

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

**RELACIÓN ENTRE DOSIS DE HEPARINA NO
FRACCIONADA Y VIDA MEDIA DE LOS FILTROS DE
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA**

TESIS:

Que para obtener el título de
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA

P R E S E N T A:

Dr. Marcos Hernández Romero

ASESOR DE TESIS:

Dr. Sergio Edgar Zamora Gómez



CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZALEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA CRITICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. SERGIO EDGAR ZAMORA GOMEZ
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con el registro **HJM 0456/18-R**

AGRADECIMIENTOS

Dr. Jorge Alberto Castañón González

Jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México y profesor titular del Curso de Medicina Crítica

Dr. Sergio Edgar Zamora Gómez

Médico Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

Dr. Guillermo David Hernández López

Médico Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol

Médico Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

Personal de Enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mi familia, en especial a mis padres, Pedro Hernández Hernández y Eusebia Romero Pérez, quienes han sido el pilar fundamental durante toda mi formación profesional, desde el inicio de mi carrera de Medicina hasta el final de mi formación como Médico Intensivista, porque han apoyado en todo momento cada paso que he decidido dar, brindándome soporte y alentándome con su existencia y cariño a ser mejor cada día. A mis hermanos porque siempre están pendientes y felices de ver mi evolución como profesionista y, al igual que mis padres, son una fuente de apoyo incondicional e inspiración que me alienta a seguir adelante.

Al Dr. Sergio Edgar Zamora Gómez, en quien además de encontrar a un excelente Intensivista encuentro a un gran amigo, por haber sido una parte muy importante en el proceso de mi formación como especialista en Medicina Crítica, por ser un ejemplo de humildad y compromiso con la atención a los pacientes y por haberme mostrado los elementos necesarios para llegar a ser Médico Intensivista.

Al Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol por todos estos años de amistad que nos han permitido llevar una excelente relación adscrito-residente en la transmisión de conocimiento y atención médica, y quien además tuvo una importante y muy valiosa participación en el desarrollo del presente trabajo de investigación con grandes aportaciones y orientación para la realización del mismo.

Al Dr. Guillermo David Hernández López por su apoyo incondicional y por caracterizarse por dar el valor que espera recibir todo médico residente.

Al Dr. Jorge Alberto Castañón González por dirigir el servicio con empatía hacia sus adscritos y residentes y por el ambiente ameno de trabajo que logra generar en la UCI.

A quienes fueron mis residentes de mayor jerarquía, el Dr. José Obeth Montoya Rojo, el Dr. Mauricio Iván Lima Lucero y la Dra. Jessica Garduño López porque fueron parte muy importante durante mi primer año de residencia con sus aportaciones, enseñanza y orientación. En especial al Dr. Marcos Antonio Amezcua

Gutiérrez por haber sido mi mayor ejemplo a seguir como residente y porque siempre creyó en mi conocimiento y en mi capacidad como especialista, pero sobre todo por ser el mejor de mis amigos con un grado de lealtad insuperable.

A mis compañeros y amigos, el Dr. Marco Antonio Toledo Rivera y el Dr. Mario Arturo Carrasco Flores por haber compartido conmigo estos dos años de residencia y de quienes también obtuve aprendizaje y apoyo.

A mis residentes que hoy cursan el primer año de la subespecialidad, la Dra. Sandybell Sosa Santos, el Dr. Carlos Gasca Aldama, la Dra. Nikolett Medveczky Ordoñez, el Dr. Alexéi Morales Morales, la Dra. Lorena Pacheco Rivera y la Dra. Karen Castillo Medrano por brindarme su amistad y un gran afecto, por creer en mí y permitirme intervenir en su formación como intensivistas.

Al personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México porque son un equipo con gran capacidad y conocimiento, a quienes indudablemente les debo mucho de mi aprendizaje y de quienes recibí un mucho apoyo.

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Ciudad de México a 13 de agosto de 2018

PRESENTE

Por medio de la presente, quien suscribe, C. Marcos Hernández Romero, identificado con la cédula profesional núm. 7908560, me permito informarle que declaro mi conformidad para ceder los derechos de mi tesis "*RELACIÓN ENTRE DOSIS DE HEPARINA NO FRACCIONADA Y VIDA MEDIA DE LOS FILTROS DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA*", la cual certifico es trabajo original y que no ha sido previamente publicada, a la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

Una vez enterados de conformidad y estando de acuerdo en lo establecido en la cesión de derechos firmamos al calce para constancia y efectos legales necesarios.

Sin más por el momento, quedo a sus órdenes.

Cedente

Dr. Marcos Hernández Romero

Testigo

Testigo

Dr. Marco Antonio Toledo Rivera

Dr. Sergio E. Zamora Gómez

ABREVIATURAS

ARC:	Anticoagulación regional con citrato
HFVVC:	Hemofiltración veno-venosa continua
HDFVVC:	Hemodiafiltración veno-venosa continua
KDIGO:	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LRA:	Lesión Renal Aguda
PGE1:	Prostaglandina E1
PGI2:	Prostaglandina I2
PTM:	Presión transmembrana
TIH:	Trombocitopenia inducida por heparina
TRRC:	Terapia de Reemplazo Renal Continua
TTPAr:	<i>ratio</i> de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

ÍNDICE

Título	Página
Hoja de autorización	1
Agradecimientos	2
Dedicatorias	3
Carta de cesión de derechos	5
Abreviaturas	6
Introducción	8
1. Marco teórico	10
2. Justificación	16
3. Pregunta de investigación	17
4. Objetivo	17
4.1 Objetivos secundarios	17
5. Metodología	18
5.1 Diseño del estudio	18
5.2 Definición de la población	18
5.2.1 Criterios de Inclusión	18
5.2.2 Criterios de exclusión	18
5.3 Definición de las variables	18
5.4 Instrumentos de recolección de datos	19
6. Análisis e interpretación de resultados	20
7. Recursos	28
8. Aspectos éticos	28
9. Aspectos de bioseguridad	28
10. Discusión de resultados	28
11. Conclusiones	30
12. Bibliografía	31

INTRODUCCIÓN

La Lesión Renal Aguda (LRA) es una de las complicaciones más comunes y serias de los pacientes hospitalizados y es caracterizada por un continuo de respuesta a volumen, empezando por la antes llamada lesión renal aguda prerrenal hasta la falta de respuesta a volumen. La LRA es una indicación común para Terapia de Reemplazo Renal Continua (TRRC) en pacientes críticamente enfermos y está asociada con altas tasas de mortalidad.

Durante la diálisis extracorpórea, alguna estrategia de anticoagulación es necesaria debido a la pérdida del circuito por coagulación. La heparina ha sido utilizada como anticoagulante debido a su eficacia combinada con bajo costo. Sin embargo, se ha documentado una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas. La Anticoagulación Regional con Citrato (ARC) actualmente es recomendada por la Guía de Práctica Clínica KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2012 como la modalidad de anticoagulación preferida para TRRC en pacientes sin contraindicación para citrato.

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Juárez de México (HJM), la anticoagulación del circuito se realiza con heparina no fraccionada debido a la falta de disponibilidad de citrato. Se utiliza un esquema local de anticoagulación regional con heparina en infusión a una velocidad de 1000 UI/h monitorizando del tiempo de coagulación de una muestra de sangre tomada de la línea de entrada al circuito en un tubo sin anticoagulante cada 2 horas. Se considera óptimo el tiempo de coagulación entre 5 a 7 minutos. Cuando el tiempo de formación del coágulo es menor a 5 minutos se incrementa la velocidad de infusión a 1500 o 2000 UI/h; cuando el tiempo de coagulación es mayor de 7 minutos se disminuye a 500 UI/h o se detiene la infusión.

Para este estudio se seleccionaron expedientes de los pacientes que recibieron TRRC durante el periodo de enero a diciembre del 2017 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México. Se analizaron 29 filtros de TRRC con un promedio de 3 filtros por paciente (con un rango de 1 a 6). Los resultados de este estudio indican que no hay correlación entre el tiempo de vida de los filtros y la dosis

total de heparina no fraccionada para anticoagulación regional en TRRC, sin embargo, el resultado que mostró mayor tendencia a tener relación directa fue el tiempo de vida del circuito respecto al tiempo máximo de coagulación de la muestra (TCA) con una $R^2=0.4$, pero dadas las limitaciones del estudio es necesario corroborar si esto es real con estudios prospectivos aleatorizados con una muestra mucho mayor, y evitando la heterogeneidad de la muestra.

1. MARCO TEÓRICO

La Lesión Renal Aguda (LRA) es una de las complicaciones más comunes y serias de los pacientes hospitalizados. En Estados Unidos hubo 1.09 millones de pacientes hospitalizados con LRA que necesitaron diálisis del año 2000 al 2009. Los pacientes que requirieron diálisis fueron de mayor edad que los que no la necesitaron, fue más probable en pacientes del sexo masculino, de raza negra, en los pacientes con sepsis, falla cardiaca, en pacientes a los que se les realizó cateterismo cardiaco y con ventilación mecánica.

El número de pacientes hospitalizados con LRA con necesidad de diálisis incrementó de 63000 casos en el año 2000 a casi 164000 casos en 2009. La incidencia incrementó de 222 a 533 casos por millón de personas por año, con un incremento anual de 10% ⁽¹⁾.

La lesión renal aguda es caracterizada por un continuo de respuesta a volumen, empezando por la antes llamada lesión renal aguda prerrenal hasta la falta de respuesta a volumen ⁽²⁾. Aunque el tipo de líquidos el tipo de líquidos en los pacientes críticamente enfermos en riesgo de Lesión Renal Aguda no está claro, el estudio SAFE demostró que la albúmina es segura pero no más efectiva que la solución salina en la prevención de mortalidad o necesidad de diálisis ⁽³⁾. Una revisión reciente de Cochrane concluyó que no hay diferencia en los resultados entre coloides y cristaloides ⁽⁴⁾.

La LRA es una indicación común para Terapia de Reemplazo Renal Continua (TRRC) en pacientes críticamente enfermos y está asociada con altas tasas de mortalidad. El riesgo vital de los enfermos críticos con inestabilidad hemodinámica como aquellos con choque cardiogénico, choque séptico, disfunción multiorgánica y enfermedad hepática aguda o crónica son indicaciones comunes de TRRC ⁽⁵⁾.

Durante la diálisis extracorpórea, alguna estrategia de anticoagulación es necesaria debido a la pérdida del circuito por coagulación. Una de las causas que lleva a la coagulación temprana del circuito es la disfunción del acceso vascular por disminución del flujo sanguíneo ⁽⁶⁾, también se ha atribuido mayor pérdida del circuito

al uso de hemofiltración venovenosa continua comparado con hemodiálisis venovenosa continua ⁽⁷⁾. La heparina ha sido utilizada como anticoagulante debido a su eficacia combinada con bajo costo. Durante la TRRC, la sangre es conducida a través de un circuito extracorpóreo activando la coagulación. Los pacientes críticamente enfermos también pueden desarrollar frecuentemente un estado procoagulante debido a sepsis; la activación del sistema de coagulación es desencadenado por citocinas proinflamatorias que incrementan la expresión del factor tisular en células mononucleares activadas y endoteliales, y simultáneamente realizando una regulación a la baja de los anticoagulantes naturales, esto inicia la formación del trombo. La activación del factor tisular, leucocitos y plaquetas juegan un papel importante.

A pesar del alto riesgo de sangrado relacionado con LRA, la anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada ha sido utilizada históricamente para mantener la permeabilidad del circuito extracorpóreo para TRRC. Sin embargo, se ha documentado una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas. Para evitar este inconveniente se ha estudiado a la Prostaglandina E1 (PGE1) y Prostaglandina I2 (PGI2) en TRRC, pero su alto costo y riesgo de hipotensión por vasodilatación limitan su uso rutinario. La Anticoagulación Regional con Citrato (ARC) actualmente es recomendada por la Guía de Práctica Clínica KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2012 como la modalidad de anticoagulación preferida para TRRC en pacientes sin contraindicación para citrato, incluso en presencia de riesgo incrementado de sangrado o alteraciones de la coagulación ⁽⁸⁾ debido a que ha demostrado mayor seguridad incluso comparado con heparina de bajo peso molecular como la nadroparina, que confiere riesgo de desarrollar alcalosis metabólica e hiperlactatemia, mientras que las alteraciones metabólicas con la ARC como hipocalcemia son menos frecuentes, así como la necesidad de discontinuar la anticoagulación por sangrado u otros efectos adversos como acumulación de citrato con la ARC o trombocitopenia severa con nadroparina ⁽⁹⁾.

En un meta-análisis donde se evaluó el tiempo de vida del circuito y efectos adversos de la anticoagulación con heparina contra ARC no se encontró diferencia

significativa en el tiempo de vida del circuito, mostrando resultados similares al realizar el análisis de subgrupos entre predilución y postdilución ⁽¹⁰⁾, incluso se ha documentado que no hay diferencia significativa en la pérdida del circuito cuando se compara anticoagulación regional con heparina con TRRC sin anticoagulación ⁽¹¹⁾. Tampoco mostró diferencia significativa en la incidencia de alcalosis metabólica y de trombocitopenia inducida por heparina, aunque esta última fue mayor en uno de los estudios incluidos en el meta-análisis. Sin embargo, sí hubo diferencia significativa en la incidencia de sangrado mayor, siendo menor en el grupo de citrato. La hipocalcemia fue significativamente mayor en el mismo grupo, pero no se reportaron eventos adversos relacionados con hipocalcemia ⁽¹⁰⁾. Otro estudio más reciente ha mostrado incremento significativo en el tiempo de vida del circuito utilizando ARC comparado con heparina, sin embargo, se incluyeron en el estudio circuitos que fueron retirados tanto de manera electiva como de manera aguda, no únicamente los circuitos que dejaron de funcionar debido a coagulación o saturación del filtro ⁽¹²⁾.

Schilder y cols, en un estudio aleatorizado multicéntrico, en el que se comparó como resultado primario la mortalidad entre los grupos de anticoagulación con citrato y heparinización sistémica, no encontraron diferencia estadísticamente significativa a los 28 y 90 días ($p=1.0$ para ambos), pero se mostró mayor incidencia de eventos adversos que obligaron a discontinuar la modalidad de anticoagulación asignada en el grupo de heparina que en el de anticoagulación con citrato ($p=0.001$). También hubo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de vida del primer filtro y en el número de filtros utilizados en las primeras 72 horas de iniciada la terapia a favor del uso de citrato ⁽¹³⁾.

Los efectos adversos reportados han sido más frecuentes con el uso de heparina que con el uso de citrato, siendo las más importantes las complicaciones hemorrágicas^(9, 10, 12), debido a que se ha reportado mayor incidencia de anticoagulación sistémica con el uso de heparina a pesar de utilizar estrategias de anticoagulación regional de los circuitos de TRRC con ambos anticoagulantes ⁽¹⁴⁾, sin embargo, la mayoría de los estudios realizados han prevenido la anticoagulación

sistémica únicamente en el caso del citrato al utilizar gluconato de calcio para evitar la hipocalcemia. Un estudio aleatorizado multicéntrico realizado en Australia y Nueva Zelanda comparó dos grupos de anticoagulación regional, uno con citrato y gluconato de calcio, y otro con heparina y protamina para evitar la anticoagulación sistémica. El objetivo primario fue evaluar la vida funcional del circuito, determinada por la Presión Transmembrana (PTM) mayor de 300 mmHg, coágulo visible obstruyendo el flujo sanguíneo a través de la máquina o incapacidad de la bomba sanguínea para rotar debido a obstrucción por un coágulo, en cuyos casos era necesario detener el circuito. Fue más frecuente la coagulación del circuito en el grupo de heparina que en el de citrato ($p < 0.0005$) permitiendo un tiempo de vida media de 39.2 horas en el caso del citrato y gluconato de calcio, y de 22.8 horas en el caso de la heparina y protamina ($p = 0.0037$). Los efectos adversos también fueron más frecuentes con heparina que con citrato ($p = 0.011$) principalmente trombocitopenia inducida por heparina (TIH), sin embargo, en este estudio no se reporta la diferencia en los eventos de sangrado, pero la necesidad de transfusión y el volumen de concentrados eritrocitarios transfundidos fue similar en ambos grupos ($p = 0.58$, y 0.83 respectivamente). También se evaluó la disminución de la concentración sanguínea de IL-6, IL-8 e IL-10 sin demostrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, al igual que la mortalidad ⁽¹⁵⁾. A pesar de lo anterior, la ARC no está exenta de efectos adversos ya que se ha descrito intolerancia al citrato en los pacientes con hiperlactatemia, dicha intolerancia es caracterizada por una relación Calcio Total/Calcio ionizado > 2.5 y por niveles de Calcio ionizado < 1.0 mmol/L. Esta complicación se ha documentado significativamente en pacientes con incremento en los niveles de lactato independientemente de su función hepática basal ⁽¹⁶⁾.

La mayor seguridad y eficacia de la ARC frente a la anticoagulación con heparina se ha corroborado en meta-análisis donde encontraron que la pérdida del circuito es más frecuente con heparina ya sea sistémica o regional ^(12, 17, 18), lo cual, en el caso de la Hemodiafiltración Venovenosa Continua (HDFVVC) y postdilución no fue estadísticamente diferente entre el uso de ambos anticoagulantes ⁽¹⁸⁾. La disfunción del filtro ha mostrado tendencia a ser mayor con la anticoagulación con

heparina, sin embargo, en el meta-análisis realizado por Bai y cols se encontró heterogeneidad entre estudios, por lo cual los resultados no son valorables ⁽¹⁵⁾. Se corroboró el mayor riesgo de sangrado con el uso de anticoagulación sistémica con heparina, pero la diferencia en la incidencia de sangrado con ambas estrategias de anticoagulación regional no fue estadísticamente significativa. Al igual que en los otros estudios, la mortalidad no mostró ser diferente entre los grupos ⁽¹⁷⁾.

Otro aspecto evaluado en cuanto a eficacia en los filtros ha sido la dosis real de TRRC administrada, como en el estudio realizado por Stucker y cols donde la dosis promedio fue de 29 ± 3 ml/kg/h para el caso de los pacientes aleatorizados al grupo de citrato, y de 27 ± 5 para el caso de los pacientes aleatorizados al grupo de heparina ($p=0.005$). La misma tendencia se encontró en la dosis administrada entre los pacientes que no necesitaron suspensión de la TRRC por razones electivas durante los primeros 3 días de la terapia, con significancia estadística. Otros aspectos como tiempo de vida del filtro, efectos adversos y sangrado mayor mostraron resultados favorables para el uso de citrato. No hubo diferencia estadísticamente significativa en mortalidad ⁽²⁰⁾.

En cuanto al costo, Fealy y cols encontraron diferencia de 4 horas en el tiempo de vida del circuito, lo cual permite un ahorro en el costo de los filtros, pero el costo adicional por el uso de ARC superó el ahorro alcanzado ⁽⁹⁾. Sin embargo, en el estudio aleatorizado realizado por Schilder y cols en pacientes con hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), se encontró disminución del costo total por dicha modalidad de terapia a las 72 horas ($p=0.001$) y en el costo de los filtros utilizados ($p=0.02$). Se comparó el costo por uso de heparina entre ambos grupos, así como el costo por uso de gluconato de calcio, encontrando, como es esperado, diferencia significativa en ambos casos ya que cada uno de dichos insumos solamente se utilizó en el grupo asignado durante la aleatorización, pero los resultados muestran mayor costo por el uso de gluconato de calcio que por uso de heparina, sin embargo no se analizó la significancia estadística de dicha diferencia y no se reportó el costo por uso de citrato en este estudio ⁽¹²⁾.

La mayoría de los estudios han demostrado mayor beneficio con el uso de ARC frente al uso de heparina para TRRC, sin embargo, la anticoagulación con este último se lleva a cabo en varios centros (8), su principal indicación es por alergia a citrato. Para lo cual se diseñó un algoritmo para el uso de dicho anticoagulante.

Entre los protocolos de anticoagulación con Heparina no fraccionada se ha reportado en la bibliografía internacional uno en el que se utiliza una infusión de heparina de 10 UI/kg/h, y en los pacientes a los que se les ha tenido que suspender la TRRC por >4 horas se les administra un bolo de 2500 UI de heparina en el circuito. En los casos en que el *ratio* de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPAr) es >2, la infusión de heparina se disminuye a 5 UI/kg/h. Cuando la vida de los circuitos previos ha tenido duración de menos de 24 horas se debe considerar el uso de epoprostenol, y en estos mismo pacientes, cuando se ha tenido que detener la TRRC por >4 horas y si su TTPAr es <2 se administra un bolo de heparina de 4000 UI en el circuito y la infusión continua de heparina se puede incrementar hasta un máximo de 20 UI/kg/h (19).

En la UCI del HJM se ha utilizado un protocolo local no reportado de anticoagulación regional con heparina en infusión a una velocidad de 1000 UI/h monitorizando del tiempo de coagulación de una muestra de sangre tomada de la línea de entrada al circuito en un tubo sin anticoagulante cada 2 horas. Se considera óptimo el tiempo de coagulación entre 5 a 7 minutos. Cuando el tiempo de formación del coágulo es menor a 5 minutos se incrementa la velocidad de infusión a 1500 o 2000 UI/h; cuando el tiempo de coagulación es mayor de 7 minutos se disminuye a 500 UI/h o se detiene la infusión.

2. JUSTIFICACIÓN

Pese a que la información al respecto de la anticoagulación en TRRC ha mostrado mayores beneficios en eficacia y seguridad con el uso de citrato, aún hay una indicación precisa para el uso de heparina no fraccionada, la alergia a citrato, en cuyo caso, utilizar dicho anticoagulante representa alto riesgo para el paciente. Además de esta situación, la heparina no fraccionada se sigue utilizando por diferentes razones.

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Juárez de México (HJM), la anticoagulación del circuito se realiza con heparina no fraccionada debido a la falta de disponibilidad de citrato. Esta es una de las principales razones que justifica la realización del presente estudio, además de que en la bibliografía reportada el uso de citrato no ha demostrado disminuir la mortalidad, y en los pacientes con HDFVVC y postdilución no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la pérdida del circuito, y dicha modalidad de TRRC es la que se prescribe con mayor frecuencia en la UCI del HJM. Aunque existe alto riesgo de trombocitopenia como lo sugiere la mayoría de los estudios aleatorizados, y de sangrado mayor con heparina corroborado en un meta-análisis, la mortalidad no han sido diferentes entre ambas estrategias de anticoagulación.

En México no existen estudios que comparen anticoagulación con heparina no fraccionada y citrato en TRRC. En el hospital Juárez de México no se ha estudiado la eficacia del protocolo de anticoagulación con heparina en TRRC.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La dosis total de heparina no fraccionada tiene correlación directa con la duración de los filtros de TRRC?

4. OBJETIVO

Determinar la correlación entre la duración del filtro y la dosis total de heparina no fraccionada en TRRC.

4.1 Objetivos secundarios

Establecer la relación entre la dosis de heparina en TRRC y la aparición de sangrado.

Determinar la correlación entre la dosis de heparina no fraccionada en TRRC y otras variables que determinan el tiempo de vida de los circuitos como tiempo de coagulación (TCA) de las muestras de sangre del circuito, presión transmembrana (PTM) y variables de inflamación disponibles como la cuenta de leucocitos.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

5.2 Definición de la población

5.2.1 Criterios de inclusión:

- Expedientes de los pacientes que hayan tenido TRRC
- Que hayan tenido anticoagulación con heparina
- Que se haya monitorizado el tiempo de formación de coágulo
- Que tenga estudios de coagulación, biometría hemática, función renal

5.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes con alteración de la coagulación antes del inicio de la TRRC

5.3 Definición de las variables

- **Tempos de formación de coágulo.** Es lo que se tarda una muestra de sangre tomada del circuito en formar un coagulo a partir de ser extraída. Unidad de medida en minutos.
- **Tiempo de duración del filtro.** Es lo que tarda el filtro de TRRC en disfuncionar. Unidad de medida en horas.
- **Tiempo de duración del circuito.** Es lo que tarda la sangre del circuito en coagularse. Unidad de medida en horas.
- **Riesgo de sangrado.** Es la presencia o ausencia de sangrado en relación al promedio de la dosis total de heparina utilizada.
- **Hemorragia.** Es la presencia de sangrado del paciente en cualquier sitio durante la TRRC.

- **Eficacia de la TRRC.** Es la mejoría de los niveles de azoados y/o marcadores de respuesta inflamatoria.

5.4 Instrumentos de recolección de datos

- Se utilizará una tabla de recolección de datos.
- Se realizará una revisión de expedientes de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México y se seleccionarán aquellos que tengan registro de TRRC.
- Se incluirán los que tengan registro de la monitorización de tiempo de formación del coágulo y estudios de coagulación por laboratorio, función renal y biometría hemática en la sábana de enfermería.
- Se tabularán los datos de acuerdo a niveles iniciales de tiempo de formación del coágulo, tiempos de coagulación por laboratorio, niveles de azoados y biometría hemática y sus cambios durante el tiempo que haya durado la TRRC.
- Se registrará el tiempo de duración del filtro y del circuito de la TRRC y el motivo de la suspensión de la misma.

6. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se seleccionaron expedientes de los pacientes que recibieron TRRC durante el periodo de enero a diciembre del 2017 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México con un total de 26 expedientes, de los cuales se excluyeron 8 por no contar con historia clínica completa en la base de datos de la UCI (no en archivo clínico del hospital), 4 sin registro de la TRRC en la sábana de enfermería, 3 de pacientes con alteración de la coagulación previo a la terapia y 1 con sábanas de enfermería faltantes.

Entre los 10 expedientes restantes se analizó un total de 29 filtros de TRRC con un promedio de 3 filtros por paciente (con un rango de 1 a 6).

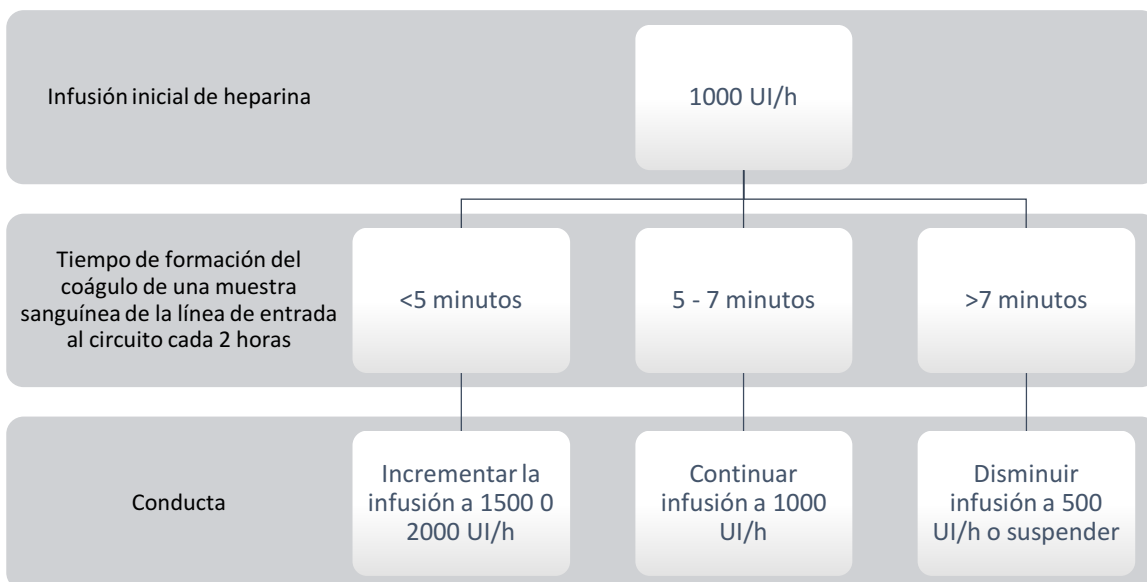
De los 29 filtros incluidos 11 fueron HF1000, 9 ST100, 1 M100 y 8 filtros no especificados.

Las características de los filtros y de los pacientes en quienes fueron utilizados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los filtros de TRRC incluidos en el estudio. n=29	
CARACTERÍSTICA	TOTAL (%)
Tipo de filtro	
HF1000	11 (37.9)
ST100	9 (31)
M100	1 (3.4)
No especificado	8 (27.5)
Causa de la lesión renal aguda	
Choque séptico	22 (75.8%)
Intoxicación por etilenglicol	2 (6.8)
Pancreatitis aguda severa	5 (17.2)
Comorbilidades de los pacientes en quienes se utilizaron los filtros	
Diabetes mellitus	8 (27.5)
Hipertensión arterial sistémica crónica	8 (27.5)
Litiasis renal	8 (27.5)
Enfermedad Renal Crónica	4 (13.7)
Tabaquismo	4 (13.7)
Etilismo	2 (6.8)
Otras toxicomanías	2 (6.8)
Cardiopatías	2 (6.8)
VIH	2 (6.8)

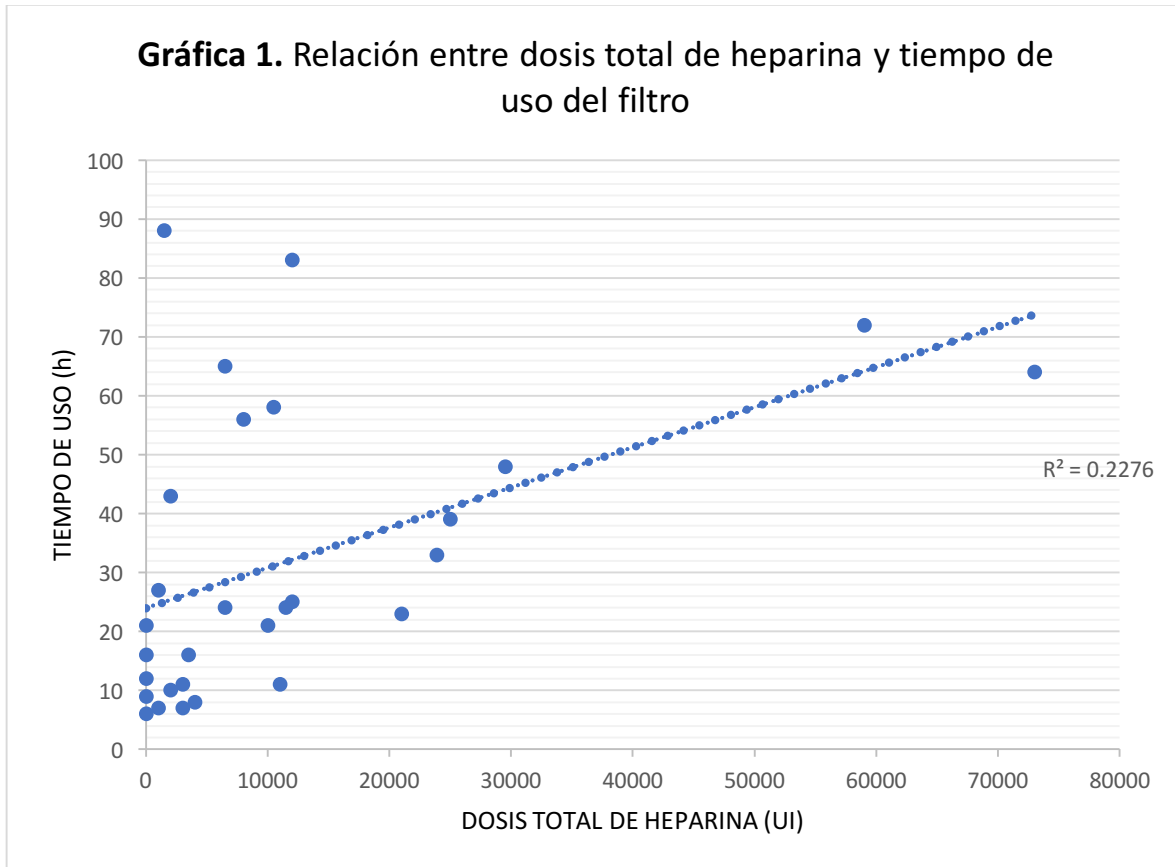
El esquema de anticoagulación regional con heparina utilizado fue el que se lleva a cabo en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Juárez de México. iniciando con una infusión a una velocidad de 1000 UI/h monitorizando del tiempo de coagulación de una muestra de sangre tomada de la línea de entrada al circuito en un tubo sin anticoagulante cada 2 horas. Se considera óptimo el tiempo de coagulación entre 5 a 7 minutos. Cuando el tiempo de formación del coágulo es menor a 5 minutos se incrementa la velocidad de infusión a 1500 o 2000 UI/h; cuando el tiempo de coagulación es mayor de 7 minutos se disminuye a 500 UI/h o se detiene la infusión. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del esquema mencionado.

Figura 1. Esquema de anticoagulación regional con heparina no fraccionada para TRRC en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de Máico



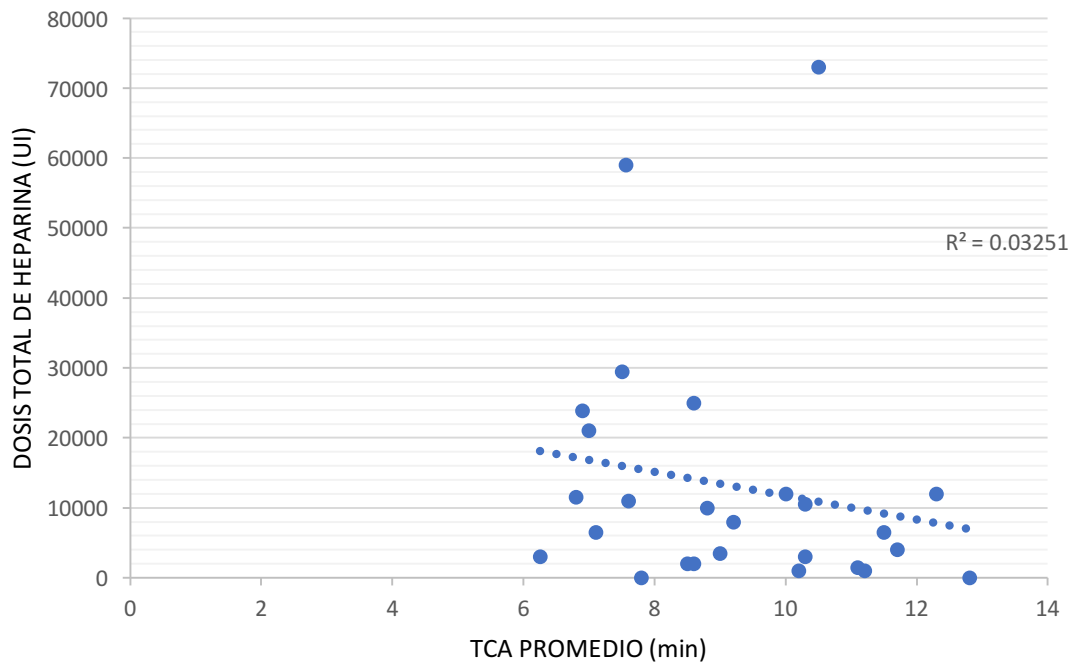
El objetivo primario fue determinar si existe correlación entre la dosis total de heparina no fraccionada y el tiempo de duración de los filtros de TRRC, para lo que se realizaron gráficas de dispersión y regresión lineal y se calculó el Coeficiente de Correlación de Pearson. Los resultados arrojados no mostraron correlación entre dichas variables ($R^2=0.22$), pero se observó tendencia a tener una duración mayor

conforme la dosis total de heparina incrementa (gráfica 1). Probablemente se debería esperar que los filtros que tuvieron duración mayor requirieran menor dosis de heparina tomando en cuenta que estarían expuestos a sangre con un estado de coagulabilidad mayor.

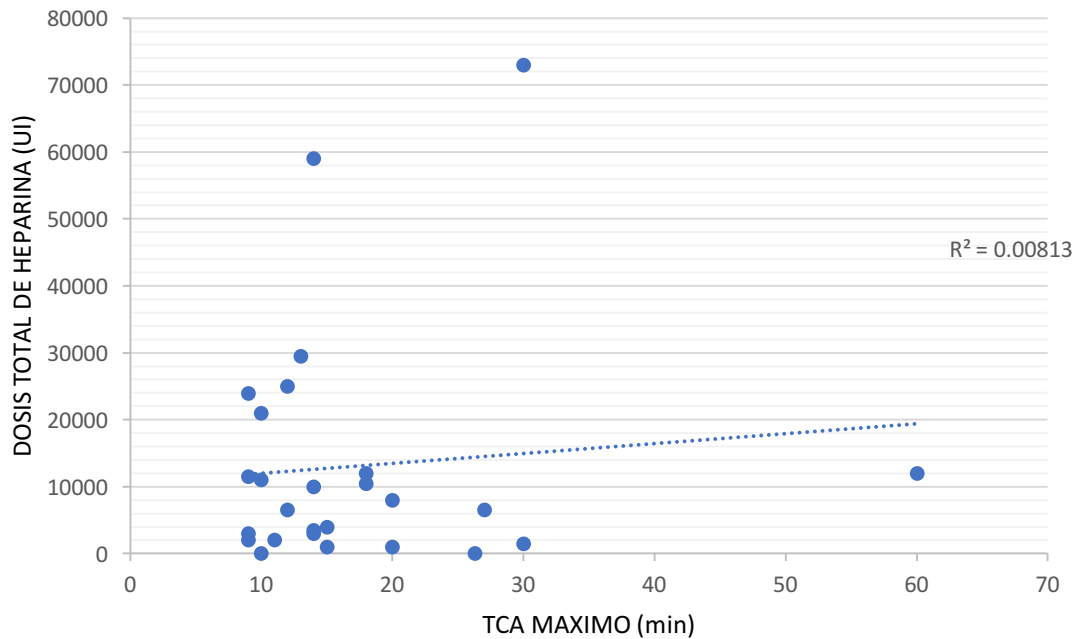


Además se analizó el efecto de la anticoagulación regional con heparina no fraccionada y el tiempo de coagulación promedio (TCAm) y tiempo máximo de coagulación (TCAm_{max}) de las muestras tomadas de la línea de entrada al filtro. Se encontró tendencia a una correlación inversa entre el tiempo promedio de coagulación de la muestra y la dosis total de heparina, no así con el tiempo máximo de coagulación, en donde se observó una relación directa, sin embargo, como en el caso del tiempo de duración del filtro, no hubo correlación significativa ($R^2=0.03$ para TCAm; $R^2=0.008$ para TCAm_{max}) como se muestra en las gráficas 2 y 3 respectivamente.

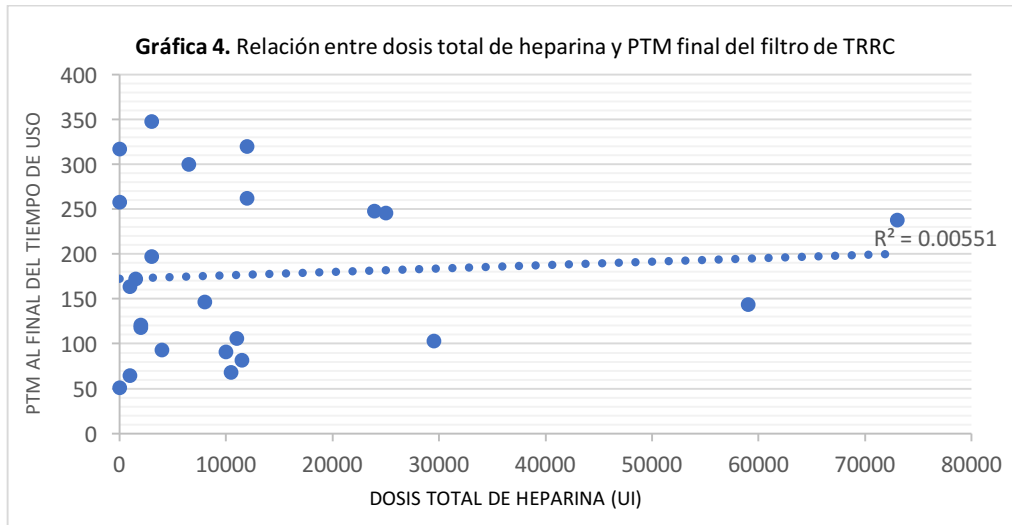
Gráfica 2. Relación entre tiempo de coagulación promedio de la muestra sanguínea y dosis total de heparina



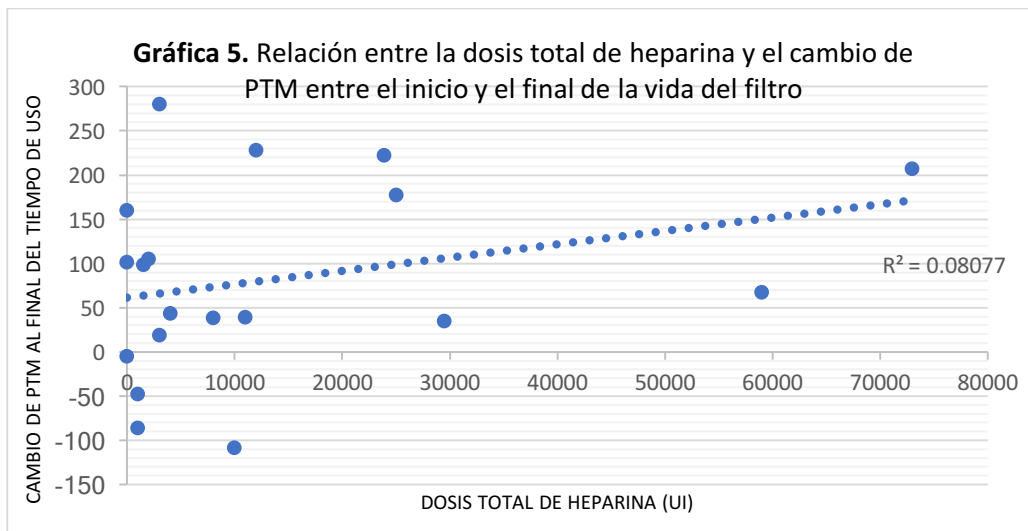
Gráfica 3. Relación entre dosis total de heparina y el tiempo máximo de coagulación de la muestra sanguínea



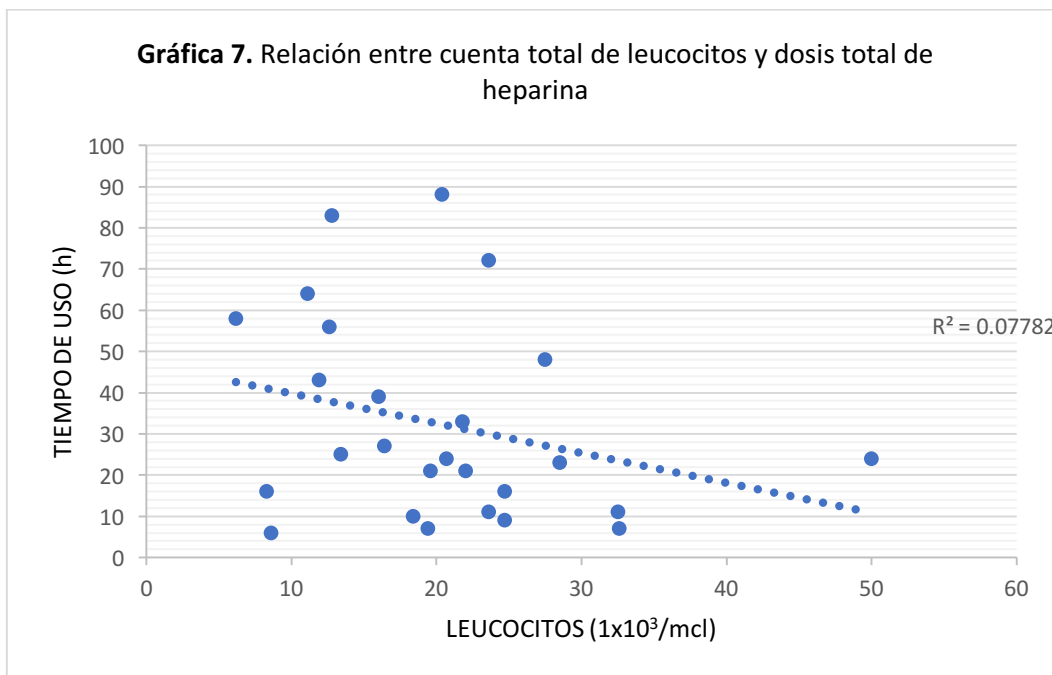
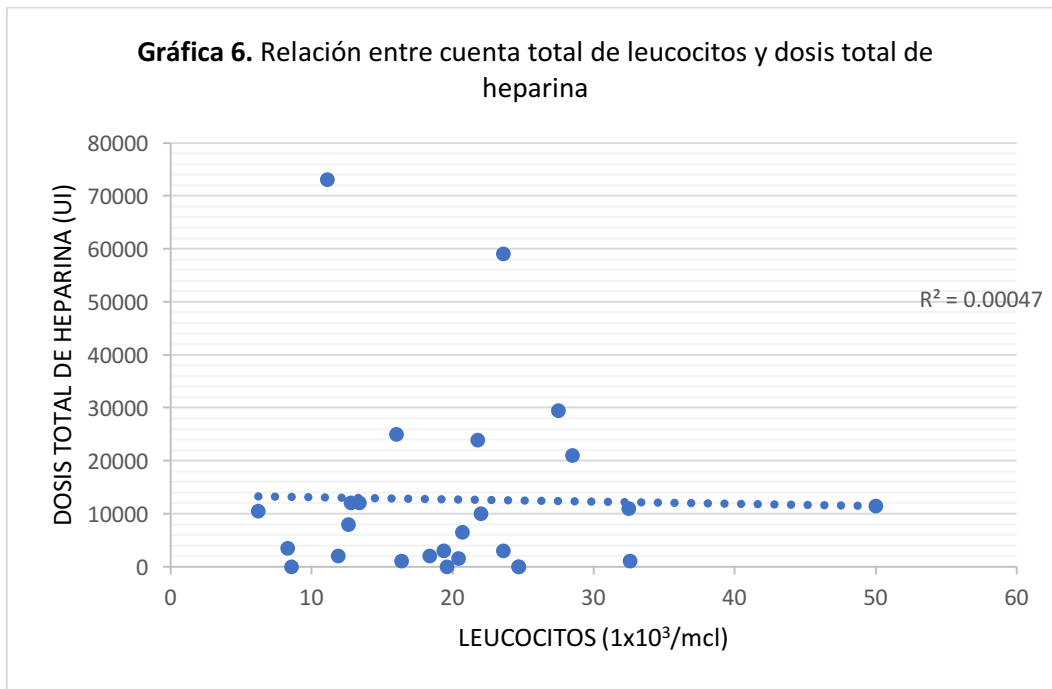
Otras variables analizadas en relación a la dosis total de heparina utilizada fueron la presión transmembrana (PTM) al final del tiempo de vida del filtro y el cambio entre la PTM al inicio y al final del tiempo de duración del filtro. Se encontró tendencia a presentar mayor PTM al final del uso de los filtros conforme requerían mayor dosis de heparina, pero sin adecuada correlación ($R^2=0.005$) como se muestra en la gráfica 4.



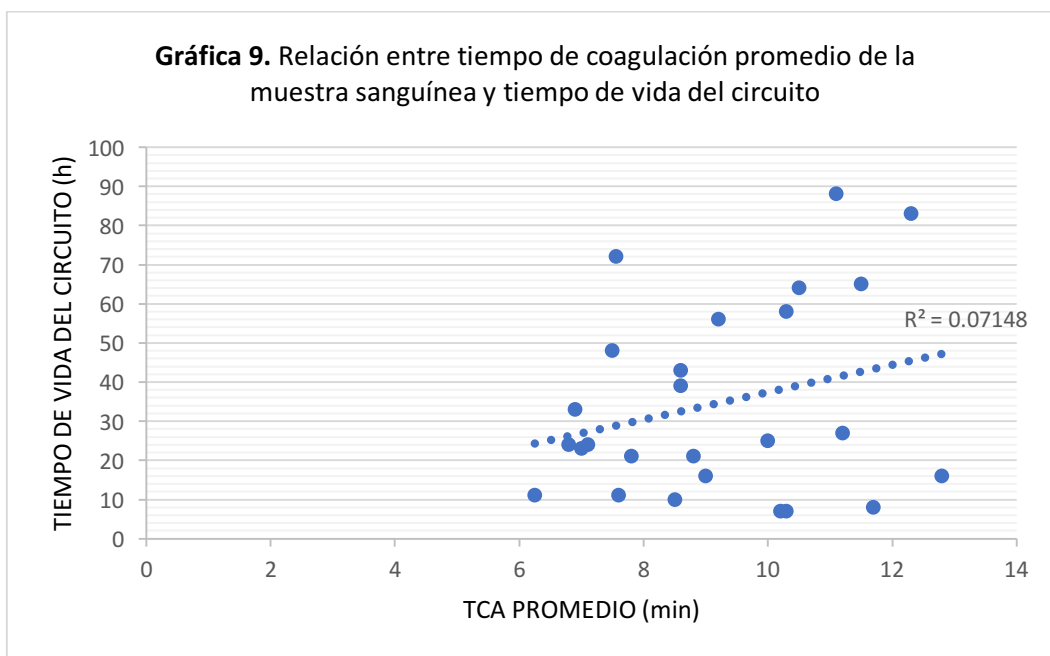
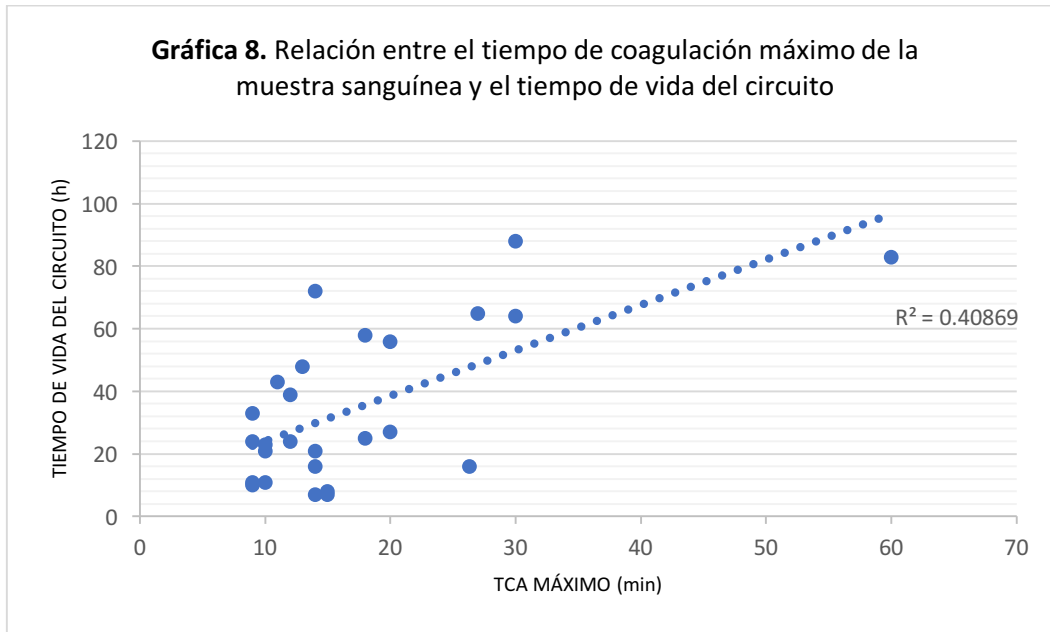
En cuanto al cambio de PTM al final de la vida del filtro respecto a la PTM inicial también se encontró tendencia a ser mayor mientras mayor era la dosis total de heparina utilizada, y en 4 de los filtros la PTM al final fue menor que la inicial. Tampoco hubo correlación para esta variable ($R^2=0.08$). Gráfica 5.



Como variable inflamatoria se analizó la cuenta total de leucocitos al inicio de cada filtro para evaluar correlación entre esta variable y la dosis total de heparina, así como con el tiempo de vida del filtro. Al igual que con las variables antes mencionadas no se encontró correlación ($R^2=0.0004$ y $R^2=0.07$ respectivamente) como se muestra en la gráfica 6 y 7.



Una tendencia ligeramente mayor se observó en el tiempo de vida del filtro conforme más tardaba en coagular la muestra de sangre (TCAMax), por lo que mientras más coagulable se encontraba la sangre del paciente menos duración tenía el circuito ($R^2=0.4$) como se muestra en la gráfica 8. Al analizar el tiempo de vida del circuito, pero ahora respecto al tiempo de coagulación promedio (TCAm), la correlación fue menor aún ($R^2=0.07$) (Gráfica 9).



Debido a que en la bibliografía se ha reportado incremento significativo en el riesgo de sangrado con el uso de heparina no fraccionada para anticoagulación regional, en el presente estudio se analizó la presencia de sangrado en relación al promedio de la dosis total de heparina utilizada entre los filtros (12 000 UI) mediante un cuadro de contingencia de 2x2. Los pacientes que recibieron dosis total de heparina $\geq 12\ 000$ UI tuvieron tendencia a presentar menos sangrado que los que tuvieron dosis total $< 12\ 000$ UI y de los pacientes que no sangraron, la mayoría fueron los que tuvieron dosis total menor de $< 12\ 000$ UI, sin embargo, en la relación no fue significativa (OR: 1.41, IC 95% [0.20 – 9.81], $p=0.72$) (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de contingencia 2x2 para evaluar el riesgo de sangrado respecto a la dosis promedio de heparina no fraccionada.

Dosis (UI)	Sangrado		Total
	Sí	No	
$\geq 12\ 000$	2	6	8
$< 12\ 000$	4	17	21
Total	6	23	29

Odds ratio: 1.4167
 95% IC: 0.2044 - 9.8172
 Nivel de significancia: $p= 0.7243$

7. RECURSOS

Expedientes y base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México.

8. ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio no se manejan datos de identificación personal, toda información tomada de los expedientes se registra bajo los fundamentos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

9. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Todos los procedimientos realizados durante el proceso de la Terapia de Reemplazo Renal continua están sujetos a monitoreo integral del paciente crítico como parte del manejo en la unidad de cuidados intensivos. Siempre apegado a guías y evidencia internacionales de medicina crítica.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Los diferentes métodos de anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua siempre han estado a favor del uso de citrato a pesar de que no ha mostrado ser superior al uso de heparina no fraccionada en la mayoría de los aspectos evaluados incluyendo mortalidad, el cual siempre es el mayor punto de referencia para la evaluación de las diferentes intervenciones que se realizan en Medicina. Sin embargo, sí hay una ventaja muy importante del uso de citrato frente a heparina, el riesgo de sangrado mayor. A pesar de esto, el uso de heparina sigue siendo muy utilizada en varios centros hospitalarios debido a la baja disponibilidad de citrato, por lo que es necesario seguir investigando y evaluando diferentes esquemas de anticoagulación.

Según los resultados de este estudio, no hay correlación entre la dosis total de heparina no fraccionada y el tiempo de vida de los filtros de terapia de reemplazo renal continua, pero es interesante la tendencia que se muestra, ya que, como se

mencionó antes, sería esperado que ante un estado de mayor coagulabilidad, que determinaría mayor requerimiento de heparina, el tiempo de vida del filtro sea menor, pero la tendencia fue la contraria al observarse una relación directa entre la dosis total de heparina y el tiempo de vida del filtro.

En cuanto a los objetivos secundarios tampoco se encontró correlación, pero vale la pena poner atención al estudiar la relación entre el tiempo máximo de coagulación de las muestras sanguíneas para la monitorización de la anticoagulación con heparina y el tiempo de vida de los circuitos. En este caso sí se mostró una tendencia, por lo que se explicó en los fundamentos de los fenómenos de coagulación y estados de hipercoagulabilidad, más lógica, ya que conforme mayor es el tiempo máximo de coagulación de la muestra la duración del filtro es mayor. Cabe mencionar que este último resultado es el que mostró mayor tendencia que los demás datos estudiados con una $R^2=0.4$.

Hay que tomar en cuenta que la muestra es muy pequeña y que se utilizaron primordialmente 2 tipos de filtros, pero el 27.5% de ellos no fue especificado, lo que le da a una importante heterogeneidad a la muestra. Del mismo modo, no todos los pacientes en quienes se utilizaron los filtros presentaron la misma patología, a pesar de que la mayoría de los filtros (75.8%) se utilizaron en pacientes con choque séptico por diferentes causas, un 24.2% de los filtros estuvieron expuestos a otros factores diferentes a un estado inflamatorio severo de etiología infecciosa, tal es el caso de los que fueron utilizados en los pacientes con lesión renal aguda por intoxicación por etilenglicol y pancreatitis severa.

Respecto al riesgo de sangrado, que es lo que ha demostrado ser significativamente mayor con el uso de heparina no fraccionada, los resultados obtenidos son incongruentes ya que de los pacientes que sangraron, la mayoría tuvieron dosis total menor al promedio, y de los pacientes que no sangraron también en su mayoría tuvieron dosis total menor al promedio. Por lo tanto no es posible establecer al menos una tendencia y no se encontró significancia estadística.

Por lo anterior es difícil establecer si los resultados reflejan los fenómenos reales que determinan la duración de los filtros de TRRC dependiente de la estrategia de anticoagulación.

11. CONCLUSIONES.

No hay correlación entre el tiempo de vida de los filtros y la dosis total de heparina no fraccionada para anticoagulación regional en TRRC, sin embargo vale la pena observar que el resultado que mostró mayor tendencia a tener relación directa fue el tiempo de vida del circuito respecto al tiempo máximo de coagulación de la muestra (TCA) con una $R^2=0.4$, pero dadas las limitaciones del estudio es necesario corroborar si esto es real con estudios prospectivos aleatorizados con una muestra mucho mayor, y evitando la heterogeneidad de la muestra.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. Raymond K. Hsu, Charles E. McCulloch, R. Adams Dudley, Lowell J. Lo, and Chi-yuan Hsu. *J Am Soc Nephrol* 24: 37–42, 2013
2. Acute kidney injury. Norbert Lameire, Wim Van Biesen, Raymond Vanholder. *thelancet* 2008; 372:1863-1865
3. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. The SAFE Study investigators. *N Engl J Med* 2004; 350:2247-56.
4. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review). Perel P, Roberts I, Pearson M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD000567
5. Continuous Renal Replacement Therapy Update: An Emphasis on Safe and High-Quality Care. Hildy Schell-Chaple. *AACN Advanced Critical Care* Volume 28, Number 1, pp. 31-40. 2017
6. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. Ian Baldwin, Rinaldo Bellomo, Bill Koch. *Intensive Care Med* 2004; 30:2074–2079
7. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. Zaccaria Ricci, Claudio Ronco, Alessandra Bachetoni, Giuseppe D'amico, Stefano Rossi, Elisa Alessandri, Monica Rocco, Paolo Pietropaoli. *Critical Care* 2006, 10:R67
8. Citrate Anticoagulation during Continuous Renal Replacement Therapy. Davide Ricci, Laura Panicali, Maria Grazia Facchini, Elena Mancini. *Nephrol. Basel, Karger*, 2017, vol 190, pp 19–30
9. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. Heleen M. Oudemans-van Straaten, PhD; Rob J. Bosman; Matty Koopmans; Peter H. J. van der Voort; Jos P. J. Wester Y COLS. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37.
10. Regional Citrate Versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Mei-Yi Wu, Yung-Ho Hsu, M, Chyi-Huey Bai, Yuh-Feng Lin, Chih-Hsiung Wu, Ka-Wai Tam. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6):810-818.
11. Supervivencia de circuitos de técnicas de depuración extrarrenal continua en pacientes críticos con o sin anticoagulación convencional: estudio observacional prospectivo. M. sanz, F. Hidalgo, N. García-Fernández. *An. Sist. Sanit. Navar.*

- 2017; 40 (1): 77-84
12. Citrate versus non-citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy: Results following a change in local critical care protocol. Samina R Chowdhury, Tom Lawton, Aaqid Akram, Robert Collin, James Beck. *Journal of the Intensive Care Society* 2017; 18(1) 47–51
 13. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. Louise Schilder, S Azam Nurmohamed, Frank H Bosch, Ilse M Purmer, Sylvia S den Boer, Cynthia G Kleppe y cols. Schilder et al. *Critical Care* 2014, 18:472.
 14. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. Gerd R. Hetzel, Michael Schmitz, Heimo Wissing, Wolfgang Ries, Gabriele Schott, Peter J. Heering, Frank Isgro, Andreas Kribben, Rainer Himmele, Bernd Grabensee, Lars C. Rump. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 232–239.
 15. A Randomized Controlled Trial of Regional Citrate Versus Regional Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults. David J. Gattas; Dorrilyn Rajbhandari; Celia Bradford; Heidi Buhr; Serigne Lo; Rinaldo Bellomo. *Crit Care Med.* 2015; 43:1622–1629.
 16. Hyperlactatemia Predicts Citrate Intolerance With Regional Citrate Anticoagulation During Continuous Renal Replacement Therapy. Jia-Neng Tan, Sabrina Wong Peixin Haroon, Amartya Mukhopadhyay, Titus Lau, Tanusya M. Murali, Jason Phua, Zong-Yao Tan, Nicholas Lee, Horng-Ruey Chua. *J Intensive Care Med.* 2017 Jan 1:885066617701068
 17. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. Ming Bai, Meilan Zhou, Lijie He, Feng Ma, Yangping Li, Yan Yu y cols. Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2015.
 18. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Chao Liu, Zhi Mao, Hongjun Kang, Jie Hu, Feihu Zhou. *Critical Care* (2016) 20:144

19. 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. Fabien Stucker, Belen Ponte, James Tataw, Pierre-Yves Martin, Hannah Wozniak, Jérôme Pugin, Patrick Saudan. *Critical Care* (2015) 19:91
20. Revised algorithm for heparin anticoagulation during continuous renal replacement therapy. Helen Dickie, Linda Tovey, William Berry and Marlies Ostermann. *Critical Care* (2015) 19:376