

## Hemodiálisis no anticoagulada (HNA) con fibra de etil-vinil-alcohol (EVAL): Protocolos de actuación

A. Pedraza,\* M. Candel,\* R. Bellver,\*\* R. Clari\*\*

### Resumen

Se estudian dos grupos de pacientes en hemodiálisis, tratando de encontrar diferencias significativas entre ambos respecto a una serie de criterios analíticos relacionados con el sistema de coagulación. El primer grupo realiza hemodiálisis con heparinización convencional intermitente (100 U/Kg de peso y sesión), mientras que el segundo realiza hemodiálisis no anticoagulada (HNA) con fibra EVAL.

Se demuestran diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) para cuatro de los siete criterios elegidos. A partir de estos resultados, se postula un protocolo de selección de enfermos candidatos "a priori" a HNA.

**PALABRAS CLAVE:** Hemodiálisis no anticoagulada. Hemodiálisis sin heparina.

### Non anticoagulated hemodialysis with ethyl-vinyl-alcohol fibre (EVAL): action protocols

Two groups of hemodialysis patients are studied, for the purpose of finding significant differences between both with regard to a series of analytical criteria related to the coagulation system. The first group undergo hemodialysis with intermittent conventional heparinization (100 U/Kg of weight per session), whilst the second undergo non-anticoagulated hemodialysis (HNA) with EVAL fibre.

Significant differences ( $p < 0,01$ ) for four of the seven criteria chosen are shown. From these results, a protocol of choice of patients "a priori" candidates to HNA is claimed.

**KEY WORDS:** Non-anticoagulated hemodialysis. Hemodialysis without heparine

### Introducción

Gracias al desarrollo de nuevas fibras con alta biocompatibilidad, la hemodiálisis no anticoagulada (HNA), es decir, sin usar heparina ni ningún

\* Servicio de Nefrología.

\*\* Servicio de Laboratorio.

Hospital Santa Lucía. Alzira (Valencia).

otro anticoagulante, se presenta como una alternativa válida en enfermos con tendencia al sangrado.

Conocidos los problemas de las otras técnicas usadas en estas circunstancias (heparinización regional, mínimas dosis de heparina, anticoagulantes distintos de la heparina como el citrato, el gabe-xato-mesilato o las prostaglandinas), se comprende la importancia de este nuevo procedimiento, por otra parte de uso fácil y seguro si se aplica con cierta sistemática y control.

El propósito del presente estudio estriba en la búsqueda de un protocolo de selección que permita aceptar o descartar a un paciente determinado como candidato a practicar HNA. A la vez, se describirá la técnica, y se valorarán tanto su efectividad como su seguridad.

### Material y métodos

Para ello, se eligen dos grupos de enfermos en situación basal regular (o sea, sin alteraciones en el sistema de la coagulación ni tendencia al sangrado en el momento del estudio), utilizando para tal fin criterios previos de inclusión en HNA. Así, el grupo I que actúa como control, está formado por enfermos que nunca han realizado HNA; mientras que el grupo II incluye únicamente enfermos que en algún momento previo al estudio presente han llevado a cabo HNA.

El grupo I está formado por 20 pacientes ( $n = 20$ ), elegidos por razón de turno-zona, que realizaron dos sesiones consecutivas cada uno, aportando los valores analíticos normalizados. El grupo II está compuesto por 6 enfermos ( $n = 6$ ), que realizan un total de 25 sesiones consecutivas de HNA. Como ya se ha señalado, el grupo I utiliza heparinización convencional ( $\bar{x} = 6.500 \pm 300$  U de heparina al 1 %) con independencia del tipo de dia-

lizador usado; mientras el grupo II realiza HNA, sin heparina ni ningún otro anticoagulante, con fibra hueca EVAL. Ningún enfermo tomó medicación relacionada con la hemostasia-coagulación al menos 1 mes antes de iniciar el estudio.

Se determinaron los siguientes parámetros:

- En el grupo I, se midieron hematocrito, hemoglobina, recuento hemático y leucocitario, urea, creatinina, Na, K, Ca, P, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), y sensibilidad a la heparina "in vitro" (TSH), todo ello inicialmente. El fibrinógeno (Fgno), recuento plaquetar (NP) y antitrombina III (AT-III) se determinaron tanto al inicio como al final de la sesión. También se midieron los restos hemáticos.

- En el grupo II, se analizaron los mismos parámetros que en el grupo I, añadiendo NP, Fgno, AT-III y recuento leucocitario a los 30 minutos del inicio de la sesión; así como determinaciones seriadas de urea, creatinina y fósforo (en los tiempos 0, 30, 60, 120 y 240 minutos de iniciadas las sesiones).

Las técnicas para los parámetros estándar fueron las convencionales. El Fgno, TPTA y TP se determinaron por coagulometría, usando coagulómetro digital de doble canal y admitiendo sólo variaciones menores del 10 % entre ambos canales. La AT-III se midió por colorimetría, con sustrato cromogénico CBS-3447, al igual que los restos de hemoglobina, previa obtención de curvas óptimas de correlación con sueros conocidos. (Se obtuvieron, respectivamente, una  $r = 0,965$  para la AT-III y  $r = 0,947$  para la hemoglobina.)

Las determinaciones relacionadas con la coagulación (TPTA, TSH, AT-III y Fgno) se realizaron inmediatamente después de la extracción al observar variaciones notables si se conservaban las muestras, aun haciéndolo a  $-4^{\circ}\text{C}$  como aconsejaban experiencias ajenas.

El TSH "in vitro" se realizó del siguiente modo: Tras medir el TPTA basal, se añaden 0,16 U de heparina por cada mililitro de muestra, y, previa centrifugación a 3.500 r.p.m. durante 3 minutos, se determina de nuevo el TPTA a los 5 minutos de la adición de la heparina. Los resultados se expresan como porcentajes de variación respecto al valor basal, siguiendo la fórmula simple:

$$\frac{\text{TPTAf} - \text{TPTAb}}{\text{TPTAb}} \times 100,$$

donde TPTAf y TPTAb son los valores final y basal del TPTA.

Para determinar el resto hemático, previo retorno con aire de la sangre del enfermo, se procedió a lavar el circuito con 250 ml de suero fisiológico conteniendo 3.000 Unidades de uro-

quinasa; haciendo recircular el sistema a flujos constantes de 150 ml/min. durante 20 minutos, y obteniendo el ultrafiltrado producido durante todo el proceso. Tras recolectar el líquido sobrante en el circuito, se procede a valorar el resto hemático siguiendo la fórmula:

$$\text{RH} = \frac{\text{Hb líq.} \times (250 - \text{UF})}{\text{Hb inic.}} \quad (\text{expresado en ml});$$

donde RH = resto hemático; Hb líq. = hemoglobina en el líquido recolectado al final del proceso; Hb inic. = hemoglobina basal sérica; UF = ultrafiltrado obtenido.

La técnica de preparación y realización de la HNA con líneas normales fue la siguiente: Se ceba el circuito por gravedad o con flujos  $\leq 50$  ml/min. con 1 litro de suero fisiológico que contiene 2500 U de heparina. De este modo, se trata de extraer totalmente las microburbujas del filtro y las líneas, procurando mantener la cámara venosa rellena al máximo, evitando o minimizando la interfase aire-sangre. Esta labor suele durar unos 15 minutos, si la realiza personal de enfermería experto.

La conexión al enfermo se realiza también con flujos muy bajos, despreciando totalmente el líquido de cebado, aun a expensas de una leve pérdida hemática, evitando incluso mínimas variaciones en el TPTA inicial. Durante toda la sesión, de duración convencional, se procurará no detener la bomba sanguínea más de 15-20'', mantener flujos mayores de 200 ml/min., así como controlar repetidamente el filtro y la cámara venosa en busca de algún indicio de coagulación (cambio de viscosidad o color, aros de fibrina, etc.).

Durante todas las HNA llevadas a cabo en el presente estudio, se evitó al máximo la administración de líquido de reposición a lo largo de las sesiones, lo que se logró al comparar los volúmenes repuestos con los de las HD anticoaguladas (190 ml frente a 175 ml, respectivamente).

## Resultados

La tabla I muestra las medias y desviaciones típicas para los siete criterios seleccionados, así como la significación estadística (p) valorada para la "t" de Student, para ambos grupos.

Según esto, queda demostrado que sí existen diferencias significativas entre ambos grupos para cuatro de los siete criterios seleccionados, aunque con distintos grados de significación, (p desde 0,005 a 0,001).

A partir de aquí se trata de encontrar ahora unos límites de los criterios significativos que permitan incluir o descartar, con cierto margen de seguridad, a un determinado paciente como candidato a realizar HNA. Es decir, se intentará encon-

TABLA I

		Grupo I	Grupo II	Nivel de significación (p)
Fibrinógeno	(mg %)	286,10 ± 123,41	264,72 ± 269,53	No significativo
Hematocrito	(%)	28,20 ± 4,93	24,75 ± 4,38	p < 0,005
TPTA basal	(seg.)	37,98 ± 7,30	33,36 ± 7,52	No significativo
T.S.H.	(%)	60,42 ± 34,22	106,77 ± 14,61	p < 0,001
T. de protomb.	(seg.)	10,71 ± 1,08	11,60 ± 1,33	p < 0,005
N.º plaquetas	(x10 <sup>3</sup> )	383,10 ± 258,50	143,50 ± 86,58	p < 0,001
Antitromb-III	(%)	95,35 ± 11,48	99,17 ± 9,75	No significativo

TPTA: Tiempo parcial de tromboplastina activada. T.S.H.: Test de sensibilidad a la heparina. T. de protomb.: Tiempo de protrombina. Grupo I y Grupo II (véase explicación en el texto).

TABLA II

Criterio analítico	Límite del criterio
Hematocrito (%)	≤ 25 %
Test sensibilidad heparina	≥ 90 %
Tiempo de protrombina (seg.)	≥ 11,6 "
N.º de plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	≤ 180

TABLA III

Enfer.	Hto	T.S.H.	T. prot.	N.º plaq.	
1	S	N	N	N	1
2	N	S	N	N	1
3	S	N	N	S	2
4	N	N	N	N	0
5	S	N	N	N	1
6	N	N	N	N	0
7	N	N	N	N	0
8	N	N	S	N	1
9	N	N	N	N	0
10	S	N	N	N	1
11	S	N	S	N	2
12	N	N	N	N	0
13	N	S	N	S	2
14	N	N	N	N	0
15	N	N	N	N	0
16	N	N	N	S	1
17	N	N	N	S	1
18	S	N	S	N	2
19	S	N	N	N	1
20	S	N	S	N	2
F. rel.	8/20	2/20	4/20	4/20	18/80

trar y elegir un protocolo de selección con márgenes de seguridad y fiabilidad aceptables, basándose en los datos analíticos significativos.

La tabla II muestra los límites elegidos para cada uno de los cuatro criterios con significación estadística. Estos límites se alcanzan por simple aplicación de la desviación típica sobre la media aritmética, ajustando los resultados a valores clínicos lógicos. (Así, un hematocrito de 24,75 % corresponde a uno clínico del 25 %.)

Las tablas III y IV son sencillas tablas lógicas elaboradas para los grupos I y II, respectivamente, donde se analiza únicamente si un determinado criterio analítico se cumple (S) o no (N) en un determinado paciente.

Como se observa, puede establecerse como protocolo de selección de candidatos a la HNA el expresado en la tabla V; es decir, *cumplir al menos tres* de los criterios con significación estadística demostrada. Según este protocolo, la sensibilidad para cada una de las analíticas medida en la tabla IV para los pacientes del grupo II, quedaría como sigue: Hematocrito: 66,6 %; TSH: 83,3 %; TP: 66,6 % y NP: 100 %, siguiendo la fórmula:

$$\text{Sensib.} = \frac{\text{pos. aut.} \times 100}{\text{pos. aut.} + \text{fals. negat.}}$$

Hto: Hematocrito. T.S.H.: Test de sensibilidad a la heparina. T. prot.: Tiempo de protrombina. N.º plaq.: Recuento plaquetar. F. rel.: Frecuencia relativa.  
S = criterio positivo.  
N = criterio negativo.

TABLA IV

Enfer.	Hto	T.S.H.	T. prot.	N.º plaq.	
1	S	S	N	S	3
2	S	S	N	S	3
3	N	S	S	S	3
4	N	S	S	S	3
5	S	S	S	S	4
6	S	N	S	S	3
F. rel.	4/6	5/6	4/6	6/6	19/24

Hto: Hematocrito. T.S.H. Test de sensibilidad a la heparina. T. prot.: Tiempo de protrombina. N.º plaq.: Recuento plaquetar. F. rel.: Frecuencia relativa. S = criterio positivo. N = criterio negativo.

TABLA V

Protocolo de selección de candidatos a hemodiálisis no anticoagulada (HNA)

Cumplir al menos tres de los criterios expresados en la tabla II.

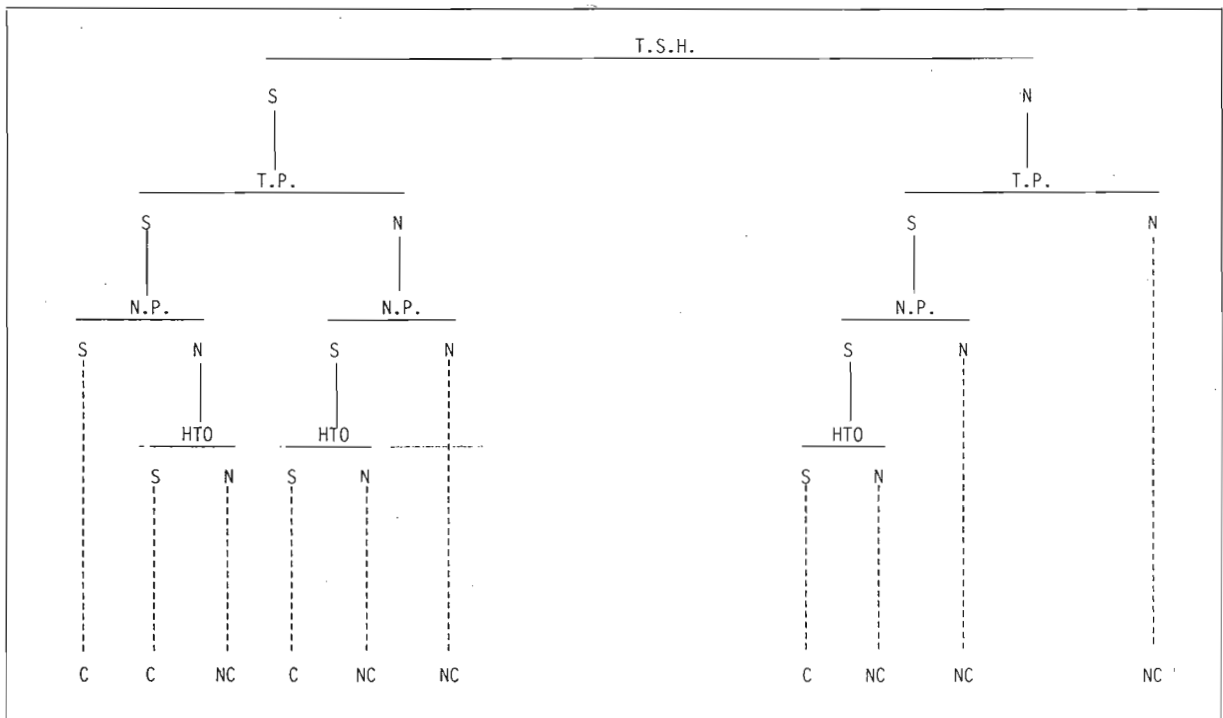
donde: Sensib. = porcentaje de sensibilidad; pos. aut. = positivos auténticos; fals. negat. = falsos negativos. Del mismo modo, podría definirse la especificidad en el grupo I, según la fórmula:

$$\text{Especif.} = \frac{\text{neg. aut.} \times 100}{\text{neg. aut.} + \text{fals. pos.}}$$

donde: neg. aut. = negativos auténticos; fals. pos. = falsos positivos, y Especif. = porcentaje de especificidad. Los valores obtenidos para las distintas pruebas en cuanto a especificidad son los siguientes: Hematocrito: 60 %; TSH: 90 %; TP: 80 % y NP: 80 %.

Por otro lado, los valores globales, incluyendo ambos grupos I y II al unisono, serían del 77,5 % para la especificidad y del 79,1 % para la sensibilidad.

Todo esto lleva a concluir que el protocolo seleccionado es cuanto menos aceptable, con sensibilidades que varían entre el 66 y el 100 %, y con especificidades altas del orden del 60 al 90 %. Esta especificidad tiene un claro significado clínico y debe ser interpretada como prioridad de una técnica sobre otra al iniciar un estudio sobre mayores poblaciones. Así, por ejemplo, la figura 1 muestra la sistemática que debiera llevarse a cabo para sesgar una población cualquiera, descubriendo los probables candidatos a HNA. Se comienza estudiando el TSH (90 % de especificidad) para



T.S.H.: Test de sensibilidad a la heparina. T.P.: Tiempo de protrombina. N.P.: Número de plaquetas HTO: Hematocrito. C = Candidato a HNA. NC = No candidato a HNA

Fig. 1.

acabar con el hematocrito (60 %) sólo en caso necesario, economizando en todos los sentidos, ante una población de grandes proporciones.

Existe, al margen de todo lo expuesto, un quinto criterio, clínico, de difícil si no imposible objetivación en el paciente en estado basal, marcadamente predominante en nuestra experiencia. Así, hemos realizado HNA en pacientes que únicamente cumplían dos de los criterios señalados, siempre que existiera una clara tendencia a la hemorragia (epistaxis, úlcus activo, pericarditis, etc.), y no ha habido mayores problemas que los derivados de su situación clínica, ni mayores porcentajes de coagulación que en los realizados siguiendo el protocolo aquí señalado.

En otro sentido, había que valorar otras dos cuestiones de importancia en el presente estudio: La eficiencia de la diálisis y las pérdidas hemáticas. Respecto al primer punto, se estudiaron porcentajes de extracción de urea, creatinina y fósforo en el grupo II para compararlos con datos previos obtenidos de los mismos enfermos usando los mismos filtros, pero con anticoagulación normal, sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos valores (aun cuando los porcentajes de extracción fueron casi siempre mayores en las sesiones anticoaguladas con heparina).

Los restos hemáticos sí mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0,005$ ), obteniendo valores medios de 3,82 y 1,69 ml, respectivamente, para los grupos II y I; pero un estudio más detallado mostró que más del 85 % de los casos del grupo II tenían restos hemáticos menores de 3 ml, límite considerado como "tolerable" para filtros de fibra hueca, si se eliminaban los dos episodios de coagulación parcial (restos hemáticos de 11,9 y 12,3 ml) acontecidos a lo largo del estudio.

## Conclusiones

1. La HNA es posible, presentándose como una alternativa válida en pacientes con alto riesgo de sangrado, frente a técnicas de difícil realización como la heparinización regional, o el uso de prostaglandinas.

2. La HNA es segura, siendo el porcentaje de coagulación del circuito y/o filtro del 3,62 % (12 episodios en un total de 332 sesiones de HNA). Por otro lado, todas las coagulaciones han obedecido a error humano evitable, como parada prolongada de la bomba, sobrepresión venosa, o descuido en el control.

3. La HNA es eficaz, permitiendo sesiones regulares con pérdidas sanguíneas mínimas y aceptables aclaramientos de pequeñas moléculas. A largo plazo, la HNA no desarrolla incrementos significativos de la urea/creatinina prediálisis, ni decre-

mentos del hematocrito, si se intercala con hemodiálisis anticoagulada convencional.

4. El protocolo de selección de enfermos candidatos a HNA del presente estudio (tabla V) muestra especificidad y sensibilidad elevadas, siendo la prueba más sensible el NP (100 %) y la más específica el TSH (90 %), lo que le confiere prioridad a la hora de solicitar analíticas de cara a valorar a un sujeto como candidato a la HNA.

5. Existe un criterio clínico tan importante o más que los previamente señalados, que amplía el margen de seguridad de la técnica en los casos hemorragíparos, donde estaría especialmente indicada.

## Bibliografía

1. Abuelo, J. G.; Chang, B. S.: Is prostacyclin better than nothing for anticoagulation in hemodialysis? *Lancet*, sep-26: 693, 1981.
2. Bounameaux, H.; Marbet, G. A.; Lammle, B.; Eichlisberger, R.; Duckert, F.: Monitoring of heparin treatment. Comparison of thrombin time, activated partial thromboplastin time, and plasma heparin concentration, and analysis of the behavior of antithrombin-III. *Am. J. Clin. Pathol.*, 74: 1, July 1980.
3. Brandt, P.; Jespersen, J.; Sorensen, L. H.: Antithrombin-III and platelets in hemodialysis patients. *Nephron*, 28: 1-3, 1981.
4. Buttermann, G.; Vogel, G. E.; Kalinowski, H.; Blümel, G.; Pabst, H. W.: Quantification of extracorporeal fibrin deposits in hemodialysis with minimal and conventional heparinization. *Int. J. Art. Org.*, 6, 5: 247-254, 1983.
5. Casati, S.; Graziani, G.; Ponticelli, C.: Haemodialysis without anticoagulants in patients with high bleeding risk. *Int. J. Art. Org.*, 5, 4: 233-6, 1982.
6. Casati, S.; Moia, M.; Graziani, G.; Cantaluppi, A.; Citterio, A.; Mannucci, P. M.; Ponticelli, C.: Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin. Nephrol.*, 21, 2: 102-5, 1984.
7. Gasparotto, M. L.; Bertoli, M.; Vertolli, U.; Ruffatti, A.; Stoppa, M. L.; Di Landro, D.; Romagnoli, G. F.: Biocompatibility of various dialysis membranes as assessed by coagulation assay. *Contr. Nephrol.*, V-37: 96-100, 1984.
8. Glaser, P.; Guesde, R.; Rouby, J. J.; Eurin, B.: Hemodialysis without heparin is possible. *Lancet*, sep-15: 579-80, 1979.
9. Gunnarsson, B.; Asaba, H.; Dawidson, S.; Wilhemsson, S.; Bergström, J.: The effects of three different heparin regimes on heparin concentrations in plasma and fibrin formation in dialyzers. *Clin. Nephrol.*, 15, 3: 135-142, 1981.
10. Hathiwala, S.: Dialysis without anticoagulants. *Int. J. Art. Org.*, 6, 2: 64-6, 1983.
11. Ivanovich, P.; Xu, C. G.; Kwaan, H. C.; Hathiwala, S.: Studies of coagulation and platelet functions in heparin-free hemodialysis. *Nephron*, 33: 116-20, 1983.
12. Levin, R. D.; Kwaan, H. C.; Ivanovich, P.: Changes in platelet functions during hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 92, 5, 1978.
13. Lindsay, R. M.; Burton, J. A.; Edward, N.; Dargie, H. J.; Prentice, C. R. M.; Kennedy, A. C.: Dialyzer blood loss. *Clin. Nephrol.*, 1, 1, 1973.

14. Lindsay, R. M.; Prentice, C. R. M.; Davidson, J. F.; Burton, J. A.; McNicol, G. P.: Haemostatic changes during dialysis associated with thrombus formation on dialysis membranes. *Br. Med. J.*, 25, nov. 1972.
15. Maragall, S.; Labal, F.; Monteagudo, J.: Tratamiento anticoagulante. *Med. Clin.* 82, 9, 1984.
16. Naito, H.; Mivazaki, T.: Clinical experience of heparin free hemodialysis. *J. Japan Society Dial. Therapy*, 15 (2): 27-32, 1982.
17. Naito, H.; Miyazaki, T.; Obata, S.; Haruna, K.; Obata, Y.; Kawahashi, M.; Yamane, T.; Kubotsu, A.; Nakaji, S.; Takashima, S.; Takakura, K.: Analytical study of protein deposits on the inner surface of EVAL hollow fiber membrane in non-coagulant hemodialysis (NAHD). *Japan. J. Art. Organs*, 12, 2: 642-5, 1983.
18. Pinnick, R. V.; Wiegmann, T. B.; Diederih, D. A.: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patients at high risk for bleeding. *N. Engl. J. Med.* 308, 5, feb. 3, 1983.
19. Raja, R.; Kramer, M.; Rosenbaum, J. L.; Bolisay, C.; Krug, M.: Haemodialysis without heparin infusion using Cordis Dow 3500 hollow fiber. *Proc. Clin. Dial. Transp. Forum*, 10: 39-42, 1980.
20. Romao Junior, J. E.; Fadil, M. A.; Comingues Zerratti, A.; Sabbaga, E.: Hemodialise sem heparina. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 38, 2: 70-72, 1983.
21. Roohk, H. V.; Pick, J.; Hill, R.; Hung, E.; Bartlett, R. H.: Kinetics of fibrinogen and platelets adherence to biomaterials. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, XXII, 1, 1976.
22. Takahashi, M.; Kawaguchi, H.; Tanaka, Y.; Suzuki, T.; Takahashi, K.; Hagiwara, Y.; Era, K.; Ohta, K.: Clinical experience with heparin free hemodialysis with EVAL membrane Japan Dial. Techn. Symposium, Vol. 14, 183, 1983.
23. Turney, J. H.; Weston, M. J.: Dialysis without anticoagulants. *Lancet*, sep. 26, 693, 1981.
24. Vigano, S.; Cattaneo, M.; Gervasoni, W.; Mannucci, P. M.: Increased fibrinopeptide A after prothrombin complex concentrates. *Thromb. Haemost.*, 44, 73, 1980.
25. Wilhelmsson, S.; Kockum Ivemark, C.; Kudryk, B.; Robinson, D.; Biberfeldt, P.: Thrombin activity during hemodialysis: evaluated by the fibrinopeptide A assay. A comparison between a high and a low heparin dose regime. *Thromb. Research*, 31: 685-693, 1983.
26. Woods, H. F.; Weston, M. J.; Banting, S.: Haemodialysis without heparin. *Proc. Eur. Dial. Transp. Ass.*, 15: 122-129, 1978.
27. Zusman, R. M.; Rubin, R. H.; Cato, A. E.; Cocchetto, D. M.; Crow, J. W.; Tolkoff-Rubin, N.: Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N. Engl. J. Med.*, 304, 16, apr 16, 1981.