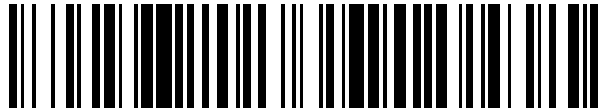


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 671**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12008487 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2609915**

54 Título: **Diálisis y fluido de sustitución**

30 Prioridad:

28.12.2011 CZ 201125404 U

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

30.06.2016

73 Titular/es:

GML HEALTH CARE S.R.O. (100.0%)
Pekarska 8/601
155 00 Praha 5, CZ

72 Inventor/es:

BALÍK, MARTIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 575 671 T3

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

DESCRIPCIÓN

Diálisis y fluido de sustitución

5 Campo de la invención

La invención se refiere a la diálisis y al fluido de sustitución para la terapia de sustitución renal con anticoagulación de citrato aplicada a pacientes en estado crítico en unidades de cuidados intensivos.

10 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia sujeto no abarcada en el alcance de las reclamaciones no forma parte de la presente invención.

Descripción de la técnica anterior

15 Los pacientes en estado crítico hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos necesitan algún tipo de terapia de sustitución renal de forma continuada (CRRT, por sus siglas en inglés) en de 3 a 25 % de los casos, dependiendo del tipo de unidad. El flujo sanguíneo a través del circuito extracorpóreo requiere tratamiento con anticoagulantes porque la superficie extraña activa la cascada de coagulación con la consiguiente pérdida de elementos de la sangre. Esto puede dar como resultado una disminución de las plaquetas en la sangre, pérdida de factores de coagulación, potenciación de la inflamación sistémica y el posterior riesgo de hemorragia. Estos fenómenos pueden limitarse con anticoagulación, es decir, la aplicación de heparina; sin embargo, la estimación de la dosis, algo a veces difícil, puede poner a un paciente en estado crítico en riesgo de hemorragia en múltiples sitios (heridas, tracto gastrointestinal, líneas invasivas, del sistema nervioso central...) (Kleger GR, Fassler E: Can circuit lifetime be a quality indicator in continuous renal replacement therapy in the critically ill? *Int J Artif Organs* 2010, 33:139-146; Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J: Regional citrate versus heparin anticoagulation during veno-venous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol*. 2007; 20: 602-8). La anticoagulación con citrato representa la mejor opción y la más segura. Cada vez más pacientes que requieren CRRT reciben anticoagulación con citrato en los sistemas sanitarios de los países desarrollados (Oudemans van Straaten HM, Bellomo R, Kellum JA: Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011, 15: R202; Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006, 32:188-202; Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous veno-venous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2005, 30: 260-265; Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009, 37: 545-552; Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26: 232-239; Balik M, Waldauf P, Plasil P, Pachtl J: Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif* 2005, 23:325-329). La modalidad del citrato requiere la aplicación de soluciones de citrato comerciales o localmente disponibles junto con diálisis adaptada y fluidos de sustitución.

Una composición de fluidos diseñada para las terapias de sustitución renal continua (CRRT) en cuidados intensivos procede de los fluidos desarrollados en el pasado para la diálisis peritoneal. Estos fluidos exigen un enfoque activo por parte de los intensivistas, controles homeostáticos del paciente y correcciones regulares del contenido iónico y el contenido ácido-base del fluido. Las correcciones son aún más necesarias cuando se aplica la anticoagulación con citrato, debido a su efecto sobre la homeostasia ácido-base e iónica. La Tabla 1 muestra ejemplos de fluidos comercialmente disponibles. Su contenido se deriva del plasma, y las tres primeras soluciones (Baxter E2, Medisol K2 a Medisol BiO) están principalmente diseñadas para la anticoagulación con heparina. El resto de los fluidos de la parte derecha de la Tabla 1 (Fresenius CiCa K2, GML Citralysate K2, Prism0cal) se desarrollaron para la anticoagulación con citrato. La necesidad de reducir el contenido de sodio es evidente porque el citrato se infunde como sal sódica en el circuito extracorpóreo proximal. Esto supone un riesgo de hipernatremia, especialmente en el caso de aplicación del citrato trisódico porque aproximadamente un 40-50 % del citrato infundido se elimina en el filtro y 50-60 % entra en la circulación sistémica del paciente, en diversas configuraciones de CRRT (Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26: 3882-3888; Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, et al. Quantification of systemic dose of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2012, 33: 80-87; Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration - comparative study of two algorithms. *J Crit Care* 2012, publicación en línea 27.8., publicación electrónica anterior a la impre-
60

Tabla 1: Panorama general de fluidos de diálisis/sustitución comercialmente disponibles de aplicación en la CRRT. Los costes incluyen IVA y distribución, se han calculado en coronas checas en diciembre de 2011 y se convirtieron a EUR (25 CZk=1 EUR). *Prismocal requiere la administración exclusivamente con el fluido de anticoagulación Prismocitrate 10/2 en predilución (contenido: citrato 10 mmol/l, ácido cítrico 2,0 mmol/l, Na 140 mmol/l, Cl 106, Osm 254 mOsm/kg).

Contenido en (mmol/l)	Baxter E2	Medisol K2	Medisol Bi0	Fresenius CiCa K2	GML Citralysate K2	Prismocal *
Na	142	140	141	133	133	140
K	1,5	2,0	-	2,0	2,0	-
Ca	1,90	1,50	0,80	-	-	-
Mg	0,75	0,75	1,00	0,75	0,75	0,5
Cl	108,8	106,5	103,8	116,5	116,5	106
P	-	-	0,80	-	-	-
Na-lactato	40	40	-	-	-	3,0
HCO ₃ ⁻	-	-	40	20	20	32
glucosa	5,05	6,0	6,7	5,6	5,6	-
acetato	-	-	4,2	-	-	-
Osm	300	296,0	298,3	-	278,0	282
coste (EUR/5 l)	8,40	12,92	17,64	19,28	18,00	no encontrado

La Tabla 1 muestra en la columna del extremo de la derecha un fluido de Gambro-Hospital que requiere una combinación con un fluido isotónico y de bajo contenido en citrato (aproximadamente 12 mmol/l). Está menos concentrada que otros fluidos, pero se infunde en una cantidad significativamente mayor. Una desventaja de los fluidos de citrato poco concentrados es su anticoagulación menos eficaz con una supervivencia del filtro notificada de aproximadamente la mitad en comparación con el citrato trisódico aproximadamente diez veces más concentrado (136 mmol/l) - véase Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999, 55: 1991-7.

Sin embargo, incluso los fluidos especializados para la anticoagulación con citrato mostrados en la Tabla 1 requieren algo de flujo mínimo a través de la diálisis o bien reducir el flujo sanguíneo en el sistema para evitar hipernatremia y la alcalosis (véase más abajo). El motivo es dosificar el citrato en el conjunto de sangre proximal, que está directamente conectado al flujo sanguíneo y la eliminación de citrato en el filtro, que está directamente relacionado con el flujo de diálisis (véase Oudemans van Straaten HM, Bellomo R, Kellum JA: Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011, 15: R202; Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26: 3882-3888; Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, et al. Quantification of systemic dose of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2012, 33: 80-87; Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration - comparative study of two algorithms. *J Crit Care* 2012, 27 de agosto, publicación electrónica anterior a la impreza; Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic Complications during Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodialysis: Single-Center Experience. *Nephron Clin Pract* 2004, 97: 131-136; Morgera S, Haase M, Ruckert M, et al. Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Hemodialysis - Acid-Base and Electrolyte Balance at an Increased Dose of Dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005, 101: 211-219; Morgera S, Schneider M; Slowinski T, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009, 37: 2018-2024).

Con respecto los ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran tamaño que se refieren a la dosis de diálisis/filtración, la morbilidad y la mortalidad en pacientes en estado crítico (véase RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009, 361: 1627-38; VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20), la dosis actual está más bien comprendida entre 20-25 ml/kg.h que la dosis anteriormente sugerida más alta de 35 ml/kg.h. Otro fundamento para reducir la dosis es el económico. Por tanto, una dosis para diálisis de aproximadamente 20-25 ml/kg.h se asocia con un flujo sanguíneo relativamente lento entre 90-110 ml/min para evitar una inadecuada dosis elevada de citrato. Este lento flujo sanguíneo, sin embargo, puede reducir la ultrafiltración en determinadas situaciones clínicas (por ejemplo, edema pulmonar, hemofiltración continua tras dilución - CWH) porque la cantidad de fluido plasmático ultrafiltrado por hora no debe superar el 20 % del flujo sanguíneo horario. Si esto sucede, se produce hemoconcentración en el extremo venoso del filtro, con el riesgo posterior de coagulación y pérdida de elementos de la sangre, así como la pérdida del propio filtro.

El citrato se metaboliza a bicarbonato (una molécula de citrato produce tres moléculas de bicarbonato) que puede ocasionar alcalosis metabólica (véase Oudemans van Straaten HM, Bellomo R, Kellum JA: Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care* 2011, 15: R202; Oudemans-van

Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006, 32:188-202). Por tanto, los fluidos diseñados para la anticoagulación con citrato deben tener poca cantidad de base tampón, la dosis del citrato está muy relacionada con el flujo sanguíneo y su eliminación está relacionada con un flujo adecuado de diálisis/sustitución (ampliamente, más arriba). Cuando se aplica el tampón bicarbonato, el ajuste de la modalidad de citrato se basa en la reducción del contenido de bicarbonato, y su sustitución por el anión cloruro.

Más cantidad de tampón de bicarbonato fisiológico ha sustituido los fluidos tamponados con lactato en los últimos años. De manera interesante, no hay evidencia de que los pacientes tratados con fluidos tamponados con bicarbonato estén mejor que los pacientes tratados con fluidos tamponados con lactato. Aún más, el lactato es un estupendo combustible del metabolismo intermedio en condiciones de estrés, sepsis e insuficiencia renal. Los artículos publicados también muestran su dosis significativa como tampón en diferentes modalidades de la CRRT (Bollmann MD, Revely JP, Tappy L, et al. Effect of bicarbonate and lactate buffer on glucose and lactate metabolism during haemodiafiltration in patients with multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2004, 30:1103-1110; Levy B, Mansart A, Montemont C, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007, 33: 495-502; Leverage X, Mustafa I, Novak I, et al. Lactate Metabolism in Acute Uremia. *J Ren Nutr* 2005, 15: 58-62). Los motivos de preferencia del bicarbonato, para los médicos, son un prejuicio de que "el lactato contribuye a la tensión metabólica" y una pérdida de lactato como marcador del metabolismo anaerobio en estados de choque. El bicarbonato es inestable en solución con cationes, y requiere bolsas de dos cámaras, lo que es más complejo de producir y de almacenar que una bolsa monocámara de una solución estable tamponada con Na-lactato. Las bolsas de dos cámaras requieren una soldadura especial entre las dos cámaras que se rompe justo antes de utilizar la bolsa, otra opción es proporcionar uno de los componentes (normalmente el bicarbonato) en un recipiente separado. La mezcla de los dos componentes da lugar a la solución final, que tiene una estabilidad limitada, para su aplicación instantánea. Las bolsas monocámara solamente contienen soluciones estables que tienen una caducidad mayor en almacenamiento que las bolsas de dos cámaras.

Además de manipular con la base tampón, la exclusión del calcio es necesaria para permitir el uso como fluido de diálisis, y también como predilución (es decir, aplicable cerca del filtro) de la solución de hemofiltración. El motivo es la captación regional del calcio por el citrato cuando la entrada de calcio cerca del circuito proximal neutraliza el citrato, produce un aumento en la dosis de citrato y aumenta, de esta forma, la carga sistémica de citrato. La neutralización parcial del citrato ya que durante su paso a través del conjunto de sangre y filtro acorta la supervivencia del filtro que se asocia con la coagulación en el extremo venoso (distal) del conjunto (Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, et al. Quantification of systemic dose of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2012, 33: 80-87; Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration - comparative study of two algorithms. *J Crit Care* 2012, publicación en línea 27.8., publicación electrónica anterior a la impresa).

Como ya se ha sugerido, la anticoagulación con citrato afecta de alguna manera al metabolismo del magnesio; sin embargo, la afinidad del citrato por el magnesio puede ser clínicamente menos importante que la que tiene por el calcio. Algunos artículos recientes muestran que los niveles de magnesio en las soluciones actualmente disponibles son insuficientes en caso de la anticoagulación con citrato, y puede conducir al agotamiento del depósito de magnesio del organismo, relativamente bajo, en cuestión de días (Zakharchenko M, Balik M, Leden P, et al. Citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration: Focus on ionized magnesium. *Intensive Care Med* 2011, 37, S336 (resumen)). Además de la técnica de eliminación, existen otros muchos efectos que reducen el almacén de magnesio del organismo (diuréticos, pérdidas intestinales). Un problema importante es que el magnesio extracelular no refleja correctamente el estado del depósito principal del organismo del magnesio intracelular. La hipomagnesemia tiene un impacto sobre la aparición de arritmias cardíacas y miopatías (Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL: Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003; 31: 1082-1087).

Los fluidos convencionales no contienen fósforo debido a su baja tasa de excreción, y se supone su acumulación en el organismo en caso de insuficiencia renal. En el caso de CRRT en pacientes en estado crítico, la indicación llega antes que en una diálisis intermitente clásica y, por tanto, los niveles de fósforo son inferiores. El fósforo debe reponerse muy pronto en el caso de la modalidad continua. La eventual omisión, o la sustitución insuficiente, puede perjudicar a un paciente con una hipofosfatemia grave. Esto se evita parcialmente con algunas de las soluciones existentes (Medisol Bi0, Tabla 1). De nuevo, se ha demostrado un impacto negativo de una hipofosfatemia grave sobre los músculos, corazón, sistema nervioso y nutrición del paciente (Broman M, Carlsson O, Friberg H, Wieslander A, Godaly G: Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 39-45; Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3508-14).

Un aspecto muy importante de la CRRT es el coste del tratamiento. Se exige una modalidad segura y correctamente indicada asociada con una mortalidad cero por insuficiencia renal, al mismo tiempo, la modalidad debe ser económicamente sostenible. Los gastos deben estar cubiertos dentro del presupuesto diario de una unidad de

cuidados intensivos, que es una forma de reembolso en la mayoría de los sistemas sanitarios de los países desarrollados. Esto significa que el pago debería cubrir el filtro, el conjunto, los fluidos de diálisis/sustitución, la anticoagulación y el seguimiento (Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration comparative study of two algorithms. J Crit Care 2012, publicación en línea 27.8., publicación electrónica anterior a la impresa). Las opciones disponibles en el mercado actual permiten la cobertura de todos los gastos solamente en determinados dispositivos de CRRT y solamente con flujos limitados de fluidos comerciales que son suficientes para la mayoría de los pacientes estables.

5 Si se requiere un mayor flujo de diálisis o filtración, es posible superar el presupuesto fijo y la modalidad queda sin cobertura económica. Esto puede suceder independientemente del régimen de anticoagulación, es decir, con o sin citrato.

Sumario de la invención

15 El sujeto de la presente invención es un fluido de diálisis y sustitución diseñado para técnicas de eliminación con anticoagulación con citrato en el escenario de los cuidados intensivos, donde la composición de fluido comprende 130 mmol/l de Na, 2 mmol/l de K, 1,5 mmol/l de Mg, 116 mmol/l de Cl, 1,0 mmol/l de P, 18 mmol/l de Na-lactato y 5,6 mmol/l de glucosa, donde la osmolalidad del fluido es de 274 mOsm/kg.

20 En la práctica, puede comprender de 125 a 135 mmol/l, de 0 a 4 mmol/l de K, de 0,8 a 1,8 mmol/l de Mg, de 110 a 125 mmol/l de Cl, de 0,8 a 1,2 mmol/l de P, de 15 a 25 mmol/l de Na-lactato y de 5,0 a 6,0 mmol/l de glucosa, donde la osmolalidad del fluido está comprendida en el intervalo de 270 a 285 mOsm/kg.

25 Otro sujeto de la invención es una bolsa monocámara de 5000 ml de volumen aplicable de forma general con anticoagulación con citrato que contiene el fluido de diálisis y sustitución anteriormente descrito.

Ejemplos de realizaciones preferidas

30 El sujeto de la presente invención es una nueva bolsa monocámara, aplicable de forma general con anticoagulación con citrato aplicable de forma general incluso en pacientes en estado crítico inestables. La bolsa monocámara está provista de conectores que permiten la conectividad con varios dispositivos disponibles en el mercado (Fresenius Multifiltrate, Aquarius Baxter, Braun Diapact, Kimal, y otros). Tiene un volumen de 5000 ml de contenido universal, que permite su aplicación como solución de diálisis o hemofiltración con anticoagulación con citrato aplicada en paralelo. La aplicación presunta es con citrato trisódico al 4 %. Su contenido iónico y su osmolalidad no suponen un riesgo para el paciente, ni siquiera en caso de error humano y uso accidental incorrecto con otro tipo de anticoagulación (es decir, con heparina).

35 La bolsa contiene solución de diálisis y hemofiltración para anticoagulante con citrato, para concentraciones finales de 130 mmol/l de Na, 2 mmol/l de K, 1,5 mmol/l de Mg, 116 mmol/l de Cl, 1,0 mmol/l de P, 18 mmol/l de Na-lactato y 5,6 mmol/l de glucosa, la osmolalidad del fluido es de aproximadamente 274 mOsm/kg. Tiene un contenido en sodio reducido, un elevado contenido en cloruro y una concentración disminuida de tampón lactato. El motivo es su presunto uso con citrato trisódico al 4 %. La solución de citrato hipernatrémica supone un riesgo de elevación del sodio plasmático y la aparición de alcalosis metabólica debida a la carga de citrato (ampliamente más arriba). El bajo contenido en sodio se acompaña de una concentración reducida de tampón lactato, que está parcialmente sustituido por el anión cloruro.

40 La bolsa no contiene calcio para evitar la neutralización del citrato ya en la parte proximal del circuito sanguíneo y aumentar la demanda de dosis de citrato. La ausencia de calcio reduce la dosis necesaria de citrato al circuito sanguíneo proximal, amplía su supervivencia y reduce la carga sistémica global del citrato (Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration - comparative study of two algorithms. J Crit Care 2012, publicada el 27.8, publicación electrónica anterior a la impresa).

45 Se selecciona el tamponamiento con sal sódica del lactato debido a la ausencia de evidencias en favor del tampón bicarbonato, notable tolerancia demostrada del lactato en los pacientes en estado crítico (Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, et al. Quantification of systemic dose of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. Blood Purif 2012, 33: 80-87), estabilidad de los fluidos tamponados con fosfato y sus costes inferiores. Se selecciona una dosis de lactato en el límite inferior del intervalo aceptable por que la eventual disminución en el pH y exceso de base (EB) se puede corregir aumentando el flujo sanguíneo y la dosis asociada de citrato, que aumenta el pH y el EB. Tras la mejora del paciente (en muchos pacientes, la CRRT se inicia en caso de acidosis), la bomba de sangre se puede ralentizar, y reducirse la dosis de citrato asociada. Un nivel menor de lactato no debería conducir a niveles significativamente elevados en sangre, y el lactato arterial puede seguir siendo un marcador del metabolismo anaerobio. La dosificación sistémica de lactato debería ser menor que en el CRRT "clásico" tamponado con lactato. La carga sistémica esperada es de aproximadamente 30-40 mmol/h, es decir, un aumento diario de 750-1000 mmol de lactato, que es una dosis bien metabolizada incluso en pacientes hemodinámicamente inestables o en caso de insuficiencia hepática grave (Levy B, Mansart A, Montemont C, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular

performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. Intensive Care Med 2007, 33: 495-502; Leverage X, Mustafa I, Novak I, et al. Lactate Metabolism in Acute Uremia. J Ren Nutr 2005, 15: 58-62). La estabilidad del fluido lactato para su uso en una bolsa monocámara reduce además su precio.

5 En comparación con otras soluciones, esta bolsa tiene un nivel normal de magnesio, lo que simplifica su seguimiento y evita la aparición de una hipomagnesemia durante el tratamiento con CRRT. El nivel definido debería compensar pérdidas diarias de 20-30 mmol (Zakharchenko M, Balik M, Leden P, et al. Citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration: Focus on ionized magnesium. Intensive Care Med 2011, 37, S336 (resumen)) causadas tanto por la anticoagulación con citrato como por la técnica de eliminación sin sustitución del magnesio. Además del
10 magnesio, también tiene un nivel normal de fósforo que limita la disminución del fosfato, algo que se notifica que sucede a niveles muy bajos vinculados al desequilibrio clínico (Broman M, Carlsson O, Friberg H, Wieslander A, Godaly G: , Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy, Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 39-45; Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, et al. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3508-14).

Se configura un nivel normalizado de glucosa, como en otras soluciones, en el intervalo que permita un control seguro y estrecho de la glucosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales (Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006, 354: 449-61). El nivel de potasio se configura a 2,0 mmol/l, lo que permite ajustes flexibles y permite utilizar la solución incluso en la hiperpotasemia grave.
20

El contenido y estabilidad de la solución permite el uso de una bolsa monocámara con una caducidad presuntamente más prolongada que la de las bolsas de dos cámaras tamponadas con bicarbonato. La aplicación de una bolsa monocámara está asociada con su menor coste de producción, que debería reflejarse en su precio de comercialización, acercándose al precio de los fluidos tamponados con lactato habituales comercialmente disponibles. El uso de propileno (sistema establecido de la empresa GML) elimina la necesidad de otro envoltorio de transporte para la bolsa individual. El volumen de una sola bolsa es el convencional de 5000 ml para permitir su uso en los dispositivos actuales para las técnicas de eliminación y su sistema de pesada, que está calibrado de forma típica para pesos aproximadamente de ese tipo.
25
30

La aplicación esperada es con una renovación del dializado/filtrado de 20-35 ml/kg.h, es decir, aproximadamente 1500-4000 ml/h. Con respecto a la medicina basada en la evidencia, la dosis usual de diálisis/filtración habitual está comprendida entre 1500-3000 ml/h. Incluso con la hemofiltración venovenosa continua (CWH) y división de la sustitución a una predilución del 50 % (es decir, administración en el prefiltro) y una postdilución del 50 % (es decir, administrada después del filtro), un flujo sanguíneo de 100-150 ml/min sería satisfactorio para mantener la fracción de filtración del filtro por debajo del 20 %. Esto es satisfactorio, y un flujo sanguíneo significativamente mayor que las recomendaciones actuales para una aplicación de citrato trisódico al 4 % (80-110 ml/min, véase Morgera S, Haase M, Ruckert M, et al. Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Hemodialysis - Acid-Base and Electrolyte Balance at an Increased Dose of Dialysis. Nephron Clin Pract 2005, 101: 211-219; Morgera S, Schneider M; Slowinski T, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. Crit Care Med 2009, 37: 2018-2024) que también permite una mayor flexibilidad en la ultrafiltración del paciente. Como se ha explicado anteriormente, la dosis de citrato en el prefiltro está relacionada con el flujo sanguíneo. Si se aplican fluidos exentos de calcio, el consumo esperado del citrato trisódico al 4 % está entre 170-220 ml/h. De acuerdo con los artículos publicados, esto produciría una carga de citrato sistémica entre 14 y 18 mmol/h (Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous haemodiafiltration - comparative study of two algorithms. J Crit Care 2012, publicado en línea el 27.8., publicación electrónica anterior a la impre-
35
40
45
50
55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Fluido de diálisis y sustitución, diseñado para técnicas de eliminación con anticoagulación con citrato en el escenario de los cuidados intensivos, **caracterizado por que** el fluido comprende 130 mmol/l de Na, 2 mmol/l de K, 1,5 mmol/l de Mg, 116 mmol/l de Cl, 1,0 mmol/l de P, 18 mmol/l de Na-lactato y 5,6 mmol/l de glucosa, donde la osmolalidad del fluido es de 274 mOsm/kg.
- 10 2. Bolsa monocámara de aplicación general a la CRRT para anticoagulación con citrato, **caracterizada por que** contiene un fluido de diálisis y sustitución de acuerdo con la reivindicación 1.
3. Bolsa monocámara de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** tiene un volumen de 5000 ml.