

Hipocalcemia secundaria a citrato y nutrición parenteral en la terapia de reemplazo renal continuo

Gemma Garrido Alejos¹, Beatriz Zurita Alonso², Daniel Cardona Pera², Joana Cardenete Ornaque², Edurne Fernández De Gamarra Martínez² y María Antònia Mangues Bafalluy²

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ²Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Introducción

La terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) se desarrolló durante la década de los ochenta del siglo pa-

sado para el tratamiento de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda que no podían ser sometidos a la tradicional hemodiálisis intermitente (HD). Actualmente, la TRRC se considera más adecuada que la HD en pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica, hipervolemia y acidosis metabólica persistente.

La TRRC requiere de un circuito con varios componentes, y una de las limitaciones que presenta es la coagulación de la membrana del hemofiltro, que provoca la interrupción de la técnica. Para evitar la coagulación precoz de dicha membrana se administra un anticoagulante, siendo la heparina sódica el más utilizado tradicionalmente. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia y de desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), se está incrementando el uso del citrato como anticoagulante. Se trata de una alternativa novedosa que el Servicio de Medicina Intensiva de nuestro centro comenzó a utilizar hace unos tres años. Su uso ofrece

ventajas, pero también implica una estrecha monitorización para evitar la hipocalcemia que se produce debido al mecanismo de acción del citrato.

Por otro lado, la TRRC es una técnica agresiva y puede dar lugar a complicaciones graves, como alteraciones hidroelectrolíticas, pérdida de nutrientes o infradosificación de fármacos. Los farmacéuticos clínicos podemos participar en el seguimiento de estos pacientes y colaborar mediante la monitorización analítica, el seguimiento nutricional y la optimización de los tratamientos farmacológicos.

A continuación presentamos el caso de un paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal crónica agudizada, que precisó TRRC con citrato. Además, durante su ingreso desarrolló íleo paralítico, que implicó la necesidad de nutrición parenteral. Hemos escogido este caso para explicar nuestras aportaciones en:

- la preparación de una solución concentrada de calcio para corregir la hipocalcemia secundaria a citrato, cuya estabilidad no había sido estudiada y
- el diseño, la preparación y el seguimiento de la nutrición parenteral, adecuada a los requerimientos energéticos de un paciente sometido a TRRC.

Descripción del caso

El paciente es un varón de 58 años que acudió a Urgencias por oligoanuria y dolor en extremidad superior derecha de 24 horas de evolución. Entre sus problemas de salud crónicos destacan insuficiencia renal crónica, con un filtrado glomerular habitual de 40 ml/h, y antecedente de cirugía de reemplazo de cadera, por lo que es portador de sendas prótesis derecha e izquierda.

Se decidió su ingreso en la UCI por empeoramiento progresivo, con aumento del trabajo respiratorio asociado a inestabilidad hemodinámica. Se realizó intubación orotraqueal y se adaptó a la ventilación mecánica en modalidad asistida controlada. Precisó inicio de soporte va-

soactivo con noradrenalina a 0,5 µg/kg/min y de sedoanalgesia con morfina a 10 mg/h y midazolam a 7,5 mg/h.

En la analítica que se realizó al ingreso en la UCI destacaba acidosis metabólica grave, insuficiencia renal crónica agudizada e hiperbilirrubinemia leve. Se decidió iniciar TRRC en modalidad de hemodiafiltración venovenosa (HDFVV) con citrato como agente anticoagulante. Para poder llevarla a cabo se contactó con la Unidad de Mezclas Intravenosas de nuestro servicio, solicitando una solución concentrada de calcio, que se administra en el circuito de HDFVV después del hemofiltro y que permite corregir la hipocalcemia secundaria al citrato. Aun así la técnica tenía que interrumpirse temporalmente debido a la coagulación periódica de la membrana del hemofiltro.

Paralelamente el paciente desarrolló íleo paralítico secundario a la sedación. El equipo médico solicitó a la Unidad de Nutrición Artificial de nuestro servicio la valoración del paciente para iniciar nutrición parenteral total (NPT). En la siguiente tabla se exponen los cálculos iniciales que se realizaron para su diseño.

Con esta base se diseñó una NPT de 1.500 ml de volumen con la siguiente composición: 200 g glucosa (glucosa 40% 500 ml) + 11,6 g N (Tauramin® 10% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin Mn) + 1 g carnitina/ 5 días. Al tratarse de un paciente sometido a TRRC se decidió preparar la NPT sin electrolitos porque la reposición de estos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de calcio.

Una vez iniciada la alimentación mediante NPT, se recalcularon diariamente las necesidades energéticas del paciente mediante la fórmula de Penn-State. Estas aumentaron progresivamente debido a un incremento del catabolismo causado por la TRRC y el shock, que se explica más adelante. Además, debido a la situación de insuficiencia renal crónica agudizada, el volumen de la NPT se redujo al menor posible que permitiera un ade-

Tabla 1. Valoración nutricional

DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Masa corporal habitual: 65 kg
Talla: 170 cm

Superficie corporal = 1,75 m²
Índice de masa corporal = 22,4 kg/m²

FLUIDOTERAPIA DIARIA

Superficie corporal x 132 = 2.312 ml/24 h ≈ 2.300 ml/24 h

NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS

En reposo (fórmula de Mifflin-St Jeor para hombres)

Peso (kg) x 10 + talla (cm) x 6,25 - edad (años) x 5 + 5 = 1.428 kcal/24 h

Totales en paciente crítico intubado (fórmula de Penn-State) Mifflin-St Jeor x 0,96 + ventilación minuto (L/min) x 32 + temperatura máxima en las 24 h previas (°C) x 167 - 6212 = 1.426 kcal/24 h

1,2 g proteína/kg/24 h = 78 g proteína/24 h ⇒ 12 g nitrógeno/24 h

1.426 kcal totales/24 h - 312 kcal proteicas/24 h = 1.114 kcal no proteicas/24 h

cuado aporte de macronutrientes. Se optó por utilizar soluciones más concentradas de glucosa, para disminuir el volumen total, y de aminoácidos, para aportar más proteínas. De esta forma se redujo el volumen de la NPT a 1.300 ml, con la siguiente composición: 210 g glucosa (glucosa 70% 300 ml) + 14,7 g N (Tauramin® 12,5% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin manganeso) + 1 g carnitina/5 días. En los periodos en los que el paciente no estuvo sometido a TRRC se añadieron puntualmente electrolitos a la NPT.

Durante los días siguientes al ingreso el paciente evolucionó hacia una situación de shock refractario. El foco más probable era una lesión ulcerada en el muslo derecho. Mediante tomografía computarizada (TC) se objetivó una gran colección intramuscular muy sugestiva de piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha, que requirió desbridamiento quirúrgico en tres ocasiones. En los hemocultivos se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y se inició tratamiento con linezolid, que se suspendió tres días después por plaquetopenia y fue sustituido por vancomicina. Finalmente, considerando el posible origen protésico de la infección, se modificó la cobertura antiinfecciosa a daptomicina y rifampicina. Además, aunque en un principio se consideró que la prótesis de cadera no estaba infectada, se decidió retirarla.

Tras el último desbridamiento el paciente presentó un periodo de estabilidad clínica que dio paso a un nuevo deterioro hemodinámico con aumento de los parámetros inflamatorios. Se añadió piperacilina-tazobactam a la cobertura antimicrobiana y se solicitó una nueva TC en la

que se observó persistencia de la piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha. En ese momento el paciente se encontraba en una situación de shock refractario, con requerimientos de noradrenalina superiores a 2 µg/kg/min. Se desestimó realizar una nueva intervención quirúrgica y el paciente falleció después de 41 días de ingreso.

Discusión

Como ya hemos anticipado en la introducción, nuestro equipo de farmacéuticos clínicos intervino en dos aspectos fundamentales del tratamiento, que se detallan a continuación.

El paciente presentaba insuficiencia renal agudizada acompañada de inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica. De acuerdo con la guía clínica de la *American Thoracic Society* para la prevención y manejo del fallo renal agudo en pacientes críticos, en esta situación está indicado comenzar TRRC.

Según la ilustración de la Figura 1, el citrato se administra antes del hemofiltro para evitar la coagulación de la membrana de este. Produce una anticoagulación estrictamente regional por quelación del calcio, el cual es imprescindible para que tenga lugar la cascada de la coagulación, y se reduce el riesgo de sangrado con respecto a la utilización de heparina. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave porque se metaboliza de forma insuficiente y se acumula, pudiendo dar lugar a complicaciones metabólicas.

El citrato produce hipocalcemia por su mecanismo de acción, como se observa en la Figura 2. Para corre-

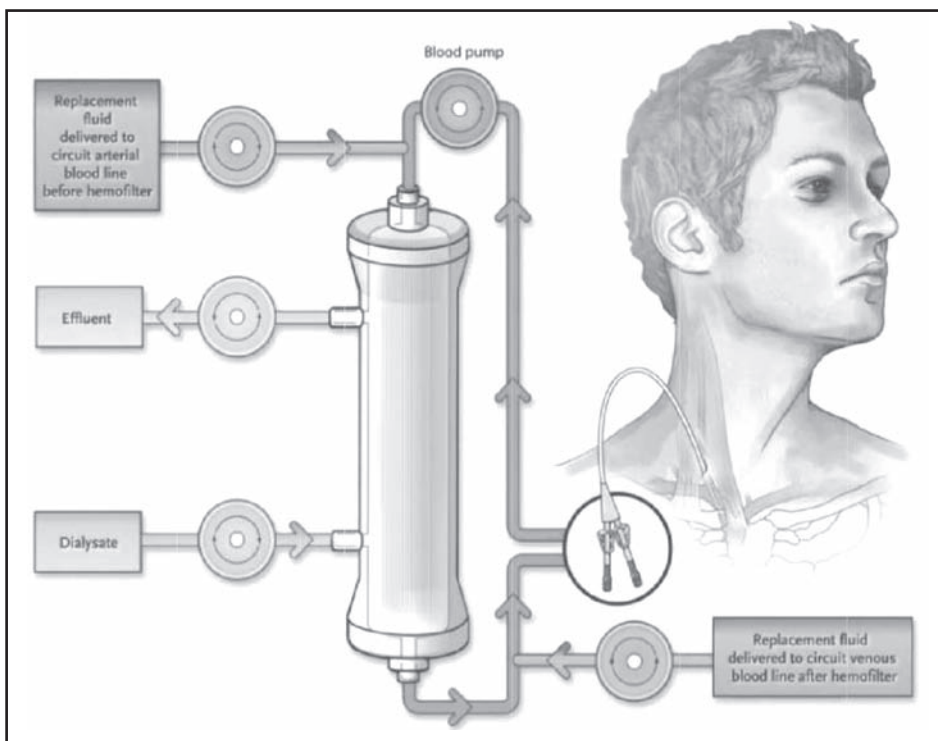


Figura 1. Componentes básicos de un circuito de TRRC en modalidad HDFV (Fuente: Tolwani A.).

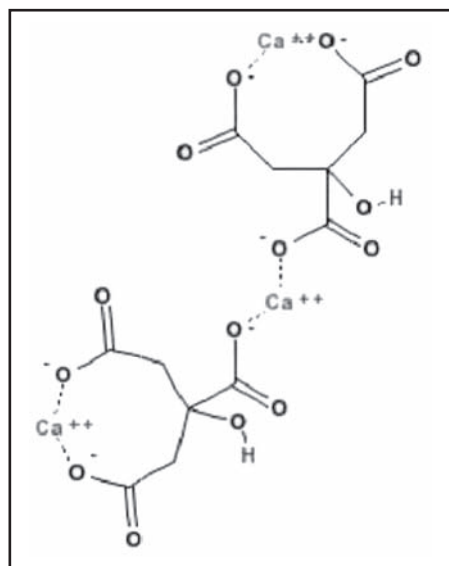


Figura 2. Mecanismo de acción del citrato.

gira, se administra una solución concentrada de calcio después del hemofiltro. Se trata de una solución de cloruro de calcio que se elabora en la Unidad de Mezclas Intravenosas a una concentración de 97 mmol/L a partir de una fórmula magistral que contiene 14,26 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en un volumen de 20 ml. Esta cantidad se disuelve en 980 ml de suero fisiológico. Según estudios propios, la solución permanece física y químicamente estable y mantiene su esterilidad durante al menos siete días almacenada protegida de la luz. El manejo seguro de estas soluciones concentradas de calcio requiere de un estricto control del circuito (preparación, etiquetado, almacenamiento y dispensación) para evitar confusiones con otras preparaciones.

La desnutrición en los pacientes críticos está asociada con un aumento en la morbimortalidad. Según las guías clínicas de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), está indicado iniciar nutrición parenteral en los pacientes críticos en los que la nutrición enteral está contraindicada o no es tolerada y se prevé que no podrán nutrirse normalmente durante tres o más días. El caso expuesto presentó íleo paralítico secundario a sedación, lo que impedía la nutrición por vía enteral.

Según las recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), la fórmula de Penn-State es el mejor método para estimar los requerimientos energéticos de los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, cuando la calorimetría indirecta no está disponible. Esta fórmula ajusta el gasto energético en reposo calculado según la fórmula de Mifflin-St. Jeor en función de la temperatura máxima en las 24 h previas y del volumen minuto del respirador. Aunque actualmente la de Penn-State es la fórmula recomendada, hay que

tener en cuenta que basarse en un único valor de temperatura implica asumir que un paciente con un pico de fiebre puntual consume más energía que otro que presenta febrícula persistente. Además, el volumen minuto no es un parámetro constante, por lo que el cálculo de los requerimientos energéticos basándose en una única medición tiene una validez discutible. Probablemente debería tenerse en cuenta el valor medio de varias mediciones.

La ESPEN recomienda en los pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a TRRC un aporte diario de proteínas de entre 1,2 y 1,5 g/kg/día hasta un máximo de 1,7 g/kg/día, debido al hipermetabolismo secundario. Sin embargo, existen publicaciones que aseguran que es necesario un aporte incluso más elevado para conseguir un balance nitrogenado positivo, de entre 1,5 y 2 g proteína/kg/día hasta un máximo de 2,5 g/kg/día. En nuestra práctica habitual cumplimos con las recomendaciones de la ESPEN y el paciente recibió entre 1,2 y 1,4 g proteína/kg/día durante los 26 días en que recibió NPT. La cantidad de nitrógeno que debe aportarse en la NPT puede estimarse calculando el balance nitrogenado a partir del análisis bioquímico de una orina recogida durante 24 horas, pero en los pacientes críticos sometidos a TRRC no es posible obtener esta muestra. No obstante, se puede hacer una aproximación del balance nitrogenado teniendo en cuenta que:

- La concentración de urea en el efluente es igual a la del plasma. La urea se elimina por difusión y la concentración a ambos lados de la membrana del hemofiltro se iguala.
- Para calcular el volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h es necesario considerar la velocidad del flujo de sangre, del líquido de reemplazo y del líquido de diálisis.

Balance nitrogenado en pacientes no sometidos a TRR y con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min: $N \text{ aportado (g)} - [\text{volumen orina (L)} \times \text{concentración de urea en la orina (mmol/L)} \times 0,028 + 4]$.

Propuesta de balance nitrogenado en TRRC: $N \text{ aportado (g)} - [(\text{volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h (sangre, líquido de reemplazo, líquido de diálisis)} \times \text{concentración de urea en plasma (mmol/L)} \times 6) \times 0,46 + 4]$.

El paciente presentaba una hiperbilirrubinemia leve y, por este motivo, la solución de aminoácidos elegida fue Tauramin®, ya que contiene mayor cantidad de taurina que otras y favorece la conjugación de los ácidos biliares, evitando la colestasis. Por otro lado se decidió utilizar una presentación de oligoelementos que no contuviera manganeso porque no se elimina correctamente cuando la función hepática está alterada, pudiendo acumularse y provocar toxicidad neurológica. Además se añadió a la NPT 1 g de carnitina cada cinco días, para compensar la depleción de carnitina que produce la TRRC.

Durante la TRRC aumenta la eliminación de sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato. Cuando se utiliza

citrato como agente anticoagulante se añade a esta depleción de electrolitos la hipocalcemia producida por aquel. La reposición de electrolitos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de cloruro de calcio. En este caso, puntualmente fue necesario añadir electrolitos a la NPT, bien porque en ese momento el paciente no realizaba TRRC, bien porque así se acordó con su equipo médico.

Con este caso hemos querido presentar algunas de las intervenciones habituales de nuestro servicio en el seguimiento de pacientes críticos. Consideramos que es importante conocer las innovaciones disponibles en el campo de la Medicina Intensiva, como la TRRC con citrato como agente anticoagulante, y las novedades que permiten mejorar el manejo del equilibrio hidroelectrolítico o el seguimiento nutricional. En estos casos, el farmacéutico puede participar, junto con el resto del equipo multidisciplinar, en la monitorización de los tratamientos y así contribuir a una mejor atención de los pacientes.

Referencias

1. Tolwani A. *Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury*. N Engl J Med 2012; 367:2505-2514.
2. KDIGO (Kidney Disease/Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Chapter 5.3: Anticoagulation. Kidney International Supplements (2012) 2, 89-115.
3. Aguilera Jiménez V et al. *Evaluación de la estabilidad de una solución de cloruro cálcico de 97 mmol/l en suero salino y almacenada en frasco de polietileno*.
4. Comunicación presentada al 60.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
5. Sobotka L, editor. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) book- Basics in clinical nutrition*. 4th edition. Galén; 2011.
6. McClave SA et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb; 40(2): 159-211.