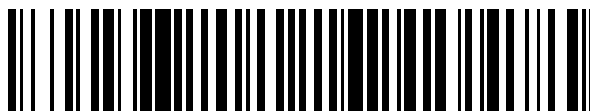


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 832 023**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006** E 15173139 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** EP 3061456

54 Título: **Procedimiento para el control metabólico y alto aclaramiento de solutos y soluciones para su uso en el mismo**

30 Prioridad:

14.11.2005 US 273290

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2021

73 Titular/es:

**THE UAB RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
1120-G Administration Building 701 South 20th
Street South
Birmingham, AL 35294-0110, US**

72 Inventor/es:

**TOLWANI, ASHITA;
SPEER, RAJESH y
STOFAN, BRENDA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 832 023 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el control metabólico y alto aclaramiento de solutos y soluciones para su uso en el mismo

5 La presente divulgación se refiere en general al campo de la función renal y la enfermedad renal. La presente divulgación se refiere específicamente al uso de una solución de citrato trisódico regional diluida que se define durante la terapia de reemplazo renal continua para el tratamiento de la enfermedad renal.

10 La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) está bien establecida como una modalidad para el manejo de la insuficiencia renal en el paciente crítico. Cuando se desarrolló por primera vez la TRRC, las principales indicaciones para su uso eran la eliminación de fluidos y solutos que se asocian con la insuficiencia renal, tal como los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA). La insuficiencia renal aguda (IRA) rara vez es un procedimiento aislado, pero a menudo es una complicación de afecciones subyacentes como sepsis, traumatismo e insuficiencia multiorgánica en pacientes en estado crítico. Como tal, las condiciones clínicas concomitantes afectan significativamente el resultado del paciente. Las aplicaciones de la TRRC se han desarrollado con el tiempo para incluir su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y para otras indicaciones. La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) ha surgido recientemente como la técnica de diálisis de elección para pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda (IRA). Existen varios tipos de terapia TRRC, que incluyen, pero no están limitados a, la hemofiltración venovenosa continua (HVVC). Generalmente se reconoce que la TRRC ofrece ventajas significativas a la diálisis intermitente para el control de líquidos y metabólico (1). Además, las altas velocidades de ultrafiltración (mayores o iguales a 35 ml/kg/h) cuando se usa la TRRC, como HVVC, se han asociado con una mejor supervivencia del paciente (2).

25 Durante los procedimientos de la TRRC, se deben agregar soluciones para evitar que la sangre que fluye a través del dispositivo TRRC se coagule. La heparina sódica es el anticoagulante más común que se utiliza para la TRRC. Los sistemas se lavan con frecuencia con heparina diluida a través del sistema durante el procedimiento de cebado (5.000-10.000 U/L de solución salina normal) seguido de una administración constante de heparina durante el tratamiento. Durante muchos años, fue el anticoagulante de elección para todas las formas de diálisis que utilizaban una vía sanguínea. Sin embargo, como la TRRC se aplicó a los pacientes más gravemente enfermos, se descubrió que la heparina estaba asociada con complicaciones provocadas por trastornos de la coagulación observados en los enfermos críticos. Los efectos secundarios que se pueden observar incluyen, pero no están limitados a, anticoagulación sistémica, trombocitopenia y secreción de aldosterona suprimida. Los efectos sobre la coagulación sistémica hacen que la administración de heparina sea muy problemática en pacientes con hemorragia gastrointestinal o lesión traumática en los que la hemostasia se altera debido al consumo del factor de coagulación o hemorragia oculta de heridas o puntos de punción vascular. La monitorización frecuente de los estudios de coagulación y el recuento de plaquetas, así como la monitorización continua de las complicaciones hemorrágicas, es esencial para cualquier paciente que se someta a anticoagulación con heparina del sistema de TRRC. Los pacientes no requieren bolos con heparina antes de iniciar la terapia, porque el objetivo no es anticoagular a los pacientes, sino más bien proporcionar anticoagulación regional para el sistema. Si la heparina que se utilizó para el cebado no se elimina completamente del sistema, los pacientes aún recibirán un pequeño bolo de heparina del volumen de cebado.

45 El citrato trisódico se ha utilizado durante muchos años como anticoagulante para productos sanguíneos. Se introdujo en la TRRC como anticoagulante regional a principios de la década de 1990. Se requiere una función hepática relativamente normal para metabolizar el citrato de sodio.

50 Por tanto, el citrato trisódico se ha utilizado para proporcionar anticoagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo durante la TRRC. El citrato afecta la anticoagulación al unirse con el calcio y hacer que el calcio no esté disponible para la cascada de coagulación. Dado que varios pasos de la cascada de la coagulación dependen del calcio, la ausencia de calcio evita la coagulación. Una vez que la sangre del circuito extracorpóreo se devuelve al paciente, se mezcla con la sangre venosa central que contiene calcio y se neutraliza el efecto anticoagulante. En otras palabras, el citrato cuando se le devuelve al paciente desde el circuito extracorpóreo ya no es un anticoagulante. Generalmente, el calcio se administra al paciente de forma continua para prevenir cualquier agotamiento de las reservas de calcio que pueda ocurrir como resultado de la unión del citrato con el calcio y la pérdida de calcio a través del circuito extracorpóreo.

55 La técnica anterior ha reconocido que pueden surgir complicaciones cuando se usa citrato trisódico como anticoagulante regional. Los efectos tóxicos de este enfoque incluyen alcalosis metabólica debida a la acumulación de citrato y su posterior metabolismo a bicarbonato, y los efectos de la reducción del calcio ionizado sistémico. Subjetivamente, el paciente puede experimentar palpitations, hormigueo perioral y calambres estomacales. Las características objetivas de la toxicidad por citrato incluyen depresión miocárdica, arritmias y alcalosis sistémica que pueden incluir o no una brecha aniónica. La vigilancia adecuada de la velocidad de administración de citrato y la vigilancia y corrección del calcio ionizado sistémico pueden evitar estos efectos. Dado que se requiere una función hepática normal para el metabolismo del citrato trisódico, los pacientes con enfermedad hepática pueden ser propensos a desarrollar toxicidad por citrato y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con citrato.

Aunque se ha demostrado que el uso de citrato para la anticoagulación regional es superior a la heparina (4), a menudo complica la TRRC. Un pequeño número de protocolos de anticoagulación regionales con citrato ofrecen un alto aclaramiento de solutos, pero también requieren varias soluciones personalizadas (5,6,7,8,9,10). La personalización de las soluciones, con ajustes posteriores en base a o que se determinan por el estado clínico del paciente, gasta recursos de la farmacia en la preparación de las soluciones y aumenta el riesgo de error en la preparación de las soluciones y su administración (II). Esta personalización de las soluciones puede variar no solo entre pacientes individuales, sino que puede variar en el mismo paciente en base al estado clínico cambiante de ese paciente. Además, si el estado clínico de un paciente cambia durante el curso del tratamiento, es posible que se deban descartar las soluciones previamente preparadas, lo que aumenta los costos del tratamiento. En 2004, dos pacientes que recibieron la TRRC murieron después de que se agregó por error cloruro de potasio, en lugar de cloruro de sodio, a un dializado hecho a medida (12,13). Como la FDA no requiere actualmente pruebas por lotes para el control de calidad, es posible que no se reconozcan los errores potencialmente peligrosos de la solución de la TRRC. En una encuesta internacional reciente sobre el manejo de pacientes con IRA en estado crítico, las mayores preocupaciones con la TRRC incluyeron la anticoagulación, la coagulación del dializador, la carga de trabajo de enfermería, la falta de estándares y el costo (3).

La patente DE 41 14 908 describe un dializado para el tratamiento de diálisis renal.

La patente US 6 566 402 describe soluciones de diálisis para el tratamiento de diálisis.

Bihorac y otros (American Journal of Kidney Diseases, Vol. 46, no. 5, 4 de octubre de 2005, páginas 908-918) describe los fluidos de reemplazo para su uso con la TRRC.

Tobe y otros (Journal of Critical Care, Grune y Stratton, Orlando, FL, EE. UU., Vol. 18, no. 2, 1 de junio de 2003, páginas 121-129) describe el uso de un fluido de reemplazo que contiene citrato trisódico que se usa en un protocolo de la TRRC.

El protocolo de la TRRC ideal debe proporcionar control de volumen, control metabólico (ácido-base y electrolitos) y una depuración adecuada de solutos, sin complicaciones significativas relacionadas con hemorragia o coagulación y debe ser versátil para permitir un ajuste independiente de los parámetros anteriores. Además, el protocolo de la TRRC debe utilizar soluciones estandarizadas y no debe requerir más de dos o tres tipos diferentes de soluciones para minimizar la tensión en los compuestos de farmacia y los proveedores de atención médica. Por último, lo ideal es que la TRRC funcione con poca o ninguna interrupción.

La presente invención proporciona una solución de citrato de acuerdo con la reivindicación 1, una solución de fluido de reemplazo de la TRRC que contiene citrato de acuerdo con la reivindicación 7, un kit de tratamiento de la TRRC de acuerdo con la reivindicación 8, una solución de citrato para su uso en la fabricación de un fluido de reemplazo de RT de acuerdo con la reivindicación 17 y un dializado a base de bicarbonato y una solución de citrato diluida que se usan tanto para anticoagulación como para fluido de reemplazo de acuerdo con la reivindicación 18.

La presente divulgación describe soluciones novedosas para su uso con la TRRC. En un ejemplo, el protocolo de la TRRC es un procedimiento de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). LA HDFVVC proporciona depuración de solutos tanto por difusión como por convección y mantiene fácilmente una fracción de filtración < 20 % a velocidades de flujo sanguíneo bajas y velocidades de efluentes altas, lo que reduce la probabilidad de coagulación del filtro (14). La presente divulgación también describe un conjunto simplificado de soluciones de la TRRC para su uso en la TRRC.

La modificación de la composición de las soluciones de la TRRC para cada paciente resultó ser costosa, laboriosa y propensa a errores. Como resultado, primero diseñamos un protocolo de citrato simplificado utilizando citrato trisódico al 2 % administrado como fluido de reemplazo a 250 ml/h (citrato 17,5 mmol/h), con un dializado salino normal estandarizado administrado a 1.000 ml/h (15). Sin embargo, este procedimiento no podría proporcionar velocidades de efluentes más altas sin causar también graves complicaciones metabólicas.

En una realización, se divulga un dializado a base de bicarbonato y una solución diluida de citrato que se usan tanto para la anticoagulación como para el fluido de reemplazo. La solución de citrato proporciona un control metabólico adecuado, una alta velocidad de ultrafiltración y una anticoagulación regional eficaz sin necesidad de personalización en base al estado clínico de un paciente individual.

La Figura 1A muestra una realización de un diagrama esquemático del procedimiento para la terapia HDFVVC de la TRRC que usa la solución de TSC al 0,67 % como solución de fluido de reemplazo y Bicarbonato-25 como solución de dializado.

La Figura 1B muestra una realización de un diagrama esquemático del procedimiento para la terapia de HDFVVC de la TRRC que usa la solución de TSC al 0,5 % como solución de fluido de reemplazo y Bicarbonato-25 como solución de dializado.

La Figura 2A muestra el control metabólico y electrolítico para pacientes tratados con terapia de HDFVVC de la TRRC como se describe en la presente memoria que usan la solución de TSC al 0,67 % como solución de fluido

de reemplazo y Bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan como medianas y en rangos intercuartílicos.

La Figura 2B muestra el control metabólico y electrolítico para pacientes tratados con terapia de HDFVVC de la TRRC como se describe en la presente memoria que usan la solución de TSC al 0,5 % como solución de fluido de reemplazo y Bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan como medianas y en rangos intercuartílicos.

La Figura 3 muestra el tiempo de supervivencia (permeabilidad) del filtro del dializador para pacientes tratados con terapia de HDFVVC de la TRRC como se describe en la presente memoria que usan la solución de TSC al 0,67 % (línea discontinua) o la solución de TSC al 0,5 % (línea continua) como solución de fluido de reemplazo y Bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan mediante el análisis de Kaplan-Meier.

La presente divulgación describe soluciones estandarizadas de citrato diluido como solución de fluido de reemplazo para su uso en protocolos de TRRC y proporciona además procedimientos para usar la solución de citrato en protocolos de TRRC. La presente divulgación describe una solución de citrato trisódico (TSC) al 0,67 % y una solución de TSC al 0,5 % como solución de fluido de reemplazo de citrato. La presente divulgación también proporciona soluciones estandarizadas de dializado y calcio para su uso en protocolos de TRRC y proporciona además procedimientos para usar las soluciones de dializado y calcio en combinación con las soluciones de fluidos de reemplazo de citrato. Las soluciones y procedimientos estandarizados de la presente divulgación son una mejora práctica y económica sobre los protocolos de TRRC publicados actualmente que incorporan soluciones de citrato.

La técnica anterior ha reconocido que las soluciones de citrato se podrían usar en procedimientos de TRRC. Los protocolos de la TRRC de la técnica anterior que utilizaban soluciones de citrato requerían soluciones personalizadas para satisfacer las necesidades individuales del paciente con el fin de abordar los requisitos metabólicos y electrolíticos y, a menudo, requerían alteraciones adicionales durante el uso como resultado del estado clínico cambiante del paciente. La Tabla 1 describe los protocolos más recientes de HDFVVC de la TRRC que utilizan citrato para la anticoagulación regional. Como se puede observar, los protocolos descritos por Mehta (10), Kutsogiannis (9), Tobe (8) y Cointault (5) requieren el uso de 4 o más soluciones durante la TRRC. Los protocolos descritos por Gabutti (6) y Dorval (7) describen el uso de 3 soluciones; sin embargo, se debe tener en cuenta que las soluciones de citrato requieren la personalización de los niveles de potasio (Gabutti) o potasio y fosfato (Dorval) en función del estado clínico individual de los pacientes.

La solución fluida de reemplazo de citrato, la solución de dializado y la solución de calcio descritas en la presente memoria son soluciones estandarizadas que no requieren modificación o personalización por paciente o durante el uso en base al estado clínico del paciente. Además, el fluido de reemplazo estandarizado, el dializado y las soluciones de calcio son las únicas tres soluciones necesarias para implementar los procedimientos de la TRRC. Esta es una clara ventaja sobre muchos procedimientos de la técnica anterior que requerían hasta 5 soluciones distintas (y que se personalizaban en base a las necesidades individuales del paciente). El uso de estas soluciones estandarizadas en la TRRC, tales como, pero no están limitadas a la HDFVVC, permite un alto aclaramiento de solutos y propiedades superiores de anticoagulación regional. Por lo tanto, las nuevas soluciones estandarizadas divulgadas en la presente memoria no requieren personalización en base a las necesidades individuales de un paciente. Además, las soluciones estandarizadas divulgadas en la presente memoria no requieren alteraciones durante su uso. Las soluciones estandarizadas logran un control metabólico y electrolítico, así como una velocidad constante de efluentes, al alterar las velocidades de flujo de la solución en lugar de cambiar la composición de las soluciones.

Preparación de soluciones estandarizadas

La presente divulgación describe una nueva solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada, una solución estandarizada de dializado y una solución estandarizada de calcio para su uso en una variedad de protocolos de la TRRC. Las soluciones se describen a continuación.

La presente divulgación describe una solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y el uso de la solución de fluido de reemplazo de citrato en los procedimientos de la TRRC. La solución de fluido de reemplazo de citrato comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mmol/L de citrato y de aproximadamente sodio a 130-150 mmol/L (Na⁺). En una realización, el sodio es isotónico (aproximadamente 140 mmol/L). Se describen dos realizaciones de la solución de fluido de reemplazo de citrato: (i) una solución de citrato trisódico (TSC) al 0,67 %; y (ii) una solución de TSC al 0,5 %. En la primera realización, la solución de fluido de reemplazo de TSC al 0,67 % comprende citrato a 23 mmol/L y sodio a 140 mmol/L. La solución de TSC al 0,67 % se preparó agrupando lo siguiente en una bolsa vacía de 3 L: 2.500 ml de NaCl al 0,45 %, 500 ml de citrato al 4 % (solución de TSC al 4 %; Baxter, McGraw Park, IL, EE. UU.) y 6 ml de NaCl concentrado (4 mmol/ml). Como resultará obvio para un experto en la técnica, se pueden usar procedimientos alternativos de formulación que proporcionen volúmenes alternativos. En la segunda realización, la solución de TSC al 0,5 % comprende citrato a 18 mmol/L y sodio a 140 mmol/L. La solución de citrato al 0,5 % se preparó agrupando lo siguiente en una bolsa vacía de 3 L: 2.250 ml de NaCl al 0,45 %, 325 ml de citrato al 4 % (solución de TSC al 4 %; Baxter, McGraw Park, IL, EE. UU.) y 15 ml de NaCl concentrado (4 mmol/ml). Como resultará obvio para un experto en la técnica, se pueden usar procedimientos alternativos de formulación que proporcionen volúmenes alternativos.

La solución de dializado comprende sodio a aproximadamente 120 a aproximadamente 145 mmol/L, cloruro (CL) a aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mmol/L, bicarbonato (HCO_3) a aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mmol/L, potasio (K^+) a aproximadamente 2 a aproximadamente a 4 mmol/L y magnesio a aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,7 mmol/L. En una realización, la solución de dializado comprende sodio a 140 mmol/L, cloruro a 118,5 mmol/L, bicarbonato a 25 mmol/L, potasio a 4,0 mmol/L y magnesio a 0,58 mmol/L (denominado Bicarbonato-25). La solución de dializado se preparó al agrupar lo siguiente en una bolsa vacía de 4 L: 4.000 ml de agua estéril para inyección, 240 ml de Normocarb® (Dialysis Solutions Inc, Toronto, Canadá), 36 ml de NaCl concentrado (4 mmol/ml) y 9 ml de KCl concentrado (2 mmol/ml). Normocarb® contiene 140 mmol/L, cloruro a 106,5 mmol/L, bicarbonato a 35 mmol/L y Magnesio a 0,75 mmol/L. La solución de calcio comprende calcio a aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mmol/L. En una realización, la solución de calcio es una solución de gluconato de calcio de 38,75 mmol/L preparada al añadir 200 ml de solución de gluconato de calcio al 10 % a 1.000 ml de NaCl al 0,9 %. Se usó un dializado a base de bicarbonato para compensar el citrato eliminado en el efluente [16,17].

Pueden usarse muchos procedimientos para formular las soluciones descritas en la presente memoria. Lo anterior se proporciona únicamente como ejemplo y no pretende excluir otros procedimientos de preparación de las soluciones.

Descripción de la técnica de la TRRC

En la realización descrita en la presente memoria, la técnica de la TRRC fue la HDFVVC. En una realización, se realizó la HDFVVC utilizando un equipo M100 de prebomba COBE Prisma con un dializador AN69 (área de superficie efectiva de $0,9 \text{ m}^2$) a través de un catéter 12 French de doble lumen insertado en la vena yugular interna, subclavia o femoral. Las Figuras 1A y 1B ilustran esquemáticamente el protocolo de TRRC que usan una solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,67 % (Figura 1A) y una solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,5 % (Figura 1B). El equipo de infusión de prebomba M100 está disponible comercialmente y consta de una simple llave de paso y una línea de extensión que permite diluir una mayor parte de la línea de acceso al redirigir la solución de fluido de reemplazo de citrato cerca del sitio de acceso a la sangre y antes de la bomba de sangre. Tal ubicación permite la anticoagulación de prácticamente todo el circuito extracorpóreo cuando la solución de reemplazo de citrato se suministra al prefiltro. Tal ubicación también mantiene la permeabilidad del filtro, lo que prolonga su vida útil. La solución de calcio se administró a través de una vía venosa central separada (o a través del puerto de infusión accesorio de un catéter venoso central de múltiples lúmenes de gran calibre) Los niveles de calcio ionizado posfiltrado se midieron desde el puerto de muestra de sangre posfiltrado (de color azul) ubicado en la línea de retorno del dispositivo Prisma para guiar la dosis regional de citrato.

Dado que el equipo de infusión se dirige a través del puerto del fluido de reemplazo del prefiltro del Prisma, el dispositivo Prisma tiene en cuenta la velocidad de infusión de la solución de fluido de reemplazo de citrato en los cálculos de eliminación neta del fluido. En la realización descrita, la hemodiafiltración se logró usando una velocidad de flujo sanguíneo de 90-180 ml/min. También se pueden usar otras velocidades de flujo sanguíneo como se conoce en la técnica. En una realización alternativa, se pueden usar velocidades de flujo sanguíneo de 50-250 ml/min. La dosis de diálisis que se obtiene al usar los procedimientos descritos en la presente memoria se puede calcular como lo conoce un experto en la técnica. En una realización, se usa un esquema basado en el peso para determinar la dosis de diálisis. Con el uso de la máquina Prisma, la velocidad de efluente total en ml/h es igual a la suma de la velocidad del fluido de reemplazo (ml/h), la velocidad del dializado (ml/h) y la velocidad de eliminación del fluido (ml/h). En la realización descrita en la presente memoria, se usaron velocidades de efluente de 35 ml/kg/h y se determinaron mediante el peso corporal del paciente en kilogramos al inicio de la HDFVVC. También se pueden usar otras velocidades de efluente, como resultará obvio para un experto en la técnica. En una realización alternativa, las velocidades de efluente pueden ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 ml/kg/h. La velocidad de suministro de la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se puede variar independientemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 3.500 ml/h. En una realización, la velocidad de suministro de la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado es de 1.000 ml/h. El proveedor de atención médica puede determinar la velocidad de suministro en base a los requisitos del paciente o los objetivos del tratamiento. La velocidad de suministro de la solución de calcio se puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ml/h. En una realización, la velocidad de suministro de la solución de calcio es de aproximadamente 60 ml/h. El proveedor de atención médica puede determinar la velocidad de suministro en base a los requisitos del paciente o los objetivos del tratamiento.

La velocidad de suministro de la solución de fluido de reemplazo de citrato, la solución de dializado y la solución de calcio puede titularse a partir de la velocidad de administración inicial determinada por el proveedor de atención médica en base a los requisitos del paciente o los objetivos del tratamiento. Por ejemplo, la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado pueden titularse a partir de la velocidad inicial en incrementos predeterminados para mantener los niveles de calcio ionizado posfiltrado entre 0,25-0,5 mmol/L. En una realización, los incrementos predeterminados son de aproximadamente 25 a 200 ml/h.

La solución de calcio puede titularse en incrementos predeterminados para mantener los niveles de calcio ionizado sistémico entre 0,9 y 1,3 mmol/L. En una realización, los incrementos predeterminados son de aproximadamente 10

a aproximadamente 30 ml/h. Por ejemplo, si los niveles de calcio ionizado sistémico están en el rango de aproximadamente 0,8 a 0,9 mmol/L, la velocidad de suministro de la solución de calcio puede aumentarse en 10 ml/h y si los niveles de calcio ionizado sistémico son inferiores a aproximadamente 0,8 mmol/L, la velocidad de suministro de la solución de calcio puede aumentarse en 20 ml/h. Si el calcio ionizado sistémico fuera superior a aproximadamente 1,3 mmol/L, la velocidad de suministro de la solución de calcio se puede reducir en incrementos de 10 ml/h hasta que se obtenga un nivel terapéutico.

En la realización descrita anteriormente, la velocidad de efluente (ml/kg/h) se usó como un sustituto de la dosis de diálisis y se calculó como sigue:

$$\text{Velocidad de Efluente} = (\text{Velocidad de flujo de dializado (ml/h)} + \text{Velocidad de flujo de fluido de reemplazo (ml/h)} + \text{Velocidad de eliminación de fluido (ml/h)}) / \text{Peso del paciente (kg)}$$

Por ejemplo, un paciente de 70 kg requeriría una velocidad de efluente total de 2.450 ml/h (70 kg x 35 ml/kg/h). Las velocidades para la solución de fluido de reemplazo, la solución de dializado y la eliminación de fluido se ajustarían luego para lograr una velocidad de efluente de 2.450 ml/h. En una realización, las velocidades de la solución de fluido de reemplazo y de la solución de dializado se establecieron igualmente al inicio de la TRRC (por ejemplo, a > 1.000 ml/h) y se valoraron de acuerdo con los requisitos metabólicos, de anticoagulación y de equilibrio de líquidos del paciente. Las velocidades de la solución de fluido de reemplazo y de la solución de dializado también se pueden establecer para que sean diferentes entre sí. Sin embargo, la velocidad total de efluentes se mantuvo constante.

En una realización alternativa, se puede utilizar un esquema no basado en el peso para determinar la dosis de diálisis. En un ejemplo de tal esquema, la velocidad de suministro de la solución de fluido de reemplazo y la solución de dializado se pueden establecer a una velocidad constante, con cambios realizados en la velocidad de eliminación de fluido. Por ejemplo, las velocidades de suministro de la solución de fluido de reemplazo y la solución de dializado se pueden establecer como se desee (como de 500 a 3.500 ml/h) y, en función del estado del volumen que se desea alcanzar, la velocidad de eliminación de líquido se puede ajustar.

Monitorización de la terapia TRRC

Los niveles de calcio ionizado en suero y posfiltrado se miden para asegurar que los niveles de calcio ionizado posfiltrado están en el rango de 0,25 a 0,5 mmol/L y los niveles de calcio ionizado en suero están en el rango de aproximadamente 0,9 a 1,3 mmol/L. Pueden tomarse medidas según lo determinen los proveedores de atención médica. En una realización, los niveles de calcio ionizado en suero y posfiltrado se midieron 1 hora después del inicio de la TRRC y luego cada seis horas a partir de entonces. La gasometría arterial (GA), los electrolitos séricos (incluidos, pero no están limitados a, magnesio, calcio y fósforo), los parámetros de coagulación y el recuento sanguíneo completo también se miden según lo determinen los proveedores de atención médica. En una realización, estos componentes se midieron al menos diariamente. Se indicó a los proveedores de atención médica que solicitaran pH sérico < 7,20 o > 7,45, bicarbonato < 15 o > 35 mmol/L, o calcio ionizado sistémico < 0,9 o > 1,3 mmol/L. Cualquier cambio en la velocidad de flujo de eliminación de fluido, la velocidad de flujo de la solución de fluido de reemplazo de citrato o la velocidad de flujo de la solución de dializado dio como resultado ajustes recíprocos para garantizar una velocidad de efluente constante de 35 ml/kg/h. Los filtros del dializador se cambiaron de forma rutinaria cada 72 horas según las recomendaciones del fabricante. El seguimiento de la toxicidad del citrato se realizó como se describió anteriormente (18).

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias, medianas y rangos intercuartílicos. Las características basales y las medidas de resultado se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las proporciones. La supervivencia del filtro se comparó mediante las estadísticas de supervivencia de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico. Un valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Procedimientos de tratamiento

La presente divulgación también describe un procedimiento para tratar a un individuo que tiene una enfermedad o afección tratable usando la TRRC y las soluciones estandarizadas descritas en la presente memoria. En una realización, la enfermedad o afección es una enfermedad renal. La enfermedad renal puede ser, pero no está limitada a, IRA y IRC. Hay una variedad de causas que contribuyen y/o provocan IRA o IRC; tales causas incluyen, pero no están limitadas a, nefritis, uso/sobredosis de drogas, intervención quirúrgica, complicaciones que surgen en bebés prematuros y entornos neonatales, procedimientos de trasplante, quemaduras, traumatismos, sepsis, shock y falla multiorgánica (25). En una realización alternativa, la enfermedad o afección no es una enfermedad renal y puede incluir, pero no está limitada a, uso/sobredosis de fármacos, corrección de anomalías ácido-base graves, control del equilibrio de solutos/líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, eliminación de mediadores de sepsis o citocinas, estados de edema cerebral, SDRA, soporte hepático, pancreatitis y manejo de quemaduras (26). Los

procedimientos de tratamiento comprenden identificar a un individuo que necesite dicho tratamiento y administrar a dicho individuo la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada usando un protocolo de la TRRC. En una realización, la solución de fluido de reemplazo de citrato es la solución de TSC al 0,67 % o la solución de TSC al 0,5 % descrita en la presente memoria, la solución de dializado es la solución de Bicarbonato-25 y el protocolo de la TRRC es un protocolo de HDFVVC como se describe en la presente memoria, donde la solución de fluido de reemplazo de citrato se introduce a través del circuito extracorpóreo. La solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades de aproximadamente 500 a 3.500 ml/h y la velocidad del efluente está entre 20 y 45 ml/kg/h. En una realización, el citrato se suministra a una velocidad de aproximadamente 10-40 mM/h.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento para proporcionar anticoagulación regional durante un procedimiento de la TRRC usando las soluciones estandarizadas descritas en la presente memoria. El procedimiento de proporcionar anticoagulación comprende identificar a un individuo que necesite tal anticoagulación y administrar a dicho individuo la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada usando un protocolo de la TRRC. En una realización, la solución de fluido de reemplazo de citrato es la solución de TSC al 0,67 % o la solución de TSC al 0,5 % descrita en la presente memoria, la solución de dializado es la solución de Bicarbonato-25 descrita en la presente memoria y el protocolo de la TRRC es un protocolo de HDFVVC como se describe en la presente memoria donde la solución de fluido de reemplazo de citrato se introduce a través del circuito extracorpóreo para la prevención de la coagulación. La solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades de aproximadamente 500 a 3.500 ml/h y la velocidad del efluente está entre 20 y 45 ml/kg/h. En una realización, el citrato se suministra a una velocidad de aproximadamente 10-40 mM/h.

La presente divulgación también proporciona procedimientos para extender la permeabilidad de un filtro de dializado que se usa durante un procedimiento de la TRRC usando las soluciones estandarizadas descritas en la presente memoria. El procedimiento de extender la permeabilidad de un filtro de dializado comprende identificar a un individuo que necesita la TRRC y administrar a dicho individuo la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada usando un protocolo de la TRRC. En una realización, la solución de fluido de reemplazo de citrato es la solución de TSC al 0,67 % o la solución de TSC al 0,5 % descrita en la presente memoria, la solución de dializado es la solución de Bicarbonato-25 descrita en la presente memoria y el protocolo de la TRRC es un protocolo de HDFVVC como se describe en la presente memoria donde la solución de fluido de reemplazo de citrato se introduce a través del circuito extracorpóreo para la prevención de la coagulación. Al evitar la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo, se prolonga la vida útil del filtro de dializado. En una realización, la permeabilidad del filtro fue superior al 70 % después de 72 horas de TRRC. La solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades de aproximadamente 500 a 3.500 ml/h y la velocidad del efluente está entre 20 y 45 ml/kg/h. En una realización, el citrato se suministra a una velocidad de aproximadamente 10-40 mM/h.

Ejemplos

La presente divulgación proporciona los siguientes ejemplos para ilustrar las enseñanzas que se proporcionan en la presente memoria. Se debe entender que los ejemplos siguientes describen la aplicación de ciertas realizaciones de la tecnología habilitada por la presente divulgación y no se deben tomar como limitantes de la presente divulgación de ninguna manera. Las formulaciones, los procedimientos de administración y los usos descritos en los Ejemplos se pueden modificar como sería conocido por un experto en la técnica y como se establece en la presente memoria descriptiva. En (24) se puede encontrar información adicional sobre los procedimientos utilizados en la presente divulgación.

Características clínicas del paciente al inicio de la TRRC

Se realizaron dos estudios para evaluar las soluciones estandarizadas utilizadas junto con un protocolo de la TRRC. En un estudio, se utilizó la solución de TSC al 0,67 % como solución de fluido de reemplazo de citrato. En un segundo estudio, se utilizó la solución de TSC al 0,5 % como solución de fluido de reemplazo de citrato. En ambos estudios, la solución de dializado fue la solución de Bicarbonato-25.

Para los estudios que utilizaron la solución de TSC al 0,67 %, se estudiaron prospectivamente 24 pacientes adultos consecutivos en UCI con IRA que recibieron HDFVVC desde agosto de 2003 a febrero de 2004 en la Universidad de Alabama en Birmingham usando una solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,67 % y la solución de dializado (Bicarbonato-25) a una velocidad de efluente de 35 mL/kg/h. Los protocolos de la TRRC se realizaron como se describe en la presente memoria. Para los estudios que utilizaron la solución de TSC al 0,5 %, 32 pacientes consecutivos de la UCI con IRA que recibieron HDFVVC desde mayo de 2004 a junio de 2005 usando el mismo protocolo, excepto que se utilizó una solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,5 %. Los pacientes se elegían para su inclusión en cualquiera de los grupos si tenían 19 años de edad o más y recibían al menos 48 horas de la TRRC. Los datos recopilados en el momento de la inscripción incluyeron datos demográficos, parámetros clínicos, puntuación de la evaluación de la salud crónica y fisiología aguda (APACHE) II al inicio de la TRRC, química sérica, gases en sangre arterial e índices de coagulación. También se registraron diariamente los datos de la TRRC, lo que

incluye la velocidad de flujo sanguíneo, la velocidad de dializado, la velocidad de reemplazo de fluido, la velocidad de eliminación de fluido y la permeabilidad del dializador.

Las características basales de los 24 pacientes de la UCI que se trataron con solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,67 % y de los 32 pacientes de la UCI que se trataron con una solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,5 % se muestran en la Tabla 2. También se resumen los parámetros metabólicos y la TRRC. Al inicio de la TRRC, 15 de 24 pacientes (56 %) en el grupo de citrato al 0,67 % tenían sepsis, 13 (54 %) eran oligúricos, 21 (88 %) estaban intubados y 14 (58 %) requirieron presores para el apoyo hemodinámico. En el grupo de citrato al 0,5 %, 13 de 32 pacientes (41 %) tenían sepsis, 19 (59 %) eran oligúricos, 26 (81 %) estaban intubados y 16 (50 %) requirieron presores. No se encontraron diferencias significativas entre las características basales entre los dos grupos.

Control metabólico y ácido-base del paciente en TRRC

Se muestra el control ácido-base y electrolítico durante los primeros 10 días de la TRRC tanto para los grupos citrato al 0,67 % (Figura 2A) y al 0,5 % (Figura 2B). Los diagramas de esquema de caja muestran valores medianos de pH, pCO₂, bicarbonato sérico, sodio y potasio para cada día de la TRRC, junto con rangos intercuartílicos y valores extremos. En el grupo de citrato al 0,67 %, la mediana del pH osciló entre 7,40 - 7,45. La mediana del bicarbonato sérico y la pCO₂ oscilaron entre 21-27 mmol/L y entre 30-38 mm Hg, respectivamente. En el grupo de citrato al 0,5 %, la mediana del pH osciló entre 7,36 - 7,43. La mediana del bicarbonato sérico y la pCO₂ oscilaron entre 21-25 mmol/L y entre 31-39 mm Hg, respectivamente.

La alcalosis metabólica durante la TRRC ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de citrato al 0,67 %, en comparación con el grupo de citrato al 0,5 % ($p = 0,001$, Chi-cuadrado). Dieciocho de 24 pacientes en el grupo de citrato al 0,67 % tenían un pH $\geq 7,50$ (pH máximo de 7,62) en algún momento durante la TRRC, mientras que solo 9 de 32 pacientes en el grupo de citrato al 0,5 % tenían un pH $\geq 7,50$ (pH máximo de 7,55). La alcalosis se mitigó ajustando las velocidades de la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado en lugar de alterar la composición de las soluciones estandarizadas como se hacía en la técnica anterior. Por ejemplo, para corregir la alcalosis metabólica (pH $\geq 7,50$) en un paciente en la TRRC con una velocidad de flujo de solución de dializado de 1.500 ml/h y una velocidad de flujo de solución de fluido de reemplazo de citrato de 1.500 ml/h, la velocidad de flujo de la solución de dializado puede aumentarse a la cantidad deseada y la velocidad de flujo de la solución del fluido de reemplazo de citrato se puede disminuir en una cantidad correspondiente para reducir la concentración final de citrato. Por ejemplo, en la realización donde las velocidades de flujo para la solución de dializado y la solución de fluido de reemplazo de citrato son ambas de 1.500 ml/h, la velocidad de flujo de la solución de dializado puede aumentarse a 1.800 ml/h y la velocidad de la solución de flujo para el reemplazo de citrato se puede reducir a 1.200 ml/h. Como se discutió anteriormente, la velocidad de efluente permanece constante a medida que las velocidades de flujo experimentan la alteración correspondiente. Disminuir la velocidad de flujo de la solución de fluido de reemplazo de citrato reduce el suministro de citrato (y la posterior producción de bicarbonato) mientras que aumenta la velocidad de flujo de la solución de dializado (donde la concentración de bicarbonato es de 25 mmol/L para la solución de dializado de Bicarbonato-25) mejora la eliminación de bicarbonato, lo que reduce los niveles de bicarbonato sérico. Dado que la solución de dializado es isotónica, se evitan problemas de hipo o hipernatremia significativa. Ninguno de los pacientes tratados con la solución de TSC al 0,67 % y el 3 % de los pacientes tratados con la solución de TSC al 0,5 % desarrollaron hipernatremia (sodio > 150 mmol/L), con el sodio máximo de 153 mmol/L. En comparación, cuando se utilizó la solución de fluido de reemplazo de citrato al 2 % de la técnica anterior, el 23 % de los pacientes tratados desarrollaron hipernatremia ($p < 0,01$ para ambos grupos, prueba exacta de Fisher) (19). Los niveles de potasio se normalizaron utilizando un baño de potasio de dializado de 4 mmol/L. Los niveles medios de sodio y potasio en suero para los grupos de solución de TSC al 0,67 % y al 0,5 % oscilaron entre 134-138 mmol/L y 3,6-4,2 mmol/L, respectivamente. Dado que el dializado de bicarbonato-25 no contiene fósforo, en ocasiones fue necesario complementar con fósforo.

Datos de coagulación y calcio ionizado en la TRRC

En los pacientes tratados con solución de TSC al 0,67 % ($n=24$), el número medio de días de la TRRC por paciente fue de $9,3 \pm 8$. Se utilizaron un total de III filtros. Después de la iniciación de la TRRC, el 92 % de los filtros eran permeables a las 24 horas, el 80 % a las 48 horas y el 69 % a las 72 horas (Figura 3). En los pacientes tratados con solución de TSC al 0,5 % ($n=32$), el número medio de días de la TRRC por paciente fue de $7,8 \pm 8$. Se utilizaron un total de 137 filtros. El ochenta y nueve por ciento de los filtros se patentaron a las 24 horas, el 82 % a las 48 horas y el 80 % a las 72 horas. No hubo diferencia significativa en la evidencia del filtro entre grupos. Este resultado es un aumento espectacular sobre el observado cuando se usaron técnicas de la técnica anterior (véase Tabla 1, Tiempo de supervivencia del circuito a las 48 horas).

Los niveles de calcio ionizado sistémico oscilaron entre 0,73-1,45 mmol/L y 0,78-1,54 mmol/L para los pacientes que se trataron con la solución de TSC al 0,67 % y la solución de TSC al 0,5 %, respectivamente. Para cada valor de calcio ionizado sistémico anormal, el ajuste de la velocidad de infusión de la solución de calcio (como se discutió anteriormente en la presente memoria) dio como resultado la normalización del nivel de calcio ionizado en 1 hora. En los estudios que se presentaron, no hubo casos de hipocalcemia clínicamente significativa, y los ajustes adicionales a la velocidad de infusión fueron mínimos una vez que se alcanzó un estado estable. La mayoría de los

ajustes a la infusión de solución de calcio sistémico ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la TRRC. A pesar de variar la velocidad de flujo de la solución de fluido de reemplazo de citrato de 900-2.000 ml/h, los niveles de calcio ionizado postfiltrado permanecieron < 0,5 mmol/L para ambos grupos, excepto en un caso que se corrigió aumentando la velocidad de fluido de reemplazo. Los niveles de calcio ionizado postfiltrado variaron de 0,17 - 0,56 mmol/L y de 0,16 - 0,47 mmol/L para los pacientes tratados con la solución de TSC al 0,67 % y la solución de TSC al 0,5 %, respectivamente. No hubo episodios hemorrágicos ni casos de toxicidad por citrato clínicamente significativa. La relación máxima de calcio total a calcio ionizado fue de 2,8 para los pacientes tratados con la solución de TSC al 0,67 % y de 2,7 para los pacientes tratados con la solución de TSC al 0,5 %. En general, ambos grupos de citrato recibieron el 80 % de la terapia TRRC prescrita en comparación con el 68 % descrito por Venkataram y *otros* (20). El transporte para procedimientos y problemas de atención al paciente, en lugar de anticoagulación subterapéutica, contribuyó principalmente a la pérdida de tiempo del tratamiento.

Discusión

El uso de las soluciones estandarizadas en los protocolos de la TRRC como se describe en la presente memoria proporciona ventajas significativas sobre la técnica anterior. Como se discutió anteriormente, los procedimientos de la TRRC descritos utilizan solo tres soluciones estandarizadas, lo que reduce en gran medida el riesgo de errores en la administración y preparación de las soluciones. La reducción de tal riesgo es un inconveniente en el uso de los procedimientos de la técnica anterior (23). Además, las soluciones no requieren modificación/personalización de las soluciones en base al estado clínico del paciente y las soluciones se pueden utilizar para toda una población de pacientes (logrando así un importante ahorro de costes en la preparación). Por tanto, las soluciones estandarizadas no requieren modificaciones adicionales. Si bien algunos protocolos de la TRRC de la técnica anterior utilizan soluciones comerciales, los aditivos a menudo se ajustan de acuerdo con las necesidades metabólicas de un individuo y, a veces, es necesaria la personalización. En contraste, las soluciones estandarizadas descritas en la presente memoria usan composiciones estándares para la solución de fluido de reemplazo de citrato, la solución de dializado (que ahora está disponible comercialmente) y la solución de calcio. Tras el inicio de la TRRC, la composición de cada solución permanece sin cambios. Esto permite la preparación por lotes de soluciones y las pruebas por lotes mediante una unidad de farmacia de aditivos. Si se suspende la TRRC, las soluciones no utilizadas están disponibles para otros pacientes y no se desechan.

El uso de soluciones estandarizadas en protocolos de la TRRC como se describe en la presente memoria también proporciona beneficios adicionales.

El uso de soluciones de reemplazo de citrato en los procedimientos de la TRRC proporcionó consistentemente un alto aclaramiento de solutos. Como se muestra en la Tabla 1, se obtuvieron velocidades de dosis de diálisis de 1-2 litros por hora. Los datos recientes sugieren que una dosis de diálisis más alta conduce a mejores resultados clínicos. Schiffli y *otros* demostraron este hallazgo para la hemodiálisis intermitente, y Ronco y *otros* confirmaron esto usando HVVC (21,2). En una realización utilizada en la presente memoria, la velocidad de flujo de la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se ajustaron para compensar los cambios en la velocidad de eliminación de fluido y, por lo tanto, mantener una velocidad de efluente de 35 ml/kg/h (determinada en parte en base al peso del paciente).

Sin embargo, se pueden utilizar otros protocolos. Dado que no todos los nefrólogos utilizan un protocolo en base al peso o mantienen una velocidad de efluente constante, la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado se pueden iniciar a una velocidad de flujo inicial establecida (como > 1.000 ml/h) y ajustar de acuerdo con el criterio del proveedor de atención médica. Como resultado, los únicos cambios que generalmente se requieren a diario, en función del estado de volumen deseado, son la velocidad de eliminación de fluido. Incluso sin una dosis en base al peso, se logra un excelente control metabólico y un alto aclaramiento de solutos.

Los electrolitos en la solución estandarizada están presentes en concentraciones fisiológicas, lo que minimiza el riesgo de catástrofe metabólica en un paciente. Por ejemplo, incluso cambiar la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado no resultará en una catástrofe metabólica como es el caso de las soluciones de la técnica anterior para su uso con la TRRC. Imagine las consecuencias metabólicas de sustituir inadvertidamente una solución concentrada de citrato (4 % de TSC) cuando se usa como solución de fluido de reemplazo, donde la concentración de sodio en soluciones disponibles comercialmente puede ser tan alta como 408 mmol/L (9, 10), para la solución de dializado y luego aumentar la velocidad de flujo de 200 ml/h (una velocidad común para la solución de fluido de reemplazo de TSC al 4 %) a 1.000 ml/h (una velocidad común para la solución de dializado). También pueden surgir problemas al utilizar citrato concentrado para la anticoagulación y un dializado bajo en sodio, según el protocolo de Mehta (10). Si se omite la solución de fluido de reemplazo de citrato, o el dializado bajo en sodio sustituye por error a la solución de fluido de reemplazo de citrato, la hiponatremia resultante puede ser fatal. Cuando se usan las soluciones estandarizadas de fluido de reemplazo de citrato y dializado como se describe en la presente memoria, cualquier intercambio accidental de las soluciones de fluido de reemplazo de citrato y dializado, o sus velocidades respectivas, da como resultado consecuencias metabólicas insignificantes debido a la concentración de citrato diluido y el contenido fisiológico de electrolitos.

65

5 Cuando se utilizó la solución de TSC al 0,5 % como solución de fluido de reemplazo de citrato, se observó una concentración de citrato en el rango de 2-6 mmol/L con velocidades de flujo de la solución de fluido de reemplazo de citrato que variaron de 1-2 L/h. Se ha demostrado previamente que una concentración de citrato en sangre de 3-6 mmol/L corresponde a un nivel de calcio ionizado sistémico < 0,35 mmol/L (22). La Tabla 3 ilustra la concentración de citrato en sangre para variar el flujo sanguíneo y las velocidades de fluido de reemplazo utilizando el protocolo de citrato al 0,5 %. Para rangos de velocidades de flujo sanguíneo entre 100-180 ml/min y velocidades de flujo de reemplazo de entre 1-2 L/h, los niveles de calcio ionizado se mantienen fácilmente en < 0,5 mmol/L. Por lo tanto, se minimizan las complicaciones metabólicas utilizando la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada.

10 Cuatro de los protocolos de la TRRC que incorporan citrato (véase Tabla 1) utilizan una llave de paso de tres vías o conector en Y (5, 8, 9, 10) que se coloca al final de la rama arterial del acceso venoso para la infusión de citrato. En estos protocolos, la solución de fluido de reemplazo se administra como de costumbre a través del puerto de fluido de reemplazo del prefiltro en el dispositivo de diálisis. Dado que la llave de paso está fuera del circuito TRRC, la eliminación neta de fluido medida por el dispositivo TRRC no incluye la velocidad de infusión de citrato. Por lo tanto, el proveedor de atención médica, como el personal de enfermería, se vuelve responsable de incluir la cantidad de citrato infundido cuando se calcula el balance neto de fluidos. Como la presente divulgación incluye citrato en la solución de fluido de reemplazo y la solución de fluido de reemplazo de citrato se añade en el puerto de reemplazo del prefiltro, el dispositivo de diálisis tiene en cuenta los cálculos de infusión de citrato en los cálculos de eliminación neta de fluido. Este procedimiento simplifica las tareas para los proveedores de atención médica y minimiza el riesgo de error en la administración de la terapia TRRC. Solo dos protocolos usan citrato diluido y un total de 3 soluciones (6, 7) (véase Gabutti y Dorval en la Tabla 1). En 2003, Dorval y otros (7) evaluaron prospectivamente a 14 pacientes durante 72 horas utilizando un régimen de anticoagulación con citrato para la HDFVVC. Mientras que Dorval y otros mostraron que una solución de fluido de reemplazo que contenía citrato simplificaba la TRRC, solo 4 de 14 pacientes recibieron realmente un dializado (y por lo tanto HDFVVC) y el resto recibió HVVC (sin dializado). Se agregaron potasio y fósforo al fluido de reemplazo según fuera necesario, de acuerdo con los requisitos del paciente, por lo que se requirió la personalización de las soluciones. Además, la velocidad de ultrafiltración se limitó a 2 L/h, debido al riesgo de toxicidad por citrato. Gabutti y otros (6) evaluaron a 12 pacientes usando citrato diluido tanto en la solución de fluido de reemplazo (13,3 mmol/L) como en la solución de dializado (13,3 mmol/L). En su enfoque, las composiciones de la solución de dializado y/o la solución de fluido de reemplazo de citrato se valoraron en base al pH sistémico, lo que requiere nuevamente la modificación de los componentes de las soluciones. Si bien el protocolo simplificó el uso de citrato con HDFVVC, se limitó al tener que reducir las velocidades de dializado y ultrafiltración a pH alto, ya que ambas soluciones contenían citrato. Como resultado, algunos pacientes con un pH alto solo recibieron fluido de reemplazo y no dializado. Además, cinco pacientes cambiaron de citrato a heparina por razones inciertas, y la velocidad de ultrafiltración para todos los pacientes se limitó a 2 L/h. Finalmente, la supervivencia del filtro fue solo del 15 % a las 48 horas.

40 Los protocolos de citrato restantes que se muestran en la Tabla 1 son más complicados, requieren soluciones y mezclas adicionales y tienen velocidades de supervivencia del filtro más bajas en comparación con la TRRC que usa las soluciones estandarizadas de la presente divulgación. Algunos pacientes que recibieron citrato al 0,67 % desarrollaron alcalosis leve y requirieron un ajuste del flujo de la solución de fluido de reemplazo y la velocidad de flujo de la solución de dializado para su corrección. La alcalosis se mitigó más tarde en la segunda cohorte de pacientes mediante la dilución de la solución de fluido de reemplazo de citrato al 0,5 %. Con citrato al 0,5 %, los cambios en la velocidad de flujo de la solución de fluido de reemplazo y la velocidad de flujo de la solución de dializado solo ocurrieron si se alteraba la velocidad de eliminación de fluido, para mantener la velocidad de efluente en el nivel deseado (en los Ejemplos a 35 ml/kg/h). Dado que el estado ácido-base se controló adecuadamente con la solución al 0,5 %, no fueron necesarios más ajustes de velocidad.

50 El uso de la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado en la TRRC permitió una reducción significativa de los costos en la entrega de la TRRC. Esto se debe en gran parte a la estandarización de las soluciones, menos desperdicio y menos cambios de dializador para la coagulación. El costo de la solución para la TRRC en el centro de los solicitantes, por paciente por día, ha disminuido de \$ 370 a \$ 290 entre 1999 y 2005, principalmente debido a la reducción de los costos de farmacia y la disponibilidad comercial de la solución de dializado (Gambro, Lakewood, CO EE. UU.). Además, se demostró que el uso de la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado en TRRC proporciona un control metabólico eficaz, altas velocidades de ultrafiltración y anticoagulación del circuito TRRC, sin aumentar el riesgo de toxicidad por citrato. Se evitan cambios en la composición de la solución de fluido de reemplazo de citrato y la solución de dializado, con lo que se reducen los costos, se reduce la carga de trabajo y se minimizan los errores. Además, el riesgo de eventos adversos para el paciente, tal como hemorragias y catástrofes metabólicas, es insignificante. La solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizada y la solución de dializado son simples de producir y versátiles, ya que se pueden usar para toda la población de pacientes. Por lo tanto, el uso de la solución de fluido de reemplazo de citrato estandarizado y la solución de dializado proporciona una alternativa segura, eficaz y práctica a las soluciones de fluido de reemplazo y la solución de dializado actualmente disponibles en la técnica y representan un paso significativo hacia la aceptación más generalizada de la TRRC como la modalidad de elección para el reemplazo renal en pacientes críticos.

Mientras que la divulgación ha sido descrita con respecto a un número limitado de realizaciones, los expertos en la técnica, que tienen beneficios de esta divulgación, apreciarán que otras realizaciones se pueden idear sin apartarse del ámbito de la divulgación como se divulga en la presente memoria. En consecuencia, el ámbito de la divulgación se debe limitar solamente por las reivindicaciones anexas.

5

Referencias

1. Clark WR, Murphy MH, Alaka KJ, Mueller BA, Pastan SO, Macias WL: Urea kinetics during continuous hemofiltration. *ASAIO J* 38: M664-667. 1992
- 10 2. Ronco C, Zanella M, Brendolan A, Milan M, Canato G, Zamperetti N, Bellomo R: Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centres. *Neph Dial Trans* 16: 230-237. 2001
3. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 355: 26- 30. 2000
- 15 4. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P: Citrate versus heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30: 260-265. 2004
5. Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Neph Dial Trans* 19: 171-178.2004
6. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C: Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28:1419-1425. 2002
7. Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M: A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 29: 1 186-1 189. 2003
- 25 8. Tobe SW, Aujla P, Walele AA, Oliver MJ, Naimark DM, Perkins NS, Beardsall M: A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 18: 121-129. 2003
9. Kutsogiannis D, Mayers I, Chin WD, Gibney RT: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *AJKD* 35: 802-811. 2000
- 30 10. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38: 976 981. 1990
11. Mueller BA: Pharmacy aspects of Continuous Renal Replacement Therapies. 2004 Midyear Clinical Meeting, College of Pharmacy, University of Michigan. <http://ashp.omnibooksonline.com/2004/papers/PI-009.pdf>
12. External Patient Safety Review, Calgary Health Region, Junio 2004
- 35 13. Canada News Wire Group: Health Quality Council of Alberta releases recommendations for safe handling of potassium chloride containing products and preparation of continuous renal replacement therapy dialysis solutions in hospitals. Julio, 2004
14. Mehta R: Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 67: 781-795. 2005
- 40 15. Tolwani A, Campbell R, Schenk M, Allon M, Warnock DG: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60: 370- 374. 2001
16. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B: Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 61:134 143. 2004
17. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US: Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 17: 819-824. 2004
- 45 18. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD Jr.: Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 33: 1-4. 1999
19. Walker LJ, Campbell RC, O'Reilly PJ, Tolwani AJ. Continuous renal replacement therapy using 2 % trisodium citrate regional anticoagulation: a prospective study [Abstract]. *Blood Purif* 19: 333. 2001
20. 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* 17: 246-250. 2002
- 50 21. Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *NEJM* 346: 305-310. 2002
22. Flanigan MJ, Pillsbury L, Sadewasser G, Lim VS: Regional hemodialysis anticoagulation: hypertonic trisodium citrate or anticoagulation citrate dextrose. *Am J Kidney Dis* 27: 519-524. 1996
- 55 23. Mehta R: Acid-base and electrolyte management in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 20: 262-268. 2002
24. Tolwani AJ, Predergast, MB, Speer, RR, Stofan BS, Wille, KM: A Practical Citrate Anticoagulation CVVHDF Protocol for Metabolic Control and High Solute Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol In Press*. 2005
25. Ronco C, Zanella M, Brendolan A, Milan M, Canato G, Zamperetti N, Bellomo R: Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centers. *Nephrol Dial Transplant* 16: 230-237. 2001
- 60 26. Vanholder R, Biesen WV, Lameire N: What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 12: S40-S43. 2001

65

Tabla 1. Comparación de protocolos de TRRC con anticoagulación regional con citrato

Año/Autor	Pt. #	BFR* (ml/min)	Solución de citrato (mM/L)	Velocidad de citrato	Solución de reemplazo (mM/L)	Repl. Velocidad de flujo de solución	Composición del dializado (mM/L)	Velocidad D**	Solución de Ca (mM de Ca elemental/L)	Velocidad de calcio	Tiempo de supervivencia del circuito 48 horas	# Soluciones de TRRC
Mehta 1990	18	100	TSC + 4 % Citrato 140 Na 408	140-220 ml/h (19,6-30,8 mM/h)	Prefiltro: NS Posifiltro 0,9 % NS 0,9 % y Variable	Prefiltro: 1-1,5 L/h Posifiltro de 500 ml/h: 0,2-1,5 L/hora	NA 117 C181-121 K 0-4 Mg 1 Dextrosa 0,1 % HCO3 0-40	1 L/h	CaCl al 0,8 %	40-60 ml/h	68 %	5
Kurtsojiannis 2000	9	100-125	TSC 4 % Citrato 140 Na 408	140-190 ml/h (19,6-26,6 mM/h)	Prefiltro: Na 1503 Cl 121 HCO3 33,3 K 3-4 Mg 0,7	Prefiltro 1-1,5 L/h	Na 117 Cl 121,5 K 3-4 Mg 0,7	1-1,5 L/h	CaCl al 0,75 %	40-60 ml/h	68 %	4
Gabutti* 2002	12	150	Citrato 13,3 Na 139,9 Mg 0,75 (K según sea necesario)	1,5 L/h (23 mM/h)	Véase solución de citrato	Véase solución de citrato	Citrato 13,3 Na 139,9 Mg 0,75 (K según sea necesario)	500 ml/h	5 % de CaCl o 350 mM/L	Velocidad media: 10 ml/h o 3,31 mM/hr	15 %	3
Donval* 2003	14	125	Hemocitrasol-20 Na 145 Citrato 20 Glucosa 10 (K y PO4 según sea necesario)	1,25 L/h (25 mM/h)	Véase solución de citrato	Véase solución de citrato	(Se añadió dializado en sólo el 27 % de los pacientes) NS 0,9 % Na ¹⁵⁴	1 L/h pm	Mg 16 mM/L y CaCl al 1 % 70 mM/L	50 ml/h o 3,5 mM/h	50 %	3
Tobe 2003	15	100	Citrato ACD-A® 113 Na 224	150 ml/h (17 ml/h)	Prefiltro: NS 0,9 % o ½ NS	0-1L (iniciado para HCO3> 25)	Normocarb® Na 140 HCO3 35 Cl 106,5 Mg 0,75 (K según sea necesario)	1-1,5 L/h	CaCl 4 gms en 1L D5W	50 ml/h	-50 %	4
Cointault* 2004	17	125	Citrato ACD-A® 113 Na 224	250 ml/h ~ (30 mM/h)	Prefiltro: Hemosol y Hemosol con bicarbonato Na 144 HCO3 35 Lactato 3 Mg 0,5 Calcio 1,75 (mezcla de ² soluciones) Para revisión por pares	1,2 L/h	Hemosol & Hemosol con Bicarbonato Na 144 HCO3 35 Lactato 3 Mg 0,5 Ca 1,75 (mezcla de las soluciones se varían para ajustar el bicarbonato)	1,2 L/h	CaCl 45,6 mM/L	30 ml/h o 1,37 mM/h	41 %	4

(continuación)

Año/Autor	Pl. #	BFR* (ml/min)	Solución de citrato (mM/L)	Velocidad de citrato	Solución de reemplazo (mM/L)	Repl. Velocidad de flujo de solución	Composición del dializado (mM/L)	Velocidad D**	Solución de Ca (mM de elemental/L)	Velocidad de calcio	Tiempo de supervivencia del circuito 48 horas	# Soluciones de TRRC
Tolwani 2005	32	100-150	TSC 0,5 % Citrato 18 Na 140	1-1,5 L/h (18-27 mM/h)	Véase solución de citrato	Véase solución de citrato	Na 140 K4 HCO3 25 Mg 0,58 (solución similar disponible comercialmente)	1-2 L/h	Gluconato de Ca 38,75 mM/L	60 ml/h o 23 mM/h	82 %	3

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes en HDFVVC* (los valores se presentan como media \pm desviación estándar)

		citrato al 0,67 %	citrato al 0,5 %
5	Pacientes	N=24	N=32
	Edad media (años)	63 \pm 15	59 \pm 16
	Hombre: Mujer	11:13	22:10
	Etiología de la IRA		
10	Septicemia	15	14
	Cirugía	5	1
	Cardiogénico/otros	4	17
	Media APACHE II**	26 \pm 6	26 \pm 6
15	Peso medio (kg)	95 \pm 15	90 \pm 19
	BUN medio (mg/dL)**	91 \pm 37	73 \pm 35
	Creatinina media (mg/dL)**	4,2 \pm 1,4	4,3 \pm 1,6
	PH medio**	7,33 \pm 0,1	7,34 \pm 0,09
20	PCO2 medio (mmHg)**	33 \pm 11	34 \pm 9
	HCO3 medio (mmol/L)**	19 \pm 5	19 \pm 5
	Na medio (mmol/L)**	139 \pm 7	137 \pm 7
	K medio (mmol/L)**	4,5 \pm 1,0	4,4 \pm 0,8
25	Características de la TRRC		
	Días medios de la TRRC/paciente	9,3 \pm 8	7,8 \pm 8
	Velocidad de efluente media de la TRRC (ml/kg/h)	35	35
	Flujo sanguíneo medio (mL/min)	117 \pm 12	116 \pm 13
30	Velocidad media de fluido de reemplazo (ml/h)	1.200 \pm 229	1.211 \pm 240
	Velocidad media de eliminación de fluido (ml/h)	186 \pm 57	129 \pm 64
	Velocidad media de dializado (ml/h)	1.919 \pm 437	1.775 \pm 542
35	* Para todas las comparaciones entre grupos, p = NS** Al inicio de la TRRC		

Tabla 3. Concentración de citrato en sangre para diferentes velocidades de flujo sanguíneo y velocidades de flujo de solución de fluido de reemplazo de citrato cuando se usa solución de TSC al 0,5 %

Velocidad de flujo sanguíneo (ml/min)	Citrato** (mmol/L) a RF* 1 L/h	Citrato (mmol/L) a RF 1,5 L/h	Citrato (mmol/L) a RF 2 L/h
100	3	4,5	6
120	2,5	3,75	5
150	2	3	4
180	1,7	2,5	3,3
200	1,5	2,25	3
*RF = caudal de solución de fluido de reemplazo de citrato			
**Una concentración de citrato en sangre de 3-6 mmol/L corresponde a una concentración de calcio ionizado sistémico inferior a 0,35 mmol/L			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución de citrato para su uso como un fluido de reemplazo de RT, dicha solución de citrato consiste esencialmente en: cloruro, citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130-150 mmol/L.
2. La solución de citrato para su uso de la reivindicación 1 que consiste esencialmente en cloruro, citrato a 18 mmol/L y sodio a 140 mmol/L.
- 10 3. La solución de citrato para su uso de la reivindicación 1, consistiendo la solución de citrato esencialmente en cloruro, citrato a 23 mmol/L y sodio a 140 mmol/L.
4. La solución de citrato para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fluido de reemplazo de RT es un fluido de reemplazo de la TRRC.
- 15 5. La solución de citrato para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fluido de reemplazo de RT es un fluido de reemplazo de CWHDF.
- 20 6. La solución de citrato para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fluido de reemplazo de RT es un fluido de anticoagulación y reemplazo.
7. Una solución de fluido de reemplazo de la TRRC que contiene citrato para su uso con una solución de dializado que comprende cloruro a 110 a 130 mmol/L, bicarbonato a 20 a 35 mmol/L, potasio a 2 a 4 mmol/L y magnesio a 0,5 a 0,7 mmol/L, dicha solución de fluido de reemplazo comprende citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130-150 mmol/L.
- 25 8. Un kit de tratamiento para la TRRC que comprende: una solución de fluido de reemplazo que comprende citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130-150 mmol/L; y una solución de dializado.
9. El kit de la reivindicación 8, en el que el fluido de dializado comprende cloruro a 110 a 130 mmol/L, bicarbonato a 20 a 35 mmol/L, potasio a 2 a 4 mmol/L y magnesio a 0,5 a 0,7 mmol/L.
- 30 10. El kit de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde dicha solución de fluido de reemplazo comprende citrato a 18 mmol/L y sodio a 140 mmol/L.
- 35 11. El kit de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde dicha solución de fluido de reemplazo comprende citrato a 23 mmol/L y sodio a 140 mmol/L.
12. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 donde dicha solución de dializado comprende sodio a 140 mmol/L, cloruro a 118,5 mmol/L, bicarbonato a 25 mmol/L, potasio a 4 mmol/L y magnesio a 0,58 mmol/L.
- 40 13. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 que comprende además una solución de calcio, donde dicha solución de calcio se usa en combinación con dicha solución de fluido de reemplazo y dicha solución de dializado; y dicha solución de calcio comprende gluconato de calcio a 20 a 50 mmol/L.
- 45 14. El kit de la reivindicación 13 donde dicha solución de calcio comprende gluconato de calcio a 38,75 mmol/L.
15. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en el que la solución de fluido de reemplazo es una solución de anticoagulación y fluido de reemplazo.
- 50 16. La solución de citrato de la reivindicación 1, en la que dicha solución de citrato consiste en: cloruro, citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130 a 150 mmol/L.
17. Una solución de citrato para su uso en la fabricación de un fluido de reemplazo de RT, la solución de citrato consiste esencialmente en: cloruro, citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130 a 150 mmol/L.
- 55 18. Un dializado a base de bicarbonato y una solución de citrato diluida usados tanto para la anticoagulación como para el fluido de reemplazo, dicha solución de citrato diluida consiste esencialmente en: cloruro, citrato a 15 a 25 mmol/L y sodio a 130 a 150 mmol/L.

Figura 1A

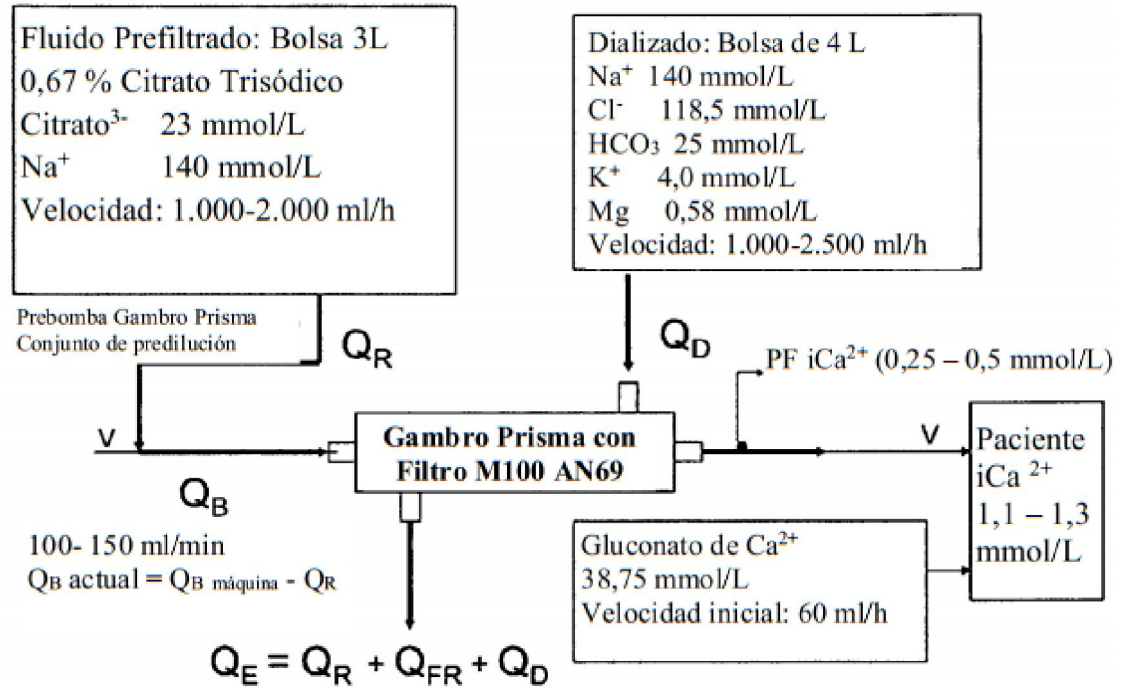


Figura 1B

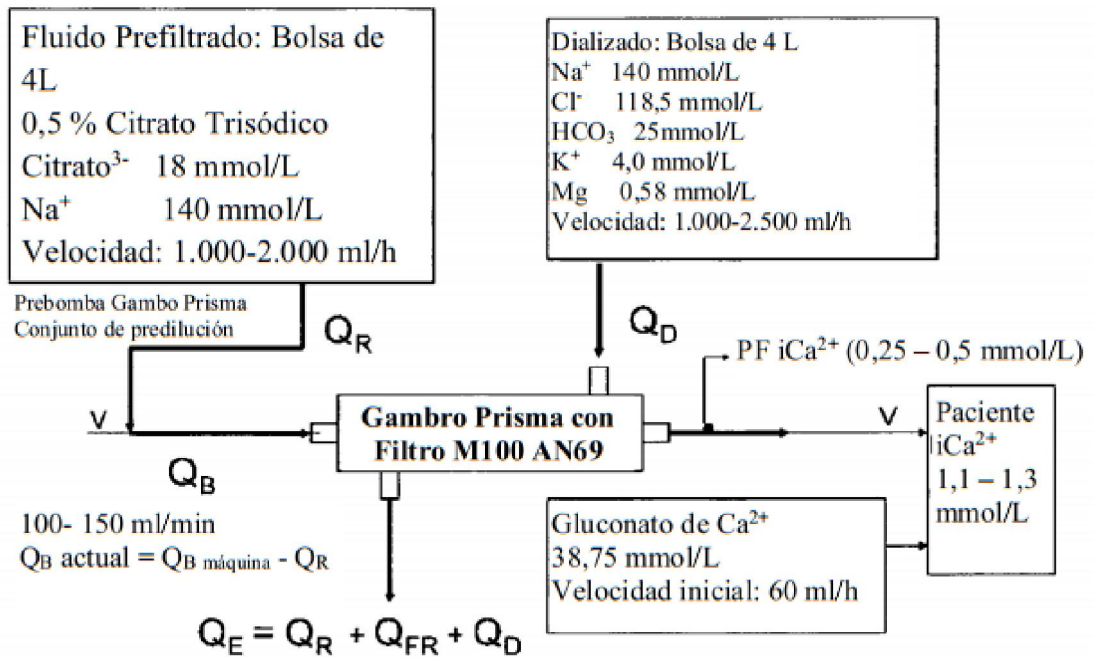


Figura 2A

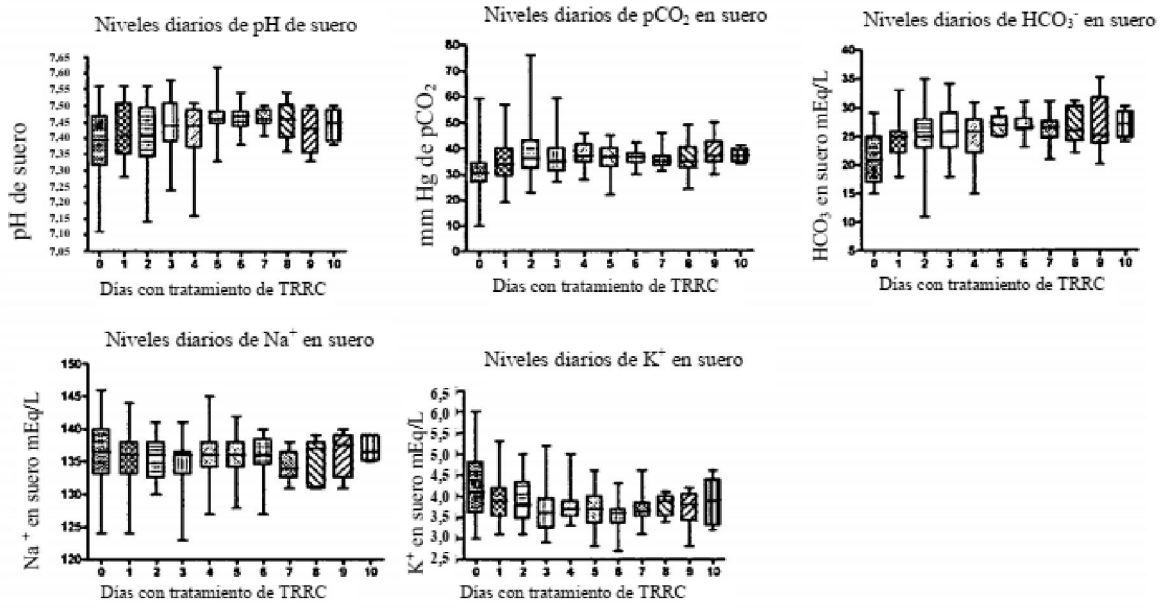


Figura 2B

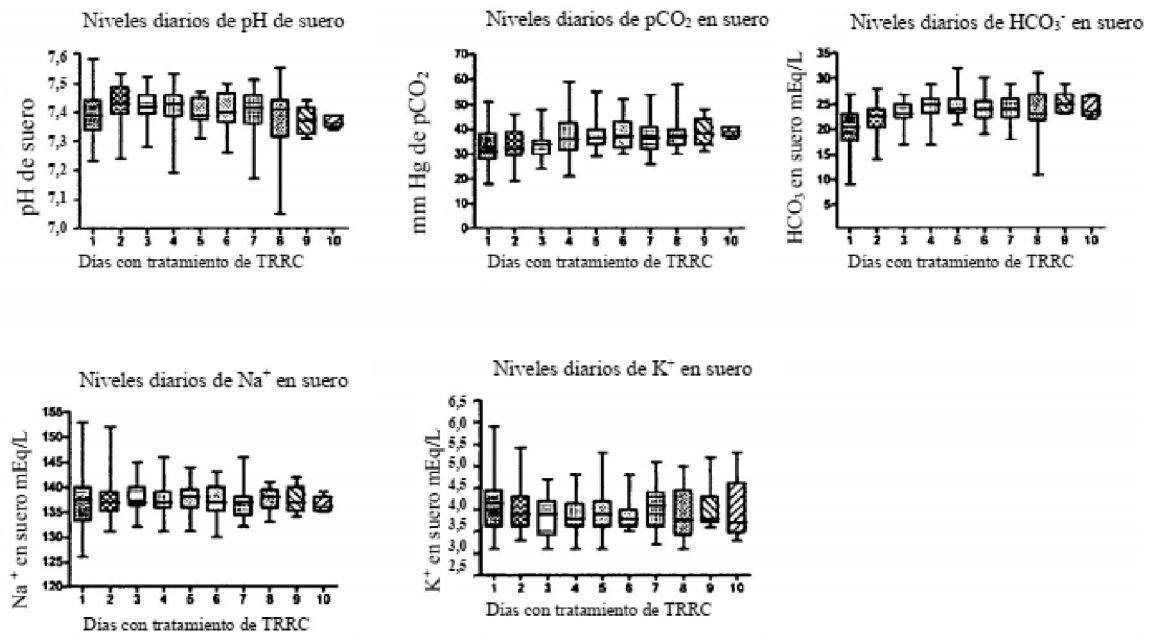
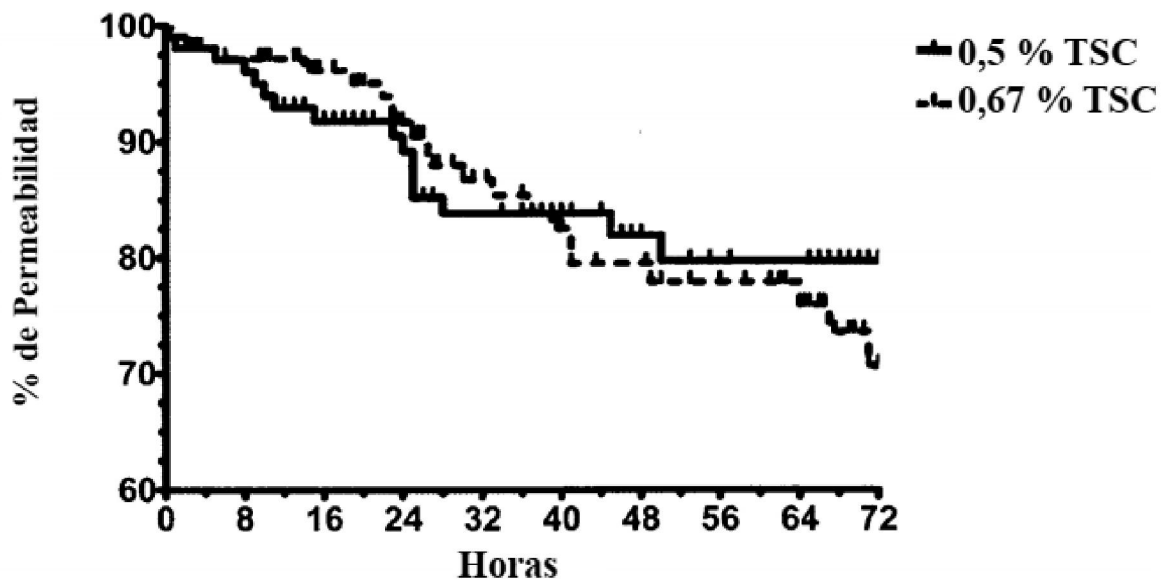


Figura 3

Supervivencia del dializador



Relación Hozard 0,84: 95 % CI [0,44 - 1,59]: p = 0,6