



# LOS BENEFICIOS DE CITRASATE™

LÍQUIDO DE DIÁLISIS CON CITRATO



# ¿El líquido de diálisis va a ser el próximo foco de interés en el tratamiento de diálisis?

Para los pacientes con insuficiencia renal terminal, el objetivo de la diálisis es, por un lado, eliminar las toxinas urémicas y, por otro, **corregir la concentración de electrolitos en la sangre.** <sup>1</sup>

## ¿A qué pacientes beneficiaría Citrasate?



El **líquido de diálisis** tiene un papel clave, ya que en su composición entran elementos (concentrado de bicarbonato y ácidos) que **normalizan el contenido electrolítico** de la sangre.<sup>2</sup> A pesar de esa función tan importante, con frecuencia se subestima el efecto del líquido de diálisis en el paciente.

Los líquidos de diálisis a base de acetato son habituales en las diálisis.<sup>3</sup> En los pacientes propensos a sufrir efectos secundarios del acetato, como **inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica o hipotensión arterial,**<sup>4</sup> se reducía el acetato y se sustituía por un compuesto más biocompatible, el citrato.<sup>5</sup>

Se han apuntado los **beneficios de la diálisis con citrato** en especial en pacientes con **inestabilidad hemodinámica** (enfermedades cardiovasculares como las arritmias) o con **mayor inflamación y en pacientes frágiles** con problemas de nutrición.<sup>6,7</sup>

Por las propiedades anticoagulantes del citrato, este líquido de diálisis es adecuado para los pacientes con **problemas de coagulación.**<sup>8</sup>

**El líquido de diálisis con citrato y concentración alta de magnesio es beneficioso** para pacientes con hipoalbuminemia o con problemas de nutrición.<sup>7,9</sup>

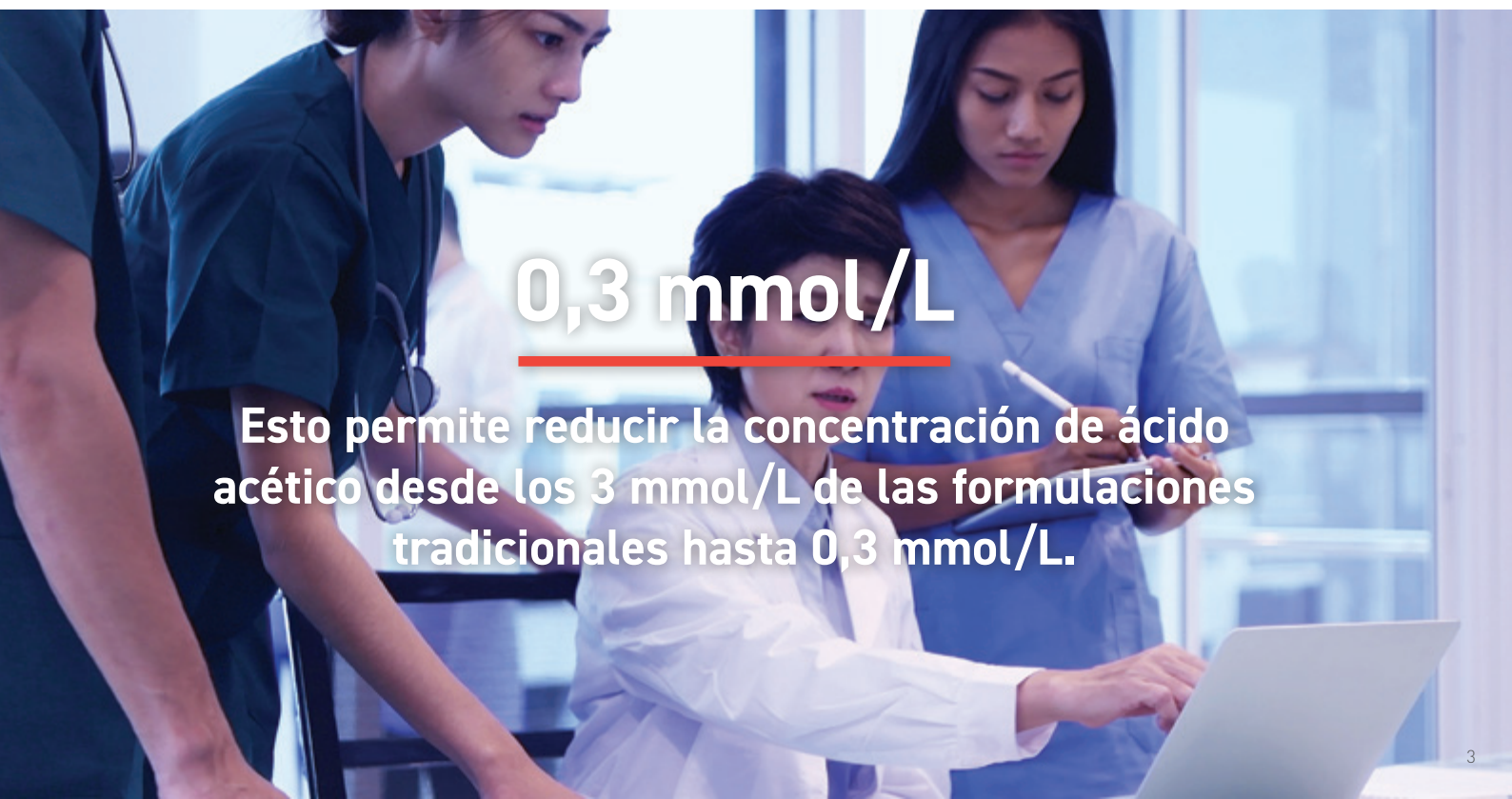




Los pacientes de diálisis presentan complejidades y tienen diversas necesidades clínicas. Un aspecto importante de estos tratamientos es que el líquido de diálisis resulte adecuado al paciente y se adapte a sus necesidades específicas.

## ¿Qué es Citrasate™ y cuáles son los beneficios del líquido de diálisis con citrato?

Citrasate contiene ácido cítrico biocompatible (0,8 mmol/L) y, como acidificante, 0,3 mmol/L de ácido acético.



**0,3 mmol/L**

Esto permite reducir la concentración de ácido acético desde los 3 mmol/L de las formulaciones tradicionales hasta 0,3 mmol/L.

# Beneficios del líquido de diálisis con citrato

## Mayor supervivencia

El líquido de diálisis con citrato es seguro para los pacientes y aumenta **hasta un 33 % la supervivencia a largo plazo de los pacientes.**<sup>7</sup>

**33%** | **MEJOR SUPERVIVENCIA**

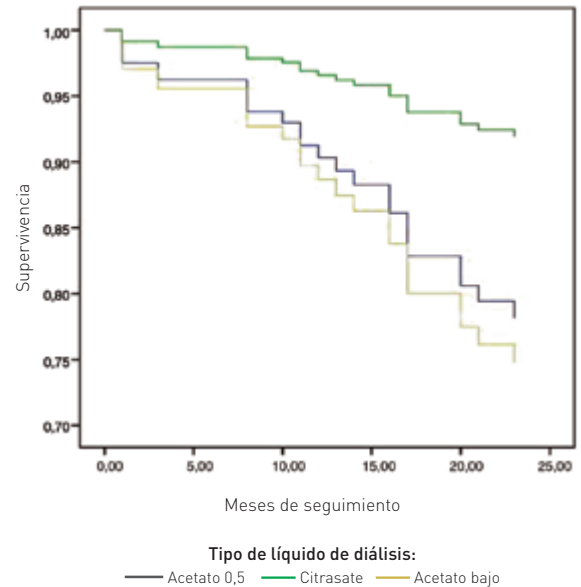


Fig. 1. Mortalidad según el líquido de diálisis. Durante un seguimiento de 25 meses, los pacientes tratados con líquido de diálisis con citrato tienen una supervivencia significativamente mayor que los tratados con líquido de diálisis con acetato ( $p = 0,008$ ). Estudio retrospectivo monocéntrico,  $n = 137$ .

## Corrección de la acidosis

La **acidosis metabólica** es una complicación frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica.<sup>10</sup>

Como se muestra en la figura 2, la acidosis post diálisis es **significativamente menor** cuando se usa **Citrasate** que si el tratamiento es con acetato.<sup>11</sup>

Un exceso de bicarbonato en la diálisis puede producir **alcalemia** (aumento del pH) tras la HD, lo cual se asocia con una **mayor mortalidad**.<sup>12</sup>

El uso de citrato **disminuye la alcalemia tras la HD en comparación con el acetato.**<sup>2</sup>

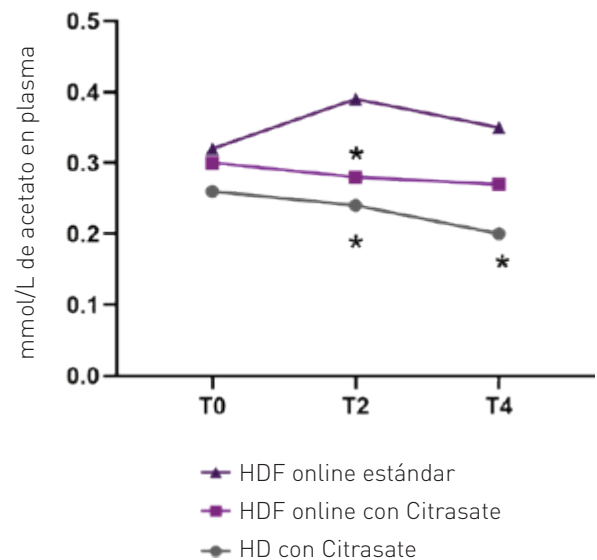


Fig. 2. Tres tratamientos de diálisis con Citrasate en 13 pacientes. T0: valor inicial, T2: 2H y T4: al final del tratamiento.

En comparación con el líquido de diálisis con acetato, el uso de Citrasate normaliza la acidosis en los pacientes y disminuye la alcalemia post HD.<sup>2,11</sup>

## Mayor biocompatibilidad y reducción de la inflamación

La inflamación y el estrés oxidativo son factores de riesgo de mortalidad por complicaciones cardiovasculares en los pacientes de diálisis.<sup>13</sup>

El tratamiento con líquido de diálisis que incluye citrato o con Citrasate mejora la inflamación al:

- Reducir la IL-6 (figura 3).<sup>14</sup>
- Reducir la concentración de la proteína C reactiva (PCR) en suero (figura 4).<sup>8</sup>
- Aumentar los eosinófilos (mayor biocompatibilidad).<sup>2</sup>

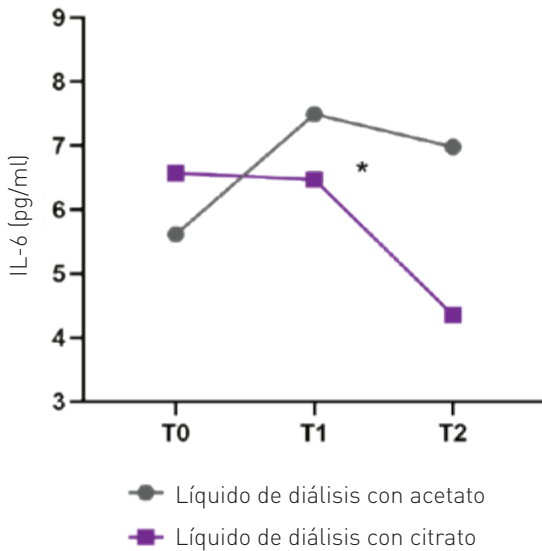


Fig. 3. La concentración de IL-6 al inicio y en T1 (1,5 meses) y T2 (3 meses). Las diferencias entre T2 y el valor inicial es significativamente mayor en el líquido de diálisis que contiene acetato que en el de citrato.  $p = 0,029$ . Estudio comparativo, aleatorizado y multicéntrico,  $n = 47$ .

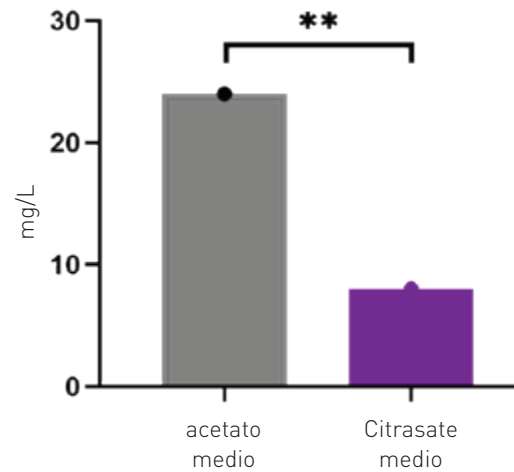


Fig. 4. La concentración media de PCR en suero disminuye significativamente en pacientes tratados con Citrasate. Estudio cruzado y monocéntrico,  $n = 22$ .

El líquido de diálisis basado en citrato reduce un tercio la concentración de PCR, lo que beneficia a los pacientes con enfermedades cardiovasculares.<sup>8,13-15</sup>

## Mejora del estado nutricional

La diálisis con citrato mejora la nutrición al:

- Aumentar el **apetito**.<sup>6</sup>
- Aumentar el **índice de masa magra (IMM)**.<sup>2</sup>
- Aumentar la **concentración de albúmina en suero** en pacientes con hipoalbuminemia.<sup>2</sup>

El tratamiento con **Citrasate** incrementa de forma importante la **concentración sérica de albúmina en 1.2 puntos**, incluso tras un breve periodo de 8 meses, en comparación con el acetato (figura 5).<sup>8</sup>

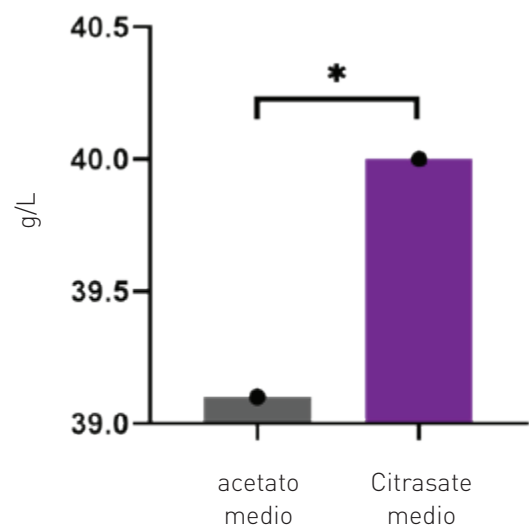


Fig. 5. La concentración media de albúmina en suero aumenta significativamente en pacientes tratados con Citrasate. Estudio cruzado y monocéntrico,  $n = 22$ .

**7%** | IMM MAYOR

## Reducción de la hipotensión intradiálisis

En el 25 % de los pacientes se produce hipotensión entre una sesión de diálisis y otra,<sup>16</sup> un predictor significativo de la mortalidad.<sup>17</sup>

Después de más de 4000 tratamientos, el uso de líquido de diálisis con citrato muestra una clara y significativa reducción del 23 % en la hipotensión intradiálisis.<sup>2</sup>

### Rentabilidad para el centro de diálisis

Suponiendo que de media se dedican 15 minutos a tratar a cada paciente que sufre hipotensión, esa reducción del 23 % **puede ahorrar entre 0,05 y 0,35 euros por tratamiento.**

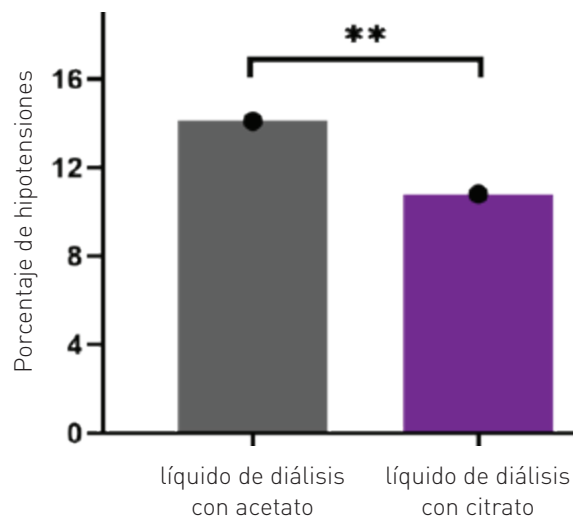


Fig. 6. Porcentaje de hipotensión arterial en 4416 sesiones de hemodiálisis. La diálisis con un líquido con acetato tiene un porcentaje significativamente mayor de hipotensión que si el líquido lleva citrato. Estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y cruzado, n = 56.

**0,05 - 0,35 €**  
**AHORRO POR TRATAMIENTO**

## Alternativa adecuada a la heparina

La **heparina** es una estrategia de anticoagulación habitual para los pacientes de diálisis.<sup>18</sup>

Sin embargo, la heparina se asocia a **efectos secundarios y está contraindicada** en ciertos pacientes.<sup>19-21</sup>

Para esos pacientes, el citrato puede compensar la reducción de la dosis de heparina gracias a sus propiedades **anticoagulantes**.<sup>22</sup>

### ¿Cómo inhibe la cascada de coagulación el citrato?

Los iones de citrato, gracias a su carga eléctrica negativa, **quelan los cationes de calcio**. El calcio es un elemento fundamental para la cascada de la coagulación y necesario para que se forme trombina, que es una enzima que cataliza la síntesis de fibrina en el proceso de formación de coágulos. Al unirse con el citrato, el calcio no estará disponible para la cascada de la coagulación.<sup>21</sup>

### Pruebas clínicas

El estudio de Meijers et al. muestra la **terminación satisfactoria de un 94 %** de las sesiones tanto de hemodiálisis como de hemodiafiltración predilucional cuando se usa un líquido de diálisis con citrato (en combinación con un dializador de baja trombogénesis, Solacea™).<sup>23</sup>

Otros estudios han indicado que **con citrato la diálisis alcanza un eficiencia equiparable**, al tiempo que se bajan gradualmente las dosis de heparina.<sup>22</sup>

Kossmann et al. cambiaron a 31 pacientes del líquido de diálisis normal con acetato (NCD) a Citrasate y redujeron gradualmente la dosis de heparina. Incluso reduciendo la heparina un 55 %, todos los tratamientos con Citrasate se completaron sin problemas de coagulación y los episodios de hemorragia prolongada disminuyeron.<sup>24</sup>

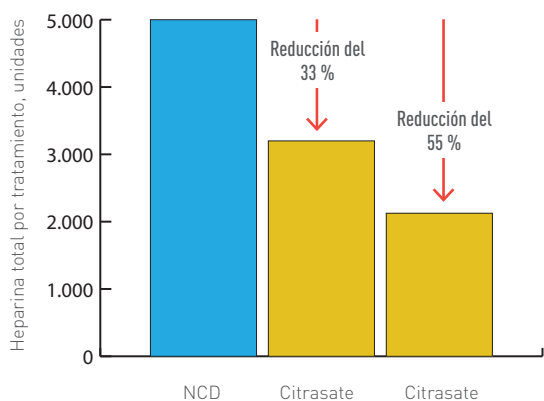


Fig. 7a. Dosis de heparina

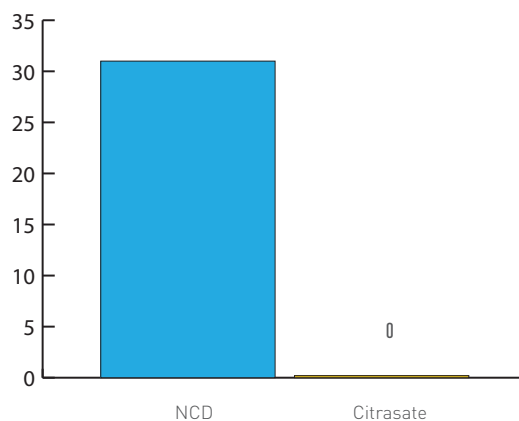


Fig. 7b. Pacientes con tiempos de hemorragia > 15 min.

Fig. 7a, 7b. La reducción del 55 % de la heparina disminuye los tiempos de hemostasia en más de 15 minutos. n = 31.

## Reducción del coste de la heparina

Si se usa **Citrasate**, se puede reducir la dosis de heparina hasta un 50 %, <sup>25</sup> lo que puede suponer un **ahorro estimado de 0,46 y 0,72 euros por tratamiento** con heparina no fraccionada (HNF) y con heparina de bajo peso molecular (HBPM), respectivamente. Estos costes se han calculado a partir del precio de 1,15 euros para una media de 8000 UI de la HNF y de 1,80 euros para una media de 300 IU de la HBPM.

Tipo de heparina	Reducción media estimada del coste de cada tratamiento con una disminución de la heparina del 30 %-50 %
HNF	0,46 euros
HBPM	0,72 euros

**0,46-0,72 €**  
**AHORRO POR TRATAMIENTO**

## Mayor eficiencia de la diálisis

La interacción entre el dializador y la sangre ocasiona la **formación de coágulos** en el dializador y disminuye la eficiencia de la diálisis. Si se usa un líquido de diálisis con citrato, el calcio se quela, por lo que está menos disponible en la cascada de coagulación.<sup>21</sup>

Según han demostrado estudios clínicos, el **aclaramiento** de las moléculas pequeñas y medianas es mayor con un líquido de diálisis **que contiene citrato**, gracias a sus superiores propiedades anticoagulantes, que si lleva acetato.<sup>26,27</sup>

## Mejora de la anemia

La **anemia**, una enfermedad concomitante frecuente en los pacientes de diálisis, se asocia con la **mortalidad por causa cardiovascular** y una peor calidad de vida.<sup>28</sup>

Se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con líquido de diálisis con citrato **aumenta la concentración de hemoglobina** en los pacientes anémicos, con una **disminución de 1000 unidades en el agente estimulante de la eritropoyetina (AEE)**.<sup>9</sup>

## Menor coste de los AEE

Partiendo de la reducción media de 1000 unidades de AEE cuando se usa líquido de diálisis con citrato, puede estimarse **una reducción de costes de entre 0,43 y 1,70 euros**, según el tipo de AEE usado. Esta reducción se ha calculado para un precio que va de 1,3 a 5,4 euros para la dosis media de 1000 unidades de AEE por tratamiento.

**0,43-1,70 €**  
**AHORRO POR TRATAMIENTO**

# Beneficios de Citrasate con más magnesio

En los pacientes de diálisis con una concentración de magnesio (Mg) en suero por encima de 2,1 mg/dl, se ha observado un **aumento de un 20 % en la supervivencia a los dos años** (figura 8).<sup>7</sup>

La mayor mortalidad por **disminución del Mg** puede relacionarse con las siguientes **consecuencias** de la hipomagnesemia en los pacientes de diálisis:

- Desarrollo de diabetes<sup>29</sup>
- Hipertensión arterial<sup>29</sup>
- Arritmias cardíacas<sup>30</sup>
- Arterioesclerosis<sup>31</sup>
- Aumento de la calcificación vascular<sup>32</sup>
- Aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa<sup>33</sup>
- Agravamiento del síndrome metabólico<sup>34</sup>
- Menor calidad de la masa magra (función muscular)<sup>35</sup>
- Menor respuesta a la EPO<sup>36</sup>

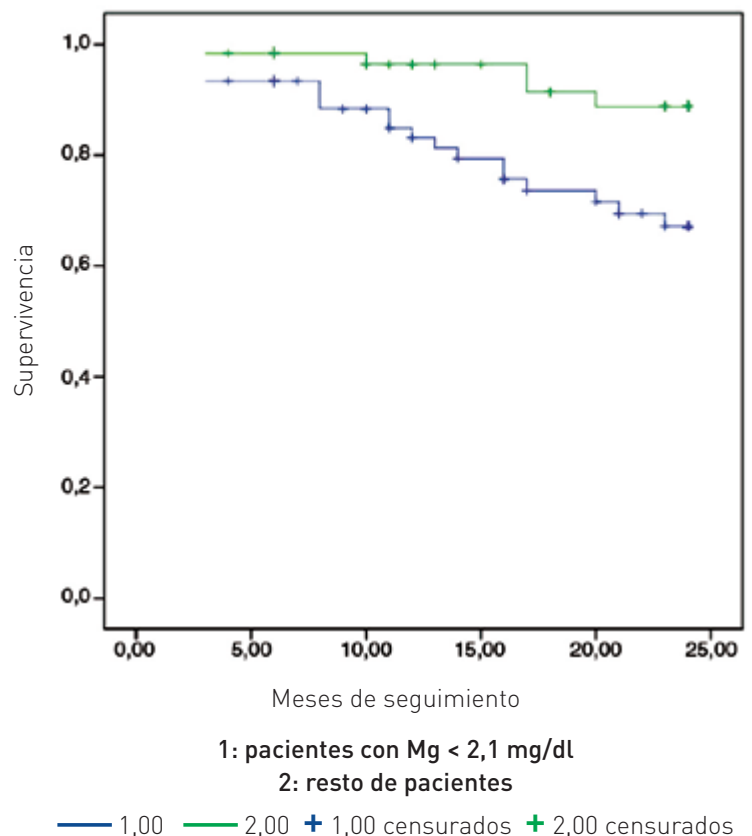


Fig. 8. Durante un seguimiento de 25 meses, los pacientes con una concentración de Mg > 2,1 mg/dl presentan una supervivencia mucho mayor que los que tienen < 2,1 mg/dl (p = 0,008). Estudio retrospectivo monocéntrico, n = 137.

Por un lado, el **magnesio se aclara** mediante la diálisis y, por otro, en estos pacientes la **compensación** del Mg mediante la alimentación suele estar **limitada por las dietas específicas que se recomiendan**.<sup>7</sup>

*In vitro*, las dosis de Mg  $\geq$  1 mmol/L mejoran el estrés oxidativo de las células inmunitarias de los pacientes de diálisis.<sup>37</sup>

Los modelos actuales indican que una mayor concentración de Mg en el líquido de diálisis puede mejorar el pronóstico de los pacientes.



# El uso de líquido de diálisis con citrato conlleva varios beneficios

## Para los pacientes

Los pacientes de diálisis presentan complejidades y tienen diferentes necesidades médicas. La **individualización del líquido de diálisis** a esas necesidades tiene que considerarse la solución idónea.<sup>38</sup> La diálisis con líquido con citrato ofrece varios beneficios para los pacientes.

## Para el personal sanitario

- **33 % de aumento de la supervivencia** de los pacientes.<sup>7</sup>
- **23 % de reducción de los episodios de hipotensión**, lo cual se traduce en el **ahorro de 6 horas** en una unidad de diálisis con 100 pacientes.

## Para los centros de diálisis

- Hasta **0,35 euros** de ahorro en los costes al disminuir los episodios de hipotensión.
- Hasta **0,72 euros** de ahorro en el coste de la heparina.
- Hasta **1,70 euros** de ahorro en el coste de los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE).



**Ventaja económica total de 2,77 euros por tratamiento**



# ¿Por qué Citrasate?

---

Mayor aclaramiento



Mejora de la inflamación



Mejora de la nutrición



Menos hipotensión intradiálisis



Control ácido-base con menos acidosis antes  
de la diálisis

# Referencias bibliográficas



1. Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017
2. de Sequera P, et al. Advantages of the use of citrate over acetate as a stabilizer in hemodialysis fluid: A randomized ABC-treat study. *Nefrología [Engl Ed]*. 2021
3. Kohn OF, et al. Dual-concentrate bicarbonate-based hemodialysis: know your buffers. *Artif Organs*. 2012
4. Dhondup T, et al. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif*. 2017
5. Pérez-García R, et al. Citrate dialysate does not induce oxidative stress or inflammation in vitro as compared to acetate dialysate. *Nefrología*. 2017
6. Matsuyama K, et al. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs*. 2011
7. Pérez-García R, et al. Hypomagnesaemia in haemodialysis is associated with increased mortality risk: its relationship with dialysis fluid. *Nefrología [Engl Ed]*. 2020
8. Weiss w, et al. SP681, Decrease of inflammation and bleeding times in chronic dialysis patients by long-term use of citrate-enriched dialysate. *nephrology dialysis transplantation*. 2017
9. Kuragano T, et al. Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2012
10. Rezende LR, et al. Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review. *J Bras Nefrol*. 2017
11. Panichi V, et al. Post-dilution on line haemodiafiltration with citrate dialysate: first clinical experience in chronic dialysis patients. *Scientific World Journal*. 2013
12. Tentori F, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2013
13. de Mutsert R, et al. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008
14. Pizzarelli F, et al. Citrate high volume on-line hemodiafiltration modulates serum Interleukin-6 and Klotho levels: the multicenter randomized controlled study "Hephaestus". *J Nephrol*. 2021
15. Paim BA, et al. Oxidative stress in hypercholesterolemic LDL (low-density lipoprotein) receptor knockout mice is associated with low content of mitochondrial NADP-linked substrates and is partially reversed by citrate replacement. *Free Radic Biol Med*. 2008
16. Flythe JE, et al. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2015
17. Shoji T, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004
18. Belardi JA, et al. Anticoagulation with heparin The art of simplicity even in patients on dialysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017
19. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007
20. Davenport A. What are the options for anticoagulation needs in dialysis for patients with heparin-induced thrombocytopenia? *Semin Dial*. 2011
21. David I. Ortiz-Melo ECK. *Methods of Hemodialysis Anticoagulation, Handbook of dialysis therapy 2017*.
22. Sands JJ, et al. Effects of citrate acid concentrate (citrasate™) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif*. 2012
23. Vandenbosch I, et al. Strategies for asymmetrical triacetate dialyser heparin-free effective haemodialysis: the SAFE study. *Clin Kidney J*. 2021
24. Kossmann, Callan, Ahmad. Fifty-five Percent Heparin Reduction is Safe with Citrate Dialysate in Chronic Dialysis Patients. *ASN's 39th Annual Renal Week Meeting*
25. Roland E. Winkler PA, Wolfgang Paetow, Grit Waitz and Hartmut Wolf. Reduction of Heparin and Oxidative Potential by Means of Citrasate™ in High-Flux Dialysis (HFD) and Online Hemodiafiltration (oHDF) in Pre and Postdilution. <https://www.intechopen.com/chapters/43095>. 2012
26. Kossmann RJ, et al. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009
27. Molina Nuñez M, et al. Citrate versus acetate-based dialysate in on-line haemodiafiltration. A prospective cross-over study. *Blood Purif*. 2015
28. Portolés J, et al. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021
29. Ma J, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *J Clin Epidemiol*. 1995
30. Gussak I, et al. Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007
31. Del Giorgio R, et al. Consequences of Supraphysiological Dialysate Magnesium on Arterial Stiffness, Hemodynamic Profile, and Endothelial Function in Hemodialysis: A Randomized Crossover Study Followed by a Non-Controlled Follow-Up Phase. *Adv Ther*. 2020
32. Bressendorff I, et al. The Effect of Increasing Dialysate Magnesium on Serum Calcification Propensity in Subjects with End Stage Kidney Disease: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018
33. Sakaguchi Y, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*. 2014
34. He K, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006
35. Okazaki H, et al. Significant positive relationship between serum magnesium and muscle quality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res*. 2013
36. Yu L, et al. Association between Serum Magnesium and Erythropoietin Responsiveness in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study. *Kidney Blood Press Res*. 2019
37. Vida C, et al. A high magnesium concentration in citrate dialysate prevents oxidative stress and damage in human monocytes in vitro. *Clin Kidney J*. 2021
38. Monardo P, et al. Updates on hemodialysis techniques with a common denominator: The personalization of the dialytic therapy. *Semin Dial*. 2021

Nipro Renal Care es parte de Nipro Corporation Japan, una empresa puntera internacional dedicada a la salud fundada en 1954. Con más de 35.000 empleados en todo el mundo, Nipro está al servicio de los sectores de productos sanitarios, farmacéuticos, así como del acondicionamiento farmacéutico.

Lleva más de 6 décadas ofreciendo soluciones de diálisis y tratamientos en el campo renal. Nipro Renal Care es líder en el mercado internacional y se especializa en el desarrollo de máquinas de diálisis, sistemas de tratamiento de agua y un amplio catálogo de productos médicos desechables.

El motor de Nipro Renal Care es la innovación y la seguridad de los pacientes, para ofrecer productos de la más alta calidad, que optimicen el tiempo, el trabajo y los costes. Abordamos las necesidades de los pacientes, los profesionales de la salud y los responsables de compras para ofrecer tratamientos seguros y eficaces para avanzar sin preocuparse por los costes.

**BECAUSE EVERY LIFE DESERVES AFFORDABLE CARE**



[www.nipro-group.com/en-en/our-company/our-locations](http://www.nipro-group.com/en-en/our-company/our-locations)

