

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO

**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE ENFERMERÍA**



**REVISIÓN CRÍTICA: EVIDENCIAS DE LA ANTICOAGULACIÓN
CON CITRATO VS HEPARINA PARA DISMINUIR EL SANGRADO EN
PACIENTES CON TRATAMIENTO DE HEMODIÁLISIS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
CON MENCIÓN EN DIÁLISIS**

AUTOR

ELIANA ELIZABETH FARFÁN CHANAME

ASESOR

FRANCISCA CONSTANTINO FACUNDO
<https://orcid.org/0000-0002-5494-5806>

Chiclayo, 2020

**REVISIÓN CRÍTICA: EVIDENCIAS DE LA
ANTICOAGULACIÓN CON CITRATO VS HEPARINA PARA
DISMINUIR EL SANGRADO EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO DE HEMODIÁLISIS**

PRESENTADA POR:
ELIANA ELIZABETH FARFÁN CHANAME

A la Facultad de Medicina de la
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo
para optar el título de

**SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA CON MENCIÓN EN
DIÁLISIS**

APROBADA POR:

Mirtha Flor Cervera Vallejos
PRESIDENTE

Yolanda Nizama Carranza
SECRETARIO

Francisca Constantino Facundo
VOCAL

DEDICATORIA

Esta investigación está dedicada a:

A mis padres, quienes, con su esfuerzo, amor y paciencia me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mi el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades porque Dios está conmigo siempre. Toda la vida les estaré agradecida por estar siempre a mi lado apoyándome en cada paso de que doy, siendo mi empuje para seguir adelante.

A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de alguna manera me acompañan en todos mis sueños y metas.

Eliana Farfán Ch.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por bendecir mi vida,
por guiarme a lo largo de mi existencia,
ser el apoyo y fortaleza en aquellos
momentos de dificultad y de debilidad.

A mis padres por ser mi pilar
fundamental y haberme apoyado
incondicionalmente, pese a las
adversidades e inconvenientes
que se presentaron. También se
la dedico a mis hermanos que fueron
el sustento en todo momento para
la realización de esta investigación.

Agradezco a mi asesora Mgtr. Francisca
Constantino Facundo, quien, con su experiencia,
conocimiento y motivación me orientó en la
investigación; y sobretodo porque fue ella
quien encaminó mi carrera a esta especialidad,
fue una pieza fundamental para haber iniciado
este nuevo reto en mi vida profesional.

Eliana Farfán Ch.

Índice

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	12
1.1. Tipo De Investigación	12
1.2. Metodología EBE	12
1.3. Formulación de la Pregunta según esquema PICOT	14
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	15
1.5. Metodología de Búsqueda de Información.....	15
1.6. Síntesis de la Evidencia encontrada a través de la Guía de Validez y utilidad aparentes de Gálvez Toro18.....	19
1.7. Escalas para evaluar la calidad metodológica a emplear.....	22
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	23
2.1. El Artículo para Revisión	23
2.2. Comentario Crítico	25
2.3. Importancia de los resultados	31
2.4. Nivel de evidencia	31
2.5. Respuesta a la pregunta	32
2.6. Recomendaciones	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	37

RESUMEN

La presente revisión crítica titulada “Evidencias de la anticoagulación con citrato vs heparina para disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de hemodiálisis”, fue una investigación secundaria con metodología Enfermería Basada en Evidencias; tuvo como objetivo: Describir las evidencias la anticoagulación con citrato vs heparina para disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de Hemodiálisis. La pregunta clínica con el esquema PICOT: ¿Cuál es la evidencia de la anticoagulación del citrato versus la heparina para disminuir el sangrado en pacientes en hemodiálisis? Las estrategias de búsqueda de evidencias se desarrollaron accediendo la base de datos (BVS, Pubmed, Epistemonikos y Pub Med Central), mediante la elección de palabras claves (DECS) y la ficha para recolección bibliográfica. La búsqueda recopiló 897 artículos seleccionándose por antigüedad, quedando elegidos 20 artículos científicos a los cuales se aplicó la guía de utilidad y Validez Aparente de Gálvez Toro, de los cuales quedaron 10 artículos, seleccionado 1 para la revisión crítica, donde se aplicó la Guía CASPE, obteniendo un nivel de evidencia 1+ y grado de recomendación moderada; llegando a la siguiente respuesta: la Anticoagulación regional con citrato evidencia ser un método eficaz, seguro, y con menor riesgo de hemorragia si se compara con la tradicional heparina.

Palabras claves: Anticoagulante (D000925), Citrato (D019343), Heparina (D006493), Hemodiálisis (D006435), Enfermedad renal crónica (D051436).

ABSTRACT

The present critical review entitled "Evidence of anticoagulation with citrate vs heparin to reduce bleeding in patients with hemodialysis treatment" was a secondary investigation with Evidence-Based Nursing methodology; It aimed to: Describe the evidence of anticoagulation with citrate vs heparin to reduce bleeding in patients with Hemodialysis treatment, which could help maintain continuity in nursing care. The clinical question with the PICOT scheme: What is the evidence of citrate anticoagulation versus heparin to reduce bleeding in hemodialysis patients? Evidence search strategies are developed by accessing the database (VHL, Pubmed, Epistemonikos and Pub Med Central), by choosing keywords (DECS) and the bibliographic collection form. The search compiled 897 articles selected by seniority, with 20 scientific articles being chosen to which the utility guide and Apparent Validity of Gálvez Toro was applied, of which 1 articles were left, selected 1 for the critical review, where the CASPE Guide was applied , obtaining a level of evidence 1+ and a moderate level of recommendation; arriving at the following answer: Regional Anticoagulation with citrate proves to be an effective, safe, and lower risk of bleeding compared to traditional heparin.

Keywords: Anticoagulant (D000925), citrate (D019343), heparin (D006493), hemodialysis (D006435), chronic kidney disease(D051436).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que está asociada a alta mortalidad cardiovascular y a altos gastos en los sistemas de salud. Se estima que a nivel mundial se destinan cerca de 1 trillón de dólares en los cuidados de pacientes con ERC que requieren algún tipo de terapia de reemplazo renal (TRR). En Perú, se estima que más del 50% de la población que potencialmente requiere algún tipo de TRR no la está recibiendo. Existen regiones del país donde el Ministerio de Salud no cuenta con centros de diálisis en sus hospitales para el manejo de estos pacientes, ni con nefrólogos para su atención¹.

Las técnicas de reemplazo renal son un conjunto de modalidades terapéuticas que incluyen circulación continua de sangre por circuitos extracorpóreos con el fin de depurarla de elementos tóxicos acumulados como consecuencia de la enfermedad renal. La hemodiálisis y las terapias continuas lentas forman parte de las terapias de reemplazo renal, las cuales han brindado apoyo a los pacientes con enfermedad renal (aguda y crónica) permitiendo disminuir su morbimortalidad y mejorando su calidad de vida.²

La hemodiálisis es el procedimiento de depuración extracorpórea más utilizado en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Es una técnica fundamentalmente difusiva; la convección queda reservada a la eliminación del agua retenida en el período interdialítico. La superficie del dializador, el flujo de sangre y en menor medida el flujo del baño de diálisis son los factores que regulan la difusión de los pequeños solutos. La eliminación de moléculas medianas y grandes por difusión es menos eficaz y depende fundamentalmente de la permeabilidad de la membrana.³ Como componentes de la hemodiálisis deben considerarse los siguientes aspectos: Máquina de diálisis, Dializador (membrana semipermeable), Flujo sanguíneo – acceso vascular, Líquidos de diálisis y la Anticoagulación.²

El contacto de la sangre con los componentes del circuito extracorpóreo durante las sesiones de hemodiálisis (agujas, líneas de diálisis y dializadores) favorece la activación de las vías intrínsecas y extrínsecas de la coagulación, y en consecuencia la trombogénesis en cualquier punto y/o localización del sistema extracorpóreo de depuración renal.⁴ En otras

palabras, la sangre del paciente al pasar por el dializador y el circuito extracorporeo, tiende a coagularse, en consecuencia, durante la sesión de diálisis se debe utilizar un protocolo de anticoagulación.²

En la anticoagulación, el objetivo es utilizar la dosis menor de anticoagulante con la que el dializador y la cámara venosa queden limpios de restos hemáticos. Otro objetivo es que al finalizar la sesión se pueda hacer hemostasia de los sitios de punción del acceso vascular en un tiempo prudencial. En general, la dosis que se emplea suele ser menor que la necesaria para la anticoagulación total del paciente, si bien es muy variable de unos pacientes a otros, dependiendo de factores propios del paciente y de las características de la HD. Por otro lado, la anticoagulación insuficiente puede condicionar una disminución del rendimiento depurativo de la diálisis⁵.

Existen algunas razones de preocupación por el hecho de someter a los pacientes en programa de HD a una heparinización repetida e intermitente. Entre éstas figuran el riesgo hemorrágico y las complicaciones tromboticas, no siempre relacionadas con la sobre o infradosificación; los efectos metabólicos, principalmente la dislipemia, la osteoporosis, y la acción sobre las células sanguíneas, en especial las plaquetas.⁵ La heparina es, aún en la actualidad, la droga más utilizada a tal fin; se une a la antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación.⁶ El efecto de la heparina es inmediato y su acción es máxima en tres a cinco minutos posteriores a su administración y su acción anticoagulante depende de la sensibilidad individual al fármaco y la duración del efecto anticoagulante es decreciente en función a la eliminación. La depuración de este medicamento es fundamentalmente por vía renal, por lo que su vida media se prolonga en pacientes con falla renal.⁷

La heparina ha permanecido como el medicamento de elección para prevenir la coagulación durante la hemodiálisis. En nuestro medio, se administra iniciando con una carga predialisis (dosis única). La administración intermitente que se realiza con uno o más bolos, puede llevar a que se presente períodos alternantes de sobre y/o subanticoagulación.² La heparina confiere principalmente su efecto anticoagulante al unirse a la antitrombina. Sin

embargo, la heparina se une a muchas otras proteínas y células, comprometiendo su eficacia y seguridad. Debido al consumo y degradación de antitrombina, y a la unión de heparina a proteínas de fase aguda, y a células apoptóticas y necróticas, la enfermedad crítica confiere resistencia a la heparina.⁸

La heparina sódica es la sustancia habitualmente empleada como anticoagulante en hemodiálisis. Sin embargo es una sustancia que está lejos de ser el anticoagulante ideal, dados sus potenciales efectos secundarios nada despreciables, como son el riesgo aumentado de sangrado, de trombopenia y de osteopenia. Igualmente puede inducir hipertrigliceridemia que, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no renales, se sabe es un factor aterogénico en la población en diálisis. No es de extrañar, por tanto, que se hayan buscado métodos que disminuyan las complicaciones derivadas de la heparina sódica, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado (insuficiencia renal aguda, postoperados, trastornos graves de la coagulación), siendo los más utilizados hoy día la diálisis sin anticoagulación, cuyo principal efecto secundario es la coagulación completa del dializador, que se produce en un 5% de las diálisis, y el empleo de HBPM o la utilización del citrato.⁹

El uso de la anticoagulación local con citrato en el marco de la terapia continua de reemplazo renal se ha descrito en varios estudios y su nivel de aceptación es cada vez mayor. El citrato parece ser un método eficaz de anticoagulación para TRR en pacientes con contraindicaciones para el uso de heparina. Sin embargo, este método aumenta la complejidad de la TRR ya que, en algunos casos, requiere soluciones especiales de sustitución o diálisis para reducir al mínimo las complicaciones metabólicas y reinfusión de calcio por vía intravenosa para evitar la hipocalcemia sistémica.¹⁰

El efecto anticoagulante del citrato se basa en la quelación del calcio iónico, fundamental para la activación de la cascada de la coagulación. La técnica consiste en la perfusión continua de una solución que contiene citrato en la línea arterial, proporcional al flujo de sangre. El complejo citrato-calcio y citrato-magnesio son parcialmente eliminados por el dializador, y es necesaria la perfusión de calcio por la línea venosa, para lo que se emplean dos bombas volumétricas.¹¹ Algunos monitores tienen una línea y una bomba específica para

realizar la administración de citrato, lo que facilita la administración y en otros monitores se tiene que conectar una llave de tres pasos en la línea de entrada. Al preparado de citrato es necesario añadirle glucosa, fosfato, magnesio y bicarbonato. El control de la anticoagulación del circuito y por tanto la dosis de citrato se regula según los niveles de calcio iónico posfiltro. El objetivo es mantener unos niveles entre 0,25-0,35 mmol/L.¹²

Esta metodología evita el uso de heparina y restringe la anticoagulación al circuito de HD. Está indicada en los pacientes en HD con riesgo de sangrado y/o trombopenia inducida por heparina tipo II, en los que puede ser empleada de manera rutinaria, así como en técnicas continuas en el paciente crítico. Se ha descrito que la anticoagulación regional con citrato mejora la biocompatibilidad con reducción de la degranulación de los polimorfonucleares y del estrés oxidativo durante la HD. Los mayores inconvenientes estriban en el riesgo de hipo o hipercalcemia, hipernatremia y alcalosis metabólica. No obstante se trata de una técnica segura si se realiza adecuadamente.⁵

En nuestro medio, por protocolo de actuación la administración de Heparina Sódica se dosifica de acuerdo al peso seco del paciente y se aplica por la goma de la línea arterial antes de iniciar el tratamiento, en dosis única. En la experiencia de la investigadora, se evidenció alta incidencia de sangrado y alteraciones en la coagulación en los pacientes que reciben terapia dialítica con heparina sistémica, tales como hemorragias digestivas, gingivitis, epistaxis, dificultad para la hemostasia post hemodiálisis en FAV, y equimosis en diferentes áreas del cuerpo.

La presente investigación tuvo por objetivo describir las evidencias de la anticoagulación con citrato vs heparina para disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de Hemodiálisis. La autora se enfocó en estudiar la anticoagulación con citrato vs heparina con la finalidad de disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de Hemodiálisis. En los enfermos renales es conocido el riesgo de sangrado y trombosis que condicionan una importante morbimortalidad en estos pacientes, en la uremia existe un defecto plaquetario adquirido que justifica el elevado riesgo de sangrado en el paciente con nefropatía¹³; agregado a esto la hemodiálisis

podría favorecer el sangrado debido a la activación plaquetaria inducida por el contacto con superficies artificiales.

Debido a estos factores que presenta el paciente con enfermedad renal, es importante investigar sobre cómo se puede minimizar el riesgo de sangrado a través de la anticoagulación comparando la acción del citrato versus la heparina, para traer consigo un beneficio en la calidad de vida del paciente, y sobre todo a disminuir su morbi-mortalidad. Los resultados de esta Investigación ayudaron para tener evidencia científica y a partir de ello analizar la eficacia del citrato y la heparina en relación al sangrado en los pacientes en Hemodiálisis. Asimismo servirá como bibliografía para las próximas investigaciones.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1. Tipo De Investigación

La investigación secundaria es un proceso de revisión de la literatura científica basada en criterios fundamentalmente metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y cualitativos, para dar respuesta a un problema, a modo de síntesis, previamente abordado desde la investigación primaria, teniendo como objetivo fundamental identificar qué se conoce del tema, qué se ha investigado y qué aspectos permanecen desconocidos. Como también de resumir/sintetizar información sobre un tema o problema.¹⁴

1.2. Metodología EBE

La Enfermería Basada en la Evidencia (EBE) es la búsqueda sistemática de una respuesta basada en la investigación, útil y pertinente para la práctica de las enfermeras, pero que considera un enfoque reflexivo e interpretativo que es el que permite hacer uso de los hallazgos de la investigación en la realidad particular de la enfermera.¹⁵

La EBE es definida como el proceso por el cual las enfermeras toman decisiones clínicas usando las mejores pruebas disponibles sustentadas en la investigación, su experiencia clínica y las preferencias del paciente, en el contexto de los recursos disponibles.¹⁶ La Enfermería Basada en la Evidencia nace de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y de la necesidad de construir un modelo coherente de Ciencia de los Cuidados.¹⁷

Por otro lado esta metodología comprende diversas fases¹⁵:

Formulación de pregunta clínica, consiste en reflexionar sobre la práctica enfermera con la finalidad de formular preguntas estructuradas y concretas que puedan responder a la incertidumbre o a los problemas identificados. En el presente trabajo se ha formulado la siguiente pregunta clínica ¿Cuál es la evidencia de la anticoagulación del citrato versus la heparina para disminuir el sangrado en pacientes en hemodiálisis? Después de formular la duda se da respuesta a través de la pregunta PICOT.

Búsqueda bibliográfica, Para dar respuestas a las preguntas planteadas, el siguiente paso es la búsqueda bibliográfica. En esta fase se debe identificar cuál es la bibliografía existente y disponible para responder a la pregunta. Es necesario disponer de un acceso cómodo a las fuentes de información: bases de datos, para la cual se revisó Pubmed, Epistemonikos, pubmed central y BVS.

Lectura crítica: En esta fase se evalúa el diseño, metodología, calidad de los datos, así como el análisis e interpretación de los resultados; su validez, magnitud y su aplicabilidad, siendo de gran utilidad las guías para usuarios de la literatura médica. Las guías proponen criterios para juzgar artículos sobre: cuidados, tratamientos, diagnósticos, etiología, efectos nocivos, calidad, revisión crítica, economía, etc. Posterior a la sistematización de los artículos se procedió a la lectura crítica teniendo en cuenta el marco teórico, los artículos seleccionados y no seleccionados y la experiencia de la investigadora.

Implementación: En esta fase es poner en práctica la evidencia encontrada en el contexto cotidiano, así como también, la efectividad clínica es igual a la toma de decisiones. Por último tenemos la evaluación, etapa donde termina el ciclo e inicia de nuevo (si fuera necesario) la metodología de la EBE.

Evaluación: Por último esta fase evalúa los cambios que se pretende reflejar y objetivar la mejora en los cuidados y en los resultados en salud de los pacientes, que esperamos obtener al modificar nuestra práctica.

Descrita la metodología EBE se procedió a la elaboración de la investigación; iniciando con la elección de la pregunta clínica; formulada según el esquema PICOT, continuando con la elección de las palabras claves (MESH / DECS); posterior a esta fase se investiga en las bases de datos: Pubmed, Epistemonikos, Pubmed Central y BVS; obteniendo 11 artículos de investigación, los cuales fueron validados a través de la Guía de Validez y utilidad propuesto por Gálvez Toro. La investigadora se planeará llegar hasta la tercera fase: lectura crítica.

1.3. Formulación de la Pregunta según esquema PICOT

Cuadro N° 02: Formulación de la Pregunta y Viabilidad		
P	Paciente o Problema	Alto riesgo de Sangrado en pacientes en hemodiálisis
I	Intervención	<ul style="list-style-type: none"> Utilización de heparina sódica por la línea arterial en dosis única, antes de iniciar el tratamiento de Hemodiálisis. En general, la dosis que se emplea suele ser menor que la necesaria para la anticoagulación total del paciente, si bien es muy variable de unos pacientes a otros, dependiendo de factores propios del paciente y de las características de la HD
C	Comparación o Control	<ul style="list-style-type: none"> El citrato se administra a través de la línea aferente del circuito extracorpóreo; evitando la coagulación del mismo de forma regional, sin anticoagular al paciente, neutralizándose su efecto de dos maneras diferentes: un porcentaje de citrato es eliminado a través del hemofiltro; mientras que la posible carga de citrato que se infunde al paciente, dado que éste posee efecto buffer, es metabolizado a través de hígado, músculo y corteza renal, dando lugar a bicarbonato sódico
O	Outcomes o Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Evita la coagulación del circuito extracorpóreo. Menor número de episodios de sangrado activo Mayor eficacia en la supervivencia de los filtros
T	Tipo de Diseño de Investigación	Cuantitativo
Fuente: Oxford-Centre of Evidence Based Medicine		

En el presente trabajo se ha formulado la siguiente pregunta clínica ¿Cuál es la evidencia de la anticoagulación del citrato versus la heparina para disminuir el sangrado en pacientes en hemodiálisis?

1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta

A pesar que la diálisis ha reducido la incidencia de hemorragias severas en los pacientes urémicos, no ha eliminado el riesgo de sangrado. El uso de heparina para evitar la coagulación del circuito favorecer el sangrado, frente a ello existen estudios que afirman que el uso de citrato como anticoagulante disminuye este riesgo. Es por esto, que la presente investigación contribuyó a describir cual es la evidencia del citrato sobre la heparina en la anticoagulación, para mejorar bienestar del paciente durante su tratamiento de Hemodiálisis.

La pregunta surgió de la práctica clínica, ya que se ha observado que los pacientes sufren de constantes sangrados y efectos colaterales por la heparina utilizada para la anticoagulación; tales como epistaxis, dificultad para la hemostasia, equimosis, hemorragias digestivas.

1.5. Metodología de Búsqueda de Información

Una vez de conocer la metodología EBE se procedió a la elaboración de la investigación; iniciando con la elección de la pregunta clínica; llegando a formularla según el esquema PICOT. A continuación, se realizó la elección de las palabras claves (MESH / DECS); obteniendo las siguientes palabras: Anticoagulación, Citrato, Heparina, Hemodiálisis, Enfermedad renal crónica. Teniendo como criterios de inclusión: Pacientes adultos y niños en tratamiento de hemodiálisis. Y los criterios de exclusión: Pacientes en Hemodiálisis con enfermedades hepáticas agregadas.

Inmediatamente se procedió a investigar en las bases de datos: Pubmed, Epistemonikos, Pubmed central y BVS; por un período de búsqueda de aproximadamente 3 meses logrando obtener 20 artículos de investigación de las diversas bases de datos en inglés, español y

portugués llegando a seleccionar sólo 10 artículos; los cuales fueron validados a través de la Guía de Validez y utilidad propuesto por Gálvez Toro.

Cuadro N° 03 PASO 1: Elección de las palabras claves (MESH / DECS)			
Palabra Clave	Sinónimo	Ingles	Portugués
Anticoagulante	Antitrombotico	Anticoagulant	Anticoagulante
Citrato	Sales del ácido cítrico	Citrate	Citrato
Heparina		Heparin	Heparina
Hemodiálisis	Diálisis	Hemodialysis	Hemodiálise
Enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica terminal • Insuficiencia renal crónica • Injuria renal crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic kidney failure • Chronic renal insufficiency 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal crônica. • Doença renal crônica

Cuadro N° 04 PASO2: Registro escrito de la búsqueda				
Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Ecuación de búsqueda	N° art. encontrados	% art. seleccionados
PUBMED	27/10/18	Hemodialysis and citrate and anticoagulation	764	0.5%
EPISTEMONIKOS	27/10/18	Anticoagulación del citrato and heparina and hemodiálisis	3352	0.1%
MEDLINE	09/11/18	anticoagulación del citrato and heparina and hemodiálisis	30	13%
COCHRANE	09/11/18	Hemodialysis and citrate and heparin	301	3%

Cuadro N°05 PASO 3: Ficha para recolección bibliográfica

Autor(es)	Título del artículo	Revista (Vol., año, N°)	Link	Idioma	Met. y tipo de inv. y abordaje
Liao YJ , Zhang L , Zeng XX , Fu P	Citrato versus heparina no fraccionada para la anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continuo.	Chin Med J (Engl). 2013 abr; 126 (7): 1344-9.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557569	Ingles	Revisión sistemática
Bai M , Zhou M , Él L , Ma F , Li Y , Yu Y , Wang P , Li L , Jing R , Zhao L , Sun S .	Anticoagulación de citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un meta-análisis actualizado de ECA.	Cuidados intensivos med. Diciembre 2015; 41 (12): 2098-110.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482411	Ingles	Revisión sistemática.
Wu MY1, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW.	Anticoagulación de citrato regional versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.	Am J Kidney Dis. 2012 Jun; 59(6):810-8.	https://www.epistemikos.org/es/documents/6b03ebae9fcfc4956877013b5c350168a6f439?doc_lang=en	Ingles	Revisión sistemática
Aragó Sorrosal, S; Rodas Marín, L; Torres, F; Villegas Jiménez, V; Poch López de Briñas, E	Dos métodos de anticoagulación en técnicas continuas de depuración extrarrenal	Enferm. nefrol; 21(1): 9-17, ene.-mar. 2018. tab, graf	http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-171650	Español	Estudio observacional, prospectivo.
Wang, Tingli ; Zhang, Ling ; Chen, Zhiwen ; Fu, Ping	Evaluación de la aplicación de la anticoagulación de citrato regional en hemodiálisis sostenida de baja eficiencia.	Zhonghua Nei Ke Za Zhi ; 53 (12): 953-6, diciembre 2014 Artículo en Chino MEDLINE	http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-25623561	Ingles	Estudio observacional
Liu, Chao; Mao, Zhi ; Kang, Hongjun ;	Anticoagulación regional con citrato	Cuidado de la Crítica; 20 (1):	https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Ingles	Revisión sistemática

Hu, Jie ; Zhou, Feihu .	versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios.	144, 2016 13 de mayo.	ov/pmc/articles/PMC4866420/?tool=pubmed http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1299-0		
Sponholz, Christoph; Bayer, Ole; Kabisch, Björn; Wurm, Karin; Ebert, Katharina; Bauer, Michael; Kortgen, Andreas.	Estrategias de anticoagulación en hemodiálisis venovenosa en pacientes críticamente enfermos: una evaluación de cinco años en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos	ScientificWorld Journal; 2014: 808320, 2014.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274656/?tool=pubmed http://dx.doi.org/10.1155/2014/808320	Ingles	Observación retrospectiva
Wen , Küchle , Steubl , Satanovsk, Heemann , Suttmann, Angermann, Kemmner, Rehbehn, Huber, Hauser, Schmaderer, Reichelt , Haller, y Renders	Un nuevo protocolo basado en citrato versus anticoagulación con heparina para diálisis sostenida de baja eficiencia en la UCI: seguridad, eficacia y costo	BMC Nephrol . 2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883400/	Ingles	Estudio retrospectivo,
Sara Fernández, Jesús López, Miriam García , Jimena Del Castillo , José Alcaraz , José María Bellón	Anticoagulación con citrato para la CRRT en niños: comparación con heparina	Biomed Res Int . 2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4137493/	Ingles	Se realizó un estudio retrospectivo.
Huguet M , Rodas L, Blasco M, Quintana LF, Mercadal J, Ortiz-Pérez JT, Rovira I, Poch E	Impacto clínico de la anticoagulación con citrato regional en la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos.	Int J Artif Organs. 24 de noviembre de 2017; 40 (12): 676-682.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862718	Ingles	Estudio retrospectivo observacional.

1.6. Síntesis de la Evidencia encontrada a través de la Guía de Validez y utilidad aparentes de Gálvez Toro¹⁸

Cuadro N° 06: Síntesis de la Evidencia través de la guía de Gálvez Toro			
TITULO	Tipo de Inv.- Metodología	Resultado	Decisión
Citrato versus heparina no fraccionada para la anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continuo.	Revisión sistemática	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Citrato versus anticoagulación con heparina para terapia de reemplazo renal continuo: un meta-análisis actualizado de la ECA.	Revisión sistemática	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Anticoagulación de citrato regional versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.	Revisión sistemática	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Heparina versus citrato para la anticoagulación en pacientes críticos tratados con terapia de reemplazo renal continua	Revisión sistemática	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Dos métodos de anticoagulación en técnicas continuas de depuración extrarrenal	Observacional retrospectivo	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Evaluación de la aplicación de la anticoagulación de citrato regional en hemodiálisis sostenida de baja eficiencia	Revisión sistemática	Responde a todas las preguntas	Para pasar lista
Anticoagulación regional con citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios.	Revisión sistemática	Responde todas las preguntas	Para pasar lista

Estrategias de anticoagulación en hemodiálisis venovenosa en pacientes en estado crítico: una evaluación de cinco años en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.	Observacional retrospectiva	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Eficacia y seguridad de la anticoagulación basada en citrato en comparación con la heparina en pacientes con lesión renal aguda que requieren tratamiento de reemplazo renal continuo: un ensayo controlado aleatorio	ECA	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Un nuevo protocolo basado en citrato versus anticoagulación con heparina para diálisis sostenida de baja eficiencia en la UCI: seguridad, eficacia y costo	Retrospectivo	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Anticoagulación con citrato para la CRRT en niños: comparación con heparina	Cohortes	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Evaluación de la seguridad y la eficacia del citrato regional en comparación con la heparina sistémica como anticoagulación para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos: una evaluación de servicio después de un cambio en la práctica	Retrospectivo	Responde todas las preguntas	Para pasar lista
Impacto clínico de la anticoagulación con citrato regional en la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos.	Retrospectivo	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Anticoagulación con citrato para la terapia de reemplazo renal continua en niños pequeños	Retrospectivo	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Anticoagulación con citrato para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos.	Revisión sistemática	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Anticoagulación regional con citrato para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.	Retrospectivo	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear

Anticoagulación regional con citrato para hemodiálisis venovenosa continua de alto volumen en pacientes quirúrgicos con alto riesgo de hemorragia.	Observacional prospectivo	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Un ensayo controlado aleatorio de citrato regional versus anticoagulación con heparina regional para la terapia de reemplazo renal continuo en adultos críticamente enfermos	ECA	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
Revisión clínica: anticoagulación para la terapia de reemplazo renal continua: ¿heparina o citrato?	ECA	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear
¿Es la anticoagulación con citrato una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación con heparina en la hemofiltración veno-venosa continua?	ECA	Solo responde a 4 de las 5	No se puede emplear

1.7. Escalas para evaluar la calidad metodológica a emplear

Cuadro N° 07: Determinación de Lista de Chequeo según metodología			
Título del Artículo	Tipo de Investigación-Metodología	Escala a emplear	Nivel de evid. y grado de recomendación
1. Anticoagulación de citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un meta-análisis actualizado de ECA.	Cuantitativa-Revisión Sistemática	CASPE REVISIONES SISTEMÁTICAS	1+ Moderada
2. Anticoagulación de citrato regional versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.	Cuantitativa-Revisión Sistemática	CASPE REVISIONES SISTEMÁTICAS	1+ Moderada
3. Anticoagulación regional con citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios.	Cuantitativa-Revisión Sistemática	CASPE REVISIONES SISTEMÁTICAS	1+ Moderada
4. Citrato versus heparina no fraccionada para la anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continuo.	Cuantitativa-Revisión Sistemática	CASPE REVISIONES SISTEMÁTICAS	1+ Moderada
5. Anticoagulación con citrato para la CRRT en niños: comparación con heparina.	Cuantitativa-Cohortes	CASPE COHORTES	2+ Baja
6. Dos métodos de anticoagulación en técnicas continuas de depuración extrarrenal	Observacional, prospectivo	STROBE	2+ Baja
7. Evaluación de la aplicación de la anticoagulación de citrato regional en hemodiálisis sostenida de baja eficiencia	Observacional, prospectivo	STROBE	2+ Baja

8. Estrategias de anticoagulación en hemodiálisis venovenosa en pacientes críticamente enfermos: una evaluación de cinco años en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos	Observacional, retrospectiva	STROBE	2+ Baja
9. Un nuevo protocolo basado en citrato versus anticoagulación con heparina para diálisis sostenida de baja eficiencia en la UCI: seguridad, eficacia y costo	Observacional, retrospectiva	STROBE	2+ Baja
10. Impacto clínico de la anticoagulación con citrato regional en la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos	Observacional, retrospectiva	STROBE	2+ Baja

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1. El Artículo para Revisión

a. Título de la Investigación secundaria que desarrollará:

Evidencias de la anticoagulación con citrato vs heparina para disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de hemodiálisis.

b. Revisor

Lic. Eliana Elizabeth Farfán Chaname

c. Institución

Escuela de Enfermería, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo, Perú

d. Dirección para correspondencia

Calle Tahuantinsuyo 1671- Jose Leonardo Ortiz

Ely_2468@hotmail.com

e. Referencia completa del artículo seleccionado para revisión

Bai M, Zhou M, Él L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L, Sun S. Evidencias de la anticoagulación con citrato vs heparina para disminuir el sangrado en pacientes con tratamiento de hemodiálisis. *Cuidados Intensivos Med.* Dic 2015; 41 (12): 2098-110.

f. Resumen del artículo original

El **propósito** de este estudio fue evaluar el efecto y la seguridad de la anticoagulación con citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) en pacientes críticos mediante la realización de un metanálisis de evidencia actualizada.

En cuanto al **método**, se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane para estudios elegibles, y también se realizaron búsquedas manuales para identificar ensayos adicionales. Los ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaron el efecto de la anticoagulación con citrato versus heparina para la TRRC se consideraron elegibles para su inclusión.

Los **resultados** fueron de Once ECA con 992 pacientes y circuitos de 1998 cumplieron los criterios de inclusión. La heparina se administró regionalmente en dos ensayos y se administró sistemáticamente en nueve ensayos. El citrato para CRRT redujo

significativamente el riesgo de pérdida de circuito en comparación con la heparina regional (HR 0.52, IC 95% 0.35–0.77, $P = 0.001$) y sistémica (HR 0.76, IC 95% 0.59–0.98, $P = 0.04$). El citrato también redujo la incidencia de falla del filtro (RR 0.70, IC 95% 0.50–0.98, $P = 0.04$). El grupo de citrato tuvo un riesgo de hemorragia significativamente menor que el grupo de heparina sistémica (RR 0,36; IC del 95%: 0,21 a 0,60; $P < 0,001$) y un riesgo de hemorragia similar al grupo regional de heparina (RR 0,34; IC del 95%: 0,01 a 8,24). $P = 0,51$). La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) e hipocalcemia se incrementaron en los grupos de heparina y citrato, respectivamente.

La **conclusión** fue que dado el menor riesgo de pérdida de circuito, falla del filtro, sangrado y HIT, el citrato regional debe considerarse un mejor método de anticoagulación que la heparina para la TRRC en pacientes críticos sin ninguna contraindicación.

Palabras Claves: citrato, heparina, anticoagulación, CRRT, terapia de reemplazo renal continuo, CVVH, continuo hemofiltración venovenosa, CVVHD, hemodiálisis venovenosa continua, CVVHDF y continua hemodiafiltración venovenosa.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en relación al presente artículo.

E-mail de correspondencia de los autores del artículo original: Dr. Ming Bai
Departamento de Nefrología, Hospital Xijing- Shaanxi, China
Email: mingbai1983@126.com

2.2. Comentario Crítico

El artículo científico seleccionado es una revisión sistemática titulada Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs (Anticoagulación con citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un

metanálisis actualizado de ECA), luego de haber sido leído y analizado, podemos dar una crítica para evaluar e interpretar la evidencia. En el ámbito de salud, una revisión sistemática se considera como una de las soluciones para ayudar a utilizar las investigaciones, dado que posibilita una síntesis de los estudios disponibles en un tema particular, y con ello, dirigir una práctica fundamentada en conocimiento científico.¹⁹

Una buena Revisión Sistemática (RV) tiene un valor incuestionable para la práctica ya que ayuda a resolver problemas clínicos. Por esto, se orientan más comúnmente a resumir evidencia dirigida a la efectividad de una intervención, y consecuentemente, se han focalizado en los ECA.¹⁹ Las RV son un diseño de investigación secundaria, de naturaleza observacional, analítica y retrospectiva, cuya unidad de análisis son los estudios originales primarios, para los cuales se realiza una síntesis de la mejor evidencia científica disponible para responder a una pregunta de investigación en la práctica clínica.²⁰

Se utilizó la lista de comprobación CASPE (Programa de habilidades en lectura crítica), un programa que surgió en Inglaterra a partir de las pautas de valoración crítica de artículos establecidas por el Evidence-Based Medicine Working Group para facilitar la evaluación de la literatura científica.²¹ Este instrumento consta de 10 preguntas para valorar un ensayo clínico en donde considera tres grandes epígrafes: ¿Son válidos esos resultados?, ¿Cuáles son los resultados?, ¿Son aplicables en tu medio?.

El estudio seleccionado realizó la revisión sobre un tema claramente definido ya que argumenta la población considerada en una área específica que permite realizar una búsqueda concreta, para dar respuesta a la pregunta de investigación, la población objetivo fue identificada junto con la Variables de interés y resultados esperados; como sabemos la población es el conjunto total de individuos, objetos o medidas que poseen algunas características comunes observables en un lugar y en un momento determinado.²² Donde la población de interés en este estudio fueron los pacientes en terapia de reemplazo renal continua, identificados en Once ECA con 992 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Los estudios con las siguientes características fueron candidatos para la inclusión: (1) las intervenciones fueron citrato versus anticoagulación con heparina para CRRT y (2) los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente al tratamiento grupos. Los estudios con cualquiera de las siguientes condiciones fueron excluido: (1) método de asignación de tratamiento cuasialeatorio (por ejemplo, día de nacimiento o fecha de admisión) y (2) requerido No se pudieron extraer datos de los resultados publicados. Es así como queda claro, cuál es la población que va ser estudiada, así como las variables dentro del estudio, las cuales arrojan satisfactoriamente resultados que permitan identificar la eficacia del citrato versus heparina para disminuir el sangrado.

En relación, con los resultados consideradores de la revisión, evidencia que el grupo de citrato tuvo un riesgo de hemorragia significativamente menor que el grupo de heparina sistémica y un riesgo de hemorragia similar al grupo regional de heparina. La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) e hipocalcemia se incrementaron en los grupos de heparina y citrato, respectivamente.

Los autores seleccionaron los artículos más adecuados dado que incluyeron 11 ECAS, en estos estudios elegibles se identificaron utilizando la siguiente clave términos: citrato, heparina, anticoagulación, CRRT, terapia de reemplazo renal continuo, CVVH, continuo hemofiltración venovenosa, CVVHD, hemodiálisis venovenosa continua, CVVHDF y continua hemodiafiltración venovenosa. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) es un estudio experimental prospectivo en el cual e investigador provoca y controla las variables y los sujetos son asignados de forma aleatoria a las distintas intervenciones que se comparan; que se caracteriza por tratar de responder a una pregunta claramente definida, de tal forma que debe plantear con claridad la hipótesis de trabajo con sus correspondientes hipótesis nula y alternativa sobre un tema que sea relevante desde el punto de vista clínico.²³ El ECA es el diseño metodológico que nos proporciona una información de mayor calidad, por lo que es el diseño preferente para responder a cuestiones sobre tratamiento.²⁴ Los artículos seleccionados se dirigen a la pregunta de objeto de la revisión, analizando la seguridad y eficacia de la anticoagulación del citrato y la heparina considerando como uno de los aspectos principales a incidencia de sangrado.

Los estudios incluidos, son importantes y pertinentes dado que en la búsqueda y selección de estudios, Dos de los autores (M.B. y F.M.) realizaron de forma independiente las búsquedas y las pantallas del estudio para identificar a los elegibles estudios. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. Se realizaron búsquedas en Medline, Embase y Bases de datos Cochrane desde el inicio hasta el 6 de abril de 2015. También manualmente se revisó las listas de referencias de los artículos identificados y Las listas de artículos de las revistas relevantes para más estudios. Además, se indagó en el Internacional Plataforma de registro de ensayos clínicos (ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) y ClinicalTrials.gov para ensayos en gris. No hubo restricción de idioma empleado para las búsquedas.

Las Bases de Datos Bibliográficas son recopilaciones de publicaciones de contenido científico-técnico, como artículos de revistas, libros, tesis, etc, de contenido temático, que tienen como objetivo reunir toda la producción bibliográfica posible sobre un área de conocimiento. Las bases de datos bibliográficas más conocidas, como Cochrane Library, Medline y Embase Cinahl, recogen un gran volumen de información de enfermería y de otras áreas de las ciencias de la salud y el conocimiento. Son bases de datos de obligatoria consulta cuando la búsqueda en las bases de datos secundarias no han dado el resultado esperado.²⁵

Las revisiones Cochrane, presenta revisiones sistemáticas de la evidencia científica de alta calidad. Para los hispanohablantes es sumamente interesante, ya que dispone de estos valiosos materiales en castellano. Es sin duda alguna la principal fuente de evidencia fiable sobre los efectos de la atención sanitaria que existe en lengua española. Se actualiza de forma trimestral y es de acceso gratuito desde España.²⁶

Los estudios identificados en Embase, Medline y Las bases de datos Cochrane fueron 398, 292 y 182, respectivamente. Se excluyeron un total de 218 publicaciones, porque eran duplicados entre las bases de datos o fueron publicaciones repetidas, lo que resultó en los títulos y resúmenes de 656. Luego, se excluyeron 632 estudios, obteniendo para revisión de texto completo 24 artículos restantes, de los cuales finalmente se identificaron 11 ECA.

Los autores del estudio han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos utilizando el sistema de puntuación de Jadad, con 5 puntos que representan un estudio de alta calidad y 0 puntos que representan una baja calidad estudio. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. Los resultados evaluados incluyeron pérdida de circuito (terminación del circuito por cualquier motivo), falla del filtro, catéter disfunción, mortalidad del paciente, episodios hemorrágicos, HIT, alteraciones metabólicas e hipocalcemia. Los puntajes finales de Jadad fueron 2 y 3 en seis ensayos y cinco ensayos, respectivamente.

Es importante que los autores analicen la calidad de los estudios individuales que encuentran, puesto que la revisión de los expertos y su posterior publicación no la garantiza completamente. Existen numerosas escalas para la medir la calidad de cada uno de los diseños de investigación, una de ellas es la Escala de Jadad, que fue originalmente desarrollada y validada para evaluar de forma independiente la calidad de ECAs sobre el dolor, pero ha sido utilizada para otros propósitos, incluso como "padrón oro". Presenta puntuación de calidad de cinco puntos, con dos puntos adicionales para métodos apropiados de aleatorización y sigilo de colocación, que varía de 0 (débil) a 5 (bueno). El primer item trata de la forma de aleatorización de los pacientes; el segundo, del uso del duplo-ciego; y el tercero de la pérdida de individuos. Esta escala presentó evidencia de validez concurrente y demostró fuerte correlación con diversas escalas.²⁷

Los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, las investigaciones incluidas fueron cuatro estudios ensayos multicéntricos, cuatro estudios presentaron recurrentes datos de eventos, y dos estudios tuvieron un cruce diseño. Más de la mitad de los estudios incluidos fueron publicados después de 2010. Los participantes del estudio de todos los ensayos incluidos fueron pacientes con lesión renal aguda (IRA) que requiere CVVH, y la mediana del número de participantes fue 48 (rango 20-212).

Las definiciones de falla del filtro, sangrado, alcalosis metabólica e hipocalcemia no fueron completamente uniformes pero fueron comparables, y ninguno de los estudios incluidos informó las definiciones de HIT o disfunción del catéter. Existieron dos intervenciones que fueron significativamente diferentes, el cegamiento no era práctico y no se usó en ninguno de

los ensayos incluidos. Cuatro ensayos no describió el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización, y dos estudios no informaron el retiros y abandonos.

El resultado global de la revisión acerca de la incidencia del sangrado, demuestra que en los nueve ensayos de citrato comparado con heparina sistémica, 17 de los 378 citratos pacientes con anticoagulación (4.5%) desarrollaron un episodio de sangrado comparado con 61 de las 382 heparinas sistémicas pacientes con anticoagulación (16.0%). En este análisis de subgrupos, la anticoagulación con citrato redujo el riesgo de sangrado en un 64% (RR 0,36, IC 95% 0.21–0.60, $P < 0.001$), y no se observó heterogeneidad intertrial significativa entre los ensayos ($I^2 = 0\%$, $P = 0,56$). En los dos ensayos que compararon citrato a heparina regional en un total de 232 pacientes, solo un paciente en el grupo regional de heparina tuvo un episodio de sangrado durante el período de estudio.

Resultados similares obtuvieron los autores de la investigación Citrato regional versus anticoagulación con heparina para la administración continua Terapia de reemplazo renal: un metaanálisis de aleatorizado, donde encontraron una diferencia significativa entre 2 grupos, con menos pacientes en el grupo de citrato experimentando sangrado mayor (RR, 0.34; IC 95%, 0.17-0.65). El análisis de subgrupos se registró un menor riesgo de sangrado en el citrato grupo comparado con el grupo HBPM (RR, 0,40; IC 95%, 0.16-0.99). El número de personas necesarias recibir el tratamiento antes que una persona experimentar un resultado beneficioso (número necesario para tratar) fue de 6.87.

La precisión del resultado del estudio seleccionado es un intervalo de confianza del 95%, este intervalo nos permite estimar entre qué valores está el valor inaccesible real de la población a partir del que podemos obtener de nuestra muestra, con una probabilidad de equivocarnos del 5%.²⁸

Se pueden aplicar los resultados en el medio, considerando que se deben utilizar los insumos necesarios para la implementación del citrato regional como anticoagulante; en relación con los participantes, los pacientes cubiertos por la revisión son suficientemente similares. Si se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión de considerar como el

mejor método de anticoagulación al citrato, puesto que todas las investigaciones concluidas de esta revisión sistemática han llegado a la misma conclusión.

Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes de la administración del citrato sobre la heparina sódica, en los pacientes con contraindicaciones para el uso de heparina y riesgo de sangrado. El citrato puede considerarse un método eficaz de anticoagulación en la hemodiálisis. No obstante, este procedimiento incrementa la complejidad del tratamiento dialítico pues, en algunos casos, demanda de soluciones especiales de sustitución o diálisis para reducir al mínimo las complicaciones metabólicas.

2.3. Importancia de los resultados

Los estudios revisados en su mayoría concluyen que la anticoagulación con citrato regional resulta una alternativa más segura y con menor riesgo de hemorragia si se compara con la anticoagulación con heparina.

Por una parte, se comparan las complicaciones de uno y otro método y los resultados generalmente se miden en términos de complicaciones/ casos. En general, los estudios recogen que la Anticoagulación Regional con Citrato es más segura siempre y cuando se realiza un seguimiento de los controles analíticos pautados; además se añade que se debe prestar especial atención a las complicaciones metabólicas que puedan suceder con la Anticoagulación con citrato.

No existen estudios que midan explícitamente la relación coste- beneficio de estas dos terapias de anticoagulación. Sin embargo, se entiende que demandaría mayor gasto la implementación del citrato a nuestro medio por la utilización de nuevas soluciones para el tratamiento.

2.4. Nivel de evidencia

El nivel o grado de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica. El Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) es una propuesta, se origina teniendo como

foco de interés la temática del tratamiento, se compone de niveles de evidencia y grados de recomendación según esos niveles. Como fortaleza, es interesante el hecho que considera la calidad metodológica de los estudios que componen las Revisiones Sistemáticas.²⁹ El presente estudio presenta un grado de evidencia de 1+, correspondiente para Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo.

El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias.³⁰ El sistema GRADE tiene aspectos diferenciales que se pueden resumir en tres: 1) Inicialmente categoriza los desenlaces de interés y su importancia relativa; 2) Luego evalúa la calidad de la evidencia en cuatro categorías para cada uno de los desenlaces para obtener una calidad global de evidencia y 3) Finalmente gradúa la fuerza de las recomendaciones en dos únicas categorías (recomendaciones fuertes o débiles).³¹ La presente investigación está calificada como grado de evidencia moderado.

2.5. Respuesta a la pregunta

En concordancia con el estudio analizado, la Anticoagulación regional con citrato evidencia ser un método eficaz, seguro, y con menor riesgo de hemorragia si se compara con la tradicional heparina; a pesar de ello, no se puede dejar de mencionar el riesgo de desórdenes metabólicos como hipocalcemia, alcalosis y acidosis metabólica, que trae consigo el citrato si es que no se maneja adecuadamente su monitorización. Se tiene que tener en cuenta que para la anticoagulación de citrato se debe implementar protocolos estrictos para su manejo, que incluyan la implementación de líquidos especiales, monitorización intensiva del equilibrio acido-base y electrolítico y las contraindicaciones formales para su aplicación.

2.6. Recomendaciones

- ✓ Brindar a las instituciones que cuenten con servicios de hemodiálisis los resultados encontrados del estudio, para la implementación y uso de protocolos de anticoagulación de citrato en pacientes con mayor riesgo de sangrado a usarlo como primera línea para terapia de reemplazo renal continúa.
- ✓ Dar a conocer los hallazgos encontrados a la especialidad de Nefrología, con la finalidad de promover e implementar protocolo de atención para el uso de citrato en pacientes en tratamiento de hemodiálisis con riesgo de sangrado en terapia de reemplazo renal continúa.
- ✓ Considerando la evidencia de la eficacia del anticoagulante de citrato, se debe dar a conocer los resultados encontrados al personal de enfermería especialistas en Nefrología, con la finalidad de incrementar los conocimientos, habilidades y destrezas en la práctica diaria para la atención de pacientes con insuficiencia renal críticamente enfermos en terapia de reemplazo renal continuo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera P, Pacheco J, Taype A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. Acta méd. peruana [Internet]. 2016 Abr [citado 2018 Nov 23]; 33(2): 130-137. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000200007&lng=es.
2. Restrepo C, Torres J, Buitrago C. Nefrología Básica 2: Terapias de reemplazo renal. 2º edición. Editorial La Patria S.A. Colombia, 2012. Disponible en <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap27.pdf>
3. Fernández M, Teruel J. Técnicas de hemodiálisis: Nefrología al día. Disponible en file:///C:/Users/user/Downloads/XX342164212000262%20(1).pdf
4. Moreno J, Pórtoles J, Ochando A, Ortigosa A. Estudio observacional prospectivo de los parámetros clínicos de la anticoagulación en el circuito extracorpóreo en una cohorte de pacientes en programa de hemodiálisis. Crónica. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid https://www.revistaseden.org/files/2849_135-140.pdf
5. Herrero J, González E, Pérez G, Tornero F. Estudio español sobre anticoagulación en hemodiálisis <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n2/especial.pdf>
6. Parvina G, Loza C, Cieza J. Estudio descriptivo del uso de dosis única de heparina no fraccionada en pacientes en hemodiálisis. Rev Med Hered [Internet]. 2011 Jul [citado 2019 Nov 25]; 22(3): 103-107. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2011000300003&lng=es.
7. Díaz M, Moreno A, Briones J. Anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continua. Revista de la asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XXV, Num. 2. Abril-Jun 2011. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2011/ti112f.pdf>
8. Oudemans-van S, Kellum y Bellomo R. Revisión clínica: anticoagulación para la terapia de reemplazo renal continua: ¿heparina o citrato?. Cuidado Crítico; 15: 202, 2011. [citado 2018 Dic 3] disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9358>
9. Montoya A, Orgaz, S. Experiencia con el empleo de una dosis fija de heparina de bajo peso molecular como anticoagulante en hemodialisis Calvo Unidad de Hemodiálisis. Hospital Alarcos, Ciudad Real. Disponible en. <https://www.seden.org/files/Experiencia%20con%20el%20empleo%20de%20una%20dosis%20fija%20de%20heparina%20de%20bajo%20peso%20molecular.pdf>
10. Chao L, Zhi M, Hongjun K, Jie H, y Feihu Z. Anticoagulación regional con citrato versus heparina para el tratamiento de reemplazo renal continuo en pacientes críticos: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios.

- Cuidado del crítico; 20: 144. 2016 [citado 2018 Dic 3] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866420/?tool=pubmed>
11. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. ¿Es la anticoagulación con citrato una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación con heparina en la hemofiltración veno-venosa continua?. *Crit Care Med* 2009;37:545-52.
 12. Carneiro P, Santiago M, López J, Castillo A, López-Herce J. Anticoagulación regional con citrato en las técnicas de depuración extrarrenal continuas. *Anales de Pediatría (Barc)*. 2012;76(1):49-52. DISPONIBLE EN: <file:///C:/Users/user/Desktop/anticoagulacion%20fundamento/S1695403311004279.pdf>
 13. Heras M, Sanchez R, Fernandez M, ANA Diez A. Manejo de la hemorragia perioperatoria en el paciente renal. *Revista Nefrología* 2008; 28(6)593-596. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699508004190>
 14. Coello P, Ezquerro O, Farquez I, et al. *Enfermería Basada en la Evidencia: Hacia la excelencia de los cuidados*. Edición I. Editorial: Ediciones DAE. España: Barcelona; 2004.
 15. Gálvez A, Román M, Ruiz M, Hederle C, Morales J, Gonzalo E. *Enfermería Basada en Evidencias: aportaciones y propuestas*. Index de Enfermería. España; 2013.
 16. Rodríguez A., Paravic T. *Enfermería basada en la evidencia y gestión del cuidado*. *Enferm. glob.* [Internet]. 2011 Oct [citado 2020 Feb 16]; 10(24). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011000400020&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1695-61412011000400020>.
 17. Domínguez S. *Enfermería Basada en Evidencia- EBE*. *Revista Elsevier*, 2013. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/enfermeria/enfermeria-basada-en-la-evidencia-ebe>
 18. Gálvez Toro A. *Enfermería Basada en la Evidencia. Cómo incorporar la investigación a la práctica de los cuidados*. 2 Ed. Granada: Fundación Index; 2007. Pág. 154-170.
 19. Urra E, Barría R. La revisión sistemática y su relación con la práctica basada en la evidencia en salud. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* Artículo Teórico 18(4) jul.-ago. 2010. DISPONIBLE EN: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/es_23.pdf
 20. Ramírez R, Meneses J, Floréz M. Una propuesta metodológica para la conducción de revisiones sistemáticas de la literatura en la investigación biomédica. *CES Movimiento y Salud*. 2013;1:1-22. Disponible en: <file:///C:/Users/user/Downloads/2620-12447-1-SP.pdf>
 21. Santamaria R. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe) NefroPlus. Vol. 9. Núm. 1. Junio 2017. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-programa-habilidades-lectura-critica-espanol-articulo-X1888970017612483>
 22. Hernández S. *Marco Metodológico: Población y Muestra*. Maestría en tecnología educativa- Seminario de Tesis. Abril de 2013. Disponible en https://www.uaeh.edu.mx/docencia/VI_Lectura/maestria/documentos/LECT86.pdf
 23. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes J. *Ensayos clínicos aleatorizados: variantes,*

- métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Revista SCIELO, salud pública de México / vol.46, no.6, noviembre-diciembre de 2004. Disponible en <http://www.scielo.br/pdf/spm/v46n6/22570.pdf>
24. Molina M. El ensayo clínico aleatorizado. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2013 Dic [citado 2020 Feb 16]; 15(60): 393-396. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000500021&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000500021>.
 25. Coello P, Ezquerro O, Fargues I, et al. Enfermería Basada en la Evidencia. Hacia la excelencia en los cuidados. Difusión Avances de Enfermería (DAE, S.L.), 1º edic. Madrid-España, 2004.
 26. Gonzalez F, Anza I, Lopez A, et al. Metodología de la investigación y práctica Clínica basada en la evidencia. Quaderna editorial. Disponible en: http://intranet.usat.edu.pe/aulavirtual/pluginfile.php/1727479/mod_resource/content/1/258099-Metodologia_PTCCR.pdf
 27. Cascaes da Silva F, Valdivia B, Da Rosa R, Barbosa P, Da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. ARTÍCULO DE REVISIÓN. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. 2013;24(3):295-312. DISPONIBLE EN: <http://scielo.sld.cu/pdf/ics/v24n3/rci07313.pdf>
 28. Molina Arias M. El significado de los intervalos de confianza. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2013 Mar [citado 2019 Oct 28]; 15(57): 91-94. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100016&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000100016>.
 29. Manterola Ca, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2014 Dic [citado 2019 Nov 29]; 31(6): 705-718. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>.
 30. Sanabria A, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Atención primaria, Elsevier Vol 47, 2015. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714000493>
 31. Pérsico D, Torres D. Niveles de evidencia y grados de recomendación: el sistema GRADE. Rev. chil. anest. Vol. 43 Número 4 pp. 357-360. Disponible: <https://revistachilenadeanestesia.cl/niveles-de-evidencia-y-grados-de-recomendacion-el-sistema-grade/>

ANEXOS

Anexo 1: CUADRO DE DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Cuadro N° 01 : Descripción del Problema		
1	Contexto-Lugar	Unidad de Hemodiálisis
2	Personal de Salud	Equipo de salud
3	Paciente	Pacientes en tratamiento de Hemodiálisis
4	Problema	Alto riesgo de Sangrado en pacientes en hemodiálisis
4.1	Evidencias internas: Justificación de práctica habitual	<ul style="list-style-type: none"> • La utilización heparina en hemodiálisis está dirigida a prevenir la trombosis del circuito con los mínimos riesgos posibles. La heparina no fraccionada, actúa con un cofactor, al bloquear la formación de trombina, la formación de tromboplastina e inhibe la actividad plaquetaria, aumenta la tasa de reacción de la trombina-antitrombina. • Se administra la heparina sódica en dosis única por el segmento de goma de la línea arterial.
4.2	Evidencias internas: Justificación de un cambio de práctica	<ul style="list-style-type: none"> • El citrato, cuyo efecto es regional, actúa sólo a nivel del circuito extracorpóreo; evitando la anticoagulación del paciente. • La acción del citrato consiste en quelar el calcio ionizado del paciente, que actúa en varios niveles de la cascada de coagulación, evitando la activación de la misma, inhibiendo la formación de fibrina y la agregación plaquetaria.
5	Motivación del problema	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes en hemodiálisis puedan disminuir el riesgo de sangrado

Anexo 2: Validez y utilidad aparentes según Gálvez Toro

Cuadro de Validez de Gálvez Toro ARTÍCULO N° 1		
Título de la investigación a validar: Citrato versus heparina no fraccionada para la anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continuo.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2013		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Cuatro ensayos cumplieron los criterios de inclusión. El metanálisis no encontró diferencias significativas entre dos anticoagulantes en la mortalidad. El citrato fue superior o comparable a la heparina no fraccionada en la vida del circuito.	La anticoagulación con citrato en CRRT parece ser superior para reducir el riesgo de hemorragia y con una vida del circuito más larga o similar, aunque hay más trastornos metabólicos.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que compara a las dos variables de estudio: el citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	La revisión sistemática procede de 4 ensayos que cumplieron los criterios de inclusión.	Si

Cuadro de Validez de Gálvez Toro ARTÍCULO N° 2		
Título de la investigación a validar: Citrato versus anticoagulación con heparina para terapia de reemplazo renal continuo: un meta-análisis actualizado de la ECA.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2015		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Citrato para CRRT redujo significativamente el riesgo de pérdida de circuito en comparación con la heparina regional y sistémica. Citrato también redujo la incidencia de falla del filtro. El grupo de citrato tuvo un riesgo de sangrado significativamente más bajo que el grupo de heparina sistémica	Dado el menor riesgo de pérdida de circuito, falla del filtro, sangrado y HIT, el citrato regional debe considerarse un mejor método de anticoagulación que la heparina para la CRRT en pacientes en estado crítico sin ninguna contraindicación.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	La revisión sistemática, con Once ECA con 992 pacientes y circuitos de 1998 cumplieron con los criterios de inclusión.	Si

Cuadro de Validez de Gálvez Toro ARTÍCULO N° 3		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación de citrato regional versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2012		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La anticoagulación con citrato se asoció con una disminución significativa del sangrado. El tiempo de supervivencia del circuito, la incidencia de alcalosis metabólica y la trombocitopenia no mostraron diferencias significativas entre los grupos. La hipocalcemia fue más frecuente en los pacientes que recibieron citrato, aunque no se informaron eventos clínicos adversos en los estudios incluidos.	La eficacia de la anticoagulación con citrato y heparina para la CRRT fue similar. Sin embargo, la anticoagulación con citrato disminuyó el riesgo de sangrado sin un aumento significativo en la incidencia de alcalosis metabólica. Recomendamos el citrato como agente anticoagulante en pacientes que requieren CRRT pero tienen un alto riesgo de sangrado.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que compara los efectos del citrato y heparina en relación al sangrado	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática: Se identificaron 6 ECA con 488 pacientes.	Si

Cuadro de Validez de Gálvez Toro ARTÍCULO N° 4		
Título de la investigación a validar: Heparina versus citrato para la anticoagulación en pacientes críticos tratados con terapia de reemplazo renal continua		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2009		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Dos estudios mostraron diferencias significativas en la supervivencia de tiempo del circuito, con citrato de prolongar el tiempo de supervivencia. Todos los estudios mostraron un mayor riesgo de sangrado en el grupo de heparina, lo que resulta en una tasa más alta de la transfusión, mientras que la heparina se estaba utilizando.	Los estudios examinaron referencia carecía de la potencia de los estudios y la fuerza en la presentación de los resultados. Debido a la falta de confiabilidad en los estudios, se sugirió que se necesitan más investigaciones sobre este tema a fin de producir rigurosas revisiones de alta calidad con un sesgo limitado. El uso de citrato, al igual que con todos los tratamientos en la práctica clínica, se debe utilizar con precaución y evaluará de forma individual del paciente.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	No, da respuesta al problema planteado, pues menciona que hay falta de confiabilidad en los estudios	No lo Resuelve
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio.	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática: tres ECA	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°5		
Título de la investigación a validar: Dos métodos de anticoagulación en técnicas continuas de depuración extrarrenal		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2018		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	El citrato demostró una mayor supervivencia de filtros. Hubo un episodio de hipocalcemia en el grupo citrato, corregido según protocolo. En el grupo heparina, no se presentaron casos de trombocitopenia inducida por heparina.	El presente estudio, demuestra una mayor eficacia en la supervivencia de los filtros en el grupo citrato. Los pacientes tratados con heparina presentaron más episodios de sangrado, sin diferencias estadísticamente significativas.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio en hemodiálisis.	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática: Estudio observacional, retrospectivo de 54 sujetos.	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°6		
Título de la investigación a validar: Evaluación de la aplicación de la anticoagulación de citrato regional en hemodiálisis sostenida de baja eficiencia.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2014		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	En comparación con el grupo citrato, tanto el PT como el APTT en el grupo con heparina fueron significativamente más altos; respectivamente] a las 2 h durante el SLED. Sin embargo, los niveles de PT y APTT en el grupo de heparina disminuyeron después y fueron similares con los de los grupos de citrato a las 5 h durante el tratamiento.	El efecto anticoagulante del citrato regional y la heparina fue similar en los pacientes que recibieron SLED. El citrato regional puede ser un enfoque anticoagulante alternativo para los pacientes con alto riesgo de sangrado que requieren el tratamiento de SLED.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que investiga los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	En Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°7		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación regional con citrato versus heparina para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2016		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Los análisis agrupados mostraron que no hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos de citrato regional y heparina, lo que fue confirmado por la TSA. En comparación con la heparina, citrato regional prolongó significativamente el circuito de vida lapso en la hemofiltración veno-venosa continua pero no en el subgrupo de hemodiafiltración venovenosa continua o post-subgrupo de dilución.	En pacientes adultos con AKI, no hay diferencia en la mortalidad entre los grupos tratados con citrato regional y heparina. Sin embargo, el citrato regional es más eficaz para prolongar la vida útil del circuito y reducir el riesgo de hemorragia y debe recomendarse como el anticoagulante prioritario para los pacientes críticamente enfermos que requieren CRRT.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Sí, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática: Catorce ensayos (n = 1134) cumplieron los criterios de inclusión.	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°8		
Título de la investigación a validar: Estrategias de anticoagulación en hemodiálisis venovenosa en pacientes en estado crítico: una evaluación de cinco años en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2014		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La anticoagulación se realizó preferiblemente con heparina no fraccionada o aplicación de citrato regional (RAC). El sangrado y la sospecha de HIT-II fueron las causas más comunes de RAC. En el modo CVVHD, la vida útil del filtro fue significativamente mayor en RAC en comparación con la heparina u otras estrategias de anticoagulación (P= 0.001.)	La causa más común para comenzar o cambiar a RAC fue la hemorragia activa o supuesta del paciente. Se informa que la incidencia de complicaciones hemorrágicas bajo la anticoagulación con heparina durante la TRR oscila entre el 15 y el 50%, con una tasa de mortalidad del 15%
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistematica: evaluación retrospectiva	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°9		
Título de la investigación a validar: Eficacia y seguridad de la anticoagulación basada en citrato en comparación con la heparina en pacientes con lesión renal aguda que requieren tratamiento de reemplazo renal continuo: un ensayo controlado aleatorio		
Metodología: ECA		
Año: 2015		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La vida útil del filtro fue de 49 ± 29 versus 28 ± 23 horas en los grupos de RCA y heparina. Las tasas de supervivencia a los 28 y 90 días fueron de 80-74% en la ARC y de 74-73% en el grupo de heparina. Los electrolitos y las alteraciones ácido-base fueron poco frecuentes y transitorias en los pacientes tratados con RCA.	Estos resultados muestran que RCA es superior a la anticoagulación basada en heparina en términos de la dosis RRT administrada y la vida útil del filtro y es un método seguro y factible. Esto no se traduce en una mejora en la supervivencia a corto plazo.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, lo resuelve parcialmente, ya que compara ambos medicamentos, sin embargo, no mencionada la relación de ellos con el sangrado	Resuelve el problema parcialmente
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Ensayo controlado aleatorio, prospectivo, abierto monocéntrico	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°10		
Título de la investigación a validar: Un nuevo protocolo basado en citrato versus anticoagulación con heparina para diálisis sostenida de baja eficiencia en la UCI: seguridad, eficacia y costo		
Metodología: Retrospectivo		
Año: 2018		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	En total, se analizaron 976 sesiones de SLED con anticoagulación con heparina y 808 con citrato. La incidencia de coagulación del circuito extracorpóreo fue significativamente menor en citrato (5%), en comparación con la heparina. Las complicaciones metabólicas y la hipotensión que llevaron a la interrupción de la SLED ocurrieron con mayor frecuencia, aunque no significativamente, en citrato	La anticoagulación con citrato fue superior a la heparina en la prevención de hemorragias graves y la coagulación del circuito. El protocolo adoptado en este estudio con una solución de citrato al 30% fue seguro y eficaz. Mientras tanto, era mucho más rentable que otros protocolos basados en citrato.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un estudio retrospectivo, con un total de 282 pacientes	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°11		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación con citrato para la CRRT en niños: comparación con heparina		
Metodología: Cohortes		
Año: 2014		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La supervivencia media del circuito fue de 48 horas con citrato y de 31 horas con heparina. El 66,6% de los pacientes tratados con citrato desarrollaron alcalosis metabólica leve, que estaba directamente relacionada con la dosis de citrato. No hubo casos de intoxicación por citrato.	El citrato es un método de anticoagulación seguro y efectivo para la CRRT en niños y logra una mayor supervivencia del circuito que la heparina. La otra ventaja del citrato es su menor incidencia de complicaciones hemorrágicas, ya que no tiene efectos de anticoagulación sistémica y no induce trombopenia.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un estudio retrospectivo de cohorte comparativo basado en un registro observacional prospectivo	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°12		
Título de la investigación a validar: Evaluación de la seguridad y la eficacia del citrato regional en comparación con la heparina sistémica como anticoagulación para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos: una evaluación de servicio después de un cambio en la práctica		
Metodología: Retrospectivo		
Año: 2017		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Los resultados han demostrado que 43 pacientes recibieron tratamiento de reemplazo renal continuo con heparina, 37 pacientes con citrato. Los filtros anticoagulados con citrato tuvieron una vida útil mediana significativamente más larga, menor tiempo de inactividad y menos series de filtros por día de paciente. Los pacientes con filtros de heparina tuvieron APPT significativamente más altos, algunos en niveles potencialmente peligrosos.	El citrato es superior en términos de seguridad y eficacia, con una vida útil más larga del filtro. Se ha convertido en nuestro anticoagulante de primera línea para la terapia de reemplazo renal continuo.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta parcialmente al problema planteado, ya que analiza la eficacia del citrato y heparina pero no menciona su efecto sobre el sangrado	Resuelve el problema parcialmente
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un análisis retrospectivo	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°13		
Título de la investigación a validar: Impacto clínico de la anticoagulación con citrato regional en la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticamente enfermos.		
Metodología: Retrospectivo		
Año: 2017		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La vida útil del filtro en las primeras 72 horas fue de 55.1 ± 21.8 horas en el grupo de RCA en comparación con 38.8 ± 24.8 horas en el grupo de heparina. Además, el número de filtros utilizados en las primeras 72 horas fue significativamente mayor en el grupo de heparina. Hubo una tendencia hacia una menor incidencia de sangrado en el grupo de RCA, con una tasa de transfusión de glóbulos rojos significativamente menor en el grupo de citrato.	Estos resultados sugieren que la implementación de CVVHDF con RCA utilizando soluciones concentradas de citrato prolonga la vida útil del filtro, logra un tiempo de hemodiafiltración efectivo más largo y es un método seguro y viable.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un estudio retrospectivo	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°14		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación con citrato para la terapia de reemplazo renal continua en niños pequeños		
Metodología: Retrospectivo		
Año: 2014		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La coagulación del circuito se observó en el 11,63% de los niños que recibieron RCA-CRRT y en el 34,15% de los que recibieron HA-CRRT. Los electrolitos episódicos y los trastornos metabólicos fueron más comunes en niños que recibieron RCA-CRRT. La supervivencia al alta hospitalaria fue de 37.5 y 14.3% entre los niños que recibieron RCA-CRRT y HA-CRRT, respectivamente.	En niños críticamente enfermos con bajo peso corporal, la RCA parecía ser segura y fácil de usar. Entre nuestra cohorte de pacientes, el ACR fue más efectivo en la prevención de la coagulación del circuito y proporcionó una mejor vida útil del circuito que la HA.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	No, da respuesta al problema planteado, aunque tiene las dos variables no menciona cuál es su relación con el sangrado que provocan.	No Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un estudio retrospectivo	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°15		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación con citrato para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes críticos.		
Metodología: Revisión sistemática		
Año: 2010		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Citrato proporciona un buen control metabólico cuando se sigue estrictamente un protocolo bien diseñado. El ensayo aleatorio más grande hasta ahora encontró que el citrato fue mejor tolerado que la heparina y mejoró la supervivencia del paciente y el riñón, especialmente en pacientes después de la cirugía, con sepsis, un alto grado de insuficiencia orgánica o una edad más temprana.	Durante la enfermedad crítica, la anticoagulación regional con citrato para la CRRT parece ser superior a la anticoagulación con heparina en relación con la tolerancia y la seguridad, principalmente debido a un menor sangrado. Si la supervivencia del circuito es mejor depende de la modalidad. Además, el citrato parece mejorar la supervivencia del paciente y el riñón.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Revisión sistemática	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°16		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación regional con citrato para la terapia de reemplazo renal continuo en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.		
Metodología: Retrospectivo		
Año: 2017		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	La acumulación de citrato (CA) se definió como una proporción de calcio total (mg / dl) / calcio ionizado (mmol / L) > 2.5 durante > 48 horas. La eficacia fue evaluada por la vida del filtro. La seguridad se evaluó por la frecuencia de los eventos adversos (EA) definidos como hemorragia, inestabilidad hemodinámica, arritmias).	La anticoagulación y la CRRT en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática pueden ser un acto de equilibrio desafiante. Los eventos adversos fueron comunes, similares a los pacientes con insuficiencia hepática que no están en terapia extracorpórea; La mayoría ocurrió cuando los niveles de calcio ionizado estaban en el rango normal.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	No, da respuesta al problema, pues no compara el citrato con la heparina ni hace mención al riesgo de sangrado como uno de sus efectos.	No Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodialisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Estudio retrospectivo	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°17		
Título de la investigación a validar: Anticoagulación regional con citrato para hemodiálisis venovenosa continua de alto volumen en pacientes quirúrgicos con alto riesgo de hemorragia.		
Metodología: Prospectivo observacional		
Año: 2014		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	El número total de filtros analizados en 75 pacientes fue de 100. El tiempo medio de funcionamiento del filtro fue de 78 ± 25 h. Se tuvieron que renovar cincuenta y un circuitos debido al tiempo extendido de funcionamiento del filtro, 33 suspendidos por razones no relacionadas con la terapia de reemplazo renal y 13 debido a la coagulación del filtro.	La anticoagulación regional con citrato para la hemodiálisis venovenosa continua es un método seguro y eficaz para administrar una alta dosis de diálisis en pacientes críticos con un alto riesgo de sangrado. La permeabilidad del filtro fue excelente, el estado ácido-base se controló bien y no se observaron efectos adversos clínicamente relevantes.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta parcialmente al problema planteado, pues analiza los efectos del citrato sobre el sangrado, pero no la compara directamente con heparina	Resuelve el problema parcialmente
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Es un estudio prospectivo observacional	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°18		
Título de la investigación a validar: Un ensayo controlado aleatorio de citrato regional versus anticoagulación con heparina regional para la terapia de reemplazo renal continuo en adultos críticamente enfermos		
Metodología: ECA		
Año: 2015		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	El resultado primario fue la vida del circuito funcional medida en horas, evaluada mediante el análisis de supervivencia de eventos repetidos. Además, medimos los cambios en los niveles sanguíneos de interleucina-6, interleucina-8 e interleucina-10. Asignamos al azar a 212 sujetos que fueron tratados con 857 circuitos continuos de terapia de reemplazo renal (mediana de 2 circuitos por paciente [rango intercuartil, 1-6], 390 en el grupo de citrato frente a 467 en el grupo de heparina).	La anticoagulación de calcio y citrato regional prolonga la vida del circuito de la terapia de reemplazo renal continuo en comparación con la anticoagulación de heparina y protamina regional, no afecta los niveles de citoquinas y se asocia con menos eventos adversos.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado parcialmente, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema parcialmente
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Estudio controlado aleatorizado multicéntrico, de grupos paralelos.	Si

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°19		
Título de la investigación a validar: Revisión clínica: anticoagulación para la terapia de reemplazo renal continua: ¿heparina o citrato?		
Metodología: ECA		
Año: 2011		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Un estudio aleatorizado reciente en 200 pacientes en estado crítico que recibieron CRRT por lesión renal aguda, que comparó la anticoagulación con HBPM (nadroparina) con la anticoagulación regional con citrato, mostró inesperadamente un aumento absoluto del 15% en la supervivencia a 3 meses utilizando un análisis por intención de. Además de mejorar la supervivencia del paciente, la supervivencia renal también fue mejor con citrato.	En los ensayos clínicos aleatorios, las heparinas a menudo son menos efectivas para preservar la vida del circuito mientras aumentan el riesgo de sangrado del paciente. Los beneficios del citrato incluyen menos sangrado, una vida más larga o similar del circuito y, posiblemente, una mejor supervivencia del paciente y del riñón.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	Si, da respuesta al problema planteado, ya que confronta los efectos del citrato y heparina.	Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	No muestra resultados concretos ni metodología empleada	No

Cuadro de Validez y utilidad de Gálvez Toro ARTÍCULO N°20		
Título de la investigación a validar: ¿Es la anticoagulación con citrato una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación con heparina en la hemofiltración veno-venosa continua?		
Metodología: ECA		
Año: 2009		
Pregunta	Descripción	Respuesta*
¿Cuáles son los resultados o los hallazgos?	Fue un estudio de 97 pacientes en el grupo citrato y 103 pacientes en el grupo heparina. Los autores afirman que existe cierta superioridad del citrato frente a la heparina de bajo peso molecular si evaluamos su seguridad. Las heparinas de bajo peso molecular, aunque son una de las opciones para la anticoagulación de los circuitos, no son el método de referencia.	La anticoagulación regional con citrato en HFVVC es igual de eficaz que la anticoagulación sistémica con nadroparina, pero ofrece un mayor perfil de seguridad. La anticoagulación con citrato reduce la mortalidad hospitalaria y a los 3 meses debido, sólo en parte, a un menor riesgo de sangrado.
¿Parecen útiles los hallazgos para mi problema?	No, ya que no compara al citrato directamente con la heparina	No Resuelve el problema
¿Son aplicables los resultados para la resolución del problema en tu medio?	El servicio de Hemodiálisis debe conocer los hallazgos de las últimas evidencias para su posterior aplicación. Los resultados de esta investigación si son aplicables para nuestro medio	Puedo aplicarlo
¿Son seguras las evidencias para el paciente?	Los hallazgos son seguros para ser aplicados en los pacientes en hemodiálisis	Si
¿Son válidos los resultados y los hallazgos?	Ensayo controlado y aleatorizado	Si

ANEXO 3

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-015-4099-0

SYSTEMATIC REVIEW

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
Pengbo Wang Li Li
Rui Jing Lijuan Zhao Shiren Sun

Received: 15 July 2015

Accepted: 8 October 2015

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2015

M. Bai, M. Zhou, L. He, and F. Ma contributed equally to this work.

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-015-4099-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Abstract *Purpose:* The purpose of this study was to evaluate the effect and safety of citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in critically ill patients by performing a meta-analysis of updated evidence. *Methods:* Medline, Embase, and Cochrane databases were searched for eligible studies, and manual searches were also performed to identify additional trials. Randomized controlled trials (RCTs) assessing the effect of citrate versus heparin anticoagulation for CRRT were considered eligible for inclusion. *Results:* Eleven RCTs with 992 patients and 1998 circuits met the inclusion criteria. Heparin was regionally delivered in two trials and systemically delivered in nine trials. Citrate for CRRT significantly reduced the risk of circuit loss compared to regional (HR 0.52, 95 % CI 0.35–0.77, $P = 0.001$) and systemic

(HR 0.76, 95 % CI 0.59–0.98, $P = 0.04$) heparin. Citrate also reduced the incidence of filter failure (RR 0.70, 95 % CI 0.50–0.98, $P = 0.04$). The citrate group had a significantly lower bleeding risk than the systemic heparin group (RR 0.36, 95 % CI 0.21–0.60, $P < 0.001$) and a similar bleeding risk to the regional group (RR 0.34, 95 % CI 0.01–8.24, $P = 0.51$). The incidences of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and hypocalcemia were increased in the heparin and citrate groups, respectively. No significant survival difference was observed between the groups. *Conclusions:* Given the lower risk of circuit loss, filter failure, bleeding, and HIT, regional citrate should be considered a better anticoagulation method than heparin for CRRT in critically ill patients without any contraindication.

Keywords

Continuous renal replacement therapy
Citrate Heparin Anticoagulation Randomized controlled trial
Meta-analysis

1. Introduction

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is commonly used for critically ill patients with acute kidney injury, severe metabolic disorder, refractory fluid overload, and certain drug intoxications. Clotting in the extracorporeal circuit shortens the filter and catheter lifespans, causes blood loss, and decreases solute clearance, consequently reducing the effectiveness of CRRT and increasing treatment cost and workload [1, 2].

Heparin can be systemically and regionally administered for anticoagulation during CRRT. Systemic heparin was the classically used anticoagulation agent and had the advantages of low cost, easy administration, simple monitoring, and reversibility by protamine. However, systemic heparin increases the risk of bleeding in critically ill patients who already have an increased bleeding risk [3]. Regional delivery of heparin to the extracorporeal circuit and protamine to reverse its effect is an alternative to systemic heparin. Despite a reduction of the bleeding risk, regional heparin is associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) risk similar to those of systemic heparin, and increased risks of protamine exposure and allergy [4, 5].

Regional citrate anticoagulation was first employed in hemodialysis in 1983 [6] and was introduced in CRRT in the 1990s [7]. Since then, the safety and efficacy of regional citrate anticoagulation have been extensively evaluated. Several randomized controlled trials (RCTs) have compared the efficacy and safety of citrate anticoagulation to those of heparin anticoagulation, and some of the results of those studies were controversial [8–10]. The recent Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline, which was based on five earlier RCTs, has recommended regional citrate rather than heparin in patients who do not have contraindications for citrate [11].

Thereafter, two meta-analyses summarized the data of the same six RCTs [12, 13]. Although the two meta-analyses were not consistent in several data points of the included trials, they concluded that citrate anticoagulation could significantly reduce the risk of bleeding. However, they did not agree on whether citrate could improve circuit life-span compared to heparin. Additionally, both meta-analyses demonstrated significant inter-trial heterogeneity in the pooled effect of bleeding and

circuit life-span. Therefore, the Canadian Society of Nephrology concluded that the data were insufficient to determine the most cost-effective anticoagulation method because of the uncertain improvement in filter life-span with citrate [14]. Recently, more RCTs [10, 15–18] with valuable data on citrate versus heparin anticoagulation for CRRT have been published. Therefore, we performed the present meta-analysis to summarize the updated evidence and evaluate the role of citrate anticoagulation for CRRT.

Two of the authors (M.B. and F.M.) independently performed the study searches and screens to identify eligible studies. Discrepancies were resolved by discussion and consensus. We searched the Medline, Embase, and Cochrane databases from inception to 6 April 2015. Eligible studies were identified using the following key terms: citrate, heparin, anticoagulation, CRRT, continuous renal replacement therapy, CVVH, continuous.

2. Materials and methods

Search and selection of studies

Two of the authors (M.B. and F.M.) independently performed the study searches and screens to identify eligible studies. Discrepancies were resolved by discussion and consensus. We searched the Medline, Embase, and Cochrane databases from inception to 6 April 2015. Eligible studies were identified using the following key terms: citrate, heparin, anticoagulation, CRRT, continuous renal replacement therapy, CVVH, continuous.

Search and selection of studies venovenous hemofiltration, CVVHD, continuous venovenous hemodialysis, CVVHDF, and continuous venovenous hemodiafiltration. We also manually reviewed the reference lists of the identified articles and the article lists of the relevant journals for additional studies. Additionally, we searched the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP),

<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) and ClinicalTrials.gov for gray trials. No language restriction was employed for the searches.

Studies with the following characteristics were candidates for inclusion: (1) the interventions were citrate versus heparin anticoagulation for CRRT and (2) the included patients were randomly assigned to the treatment groups.

Studies with any of the following conditions were excluded: (1) quasi-random treatment assignment method (e.g., day of birth or date of admission), and (2) required data could not be extracted from the published results. When more than one publication reported the results from one study, only the publication with the most recent and complete data was included.

Data extraction

Two of the authors (B.M. and Z.M.) independently extracted the following data from each study using a predefined form: first author, publication year, included patients and circuit number, population characteristics, study design, inclusion and exclusion criteria, CRRT protocol, filter parameters, interventions, outcomes, and complications. The quality of each study was assessed using the Jadad score system, with 5 points representing a high-quality study and 0 points representing a low-quality study [19]. Discrepancies were resolved by discussion and consensus. The assessed outcomes included circuit loss (circuit termination for any reason), filter failure, catheter dysfunction, patient mortality, bleeding episodes, HIT, metabolic disturbances, and hypocalcemia. Filter failure was defined as the occurrence of filter clotting or high transmembrane filter pressure. If there was any need for additional data, then the corresponding authors were contacted.

Statistical analysis

Risk ratios (RRs) with 95 % confidence intervals (95 % CIs) were pooled for outcome which was reported as a binary variable. For the time-to-event outcome, hazard ratios (HRs) were pooled as the summarized parameter [20, 21]. $\ln(\text{HR})$ s and their standard errors (SEs) were calculated using the randomization ratio, number of analyzed patients, observed events, and expected events, HR and associated 95 % CI, log-rank variance, log-rank observed-minus-expected events, and P value of the log rank test [20, 22]. When these variables were not available, the survival curves were assessed to calculate the $\ln(\text{HR})$ s and SEs using the easy-to-use calculations spreadsheet provided by Tierney et al. [20]. Subgroup analyses according to heparin delivery method (systemic or regional) were performed for circuit loss risk and

bleeding risk.

A funnel plot and Begg's test were employed to assess the potential publication bias of the meta-analysis including 10 or more studies [23]. Heterogeneity among the included studies was evaluated using a Chi squared test and I^2 statistic and sensitivity analyses were performed to explore the source of heterogeneity. All of the pooled results were calculated using Review Manager software (version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2011). A *P* value less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. The results were calculated in random-effect models to yield controversial conclusions and were tested in fixed-effect models as well. The Mantel-Haenszel method was used for all of the binary endpoints and the inverse variance method was used for all of the time-to-event endpoints. Begg's test was performed using STATA 10 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

3. Results

Study inclusion

The study selection process is presented in Fig. 1. The numbers of studies identified in the Embase, Medline, and Cochrane databases were 398, 292, and 182, respectively. An additional two studies were identified by the manual searches. The searches of the two trial registry platforms identified no trials that had been completed and were unpublished. A total of 218 publications were excluded because they were duplicates among the databases or were repeat publications, resulting in the titles and abstracts of 656 studies being screened, and an additional 632 studies were excluded. Full-text review of the remaining 24 articles identified 11 RCTs with 992 patients and 1998 circuits that fulfilled all of the selection criteria.

Table 1 presents the characteristics of the included studies. Four studies [9, 15, 17, 24] were multicenter trials, four studies [9, 10, 15, 25] presented recurrent events data, and two studies [8, 26] had a crossover design. More than half of the included studies were published after 2010. The study participants of all included trials were acute kidney injury (AKI) patients requiring CVVH, and the median number of participants

Fig. 1 Study inclusion flowchart

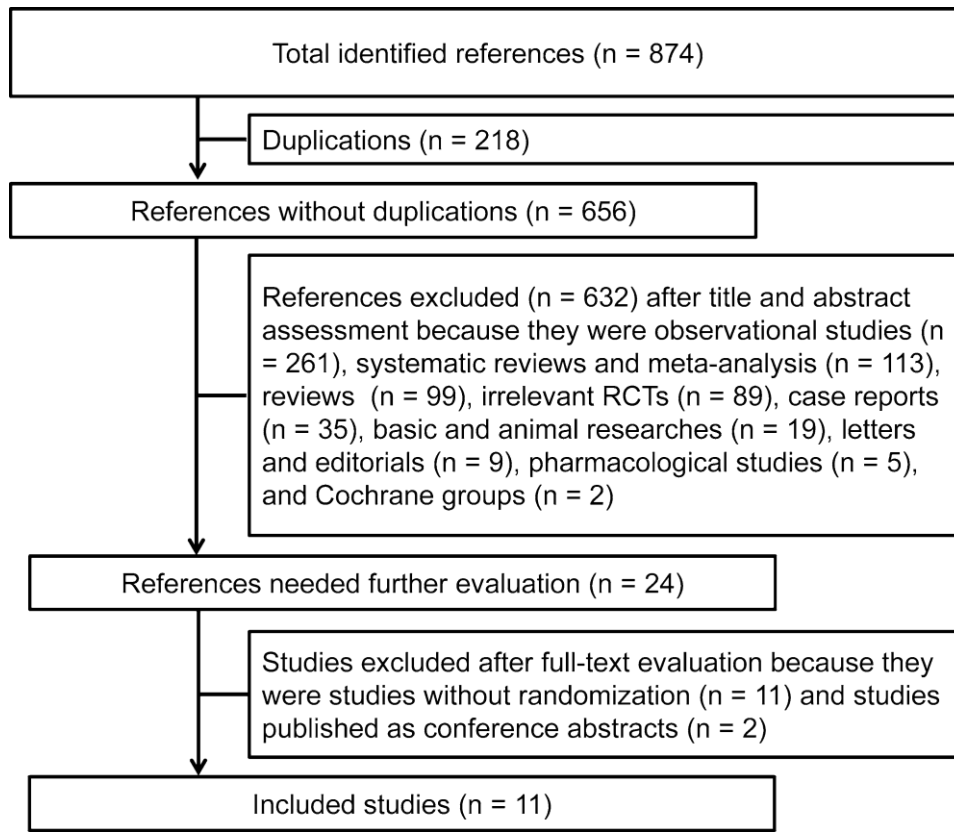


Table 1 Characteristics of the included studies

Study	No. of patients	No. of circuits	No. of centers	Crossover/ recurrent events	Inclusion	Exclusion	Age	Severity	Male/ female
Monchi et al. [8]	C: 8 H: 12	C: 26 H: 23	1	Yes/no	AKI	Liver cirrhosis, high bleeding risk	C: 67 (52–77) (IR) H: 64 (52–74) (IR)	SAPS C: 40 (31–53) (IR) H: 42 (33–55) (IR)	C: 11/1 H: 12/2
Kutsogiannis et al. [9]	C: 16 H: 14	C: 36 H: 43	2	No/yes	Adult, AKI,	Liver failure, contraindications to either intervention	C: 66.5 ± 14.5 (SD) H: 63.9 ± 21.2 (SD)	LOD C: 7.75 ± 3.53 (SD) H: 9.42 ± 2.31 (SD)	C: 7/9 H: 8/6
Betjes et al. [25]	C: 21 H: 27	C: 70 H: 72	1	No/yes	Adult, need for RRT	Acute liver failure, contraindications to either intervention	C: 57.8 ± 4.2 (SE) H: 55.2 ± 2.8 (SE)	SAPS C: 51.4 ± 4.1 (SE) H: 51.0 ± 2.6 (SE)	C: 19/8 H: 15/6
Fealy et al. [26]	C: 10 H: 10	C: 10 H: 10	1	Yes/no	AKI	Acute or chronic liver failure, contraindications to either intervention	71 (63.5–76.5) (IR)	SAPS: 41 (31–43) (IR) APACHE: 17 (15–21) (IR)	9/1
Oudemans-van Straaten et al. [27]	C: 97 H: 103	C: 97 H: 103	1	No/no	Adult, AKI	Liver cirrhosis, contraindications to either intervention, chronic dialysis, other therapeutic anticoagulation, HIT	C: 73 (67–79) (IR) H: 73 (64–79) (IR)	APACHE C: 28 (27–30) (95 % CI) H: 28 (27–29) (95 % CI) SAPS C: 59 (55–62) (95 % CI) H: 61 (58–64) (95 % CI)	C: 66/31 H: 70/43
Hetzel et al. [24]	C: 87 H: 83	C: 87 H: 81	9	No/no	Adult, AKI	Contraindications to either intervention, metabolic alkalosis, pregnancy or lactation, chronic dialysis, other therapeutic anticoagulation, HIT	C: 61.72 ± 15.29 (SD) H: 65.11 ± 12.46 (SD)	APACHE C: 21.8 ± 5.1 (SD) H: 22.04 ± 5.5 (SD)	C: 57/30 H: 59/24

Tiranathanagul et al. [18]	C: 10 H: 10	C: 10 H: 10	1	No/no	AKI	Acute or chronic liver failure, contraindications to either intervention, previous dialysis within 24 h, hypercalcemia, other therapeutic anticoagulation	C: 69.5 (32–78) (R) H: 75.5 (18–87) (R)	SOFA C: 9.95 ± 2.9 (SD) H: 9.95 ± 2.6 (SD) APACHE C: 21 (18–29) (R) H: 22 (15–29) (R)	C: 7/3 H: 5/5
----------------------------	----------------	----------------	---	-------	-----	---	--	--	------------------

Table 1 continued

Study	No. of patients	No. of circuits	No. of centers	Crossover/ recurrent events	Inclusion	Exclusion	Age	Severity	Male/ female
Schilder et al. [17] H: 73 anticoagulation, HIT	C: 66	C: 66 H: 73	10	No/no	Adult, need for CVVH	High bleeding risk, other therapeutic	C: 67 (36–87) (R) H: 67 (23–85) (R)	APACHE C: 23 (11–53) (R) H: 25 (6–43) (R) SOFA C: 10 (2–19) (R) H: 11 (3–18) (R) APACHE	C: 44/22 H: 49/24
Brain et al. [10]	C: 19	C: 65 H: 156	1	No/yes	Adult, AKI	Contraindication to either intervention, BW < 30 kg, pregnancy or lactation	C: 64 ± 13 (SD) H: 51 ± 17 (SD)	C: 80 (58–99) (IR) H: 61 (52.5–91.5) (IR) APACHE	C: 12/7 H: 7/4
Stucker et al. [16]	C: 54 H: 49	C: 54 H: 49	1	No/no	Adult, AKI	Liver failure, high bleeding risk, HIT	C: 60 ± 14 (SD) H: 65 ± 16 (SD)	C: 28 ± 9 (SD) H: 29 ± 9 (SD) SAPS C: 63 ± 18 (SD) H: 65 ± 18 (SD) APACHE	C: 32/22 H: 32/17
Gattas et al. [15]	C: 105 H: 107	C: 390 H: 467	7	No/yes	Adult, AKI	Liver failure, pregnant or breastfeeding, HIT, chronic dialysis	C: 66.4 ± 14.3 (SD) H: 66.8 ± 14.9 (SD)	C: 25.6 ± 7.6 (SD) H: 25.0 ± 6.9 (SD)	C: 74/31 H: 72/35

AKI acute kidney injury, APACHE acute physiology and chronic health evaluation, BW body weight, C citrate group, CI confidence interval, CVVH continuous venovenous hemofiltration, H heparin group, HIT heparin-induced thrombocytopenia, IR interquartile range, R range, RRT renal replacement therapy, SAPS simplified acute physiology score, SD standard deviation, SE standard error, SOFA sepsis-related organ failure assessment, LOD the logistic organ dysfunction score

was 48 (range 20–212). Liver failure, high risk of bleeding, and contraindications to heparin or citrate were employed as the exclusion criteria in most of the included trials.

Table 2 presents the characteristics of the interventions of the included RCTs. In nine studies, the doses of regional citrate used were 2.5–4.3 mmol/L blood flow [8, 15–18, 24–27], and in the remaining two studies, the citrate dose was adjusted according to the initial serum ionized Ca^{2+} (ion Ca^{2+}) concentration [9, 10]. Heparin was systemically delivered in nine trials at various doses

to maintain the activated partial thromboplastin time (APTT) between 45 and 80 s [8–10, 16–18, 24, 25, 27]

and was regionally given in the remaining two trials [15, 26]. The CRRT model was CVVH in seven trials [8, 17, 18, 24–27] and CVVHDF in three trials [9, 10, 16]. In the remaining study, patients underwent either CVVH or CVVHDF [15]. The definitions of filter failure, bleeding, metabolic alkalosis, and hypocalcemia were not completely uniform but were comparable, and none of the included studies reported the definitions of HIT or catheter dysfunction (supplementary Table 1).

The Jadad scores of the included trials are presented in supplementary Table 3. Because the two interventions were significantly different, blinding was not practical and was not used in any of the included trials. Four trials did not describe the method used to generate the sequence of randomization, and two studies did not report the withdrawals and dropouts. The final Jadad scores were 2 and 3 in six trials and five trials, respectively.

Risk of circuit loss

Circuit loss was evaluated as a time-to-event endpoint in all of the included trials, except the study by Hetzel et al. [24]. HR and its 95 % CI were used to compute the $\ln(\text{HR})$ and its SE in the trial by Gattas et al. [15], and P value and the number of events were used to evaluate the $\ln(\text{HR})$ and its SE in the study by Oudemans-van Straaten et al. [27]. None of the remaining eight trials reported the data necessary to directly calculate $\ln(\text{HR})$ and its SE. Therefore, the $\ln(\text{HR})$ s and their SEs of those studies were assessed from the survival curves [8–10, 16–18, 25, 26].

Finally, the analysis of circuit loss risk included eight trials that used systemic heparin [8–10, 16–18, 25, 27] and two trials that used regional heparin [15, 26]. In the subgroup analysis of citrate versus systemic heparin anticoagulation with 953 filters, citrate filters had a significantly lower risk of circuit loss (HR 0.76, 95 % CI 0.59–0.98, $P = 0.04$, Fig. 2), with no significant inter-trial heterogeneity ($I^2 = 29\%$, $P = 0.20$). The citrate versus regional heparin subgroup included 877 filters and

did not exhibit significant inter-trial heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.34$). The citrate group had a significantly lower risk of circuit loss than the regional heparin group (HR 0.52, 95 % CI 0.35–0.77, $P = 0.001$, Fig. 2). Subsequently, the summarized results of the two sub-

groups significantly favored the citrate group (HR 0.71, 95 % CI 0.56–0.90, $P = 0.006$, Fig. 2). Inter-trial heterogeneity ($P = 0.12$) and inter-subgroup heterogeneity ($P = 0.11$) were not significant in the total group analysis (Fig. 2). Fixed-effect meta-analyses did not

result in different overall conclusions. Additionally, the funnel plot and Begg's test demonstrated a low risk of publication bias in the total group analysis (supplementary Fig. 1, $P = 0.653$). The sensitivity analysis excluding the two crossover trials [8, 26] and the four trials [9, 10, 15, 25] with recurrent events data did not result in different overall conclusions (supplementary Table 2).

Filter failure

Data on filter failure were available in six trials [8, 9, 15, 17, 25, 27]. The number of filter failures was 339 of the 685 citrate filters (49.5 %) compared with 471 of the 790 heparin filters (59.6 %). The pooled RR significantly favored the citrate group (RR 0.70, 95 % CI 0.50–0.98, $P = 0.04$, Fig. 2); however, the inter-trial heterogeneity was significant ($I^2 = 84\%$, $P < 0.001$). Similar results were observed in the fixed-effect meta-analyses. Sensitivity analyses were performed by sequentially excluding the study that used regional heparin [15], the study that used nadroparin [27], the studies with recurrent

events data [9, 15, 25], the study with a crossover design [8], and the study with no definition of filter failure (supplementary Table 2) [17]. Additionally, subgroup analyses were performed according to the use of CVVHDF and Jadad score (supplementary Table 2). All of these analyses were associated with significant inter-trial heterogeneity.

Catheter dysfunction

The number of catheter dysfunctions was available in five trials [8, 9, 17, 25, 27]. In total,

catheter dysfunction occurred in 27 of the 295 circuits with citrate anticoagulation (9.2 %) compared to 28 of the 314 circuits (8.9 %) with heparin anticoagulation. The risk of catheter dysfunction was similar between the two groups (RR 1.0, 95 % CI 0.52–1.91, $P = 0.99$, Fig. 2), with no significant inter-trial heterogeneity ($I^2 = 25\%$, $P = 0.26$). The results of the fixed-effect meta-analyses were consistent with those of the random-effect meta-analyses. Sensitivity analyses excluding the crossover trial [8] and the two trials with recurrent data [9, 25] did not result in different overall conclusions (supplementary Table 2).

Table 2 Interventions and follow-up duration of the included studies

Study dilution	Citrate	Heparin	CRRT model	Pre-/post-filter	Filters duration	Follow-up
Monchi et al. [8] Kutsogiannis et al. [9]	Citrate dose was 4.3 mmol/L of blood flow, serum ionCa ²⁺ 1.05–1.15 mmol/L Citrate dose was adjusted according to the ionCa ²⁺ , post-filter ionCa ²⁺ 0.25–0.35 mmol/L	Systemic heparin, bolus of 2000–5000 IU, APTT maintained at 60–80 s	CVVH 175 mL/min	Post-membrane (Arylane H6, HOSPAL Renal Care, Lyon, France)	1.6 m ² polysulfone PRISMA M-100 AN69 (Gambro Renal Products, Montreal, Canada)	NR
Betjes et al. [25] Fealy et al. [26]	Citrate dose was 2.7 mmol/L blood flow, post-filter ionCa ²⁺ 0.25–0.35 mmol/L Citrate dose was 3.1 mmol/L of blood flow, serum ionCa ²⁺ 1.1–1.3 mmol/L	Systemic heparin, bolus of 50 IU/kg, maintenance APTT at 45–65 s	CVVHDF 125 mL/min	Post-hemofilter (UF-205, Nipro Corporation, Osaka, Japan)	High-flux triacetate	Discharge or death
		Systemic heparin, bolus of 3000–5000 IU, maintained APTT at 50–70 s	CVVH 150 mL/min	Pre-membrane (Asahi Medical, Tokyo, Japan)	1.3 m ² APS650 polysulfone	NR
		Regional heparin (1500 IU/h) and protamine post-filter (15 mg/h), normal APTT	CVVH 150 mL/min			NR
Oudemans-van Straaten et al. [27]	Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, serum ionCa ²⁺ 0.9–1.0 mmol/L	Systemic nadroparin, bolus of 2850 IU/h; maintenance 380 IU/h, BW \leq 100 kg: 3800 IU at initial, followed by 456 IU/h	CVVH of 220 mL/min	Post-membrane (UF 205, Nipro, Osaka, Japan)	1.9 m ² cellulose triacetate	90 days
Hetzel et al. [24]	Citrate dose was 4 mmol/L blood flow, post-filter ionCa ²⁺ 0.25–0.30 mmol/L	Systemic heparin, 42 mL/kg/h	CVVH blood/HF-solution flow 3:1	Pre-membrane, Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany	1.4 m ² AV600S high-flux	30 days
Tiranathanagul et al. [18]	Citrate dose was 2.5 mmol/L blood flow, serum ionCa ²⁺ 0.9–1.2 mmol/L	Systemic heparin, a bolus of 1000 IU and a continuous infusion of 500 IU/h to keep APTT value of 1.59	CVVH 120 mL/min	Pre-dialyzers (PureFlux PF-150H, Nipro Europe, Zaventem, Belgium)	1.5 m ² polyethersulfone	60 days
Schilder et al. [17]	Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, serum ionCa ²⁺ 1.0–1.35 mmol/L	Systemic heparin prescribed individually, APTT maintained at 50 s	CVVH 180 mL/min	Pre-	NR	90 days
Brain et al. [10] Stucker et al. [16] Gattas et al. [15]	Citrate dose was adjusted according to arterial ionCa ²⁺ , serum ionCa ²⁺ 1.0–1.35 mmol/L Citrate dose was 3 mmol/L blood flow, post-filter ionCa ²⁺ 0.25–0.30 mmol/L Citrate doses were 2.5-	3.3 mmol/L blood flow, serum ionCa ²⁺ 1.0–1.2 or 0.91–1.1 mmol/L	Systemic heparin, bolus of 5000 IU, APTT maintained at 50 s	Systemic heparin, the dose of heparin was prescribed individually Reginal heparin (1000 or 1500 IU/h), protamine (15 or 10 mg/h), normal APTT		CVVHDF blood flow depended on BW

CVVHDF
100–200 mL/min

CVVH or CVVHDF
150 or 200 mL/min

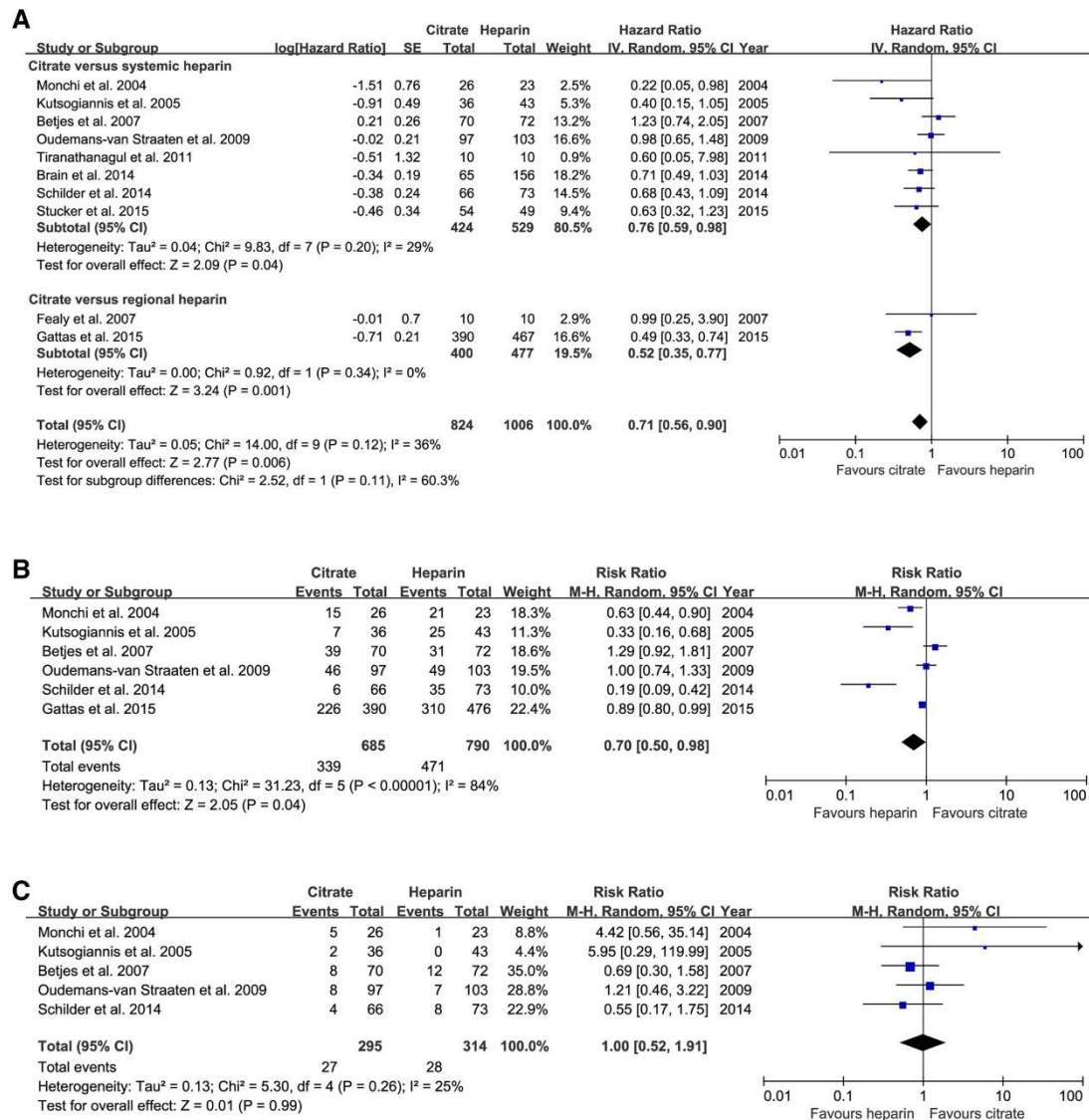


Fig. 2 Forest plot of comparisons: citrate versus heparin. Outcomes: a circuit loss, b filter failure, and c catheter dysfunction

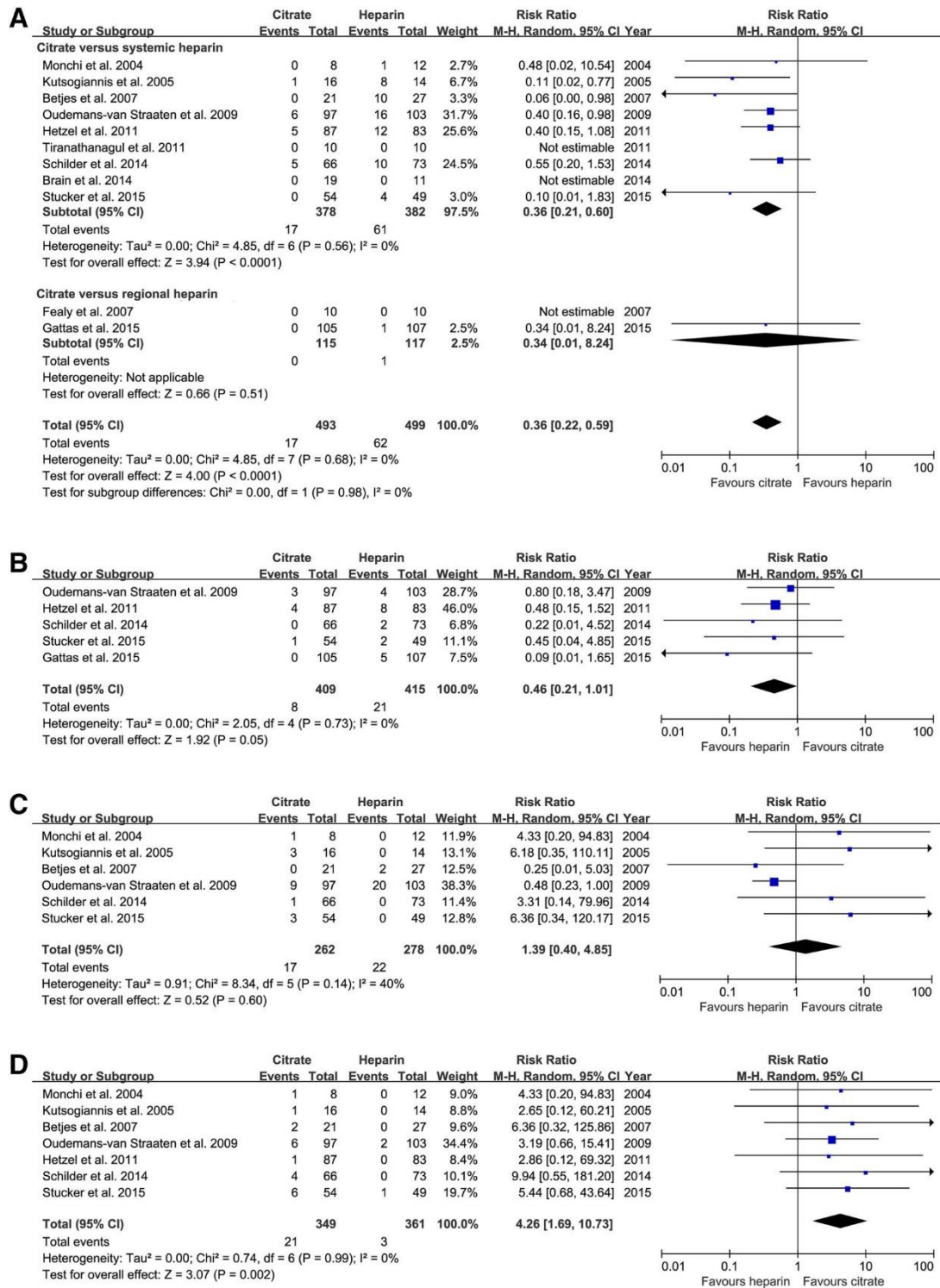


Fig. 3 Forest plot of comparisons: citrate versus heparin. Outcomes: a bleeding, b HIT, c metabolic alkalosis, and d hypocalcemia

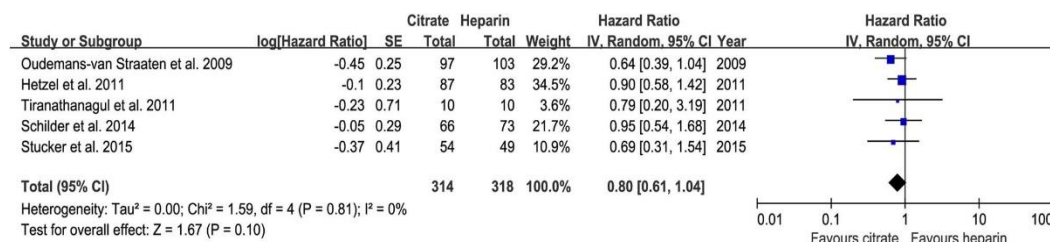


Fig. 4 Forest plot of comparisons: citrate versus heparin. Outcom

Incidence of bleeding

All of the included trials evaluated the incidence of bleeding during the study period. In the nine trials that compared citrate to systemic heparin, 17 of the 378 citrate anticoagulation patients (4.5 %) developed a bleeding episode compared to 61 of the 382 systemic heparin anticoagulation patients (16.0 %) [8–10, 16–18, 24, 25, 27]. In this subgroup analysis, citrate anticoagulation reduced the bleeding risk by 64 % (RR 0.36, 95 % CI 0.21–0.60, $P < 0.001$, Fig. 3), and no significant inter-trial heterogeneity was observed among the trials ($I^2 = 0\%$, $P = 0.56$). In the two trials that compared citrate to regional heparin in a total of 232 patients, only one patient in the regional heparin group had one episode of bleeding during the study period [15, 26]. The incidence of bleeding was not significantly different between patients who received citrate and regional heparin anticoagulation (RR 0.34, 95 % CI 0.01–8.24, $P = 0.51$, Fig. 3). Citrate anticoagulation reduced the bleeding risk by 64 % (RR 0.36, 95 % CI 0.22–0.59, $P < 0.001$, Fig. 3), with no inter-trial heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.68$). No heterogeneity was observed between the fixed-effect meta-analyses and the random-effect meta-analyses. No significant publication bias was identified by the funnel plot or Begg's test (supplementary Fig. 1, $P = 0.386$). The sensitivity analysis excluding the two crossover trials [8, 26] did not result in different overall conclusions (supplementary Table 2).

Heparin-induced thrombocytopenia

Data on HIT were available in five trials [15–17, 24, 27]. Citrate reduced the risk of HIT by 54 %, and this reduction was on the margin of statistical significance (RR 0.46, 95 % CI 0.21–1.01, $P =$

0.05) with no inter-trial heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.73$). No heterogeneity was observed between the fixed-effect metaanalysis and the random-effect meta-analysis.

Metabolic alkalosis

had significantly higher risk of hypocalcemia (RR 4.26, 95 % CI 1.69–10.73) without significant inter-trial heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.99$). No hypocalcemia-related severe complications were observed in these trials. The results of the fixed-effect meta-analyses were consistent with those of the random-effect meta-analyses. The sensitivity analysis excluding the crossover trial [8] did not result in different overall conclusions (supplementary Table 2).

Mortality

Data on mortality were reported in seven trials [9, 15–18, 24, 27]. Of those trials, the $\ln(\text{HR})$ and $\text{SE}(\ln(\text{HR}))$ of patient mortality were available in five trials [16–18, 24, 27]. The $\ln(\text{HR})$ and $\text{SE}(\ln(\text{HR}))$ of the first month were calculated using the reported P value and the observed events in each arm for three trials [16, 17, 24] and using the survival curves for the remaining two trials [18, 27]. Mortality was not significantly different between citrate and heparin anticoagulation (HR 0.80, 95 % CI 0.61–1.04, $P = 0.10$, Fig. 4), and the inter-trial heterogeneity was insignificant ($I^2 = 0\%$, $P = 0.81$). No heterogeneity was observed between the fixed-effect meta-analysis and the random-effect meta-analysis.

Data for the metabolic alkalosis endpoint were reported in six trials [8, 9, 16, 17, 25, 27]. The risk of metabolic alkalosis was not significantly

different between the two interventions (RR 1.39, 95 % CI 0.40–4.85, $P = 0.60$), and the inter-trial heterogeneity was insignificant ($I^2 = 40\%$, $P = 0.14$). Similar results were observed in the fixed-effect meta-analyses. The sensitivity analysis excluding the crossover trial [8] did not result in different overall conclusions (supplementary Table 2).

Hypocalcemia

The number of patients with hypocalcemia during the study period was reported in seven trials [8, 9, 16, 17, 24, 25, 27]. Patients who underwent citrate anticoagulation.

3. Discussion

Our present meta-analysis with 11 RCTs demonstrated that regional citrate anticoagulation for CRRT was able to reduce the risk of circuit loss compared with heparin anticoagulation. Additionally, in the subgroup analyses, regional citrate anticoagulation was significantly superior in circuit loss risk to both regional and systemic heparin. Furthermore, patients undergoing citrate anticoagulation had lower incidences of filter failure, bleeding, and HIT. However, citrate anticoagulation was associated with an increased risk of hypocalcemia, although without hypocalcemia-related severe complications. The risk of catheter dysfunction, metabolic alkalosis, and death were not significantly different between the two anticoagulation methods. Accordingly, the present meta-analysis suggests that regional citrate is most likely a better option than heparin for CRRT in critically ill patients.

The results of high-quality trials with approximately 2000 filters and 1000 patients were summarized in this meta-analysis. The sample size of this meta-analysis is three times larger than those of the previous meta-analyses by Zhang and Hongying [12] and Wu et al. [13]. Because of larger sample size the results of this meta-analysis are more reliable. Both of the two previously published meta-analyses employed mean difference to evaluate the pooled effect of citrate versus heparin on filter life-span and mortality [12, 13], which caused the information of censored participants to be lost. According to the PRISMA guideline for reporting systematic reviews and meta-analyses, HR is the most appropriate measure for pooling because both the number of deaths and the time to death are important when examining time-to-event outcomes [20, 21]. Therefore, we pooled the HRs of the circuit loss and mortality endpoints in this

meta-analysis to present more reliable results. Owing to the enlarged sample size and appropriate analysis methods, almost all of the analyses were associated with low inter-trial heterogeneity. Additionally, no heterogeneity was observed between the fixed-effect meta-analyses and the random-effect meta-analyses. The subgroup analyses had consistent results for the circuit loss and bleeding end-points. Additionally, the data were double-checked by two of our authors to prevent data error, and the reference lists of the identified articles and relevant journals were manually searched to decrease bias due to missing data. These advantages of the present meta-analysis guarantee the reliability of the findings presented here.

Citrate inhibits the clotting cascade at several levels by chelating Ca^{2+} . Studies have reported near total inhibition of coagulation when serum Ca^{2+} concentration is decreased to less than 0.33 or 0.25 mmol/L [28, 29]. The serum Ca^{2+} concentration can be easily targeted by careful adjustment of citrate dose according to Ca^{2+} concentration and blood flow. Therefore, if calcium replacement fluid is not tightly linked to calcium loss, citrate definitely has the potential to increase the incidence of hypocalcemia. However, no hypocalcemia-related severe complications were observed in the included trials. The anticoagulation effect of heparin is dependent on antithrombin, which is the most important endogenous inhibitor of thrombin and other coagulation factors [30]. However, the activation of coagulation and degradation by granulocyte-derived elastase in critically ill patients reduced the antithrombin concentration [31] resulting in heparin resistance. Furthermore, the occurrence of HIT also increased the filter clotting risk in heparin patients. All of these characteristics contributed to the reduction of circuit loss risk by more than a quarter in the citrate group compared to the heparin group.

It is regrettable that we could not obtain the HR of circuit loss risk from the study by Hetzel et al. [24]. The results of their study suggest that citrate was significantly superior to heparin in circuit life-span and were consistent with our pooled results of the remaining 10 trials. Therefore, the addition of the data from that study most likely would not have changed the conclusions reached. Citrate also reduced the risk of filter failure. However, there was significant inter-trial heterogeneity without identified sources after careful sensitivity analyses, suggesting that unidentified factors caused the heterogeneity. The reported bleeding incidences of heparin CRRT

ranged from 10 to 50 %, with bleeding mortality rates as high as 15 % [32]. With careful adjustment of serum calcium concentration in the systemic circulation and preserved ability to metabolize citrate in the liver, muscle, and kidneys, the systemic coagulation system is minimally affected by the regional use of citrate [33]. The pooled results of this meta-analysis demonstrated that regional citrate anticoagulation for CRRT reduced bleeding risk by more than half compared with systemic heparin anticoagulation. Regional heparin was reported to have less influence on systemic coagulation function than systemic heparin [34, 35], and regional heparin anticoagulation had similar bleeding risk to regional citrate anticoagulation in our present meta-analysis.

Patients with liver failure and high bleeding risk were excluded in all of the included trials, which limited the application of the results to those subgroups. Several cohort studies proved that it was safe to use citrate in liver failure patients with careful monitoring of Ca²⁺ concentration and citrate accumulation [36–38]. The KDIGO guideline suggests to use regional citrate instead of regional heparin for patients with increased bleeding risk [11]. However, the strength of that recommendation and the quality of the evidence supporting it were of low grade. Further studies are needed to define an appropriate anticoagulation strategy for CRRT in patients with increased bleeding risk.

The present meta-analysis has several limitations. First, publication bias could not be completely avoided, even though comprehensive search strategies were used for the identification of eligible trials. There is a high risk of missing studies with negative results because they are less likely to be published. However, the additional searches of ICTRP and ClinicalTrial.gov did not identify any gray trials, and the funnel plot and Begg's test demonstrated high symmetry, which suggested a low risk of publication bias. Second, none of the included studies had high Jadad scores. The significant differences between the interventions did not allow for blinding, but most of the included trials adequately managed randomization and withdrawals. Therefore, the results of our meta-analysis are likely associated with a satisfactory evidence level. Third, the unavoidable variation in the inclusion criteria, endpoints definition, interventions,

CRRT technique, and data format among the included trials may have introduced bias into the pooled results. However, according to our clinical experience, we believe that the variations in these

characteristics were acceptable for conducting this meta-analysis. Fourth, failure to identify the source of inter-trial heterogeneity of the filter failure endpoint after adequate sensitivity and subgroup analyses is another limitation of our present meta-analysis. Fifth, this meta-analysis did not adjust for competing risk, which may have yielded incomplete and potentially misleading conclusions [39]. Finally, the inclusion of crossover studies may have biased the results of this meta-analysis. However, the sensitivity analyses without the crossover studies did not result in different overall conclusions, which strengthens our findings.

4. Conclusions

Regional citrate anticoagulation for CRRT is more effective than systemic or regional heparin

anticoagulation for decreasing the risk of circuit loss and filter failure and is safer than systemic heparin anticoagulation for the reduction of bleeding risk. Metabolic complications of citrate can be avoided by using an appropriate protocol and careful monitoring. Citrate-related hypocalcemia is rarely associated with severe complications and most likely can be reduced by further improvement of the citrate anticoagulation protocol. Therefore, citrate should be considered as the first choice for anticoagulation during CRRT in critically ill patients without increased bleeding risk or liver failure, and further studies are needed to evaluate the safety and efficacy of citrate for CRRT in these patient subgroups.

Acknowledgments There was no financial support for this work.

5. References

- 1) 4. Fealy N, Baldwin I, Bellomo R (2002) The effect of circuit “downtime” on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Crit Care Resusc* 4:266–270
- 2) 5. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R (2003) Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit “downtime” on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29:575–578
- 3) 6. Antonelli M, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, Curtis JR, De Backer D, Hedenstierna G, Joannidis M,

- Macrae D, Mancebo J, Maggiore SM, Mebazaa A, Preiser JC, Rocco P, Timsit JF, Wernerman J, Zhang H (2012) Year in review in Intensive Care Medicine 2011. II. Cardiovascular, infections, pneumonia and sepsis, critical care organization and outcome, education, ultrasonography, metabolism and coagulation. *Intensive Care Med* 38:345–358
- 4) 7. Carr JA, Silverman N (1999) The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40:659–666
 - 5) 8. Syed S, Reilly RF (2009) Heparin-induced thrombocytopenia: a renal perspective. *Nat Rev Nephrol* 5:501–511
 - 6) 9. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA (1983) Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 308:258–261
 - 7) 10. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM (1990) Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38:976–981
 - 8) 11. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P (2004) Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30:260–265
 - 9) 12. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J (2005) Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 67:2361–2367
 - 10) 13. Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, McCracken P, Hockings L, Musgrave S, Butt W, Scheinkestel C (2014) Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the filter life in renal replacement therapy pilot trial. *Crit Care Resusc* 16:131–137
 - 11) 14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter* 2:1–138
 - 12) 15. Zhang Z, Hongying N (2012) Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 38:20–28
 - 13) 16. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW (2012) Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 59:810–818
 - 14) 17. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, Wald R, Zappitelli M, Pannu N (2013) Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 61:673–685
 - 15) 18. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, Lo S, Bellomo R (2015) A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 43:1622–1629
 - 16) 19. Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin P, Wozniak H, Pugin J, Saudan P (2015) Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 19:9
 - 17) 20. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, Vervloet MG, Beishuizen A, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AB (2014) Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care* 18:472
 - 18) 21. Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijkriengkraikul N, Leelahavanichkul A, Srisawat N, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S (2011) Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 15:556–564
 - 19) 22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996) Assessing the quality

- of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17:1–12
- 20) 23. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR (2007) Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8:16
- 21) 24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 151:W65–W94
- 22) 25. Parmar MK, Torri V, Stewart L (1998) Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815–2834
- 23) 26. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rucker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JP (2011) Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 343:d400

ANEXO 4

CASPE DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p>	<p>Donde la población de interés en este estudio fueron los pacientes en terapia de reemplazo renal continua, identificados en Once ECA con 992 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.</p> <p>Los resultados consideradores de la revisión, evidencia que el grupo de citrato tuvo un riesgo de hemorragia significativamente menor que el grupo de heparina sistémica y un riesgo de hemorragia similar al grupo regional de heparina. La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) e hipocalcemia se incrementaron en los grupos de heparina y citrato, respectivamente.</p>
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p>	<p>Los autores seleccionaron los artículos más adecuados dado que incluyeron 11 ECAS, en estos estudios elegibles se identificaron utilizando la siguiente clave términos: citrato, heparina, anticoagulación, CRRT, terapia de reemplazo renal continuo, CVVH, continuo hemofiltración venovenosa, CVVHD, hemodiálisis venovenosa continua, CVVHDF y continua hemodiafiltración venovenosa.</p>
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p>	<p>Los estudios incluidos, son importantes y pertinentes dado que en la búsqueda y selección de estudios, Dos de los autores (M.B. y F.M.) realizaron de forma independiente las búsquedas y las pantallas del estudio para identificar a los elegibles estudios. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. Se realizaron búsquedas en Medline, Embase y Bases de datos Cochrane desde el inicio hasta el 6 de abril de 2015. También manualmente se revisó las listas de referencias de los artículos identificados y Las listas de artículos de las revistas relevantes para más estudios. Además, se indagó en el Internacional Plataforma de registro de ensayos clínicos (ICTRP, http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx) y ClinicalTrials.gov para ensayos en gris. No hubo restricción de idioma empleado para las búsquedas.</p>

<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<p>Los autores del estudio han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos utilizando el sistema de puntuación de Jadad. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. Los resultados evaluados incluyeron pérdida de circuito (terminación del circuito por cualquier motivo), falla del filtro, catéter disfunción, mortalidad del paciente, episodios hemorrágicos, HIT, alteraciones metabólicas e hipocalcemia. Los puntajes finales de Jadad fueron 2 y 3 en seis ensayos y cinco ensayos, respectivamente.</p>
<p>5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p>	<p>Los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, las investigaciones incluidas fueron cuatro estudios ensayos multicéntricos, cuatro estudios presentaron recurrentes datos de eventos, y dos estudios tuvieron un cruce diseño. Más de la mitad de los estudios incluidos fueron publicados después de 2010.</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p> <p>PISTA: Considera</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado). - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.). 	<p>El resultado global de la revisión acerca de la incidencia del sangrado, demuestra que en los nueve ensayos de citrato comparado con heparina sistémica, 17 de los 378 citratos pacientes con anticoagulación (4.5%) desarrollaron un episodio de sangrado comparado con 61 de las 382 heparinas sistémicas pacientes con anticoagulación (16.0%). En este análisis de subgrupos, la anticoagulación con citrato redujo el riesgo de sangrado en un 64% (RR 0,36, IC 95% 0.21–0.60, P \ 0.001), y no se observó heterogeneidad intertrial significativa entre los ensayos ($I^2 = 0\%$, $P = 0,56$).</p>
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p> <p>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.</p>	<p>La precisión del resultado del estudio seleccionado es un intervalo de confianza del 95%</p>

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. 	<p>Se pueden aplicar los resultados en el medio, considerando que se deben utilizar los insumos necesarios para la implementación del citrato regional como anticoagulante; en relación con los participantes, los pacientes cubiertos por la revisión son suficientemente similares.</p>
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p>Si se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión de considerar como el mejor método de anticoagulación al citrato, puesto que todas las investigaciones concluidas de esta revisión sistemática han llegado a la misma conclusión.</p>
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</p>	<p>Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes de la administración del citrato sobre la heparina sódica, en los pacientes con contraindicaciones para el uso de heparina y riesgo de sangrado. El citrato puede considerarse un método eficaz de anticoagulación en la hemodiálisis. No obstante, este procedimiento incrementa la complejidad del tratamiento dialítico pues, en algunos casos, demanda de soluciones especiales de sustitución o diálisis para reducir al mínimo las complicaciones metabólicas.</p>