replacement therapy (SMARRT): an observational pharmacokinetic study in critically ill patients. *BMC Infect Dis*. 2016;16:103.
49. Roberts JA, Lefrant JY, Lipman J. What's new in pharmacokinetics of antimicrobials in AKI and RRT? *Intensive Care Med*. 2017;43(6):904-6.
50. Robert R, Rochard E, Malin F, Bouquet S. Amikacin pharmacokinetics during continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1991;19(4):588-9.
51. Kroh UF, Lennartz H, Edwards DJ, Stoeckel K. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(12):1114-9.
52. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2013-9.
53. Isla A, Gascon AR, Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005;27(5):599-608.
54. Gilbert B, Robbins P, Livornese LL Jr. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):899-924, viii.
55. Cirillo I, Vaccaro N, Balis D, Redman R, Matzke GR. Influence of continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodiafiltration on the disposition of doripenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1187-93.
56. Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaever V, Kumar V, Welte T, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):267-71.
57. Gobernado M, Acuña C. Ertapenem. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(3):277-99.
58. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch HP. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):671-8.
59. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1844-8.
60. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2421-8.
61. Mendes CA, Burdman EA. Polymyxins - review with emphasis on nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):752-9.
62. Curkovic I, Luthi B, Franzen D, Ceschi A, Rudiger A, Corti N. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacokinetics in two patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother*. 2010;44(10):1669-72.
63. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, Schuh C, et al. Nutrition day ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1122-9.
64. Onichimowski D, Goraj R, Jalali R, Grabala J, Mayzner-Zawadzka E, Czuczwar M. Practical issues of nutrition during continuous renal replacement therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(4):309-16.
65. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):367.
66. Honoré PM, De Waele E, Jacobs R, Mattens S, Rose T, Joannes-Boyau O, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2013;35(4):279-84.
67. Maynar Moliner J, Honoré PM, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Herrera Gutiérrez M, Spapen HD. Handling continuous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif*. 2012;34(2):177-85.
68. Casaer MP, van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1227-36.
69. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, Bailey M, Davies AR, Nyulasi I, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003;19(9):733-40.
70. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Kuhlmann M, Mann H, Höri WH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr*. 2006;25(2):295-310.
71. Wiesen P, van Overmeire L, Delanaye P, Dubois B, Preiser JC. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(2):217-22.
72. Kazory A, Clapp WL, Ejaz AA, Ross EA. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(1):c5-9.
73. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2009;28(4):401-14.

Anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua

Lilia Rizo-Topete¹ y Luis Augusto Juncos²

¹Profesora Adscrita al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México; ²Profesor de Medicina, de Fisiología y Biofísica, Central Arkansas Veterans Healthcare Systems y University of Arkansas for Medical Science, Little Rock, Arkansas, EE.UU.

Resumen

La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) se desarrolló para cubrir los inconvenientes de la terapia intermitente en pacientes críticos. Cuando la TRRC es verdaderamente continua, puede proveer de un control metabólico y de volumen sumamente efectivo. Sin embargo, el fallo prematuro o la coagulación del circuito extracorpóreo durante las terapias continúa siendo un obstáculo común que contribuye a tratamientos inadecuados, pérdidas sanguíneas, altos costos y una gran cantidad de tiempo invertido por el personal de enfermería dedicado a instalar los equipos en lugar de la atención directa al paciente. El fallo temprano de los circuitos está relacionado a diversos factores, incluyendo aquellos relacionados a) con el paciente (p. ej., el paciente críticamente enfermo con lesión renal aguda (LRA) desarrolla un estado procoagulable), b) con las terapias utilizadas en estos pacientes (p. ej., transfusiones), y c) con factores relacionados a la prescripción de TRRC. Por lo tanto, estrategias destinadas a prevenir el fallo del circuito deben tener en cuenta todos estos factores e incluir la optimización del funcionamiento del catéter, circuito y prescripción de TRRC. Mientras las optimizaciones de todos estos factores mejoran la vida media del circuito, la anticoagulación es generalmente también requerida para maximizar la vida del circuito. Estas estrategias de anticoagulación pueden administrarse por vía sistémica o regional (intracircuito). El objetivo de esta revisión es ofrecer un panorama general de las medidas de anticoagulación más utilizadas en TRRC.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulación. Terapia de reemplazo renal. Lesión renal aguda. Citrato.

Abstract

Continuous renal replacement therapies (CRRT) were developed to overcome shortcomings of intermittent haemodialysis in critically ill patients. When CRRT is truly continuous, it provides very effective volume and metabolic control. However, premature loss of extracorporeal circuit patency during CRRT remains a common obstacle and contributes to inadequate treatment, and increased blood loss, costs in nursing time dedicated to CRRT instead of direct patient care. Early loss of circuit patency is related to numerous factors including (a) patient related factors (e.g. critically ill patients with acute kidney injury develop a pro-coagulant state), (b) therapy-related factors (e.g. blood transfusions), and (c) factors related to the CRRT prescription. Thus, strategies implemented to prolong circuit patency must take all these factors into account, particularly those related to CRRT; that is, to optimize the circuit life of the CRRT circuit, one must implement a comprehensive strategy that includes optimization of the catheter, circuit, and CRRT prescription. While optimization of these factors will improve circuit life, anticoagulation is generally also required to maximize it. This can be accomplished via systemic or regional (intra-circuit) anticoagulation strategies. This paper provides an overview of the most commonly used anticoagulation strategies being used in CRRT.

KEY WORDS: Anticoagulation. Continuous renal replacement therapy. Acute kidney injury. Citrate.

Correspondencia:

Lilia Rizo-Topete
E-mail: dra.liliarizo@gmail.com

Fecha de recepción: 21-11-2017
Fecha de aceptación: 16-02-2017
DOI: 10.24875/GMM.M18000066

Gac Med Mex. 2018;Supp 1:61-71
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El uso de la TRRC se ha expandido globalmente en las últimas dos décadas. Gracias a los grandes avances tecnológicos se ha convertido en el tratamiento de elección para la LRA en el paciente críticamente enfermo¹. Sin embargo, permanece una resistencia a implementarlo en forma generalizada, por la percepción de que es una terapia de altos costo y complejidad, que precisa amplios recursos humanos y económicos²⁻⁴. Estos obstáculos se pueden minimizar implementando protocolos estandarizados, que incluyen una estrategia de anticoagulación simple y efectiva, y un programa de monitoreo de calidad, para determinar la eficacia de la estrategia¹⁻⁶.

Uno de los principales desafíos de la TRRC es mantener la funcionalidad del circuito en forma continua durante al menos 24 horas⁷⁻¹⁰. La interrupción prematura es muy frecuente y se han reportado casos de pacientes que solo reciben 16 horas de tratamiento en promedio por día o menos del 70% de la dosis prescrita (Fig. 1)¹⁰. Aunque la interrupción temprana de la TRRC generalmente se manifiesta como coagulación del circuito, los factores que contribuyen a la coagulación son diversos (Tabla 1)^{7,9}. Por lo tanto, para mejorar la vida media de un circuito debemos asegurarnos de implementar un protocolo de prescripción de TRRC que incorpore medidas que consideren todos los factores que contribuyen al mantenimiento de la funcionalidad del circuito, ya que sin ella los efectos de la anticoagulación sobre la vida del circuito no serán óptimos. En particular nos gustaría remarcar la importancia que tiene colocar el catéter en forma óptima⁷⁻⁹ (los autores tienen datos al respecto no publicados).

Una vez establecidos los protocolos y la prescripción que aseguran al mantenimiento de un catéter y un circuito de forma adecuada, se debe considerar agregar un régimen de anticoagulación a la TRRC (opciones de anticoagulación en TRRC están enumerados en la tabla 2). Esto es una consideración a puntualizar ya que, a pesar de que muchos pacientes con LRA presentan un alto riesgo de sangrado, también existe un riesgo importante de complicaciones trombóticas¹¹⁻¹³. Recordemos que los circuitos extracorpóreos se coagulan con más frecuencia en estos pacientes que en aquellos que tienen una función renal normal¹¹⁻¹⁵. Esto se debe a distintos mecanismos. En primer lugar, la LRA es una entidad caracterizada por una inflamación sistémica con aumento de la

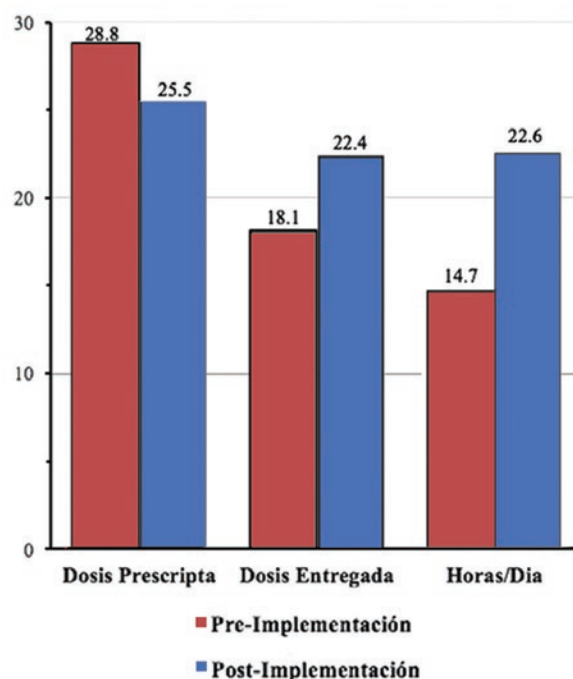


Figura 1. Este gráfico demuestra la diferencia entre la dosis prescrita y la suministrada antes y después de la implementación de un programa integral para la valoración de la calidad de diálisis, con el objeto de mejorar la supervivencia de los circuitos. Los puntos fundamentales que se observan son que la dosis suministrada es de menos del 70% de la prescrita y esto se debe principalmente a la disminución del tiempo de tratamiento. La implementación del protocolo mejoró todos los parámetros y el mejorar el tiempo de tratamiento nos permitió disminuir la dosis prescrita. Un dato que no se ve en este tipo de análisis es que la supervivencia promedio de los filtros aumentó a más del doble (46.2 ± 8.4 h).

producción y disminución de depuración de numerosas factores urémicos y mediadores de inflamación, esta también se acompaña de una pérdida en el equilibrio del equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes, y de un aumento de la activación endotelial, que resultan en un medio interno que favorece la coagulación.

Por otra parte, es ampliamente conocido que el circuito extracorpóreo produce un fuerte estímulo procoagulante. El contacto de la sangre con los materiales externos como cánulas, catéteres, tubos, cámaras, agujas y membranas de diálisis activan las vías celulares y moleculares de la cascada de coagulación y resultan en activación de leucocitos y plaquetas¹⁶⁻¹⁸. Este efecto comienza con el catéter; la colocación y el movimiento del mismo durante el tratamiento pueden causar lesión en la pared del vaso, resultando en activación endotelial y leucocitaria, que, junto al flujo sanguíneo turbulento y altos niveles de presión en el catéter, favorecen una vez más la coagulación¹⁹. Hay que recalcar que la presencia de recirculación en el

Tabla 1. Factores primordiales que contribuyen al deterioro prematuro del circuito/membrana en TRRC

Acceso venoso
Ubicación de la punta del catéter
Diámetro del catéter
Flujo turbulento
Factores del circuito
Presencia de conexiones (cambios de diámetro de la vía sanguínea)
Tipo de cámara de desaireación
Turbulencias y presencia de aire dentro de las cámaras y vías sanguíneas
Factores que afectan la fracción de filtración, presiones de filtro y estancamiento sanguíneo
Flujo sanguíneo bajo
Modalidad: CVVH vs. CVVHDF
Sitio de infusión del líquido de reemplazo (pre vs. post filtro)
Dosis prescrita
Ultrafiltrado alto
Anticoagulación
Tipo de anticoagulación
Sitio de infusión de la anticoagulación
Factores del paciente
Hematocrito alto
Transfusiones de productos sanguíneos intradialíticas
Infusiones lipídicas intradialíticas

Tabla 2. Opciones de anticoagulación en TRRC

Sin anticoagulación
Heparina no fraccionada
Sistémica
Regional
Heparinas de bajo peso molecular
Citrato para anticoagulación regional
Anticoagulantes alternativos
Prostaglandinas - PGI ₂ , PGE ₁
Heparinoides
Dermatán
Danaparoid
Fondaparinux (bolos intermitentes)
Idraparinux (?)
Antagonistas directos de la trombina
Hirudina (no recomendada)
Argatrobán
Inhibidor de serinaproteasa
Maleato de nafamostat (Asia)

acceso puede amplificar esta predisposición trombótica y esto es aplicable por lo menos a todas las terapias dialíticas.

Los procesos procoagulantes que se están estableciendo en el circuito extracorpóreo resultan en una superficie rugosa y pegajosa, rica en micropartículas lipídicas que precipitan la generación de trombina y los depósitos de fibrinas, resultando en un círculo vicioso que termina con la coagulación del circuito. Hábrá que tener en cuenta que también existen otros

factores que favorecen la formación de trombos durante la terapia de reemplazo renal que podemos controlar (Tabla 1)^{7-9,20,21}. En general, cualquier factor que cause un cambio de diámetro dentro de la vía sanguínea, creando zonas de alto flujo y turbulencia, estancamiento de flujo o aquellos que aumentan la *interface* entre sangre y aire ejercerán un efecto negativo en la supervivencia del circuito. Algunos otros factores que pueden aumentar la viscosidad de la sangre y así predisponer a la coagulación son las fracciones de filtración altas (por flujo sanguíneo bajo o ultrafiltración alto), el hematocrito alto, las transfusiones de productos sanguíneos (paquetes globulares, plaquetas, plasma, etc.) y las infusiones lipídicas intradialíticas^{1,7-9,20}.

En conclusión, como todos estos factores suelen encontrarse comúnmente en los pacientes críticos, es necesario tener una estrategia de anticoagulación durante la TRRC para mejorar sus beneficios. El tener una anticoagulación eficaz nos permite proveer una prescripción y dosis adecuada de TRRC. Por último, debemos recordar que esta se ha utilizado recientemente como uno de los estándares de calidad de la prescripción de TRRC, por lo que debe ser un punto de suma atención en el momento de iniciar una terapia continua.

Terapia de reemplazo renal continua sin anticoagulación

La mayoría de los centros prescriben TRRC sin anticoagulación, particularmente en pacientes con

alto riesgo de sangrado, o en pacientes con coagulopatías como trombocitopenia o insuficiencia hepática. A pesar de las muchas afirmaciones de su eficacia, hay poca evidencia objetiva de que esta estrategia sea equivalente a los métodos que usan anticoagulación. Si se decide prescribir sin anticoagulación, hay varias pautas que debemos seguir. En primer lugar, se debe asegurar que el cebado inicial del circuito es efectivo y elimina todas las microgotas de aire del circuito y filtro. El cebado puede realizarse con solución salina al 0.9%, sin embargo, es de mayor popularidad usar solución salina heparinizada (1,000-40,000 UI por volumen de cebado; 1-2 litros) para favorecer un acoplamiento de heparina al filtro^{22,23}. A pesar del optimismo sobre este método, los datos que demuestran su eficacia son escasos y existen algunos estudios que no encuentran beneficio alguno de esta estrategia en la ausencia de otra forma de anticoagulación. Otra solución de cebado que se ha probado es la albúmina humana²⁴. Pero no hay evidencia de eficacia y su costo lo hace prohibitivo para la mayoría de los centros médicos. Estrategias adicionales que pueden mejorar la supervivencia del circuito de TRRC incluyen usar catéteres más anchos, filtros de superficie grandes (aunque esta es muy discutida) y reponer el líquido de reemplazo en forma pre filtro^{7,20,25-32}. Este último en particular ha sido reportado con buenos resultados, tanto en su habilidad para aumentar la supervivencia de los circuitos como en disminuir los requerimientos de anticoagulación. Comúnmente se acompaña los métodos mencionados con la administración intermitente de bolos de solución salina al 0.9%, 50-200 ml cada 30-60 minutos, a pesar de que los resultados obtenidos con esta técnica no han demostrado un beneficio en forma definitiva³³⁻³⁵. Finalmente, la composición del filtro quizás influye en la predisposición a la coagulación. Algunos materiales tienen la capacidad de activar a la sangre en forma distinta, disminuyendo esta complicación. No obstante, la significancia clínica de estas diferencias aún no se conoce³⁶. Avances en el desarrollo de catéteres, filtros y circuitos que tienen superficies recubiertas por sustancias anticoagulantes, en particular heparina, están siendo examinados en distintas tecnologías extracorpóreas. Actualmente se han probado filtros con membranas recubiertas con heparina o vitamina E que prometen resultados mejores que aquellas terapias prescrita sin anticoagulación^{20,24}. Lamentablemente, aún no se tiene la certeza de si estos serán comparables a otras estrategias para prevenir la coagulación.

A pesar de los avances tecnológicos en los biomateriales de las membranas, filtros, líneas y catéteres utilizados para las terapias dialíticas, aún necesitamos del apoyo de los anticoagulantes para minimizar esta reacción con el objetivo de obtener una terapia adecuada, especialmente en los pacientes críticos en los que se encuentra activada la vía de coagulación y existen bajos niveles de anticoagulantes naturales.

Estrategias de anticoagulación para terapia de reemplazo renal continua

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada es un glucosaminoglucano con un peso molecular que varía entre 5 y 100 kDa, la mayoría siendo de peso molecular de aproximadamente 30 kDa. Tiene una vida media de 30 a 90 minutos, la cual puede aumentar hasta 3 horas en los casos de insuficiencia renal (a pesar de ser preferencialmente metabolizada en forma extrarrenal). La prolongación de su efecto anticoagulante en la insuficiencia renal depende de la retención de los fragmentos más pequeños (~3 kDa), que inhiben la actividad del factor Xa sin afectar al tiempo de tromboplastina parcial (TTP); esta es la razón por la que el aumento de riesgo de sangrado en la insuficiencia renal no se puede predecir siguiendo el TTP. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de unión al ATIII y la inactivación de proteasas séricas (IIa, IXa, y Xa) que resultan en la inhibición de la formación de trombina potenciando la antitrombina y el factor inhibidor XIIa.

Por otro lado, el uso de heparina en los pacientes críticos puede tener algunas complicaciones. Obviamente la anticoagulación del circuito, también ocasiona anticoagulación sistémica, la cual puede aumentar el riesgo de sangrado, no sin olvidar que las enfermedades críticas pueden predisponer a resistencia a la heparina por bajos niveles de antitrombina, y por otro lado agregamos que la heparina se adhiere a las proteínas de fase aguda, a las células necróticas y apoptóticas, propiciando efectos proinflamatorios que puede disparar la liberación granular por leucocitos polimorfonucleares y plaquetas¹⁶. Curiosamente, a pesar de su efectividad inconsistente y los riesgos mencionados, sigue siendo el anticoagulante más usado en TRRC^{21,24,37}.

Se han desarrollado numerosos protocolos de heparina para la TRRC. La mayoría empiezan con bolos iniciales (p. ej., 10-30 UI/kg), seguido por infusiones

continuas (p. ej., 3-20 U/kg/h). La dosis se puede monitorizar y ajustar según el TTP (apuntando a valores entre 1.5-2.5 veces de los normales) o el tiempo de coagulación activada (140-180 segundos)²⁴. Algunos han propuesto ajustar para niveles más bajos de TTP; entre 35-45 segundos (1.5 a 2 veces de lo normal), con lo que la vida del filtro podría mantenerse entre 20-40 horas y con menor riesgo de sangrado³⁸. El bolo inicial de heparina es frecuentemente reducido a la mitad u omitido completamente en pacientes con alto riesgo de sangrado, aunque la eficacia de este régimen en prevenir sangrados no se ha podido demostrar²⁶.

Idealmente, la infusión de heparina se debe administrar lo más cerca posible del acceso vascular y en forma diluida para disminuir su adsorción a las superficies plásticas y maximizar su mezcla con la sangre. A día de hoy, las máquinas de TRRC más frecuentemente utilizadas cuentan con una jeringa que infunde heparina en forma relativamente concentrada a un sitio entre la bomba de sangre y el filtro, dejando todo el circuito extracorpóreo proximal a la bomba de sangre sin anticoagulación.

Una modificación a los protocolos comunes de heparina es aprovechar su reversibilidad con protamina (cada 100 mg de heparina se revierten con 1 mg de protamina). En este caso se infunde la protamina en el circuito TRRC en un sitio post filtro. El complejo de heparina-protamina circula en forma sistémica, donde el sistema reticuloendotelial lo junta, desacopla y devuelve a la circulación en forma libre. Por lo tanto, es importante monitorear en sitios pre y post infusión de heparina, y post protamina para ajustar el régimen en forma apropiada. Las complicaciones del uso de protamina son la hipotensión, la anafilaxis, la trombocitopenia y, en algunas ocasiones, el sangrado.

Heparina de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) están compuestas por los fragmentos más pequeños de la heparina, con pesos moleculares de entre 4.5 y 6 kDa. No tienen actividad sobre la antitrombina (por lo que no prolongan el TTP), pero retienen su actividad sobre el factor Xa; por lo que habrá que monitorizar los niveles de Xa y mantenerlos entre 0.25 y 0.35 U/ml. Cada LMWH tiene características distintas, incluyendo vidas medias que varían comúnmente entre 2 a 4 horas, pero que se pueden prolongar en forma significativa durante la insuficiencia renal, ya que la mayoría son depuradas en forma importante por el

riñón. Por lo tanto, requieren ajustes de dosis al caer la función renal^{20,39,40}. La más comúnmente utilizada es la enoxaparina, con una dosis de carga de 0.15 mg/kg y una dosis de mantenimiento 0.05 mg/kg/h, que puede tener hasta una vida media de 31 h en el filtro^{41,42}. Protocolos usando infusiones o dosis intermitentes de LMWH también se han descrito con tinzaparina, nadroparina y dalteparina^{40,43-45}. Dentro de las ventajas que presenta es una anticoagulación efectiva, una farmacocinética predecible, una baja incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y un menor efecto sobre los lípidos. Las desventajas son el riesgo de sangrado sistémico (el efecto es solo parcialmente reversible con protamina), que muchos centros no tienen el método para medir el factor anti-Xa disponible y, por último, que los costos son mayores que los de la heparina no fraccionada^{41,44}. En caso de sangrado severo por acumulación o sobredosis, se debe administrar plasma y quizás hasta factor VII activado⁴¹.

Citrato

El citrato es una pequeña molécula de carga negativa con un peso molecular de 191 Da. Su efecto sobre la coagulación se debe a su capacidad de quelar el calcio originando una caída aguda del calcio ionizado (Ca^{2+}), un cofactor esencial en las tres vías de coagulación, resultando en la inhibición de la formación de trombina. La anticoagulación comienza cuando el Ca^{2+} cae por debajo de 0.5 mmol/l y alcanza su eficacia máxima por debajo de 0.25 mmol/l^{21,46}. Además de ser muy efectivo para el almacenamiento de productos sanguíneos, tiene varias características que indican que sería particularmente beneficioso como anticoagulante en sistemas extracorpóreos como plasmáferesis, hemodiálisis y TRRC^{21,47,48}. En primer lugar, es esencialmente un anticoagulante regional extracorpóreo, por lo cual provee una anticoagulación segura al no aumentar el riesgo de sangrado^{4,6}. Esto se debe a que su efecto anticoagulante se revierte inmediatamente al entrar en la circulación sistémica (por la abundancia de Ca^{2+}) y a que se metaboliza rápidamente por el hígado, el músculo esquelético y la corteza renal, resultando en una vida media sistémica extremadamente corta (~5 minutos). De la misma manera, la deficiencia de Ca^{2+} en el circuito inhibe la activación de los granulocitos y plaquetas al contacto con la membrana (aumentando su biocompatibilidad) y disminuye la reacción inflamatoria de los leucocitos y monocitos durante su paso a través del

Tabla 3. Soluciones comunes de citrato disponibles en forma comercial

Componentes	Solución			
	4% Trisodio citrato	ACD-A 2.2% Citrato de Na	Prismocitrato 10/2 (Europa)	Prismocitrato 18/0 (Europa)
Na (mEq/l)	408	224	136	140
Citrato-Na (mmol/l)	136	113	10	18
Ácido cítrico (g/l)		7.3	4.2	
Dextrosa (g/l)		24.5		
Tamaño de bolsa (ml)	250 y 500	500 y 1000	5,000	5,000

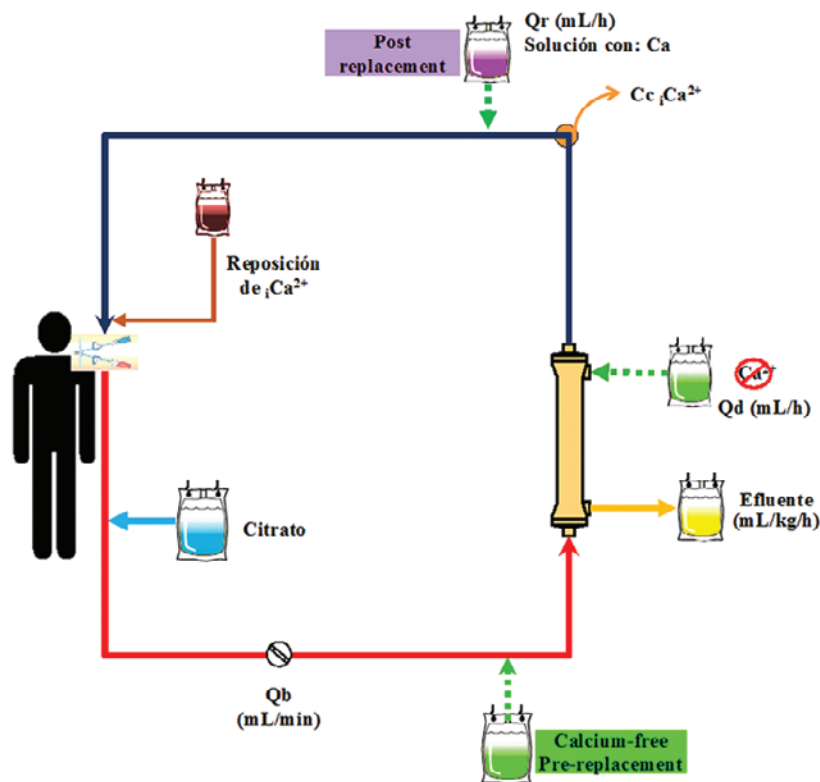


Figura 2. En este diagrama se puede observar como: 1) la aplicación de citrato regional se administra inmediatamente al inicio del circuito previo a la bomba de sangre, durante este trayecto la solución dializante que circulará en el circuito y a través del filtro estará libre de Ca (Pre-filtro); 2) los niveles de Ca_{i} deben medirse en el post filtro en algunos casos, principalmente para realizar una adecuada reposición en los pacientes pediátricos, esto debe hacerse de manera cercana a la reinfusión del paciente; 3) la solución de reemplazo post filtro debe utilizar calcio; y 4) por último, no debemos olvidar la pérdida importante de Ca en el efuente que también requiere reposición.
Qb: flujo de bomba de sangre; *Qd:* flujo de bomba de diálisis; *Qr:* flujo de bomba de reemplazo; *Cc iCa₂₊*: Calcio ionizado en el circuito (post filtro); CVVHDF: hemodiafiltración venovenosa continua.

circuito extracorpóreo^{21,49-51}. O sea, la anticoagulación regional con citrato (RCA) sería potencialmente de mayor beneficio en estos pacientes críticos tratados con TRRC. Lamentablemente, el uso de citrato en la TRRC ha crecido muy lentamente a pesar de los adelantos en los protocolos.

Hay varias fórmulas de soluciones de citrato que se pueden usar⁵². En los Estados Unidos, las fórmulas utilizadas son la solución de 4% citrato trisódico o

ACDA (solución anticoagulante de dextrosa-citrato), mientras en Europa disponen de soluciones de citrato más fisiológicas (Prismocitrato®) (Tabla 3). El citrato se infunde en la parte inicial del circuito extracorpóreo (Fig. 2) en proporción al flujo sanguíneo para que los niveles de citrato alcancen entre 4 a 6 mmol/l, que es suficiente para reducir el nivel de Ca_{i} en el circuito por debajo de 0.35 mmol^{21,22}. Además, algunos aconsejan medir el Ca_{i} post filtro y ajustar la velocidad de

flujo de citrato hasta alcanzar los niveles deseados. Una vez que estos niveles son alcanzados, los flujos sanguíneos y de citrato deben cambiarse en conjunto en forma proporcional para mantener los niveles óptimos de citrato/ Ca^{2+} .

El complejo formado por el citrato-calcio transitará hacia uno de dos destinos, se puede filtrar y perder por el efluente (es muy pequeño, por lo cual se filtra libremente) o entrar en la circulación sistémica, donde es metabolizado por los tejidos. La fracción metabolizada liberará Ca^{2+} (ayudando a reponer los niveles de Ca^{2+} sérico) y se formarán tres moléculas de bicarbonato por cada molécula de citrato, siendo esta entonces una fuente importante de bicarbonato. En cambio, la fracción de calcio perdido en el efluente debe reponerse para evitar que el paciente desarrolle hipocalcemia. La reposición puede realizarse con cloruro de calcio o gluconato de calcio. El segundo tiene la ventaja de que puede infundirse a través de una vía periférica, aunque hay que recordar que esta será una infusión continua y puede ser altamente tóxico si la vía se infiltra^{53,54}. En nuestra experiencia, la reposición de calcio se realiza por la vía del retorno venoso del circuito para evitar someter al paciente a otra vía central (u ocupar en forma innecesario una vía). A pesar de la posibilidad de que se restituya la coagulación mientras la sangre sigue en el circuito extracorpóreo, no hemos detectado ningún aumento en la trombosis del acceso ni cambios en nuestra supervivencia de circuitos.

Los protocolos de RCA en que ajustan las infusiones en base a los niveles de Ca^{2+} pos-filtro suelen resultar en ajustes frecuentes de las infusiones de citrato y el calcio. Esto tiene varias consecuencias importantes, además de someter al paciente a flebotomías frecuentes, aumenta el trabajo/frustración de las enfermeras y médicos, los costos, y el potencial de cometer errores. Muchos médicos han concluido que no es necesario porque al estandarizar los protocolos, uno encuentra que los valores de Ca^{2+} pos-filtro varían muy poco. Además, el resultado que más relevancia tiene es si el filtro se coagula, no el nivel de Ca^{2+} pos-filtro. Por lo tanto, muchos usamos protocolos simplificados de RCA en los que la dosis de citrato es relativamente fija y no medimos el Ca^{2+} en el circuito en forma sistemática^{37,55}; solo lo hacemos si tenemos coagulación del circuito prematura. Hasta ahora hemos detectado niveles de Ca^{2+} alto en menos del 3% de los casos.

Hay dos formas en las que un centro puede implementar protocolos de RCA. En el primero, la RCA se

reserva solo para aquellos pacientes con riesgo elevado de sangrado como cirugía o trauma reciente, diátesis hemorrágica, lesiones intracraneales, pericarditis o retinopatía urémica, hipertensión maligna, etc. La segunda forma es la de estandarizar el programa para que se use en todos aquellos que lo toleran. Se prefiere esta última por las siguientes razones: primero, hay por lo menos siete estudios aleatorizados y controlados que compararon RCA con heparina o heparina de bajo peso molecular y la mayoría demostraron superioridad en eficacia o seguridad con RCA⁵⁶⁻⁶¹; segundo, al usar el mismo protocolo para casi todos los pacientes se minimizan las posibilidades de errores importantes y aumenta la eficiencia; tercero, el uso de RCA ha sido recomendado por el grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012), la *Canadian Society of Nephrology* y la *Italian Society of Nephrology*. En particular, hay que notar que el grupo KDIGO sugiere que se use RCA en vez de heparina en pacientes sin riesgo de sangrado (el nivel de evidencia fue de 2B) y RCA en vez de TRRC sin anticoagulación en pacientes con riesgo de sangrado (2C)⁶².

Una razón por la cual el uso de RCA no se ha extendido más es el temor a las complicaciones metabólicas, siendo las más frecuentes hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia, acidosis y alcalosis metabólica. Si bien hay que mantenerse a la expectativa de estos, la implementación de protocolos validados y de sistemas de monitoreo ha minimizado la incidencia de estas complicaciones. La hipocalcemia es generalmente causada por un reemplazo deficiente o la suspensión inapropiada de la infusión de calcio. La hipernatremia y la alcalosis metabólica usualmente se deben a infusiones excesivas de la solución de citrato o de dosis insuficiente de TRRC, otra opción es la deficiente infusión de soluciones hipotónicas (si la solución de citrato es al 4% de trisodio citrato). El citrato también quela magnesio ocasionalmente, causando hipomagnesemia⁶³. El citrato puede causar acidosis mediante su contribución a los iones fuertes (similar a salina), pero también puede acumularse en condiciones en que su metabolismo está comprometido, particularmente la insuficiencia hepática fulminante. Esto causa acumulación de citrato que se caracteriza por el llamado *citrato lock*. Las características bioquímicas que nos pueden ayudar a identificar esta condición incluyen la disminución del Ca^{2+} sérico sistémico, la disminución del pH arterial con brecha aniónica elevada, el calcio sérico total elevado y una brecha de calcio alta (Ca^{2+} sérico

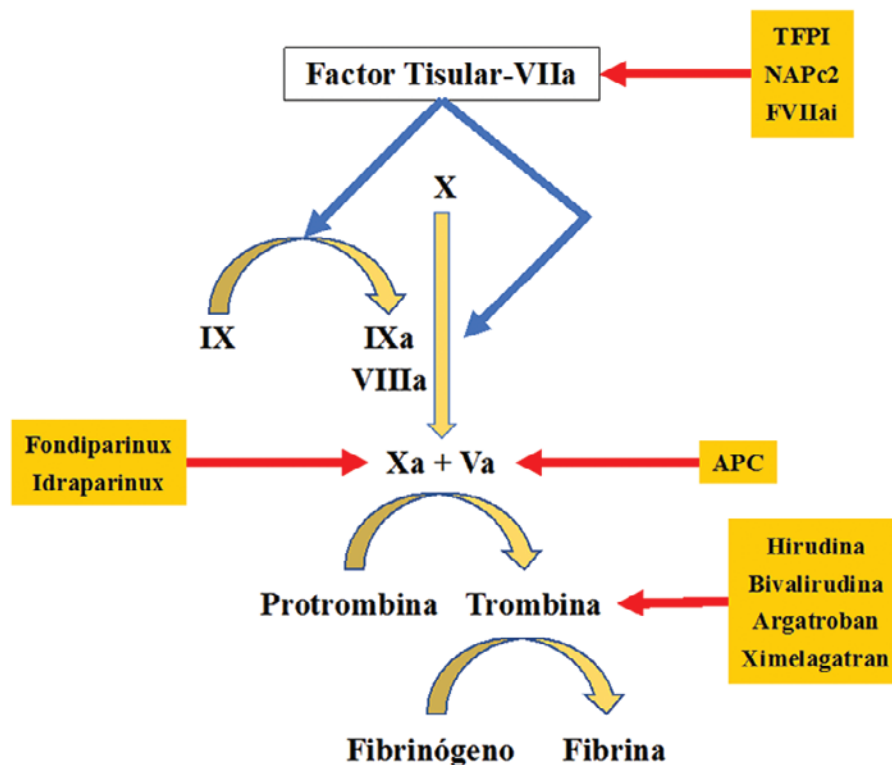


Figura 3. En algunos casos, el uso de heparina no fraccionada o citrato no es posible. En estos casos se puede hacer uso de otras alternativas de anticoagulación, algunas de las cuales se muestran en la figura 2 actuando a distintos niveles de la cascada de coagulación: 1) el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la proteína C2 del nematodo anticoagulante (NAPc2) y el inhibidor del factor 7 activado actúan sobre el factor tisular VIIa; 2) los heparinoides como el fondaparinux y el idraparinux principalmente inhiben al factor Xa no permitiendo el paso de protrombina a trombina; 3) los inhibidores de la trombina como la hirudina, la bivalirudina, el argatroban y el ximelgatran no permiten el paso del fibrinógeno a fibrina, evitando así la formación del coágulo.

total menos Ca^{2+}) o un índice calcio total (mg/dl) entre un Ca^{2+} (mmol/l) mayor de $10^{21,37,52}$. El tratamiento principal se basa en evitar o corregir la hipocalcemia (ionizada), ya que esta anomalía produce los trastornos más significativos. La presencia de una brecha de calcio en ausencia de niveles bajos de Ca^{2+} es de significancia desconocida. No obstante, si la brecha de calcio es severa, puede ser beneficioso disminuir la infusión de citrato o aumentar la dosis de TRRC para acelerar la depuración de citrato (después de reponer el Ca^{2+}).

Las condiciones clínicas que pueden predisponer a la toxicidad por citrato son: insuficiencia hepática fulminante o, más infrecuentemente, cirrosis crónica avanzada, choque cardiogénico (por hipoperfusión hepática y del músculo estriado), uso de anfetaminas, pancreatitis grave, síndrome de lisis tumoral, el envenenamiento por etilenglicol e inhibidores de la cadena respiratoria (cianuro), citopatías mitocondriales y el uso de antiretrovirales²¹. En estas condiciones se debe usar citrato con más cuidado, quizás

aumentando la dosis de TRRC (para aumentar su depuración por esta vía), y monitoreando los análisis de laboratorio más frecuentemente. Una última característica que tener en cuenta en relación con el citrato, aunque no es una complicación, es su capacidad de conferir energía, 3 kcal/g (0.59 kcal/mmol). Un día de uso de citrato en TRRC puede aportar entre 350-500 Kcal dependiendo de la modalidad.

El uso de citrato como anticoagulante tiene beneficios potenciales significativos para pacientes críticos en TRRC. Su eficacia y seguridad están comprobados; prolonga la vida media de los circuitos de TRRC y resulta en menos episodios de sangrados importante y en el número de unidades de sangre transfundidas. La introducción de protocolos simples ha minimizado el riesgo de complicaciones, lo cual permite su uso en forma más generalizada. Por estas razones está ganando popularidad y estableciéndose como el método preferido de anticoagulación para TRRC (la tabla 4 muestra la comparación entre ventajas y desventajas del RCA y la heparina no fraccionada).

Tabla 4. Las ventajas y desventajas del uso de heparina y el citrato como anticoagulante

Heparina no fraccionada	
Ventajas	Desventajas
Fácil acceso	Sangrado sistémico
Económica	Cinética impredecible
Efectiva	Resistencia a la heparina por bajos niveles de antitrombina
Monitorización sencilla con TTP	Trombocitopenia inducida por la heparina
Vida media corta	Niveles de aPTT no predicen sangrados
Fácil reversibilidad con protamina	
Citrato	
Ventajas	Desventajas
Menos riesgo de sangrado	Riesgo de hipocalcemia sistémica
Mejor tolerancia	Riesgo de hipernatremia
Prolonga la vida media del circuito	Riesgo de alcalosis metabólica
Mejora la dosis de TRRC	Protocolos suelen ser mas complejo
Mejora la biocompatibilidad	Monitoreo puede ser mas cara en algunos protocolos

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; TRRC: terapia de reemplazo renal continuo.

Otras opciones de anticoagulación

Existen circunstancias particulares en las cuales el uso de heparina o citrato no es deseable o está francamente contraindicado y sin embargo la necesidad de la anticoagulación para mantener la supervivencia del filtro es indispensable. Existen una variedad de opciones de anticoagulantes que se pueden utilizar en estas condiciones (Tabla 2 y Fig. 3). Algunas de estas opciones son remotamente utilizadas, como las prostaglandinas PGI_2 y PGE_1 , que aprovechan de la función de inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, tienen una vida media de dos minutos y su efecto antiplaquetario es de alrededor de dos horas⁶⁴. Su protocolo de uso es una infusión pre filtro de 2-8 ng/kg/min. Los prostanoides no afectan la cascada de coagulación (por lo tanto, no se puede monitorear su eficacia con las pruebas comunes de laboratorio) y sus efectos antitrombóticos son mayormente limitados al circuito. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se combinaron con dosis bajas de heparina. Entre sus desventajas está el riesgo de hipotensión (por su efecto vasodilatador) y el alto costo⁶⁴⁻⁶⁷.

Otras opciones incluyen los heparinoides como el dermatán⁶⁸, el danaparoid^{69,70}, el fondaparinux y el idraparinix, que actúan principalmente sobre el factor anti-Xa pero ejerciendo un efecto menor sobre el IIa, y los inhibidores directos de trombina como la

hirudina, bivalirudina, argatrobán⁷¹ y ximelgatrán, que no permiten la conversión del fibrinógeno a fibrina, evitando así la formación del coágulo. Se han descrito diversos protocolos que se pueden utilizar con estas sustancias y estudios pequeños han demostrado buena eficacia, generalmente sin un aumento mayor en el riesgo de sangrado. A pesar de esto, tienen un rol incierto en la TRRC, ya que su costo es prohibitivo y no presentan grandes ventajas sobre los anticoagulantes más tradicionales excepto en contados pacientes. Además, algunos tienen características problemáticas que dificulta su uso en TRRC. Por ejemplo, los heparinoides sintéticos (fondaparinux e idraparinix) tienen vidas medias muy prolongadas, lo que impide que se usen en forma de infusión continua por el riesgo de acumulación de fármaco que aumentaría el riesgo de sangrado. En forma similar, la vida media de la hirudina aumenta desde 1-2 horas hasta 50 horas en pacientes anéfricos. Además, el uso prolongado de este fármaco puede estimular la creación de anticuerpos antihirudina que no solo prolongan aún más su vida media, sino también a su actividad. Finalmente, hay que tener en cuenta que no existe antídoto para revertir los efectos en la mayoría de estos factores, aunque se han reportado algunos éxitos con factor VII activado⁷²⁻⁷⁴.

Conclusión

La coagulación prematura del circuito extracorpóreo de la TRRC sigue siendo una barrera al uso óptimo de esta modalidad de reemplazo renal. Este fallo en la provisión de TRRC no solo causa pérdidas evitables de sangre, sino también un suministro inadecuado del tratamiento y aumento de los costos, consumo de recursos, incremento en el trabajo y frustraciones del personal de salud que cuida del paciente. Por lo que es necesario mejorar la supervivencia de los circuitos e implementar un plan integral que incorpore medidas que optimicen los factores del circuito (acceso vascular), la prescripción y la anticoagulación. Actualmente el anticoagulante más utilizado en la TRRC es la heparina, sin embargo, se ha visto una superioridad en la vida media del filtro y disminución de riesgo de sangrado con la anticoagulación regional con citrato. Los protocolos modernos son muy simples, efectivos y de bajos costos. Además, son tolerados por casi todos los pacientes, incluyendo a la mayoría de aquellos con insuficiencia hepática. Sin embargo, existen situaciones en que el médico necesita recurrir a otra estrategia que dependerá de las características individuales del paciente y los recursos disponibles, por lo que los tratamientos son individuales y dinámicos.

Bibliografía

- Connor MJ Jr, Karakala N. Continuous renal replacement therapy: reviewing current best practice to provide high-quality extracorporeal therapy to critically ill patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:213-8.
- Golper TA. Hybrid renal replacement therapies for critically ill patients. *Contrib Nephrol*. 2004;144:278-83.
- Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med*. 2003; 31:449-55.
- Pannu N, Gibney RN. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1:141-50.
- Rewa OG, Villeneuve PM, Lachance P, Eurich DT, Stelfox HT, Gibney RTN, et al. Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:750-63.
- Rewa O, Villeneuve PM, Eurich DT, Stelfox HT, Gibney RT, Hartling L, et al. Quality indicators in continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2015;4:102.
- Baldwin I. Factors affecting circuit patency and filter 'life'. *Contrib Nephrol*. 2007;156:178-84.
- Zhang L, Tanaka A, Zhu G, Baldwin I, Eastwood GM, Bellomo R. Patterns and mechanisms of artificial kidney failure during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2016;41:254-63.
- Baldwin I, Bellomo R. Relationship between blood flow, access catheter and circuit failure during CRRT: a practical review. *Contrib Nephrol*. 2004;144:203-13.
- Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care*. 2002;17:246-50.
- Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:S20-7.
- Shulman RI, Singer M, Rock J. Continuous renal replacement therapy. Keeping the circuit open: lessons from the lab. *Blood Purif*. 2002;20:275-81.
- Al-Dorzi HM, Al-Hejjan A, Tamim HM, Al-Ghamdi G, Arabi YM. Renal failure as a risk factor for venous thromboembolism in critically ill patients: a cohort study. *Thromb Res*. 2013;132:671-5.
- Davenport A. Anticoagulation for acute dialysis. En: Jörres A, Ronco C, Kellum JA, editores. *Management of acute kidney problems*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. pp. 559-75.
- Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:499.
- Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisrame-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care*. 2017;7:49.
- Annich GM. Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S336-42.
- Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20:387.
- Davenport A. Central venous catheters for hemodialysis: How to overcome the problems. *Hemodial Int*. 2000;4:78-82.
- Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2007;11:218.
- Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009;2:439-47.
- Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:79-87.
- Sahota S, Rodby R. Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults. *Clin Kidney J*. 2014;7:552-6.
- Nongnuch A, Tangsujaritvijit V, Davenport A. Anticoagulation for renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. *Minerva Urol Nefrol*. 2016;68:87-104.
- González de Molina FJ, Galindo M, González C, Broch MJ, Del Bano L, Roglan A. Vascular access and extracorporeal circuit patency in continuous renal replacement therapy. *Med Intensiva*. 2016;40:572-85.
- Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med*. 1993; 19:329-32.
- Dungen HD, von Heymann C, Ronco C, Kox WJ, Spies CD. Renal replacement therapy: physical properties of hollow fibers influence efficiency. *Int J Artif Organs*. 2001;24:357-66.
- Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs*. 2004;27:371-9.
- Honore P, Wittebole X, Lozano A. Evaluation of the predilution technique in reducing the occurrence of bleeding during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. Efficacy of predilution in reducing the amount of anticoagulation during CVVH. *Critical Care* 1997;1:P071.
- Kaplan AA. Predilution versus postdilution for continuous arteriovenous hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985;31:28-32.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract*. 2003;94:c94-8.
- van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif*. 2005;23:175-80.
- Nagarik AP, Soni SS, Adikey GK, Raman A. Comparative study of anticoagulation versus saline flushes in continuous renal replacement therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:478-83.
- Panphanpho S, Naowapanich S, Ratanarat R. Use of saline flush to prevent filter clotting in continuous renal replacement therapy without anticoagulant. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 1:S105-10.
- Ramesh Prasad GV, Palevsky PM, Burr R, Lesko JM, Gupta B, Greenberg A. Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: results of a randomized, controlled trial. *Clin Nephrol*. 2000;53: 55-60.
- Chanard J, Lavaud S, Randoux C, Rieu P. New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;18:252-7.
- Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Crit Care*. 2011;15:202.
- van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:145-50.
- Bhattarai M, Rajapakase R, Palevsky PM. Continuous renal replacement therapies (CRRT) Overview. En: Magee CC, Tucker JK, Singh AK, editores. *Core concepts in dialysis and continuous therapies*. Springer US; 2016. pp. 191-203.
- de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous

- venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med.* 2000;28:421-5.
41. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1571-9.
 42. Wyncel A, Bernick B, Toupance O, N'Guyen PH, Wong T, Lavaud S, et al. Guidelines to the use of enoxaparin in slow continuous hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 1991;93:221-4.
 43. Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT, Will EJ, Davison AM. Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs.* 1993;17:717-20.
 44. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med.* 1999;27:2224-8.
 45. Voiculescu M IG, Ionescu C. Anticoagulation efficacy and safety with a low molecular weight heparin-tinzaparin in continuous renal replacement therapies. *Blood Purif.* 2002;20.
 46. Sakariassen KS, Ottenhof-Rovers M, Sixma JJ. Factor VIII-von Willebrand factor requires calcium for facilitation of platelet adherence. *Blood.* 1984;63:996-103.
 47. Flanigan MJ, Pillsbury L, Sadewasser G, Lim VS. Regional hemodialysis anticoagulation: hypertonic tri-sodium citrate or anticoagulant citrate dextrose-A. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:519-24.
 48. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med.* 1983;308:258-61.
 49. Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nubé MJ. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1387-93.
 50. Dhondt A, Vanholder R, Tielemans C, Glorieux G, Waterloos MA, De Smet R, et al. Effect of regional citrate anticoagulation on leukopenia, complement activation, and expression of leukocyte surface molecules during hemodialysis with unmodified cellulose membranes. *Nephron.* 2000;85:334-42.
 51. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:517-29.
 52. Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Bench-to bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit Care.* 2012;16:249.
 53. Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, Virji MA, Marquez JM. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology.* 1990;73:62-5.
 54. Lake C, Beecroft CL. Extravasation injuries and accidental intra-arterial injection. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2010;10:109-13.
 55. Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif.* 2010;29:191-6.
 56. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs.* 2007;30:301-7.
 57. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol.* 2007;20:602-8.
 58. Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin P-Y, 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. *Critical Care.* 2015;19:91.
 59. 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.* 2011;26:232-9.
 60. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int.* 2005;67:2361-7.
 61. Monchi A, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* 2004;30:260-5.
 62. Group KDIGOKAKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Supp* 2012;2:124-138.
 63. Brain M, Anderson M, Parkes S, Fowler P. Magnesium flux during continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. *Crit Care Resusc.* 2012;14(4):274-82.
 64. Arcangeli A, Rocca B, Salvatori G, Ciancia M, De Cristofaro R, Antoneilli M. Heparin versus prostacyclin in continuous hemodiafiltration for acute renal failure: effects on platelet function in the systemic circulation and across the filter. *Thromb Res.* 2010;126:24-31.
 65. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1994;22:1774-81.
 66. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1998;26:1208-12.
 67. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjager T, Domenig C, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:96-101.
 68. Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Ireland H, Boisclair M, Shepperd J, et al. Antithrombotic properties of dermatan sulphate (MF 701) in haemodialysis for chronic renal failure. *Thromb Haemost.* 1992;68:563-9.
 69. Lindhoff-Last E, Betz C, Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001;7:300-4.
 70. de Pont AC, Hofstra JJ, Pik DR, Meijers JC, Schultz MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danaparoid during continuous venovenous hemofiltration: a pilot study. *Crit Care.* 2007;11:R102.
 71. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18:588.
 72. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation.* 2002;106:2550-4.
 73. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, Meijers JC, Levi M, Nieuwenhuis HK, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2368-73.
 74. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:547-53.