

Monitorización de la heparina durante la hemodiálisis

J. A. Rodríguez, C. Moreno, L. Capdevila, J. Camps, L. Carreras,
S. Codina, J. Bartolomé, L. Piera *

Heparin monitoring in the course of hemodialysis

The systematic determination of the partial thromboplastin time in total blood samples, allows monitoring of the biological activity of heparin adapting in each individual the anticoagulation in the course of hemodialysis.

We present the results obtained in a study of 12 patients in chronic hemodialysis. In these patients the levels of anticoagulation reached with the standard heparin dosification and according to the body weight have been measured using current methods.

According to these results, the doses for the following hemodialysis have been modified, taking into account the desirable degree of anticoagulation and the heparin pharmacokinetics in each of these patients.

Comparing the results obtained through the application of the partial thromboplastin time in total blood samples to previous ones, which were based on the determination of tube clotting time, as illustrated by Lee and White, we show here that the requirements of heparin to reach an adequate anticoagulation are of a remarkably lower quantity.

Monitorisation de l'héparine pendant l'hémodialyse

La détermination systématique du temps partiel de thromboplastine dans le sang complet, permet la monitorisation de l'activité biologique de l'héparine en adaptant la anticoagulation pendant l'hémodialyse de forme individuelle.

On présente les résultats obtenus dans une étude vérifiée chez 12 patients en programme d'hémodialyses périodiques, chez lesquels on a déterminé les niveaux d'anticoagulation obtenus à l'aide de le dosage standard d'héparine selon le poids corporel comme on est en train de réaliser en l'actualité, et d'après ces résultats on a modifié les doses pour les suivantes hémodialyses en prêtant attention au degré d'anticoagulation désirable et à la pharmacocinétique de l'héparine chez chaque patient.

Comparés les résultats obtenus au moyen de l'application du temps partiel de thromboplastine dans le sang complète avec les autres cités, basés sur la détermination du temps de coagulation en tube selon Lee et White, on constate que les réquisitions d'héparine pour obtenir une décoagulation appropriée sont notamment inférieures.

Introducción

La heparina, por su potente y rápida acción, así como por su corta vida media, es el agente

* Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social «Francisco Franco». Barcelona.

de elección para evitar la coagulación de los circuitos extracorpóreos. Sin embargo, la inadecuada monitorización de su efecto terapéutico puede comportar riesgo de sangrado y esto ha de ser tenido en cuenta en los pacientes en hemodiálisis, tanto por las alteraciones propias de la coagulación como por la frecuente y prolongada exposición a la heparina.

Tradicionalmente, la técnica empleada para valorar la actividad de la heparina ha sido el tiempo de coagulación en tubo de Lee y White a temperatura ambiente (TCLW). Por ser una técnica imprecisa que proporciona resultados variables, y por lo tanto inadecuada información sobre los requerimientos de heparina de los enfermos en diálisis (1), hemos aplicado el tiempo parcial de tromboplastina activada en sangre completa (TPTASC). Se trata de un procedimiento rápido, preciso y accesible para los enfermos en diálisis por su simplicidad, habiéndose demostrado que es el mejor test de coagulación para controlar el efecto terapéutico de la heparina (2).

Recientemente, Gotch y Keen (3) han propuesto un modelo farmacocinético para el control de la administración de heparina mediante el TPTASC. Este modelo determina la sensibilidad de cada paciente a la heparina, lo que permite individualizar y adecuar las dosis de heparina de una forma precisa. Este modelo que se propuso para las diálisis de alto riesgo como procedimiento alternativo a la heparinización regional lo hemos aplicado a la hemodiálisis rutinaria.

Material y métodos

Se ha determinado el TPTASC manualmente, empleando como reactivo cefalina líquida de cerebro de conejo con activador (Actin, Dade Diagnostics, Miami, F L). El equipo requerido es mínimo, ya que sólo se precisa un calentador que

mantenga la temperatura del agua constante a 37 grados, tubos de coagulación de vidrio desechables y un cronómetro.

Tras la comprobación de la temperatura del baño, se sumergen los tubos en la gradilla y se colocan 0,2 ml de actin, que ha de permanecer a 37 grados al menos 10 minutos. Con una jeringa de tuberculina se toma una muestra de 0,4 ml de sangre del paciente, poniendo en marcha el cronómetro en el momento de depositarla en el tubo. Durante los primeros 5 segundos se ha de agitar suavemente el tubo para que se mezclen la sangre y el actin convenientemente, volviendo tras esta operación a depositarlo en el baño. Transcurridos 35 segundos, levantar el tubo, inclinarlo y volver a introducirlo nuevamente en el baño. Esta maniobra se efectuará cada 5 segundos hasta comprobar la existencia de un coágulo firme, momento en que se parará el cronómetro. El tiempo en segundos será el TPTASC.

Cálculo de la sensibilidad. El efecto de la heparina sobre los mecanismos de coagulación es inmediato. Cuando se administra una dosis (D) de heparina por vía endovenosa, a los 3 minutos se encuentra completamente mezclada en la circulación. Determinando el TPTASC antes de iniciar la diálisis (T_0) y a los 3 minutos de administrada la heparina (T_3) podremos conocer la respuesta (R), es decir, la alteración provocada por una determinada dosis de heparina ($R = T_3 - T_0$). Conocida la respuesta y la dosis, podremos saber cuál es la sensibilidad (S) del paciente a la heparina. Este parámetro es fijo para cada individuo, ya que expresa el cociente de la alteración producida en la coagulación para una determinada dosis de heparina ($S = R/D$).

Dosis de inicio. Una descoagulación adecuada para hemodiálisis rutinarias se consigue manteniendo el TPTASC entre 1,5 y 2 el valor basal (1, 4). Por lo tanto, conocido el T_0 podremos programar una respuesta deseada (Rd), tanto para el inicio de la diálisis como para el resto de su duración ($Rd = T_0[1,5-2] - T_0$).

Ejemplo. Supongamos que el T_0 de un paciente es de 60 segundos y tras administrar una dosis de heparina de 3.000 UI el T_3 es de 180 segundos. La respuesta será 120 segundos y la sensibilidad será $120/3.000 = 0,045$. Conocida la sensibilidad, que es un parámetro fijo, podremos determinar la dosis de inicio para la próxima diálisis, en función de una respuesta deseada, invirtiendo la fórmula ($D = S/R$). Así, si en la próxima diálisis el paciente vuelve a presentar un T_0 de 60 segundos la respuesta deseada será de ($Rd = 60 \times 2 - 60$) 60 segundos, y por lo tanto la dosis de inicio ($D = 60/0,045$) de 1.500 UI.

Dosis de mantenimiento. La determinación secuencial del TPTASC cada 30 minutos nos informará sobre el grado de descoagulación alcanzado y permitirá corregir la dosis de mantenimiento para mantener la respuesta deseada.

Resultados

Hemos aplicado este protocolo de trabajo en 12 pacientes en programa de hemodiálisis periódicas que se dializan con filtros de placas de 1,3 m² en tres sesiones semanales de 6 horas de duración, excepto los casos 1 y 7 que se dializan 5 horas.

La dosis de mantenimiento se administra mediante heparinización continua por bomba de infusión.

Antes de practicar el estudio, las dosis que administrábamos eran las requeridas para mantener el TCLW al doble del valor basal y correspondían a unas dosis de inicio que oscilaban entre 2.500 y 3.500 UI y una dosis de mantenimiento que oscilaba entre 1.000 y 1.500 UI/hora.

Hemos calculado la sensibilidad de cada paciente en al menos 3 diálisis consecutivas, y en función de dicho parámetro y de la respuesta deseada hemos calculado la dosis de inicio. Comenzada la diálisis, se conecta la bomba de perfusión continua de heparina. Determinaciones del TPTASC cada 30 minutos nos permite variar la dosis de mantenimiento en más o en menos según que los valores estuvieran por debajo o por encima de la respuesta deseada.

CUADRO I

N.º	Inicio		Mantenimiento		Dosis total	
	Antes	Ahora	Antes	Ahora	Antes	Ahora
1	2.500	400	1.000	750	7.500	4.150
2	3.500	1.000	1.000	1.000	9.500	7.000
3	3.500	1.000	1.000	750	9.500	5.500
4	3.500	1.500	1.500	1.000	12.500	7.500
5	3.500	1.500	1.000	750	9.500	6.000
6	3.500	1.000	1.000	1.000	9.500	7.000
7	2.500	750	1.000	750	7.500	4.500
8	3.500	1.000	1.000	1.000	9.500	7.000
9	2.500	750	1.000	750	8.500	5.250
10	3.500	1.000	1.000	1.000	9.500	7.000
11	3.500	1.000	1.500	1.000	12.500	7.000
12	3.500	1.000	1.000	1.000	9.500	1.000
Promedio	3.250	991	1.083	895	9.583	6.241
	±452	±299	±194	±128	±1.564	±1.129

El análisis de los resultados obtenidos (cuadro I) permite apreciar una importante reducción en las dosis totales de heparina por sesión de hemodiálisis. De un promedio de 9.583 ± 1.564 UI que administrábamos anteriormente hemos pasado en la actualidad a administrar un

promedio de 6.241 ± 1.129 UI, lo que supone una reducción global de un 34 %. Esta reducción es más evidente sobre la dosis de inicio, donde de un promedio de 3.250 ± 452 UI hemos pasado a administrar en la actualidad 991 ± 299 UI, lo que en conjunto representa que estábamos administrando un 327 % de sobredosis.

Los resultados se han comprobado manteniendo las mismas dosis de heparina durante al menos 1 mes, habiendo aplicado el protocolo en 152 hemodiálisis. En cada sesión, hemos registrado la diferencia de presión entre la cámara arterial y venosa no habiendo sobrepasado nunca 25 mm de Hg. No hemos observado variaciones en el resultado de los análisis prediálisis antes y después de aplicar la reducción de las dosis de heparina y en ninguna ocasión se nos ha coagulado el circuito. Los pacientes 1 y 9, que ocasionalmente presentaban problemas de homeostasia al final de las diálisis antes de aplicar el protocolo, tras la reducción de dosis, tales problemas han desaparecido.

Conclusión

El TPTASC es un test rápido, sencillo y preciso que permite monitorizar adecuadamente el grado de descoagulación de los pacientes que precisen administración de heparina. La aplicación de este procedimiento, junto con el cálculo de la sensibilidad individual al fármaco, permite mantener unos niveles constantes y óptimos de anticoagulación y por lo tanto evitar la sobredosificación, como se muestra en los resultados del presente trabajo.

La sensibilidad, si bien es un parámetro constante, ha de ser revisada si se producen cambios en las condiciones estándar del paciente. Se han comprobado variaciones en los estados febriles y tras la administración de determinadas medicaciones, en especial antibióticos y antiinflamatorios (5). Este dato ha de ser tenido en cuenta, ya que en dichas situaciones habrá que variar las dosis de heparina.

El primer dilema que se plantea cuando se decide reducir las dosis de heparina es el temor a producir problemas de coagulación. En nuestra experiencia, no hemos registrado ninguna coagulación de circuito ni alteraciones en el registro de presión entre la cámara arterial y venosa. Por otro lado, no hemos observado variaciones en

los análisis practicados a los pacientes tras la reducción de las dosis.

Creemos, por último, que este protocolo que nos ha ofrecido satisfactorios resultados en la hemodiálisis, cuando creíamos que las dosis eran las adecuadas, puede aplicarse a otros procedimientos clínicos que precisen el empleo de heparina.

Resumen

La determinación sistemática del tiempo parcial de tromboplastina en sangre completa, permite la monitorización de la actividad biológica de la heparina adecuando la anticoagulación en el transcurso de la hemodiálisis de forma individual.

Se presentan los resultados obtenidos en un estudio verificado en 12 pacientes en programa de hemodiálisis periódicas, en los que se han determinado los niveles de anticoagulación alcanzados con la dosificación estándar de heparina según el peso corporal como se viene realizando en la actualidad, y sobre estos resultados se han modificado las dosis para las sucesivas hemodiálisis teniendo en cuenta el grado de anticoagulación deseable y la farmacocinética de la heparina en cada uno de los pacientes.

Comparados los resultados obtenidos mediante la aplicación del tiempo parcial de tromboplastina en sangre completa con los previos, basados en la determinación del tiempo de coagulación en tubo según Lee y White, se comprueba que los requerimientos de heparina para conseguir una descoagulación adecuada son notablemente inferiores.

Bibliografía

1. Farrell, P. C.; Ward, R. A.; Schindhelm, F. A.; Gotch, F. A.: Precise anticoagulation for routine hemodialysis, *J. Lab. Clin. Med.*, 92, 164, 1978.
2. Congdon, J. E.; Kardinal, C. G.; Wallin, J. D.: Monitoring heparin therapy in hemodialysis. *JAMA*, 226, 1529, 1973.
3. Gotch, F. A.; Keen, M. L.: Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Interf. Organs.*, 23, 168, 1977.
4. Anderson, R.: Individual heparin therapy for routine hemodialysis. *Dial. Traspl.*, 7, 1007, 1978.
5. Colburn, W. A.: Pharmacologic implications of heparin interactions with other drugs. *Drug. Metab. Rev.*, 5, 281, 1976.