

Aplicación de un modelo matemático para la descoagulación controlada de los pacientes en hemodiálisis

J. M. Mauri,* E. Ferrer, A. Olmos, L. Piera, M. T. González,* R. Mauri**

Resumen

El elevado riesgo de hemorragia del hemodializado crónico ha motivado frecuentes intentos dirigidos a conseguir niveles mínimos de la descoagulación que, satisfactorios durante la hemodiálisis, permitiesen una rápida normalización de la coagulación al fin del tratamiento.

Se estudian 58 pacientes (36 hombres y 22 mujeres) con edades comprendidas entre 24-63 años (\bar{x} 45'46; Ds 13,85) bajo tratamiento hemodialítico.

Los tiempos de coagulación se realizaron determinando el tiempo de tromboplastina parcial sobre sangre total.

La primera fase del estudio se realizó bajo las condiciones de heparinización preexistentes. Se realizaron entre 3-6 controles (\bar{x} 4,55; Ds 0,88) por enfermo, determinando la sensibilidad y constante de desaparición de la heparina, estableciendo las condiciones de heparinización según modelo matemático propuesto por otros autores. En todos los casos, se evaluó el resultado obtenido mediante 3-10 (\bar{x} 6,9; Ds 2,1) comprobaciones realizadas con idéntico protocolo al utilizado en la primera fase.

De los resultados obtenidos se han extraído las siguientes conclusiones: 1) Reducida repetibilidad del método. 2) Importante reducción de las dosis de heparina, a expensas principalmente de la dosis inicial. 3) Mínima incidencia de episodios trombóticos (referidos casi exclusivamente al caza-burbujas venoso). 4) Ausencia de manifestaciones hemorrágicas atribuibles a la heparina. 5) Reducida incidencia de hemorragia en los pacientes con riesgo.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis. Heparina. Dosis mínimas. Modelo matemático.

Application of a mathematical pattern for the controlled decoagulation of hemodialysis patients

The high risk of hemorrhage in the chronic hemodialyzed patient has motivated frequent attempts at achieving

* Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge.
Servicio de Nefrología. Hospital de la Vall d'Hebron.

** Centro de Diálisis Nephros. Barcelona.

minimum levels of decoagulation which, while satisfactory during hemodialysis, permit a rapid normalization of coagulation at the end of the treatment.

A study is made of 58 patients (36 men and 22 women) aged between 24 to 63 years old (\bar{x} 47.5 \pm DS 13.2) under hemodialytic treatment.

The coagulation times were carried out determining the time of partial thromboplastin on total blood.

The first phase of the study was made under the conditions of pre-existing heparinization. From between 3-6 checks (\bar{x} 4.55 \pm DS 0.88) per patient were carried out, determining the sensibility and constant of the heparine disappearance, establishing the conditions of heparinization according to a mathematic pattern proposed by other authors. In all the cases an evaluation was made of the result obtained through 3-10 (\bar{x} 6.9 \pm DS 2.1) checks being made with identical protocol to that used in the first phase.

The following conclusions have been extracted from the results obtained: 1) Reduced repeatability of the method. 2) Important reduction of the heparine doses, mainly at the expense of the initial dose. 3) A minimum incidence of thrombotic episodes (occurring almost exclusively in the bubble-trap). 4) The absence of hemorrhagic manifestations attributable to heparine. 5) Reduced incidence of hemorrhage in patients with a risk.

KEY WORDS: Hemodialysis. Heparine. Low dosis. Mathematical pattern.

Introducción

La obtención de niveles ajustados de descoagulación ha constituido un clásico empeño en el campo de la hemodiálisis crónica, cuya finalidad pretendería evitar o reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas. A tal fin, se han descrito múltiples procedimientos. La heparinización regional y la heparinización continua a bajas dosis

fueron los primeros métodos descritos, introduciéndose posteriormente ajustes en la administración de heparina tras medidas periódicas de la heparinemia, a partir de cuyos resultados se establece una técnica de descoagulación mixta, por incluir perfusión continua asociada a dosis variables con carácter intermitente. En fecha todavía reciente se describieron intentos tendentes a una racionalización de la heparinoterapia, mediante el ajuste de las posologías con ayuda de un modelo matemático (1).

Utilizando este mismo modelo para el ajuste de la heparinoterapia, analizamos los resultados obtenidos sobre 58 pacientes en hemodiálisis crónica.

Material y métodos

Se han estudiado 58 enfermos (36 varones y 22 hembras) con edades comprendidas entre 63 y 24 años (\bar{x} 45,46; Ds 13,85). Su peso seco y superficie corporal se situaron entre 95 y 41,5 kg (\bar{x} 62,37; Ds 11,58) para el primero y entre 2,04 y 1,31 m² (\bar{x} 1,66; Ds 0,18) para la segunda. Los hematocritos se situaron entre 46,7 y 15,4 % (\bar{x} 28,53; Ds 7,22) y la diuresis residual entre 0 y 1.000 ml/24 h. (\bar{x} 369,82; Ds 343,85). Todos los pacientes se dializaron tres veces por semana a razón de 9-18 horas semanales (\bar{x} 13,65; Ds 2,64).

Se han realizado controles del tiempo de coagulación basal, a los 5 min. de la primera dosis y, posteriormente, a ritmo horario durante la hemodiálisis. En el período de estudio, las dosis de heparinización inicial, así como de infusión continua, se mantuvieron constantes de una diálisis a otra. El número de controles realizados por paciente osciló entre 3 y 6 (\bar{x} 4,55; Ds 0,88). A partir de los datos obtenidos, se calculó la sensibilidad (S), así como el coeficiente (K) de desaparición de la heparina, en función de los cuales se

elaboró el ajuste teórico individual de la heparinoterapia, precisando la dosis inicial, la dosis horaria y el tiempo de interrupción de la perfusión, respectivamente (fig. 1). La segunda fase del estudio conllevó la comprobación de la precisión del modelo realizado sobre estos 58 pacientes, en base a análogo protocolo al descrito.

Las dosis iniciales durante la fase de modelado se situaron entre 7.000 y 1.000 U.I. (\bar{x} 2.754; Ds 824,6), con infusiones entre 2.500 y 750 U.I. (\bar{x} 1.406,6; Ds 309).

Resultados

El TPTA basal se situó entre 77,57 y 51,25 (\bar{x} 60,1; Ds 6,39) con desviaciones estándar entre 0 y 13,73 (\bar{x} 4,47; Ds 3,78). Las sensibilidades se situaron entre 0,0977 y 0,0156 (\bar{x} 0,0424; Ds 0,0158), con desviaciones estándar sobre estos valores comprendidas entre 0,1 y 0,0015 (\bar{x} 0,1128; Ds 0,01429). Los valores de K hallados se situaron entre 1,45 y 0,44 (\bar{x} 0,845; Ds 0,224), con desviaciones entre 0,76 y 0,04 (\bar{x} 0,2201; Ds 0,1432).

Tras la aplicación de la formulación, las dosis iniciales se situaron entre 4.000 y 750 U.I. (\bar{x} 2.023,3; Ds 739,5), con infusiones horarias entre 2.500 y 750 (\bar{x} 1.394,8; Ds 466,34) y tiempos de interrupción entre 75 y 0 min. (\bar{x} 31,9; Ds 15,34) (tabla I).

Los controles realizados tras el ajuste de heparina proporcionaron los datos siguientes. Los valores de TPTA basales se situaron entre 48,33 y 76,67 (\bar{x} 59,7; Ds 6,72), comprendiéndose las desviaciones estándar entre 0 y 14,12 (\bar{x} 4,48; Ds 3,25). La sensibilidad obtenida se situó entre 0,0772 y 0,018 (\bar{x} 0,0385; Ds 0,0134), con desviaciones estándar situadas entre 0,0361 y 0,0011. Las constantes de desaparición halladas oscilaron entre 1,47 y 0,42 (\bar{x} 0,878; Ds 0,23) y las desviaciones estándar respectivas entre 0,65 y 0,01 (\bar{x} 0,241; Ds 0,14) (tabla II).

$$R_0 = R_{5\text{min}} - B_1$$

$$S = R_0 / D_0$$

$$K = \frac{I_r \cdot S}{R_0} \cdot \frac{1 - e^{-Kt}}{R_t/R_0 - e^{-Kt}}$$

$$I_r = \frac{R_d \cdot K}{S}$$

$$T_i = \frac{\ln(R_d/R_d \text{ final})}{K}$$

Fig. 1. Método de cálculo.

R₀ = respuesta inicial. R₅ = respuesta a los 5 min. R_d = respuesta deseada. T_i = tiempo de interrupción. S = sensibilidad. K = coeficiente de desaparición. I_r = dosis horaria infundida. B₁ = TPTA basal. D₀ = dosis inicial. t = tiempo en horas.

TABLA I

Valor de las dosis iniciales (Do), dosis horarias (Ir) y dosis totales de heparina en el pre- y post-modelado

<i>n</i> 58	<i>Do</i> (Ds)	<i>Ir</i> (Ds)	<i>Dosis totales</i> (Ds)
Pre-modelado	5.607 (1.473) (10.000-3.000)	924 (421) (2.000-500)	9.832 (3.455) (20.000-4.500)
Post-modelado	(2.165 (709,5) (4.000-1.000)	1.417,8 (444) (2.500-500)	7.890 (3.100) (15.050-3.450)
Δ en %	- 60 % (14,3)	+ 77,2 % (80,4)	- 16,6 % (32,4)

Discusión

Inhibir la activación de los mecanismos de la coagulación es prerequisite incuestionable para la realización de una hemodiálisis eficaz y exenta de complicaciones. La heparina constituye el medio comúnmente aplicado para lograr niveles satisfactorios de descoagulación. Su dosificación se establece, por lo común, a través de criterios empíricos, fruto de la observación de los casos particulares, hecho que frecuentemente conduce a importantes desajustes entre la respuesta pretendida y el nivel de descoagulación obtenido, motivo por el que la dosis de heparina aplicada suele serlo sobre bases de un discreto exceso. La elevada incidencia de complicación hemorrágica en el hemodializado crónico (3), así como en menor medida otros aspectos como la osteopatía o el dismetabolismo lipídico, variablemente dependientes de la dosis de heparina administrada (2), plantean la necesidad de ajustar al máximo estas dosis sin por ello incurrir en su defecto, traducido por depósitos de fibrina en circuito y filtro —con pérdida de efectividad e insuficiente recuperación hemática— cuya progresión puede conducir a la coagulación total del circuito extracorpóreo.

Para obviar las dificultades y riesgos inherentes a la descoagulación ajustada según tanteo con heparina, se han propuesto métodos alternativos, ta-

les como la utilización de membranas con heparina adsorbida (4), la administración de antiagregantes plaquetares como la prostaciclina (5), la administración de heparinoides (6) o inclusive la práctica de hemodiálisis sin heparina (7), procedimientos todos que, por costosos, difícil manejo o frecuencia de manifestaciones colaterales, no se han generalizado, prefiriéndose en su lugar la administración de heparina a dosis ajustadas en base a modelos cinéticos. Se ha sugerido la existencia de una respuesta constante en función de la dosis administrada en el paciente en situación clínica estable, aceptando la ausencia de modificaciones sensibles del volumen plasmático, sensibilidad que conformaría una constante individual variable de uno a otro paciente (8). El consumo de heparina, acelerado en los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica, constituiría asimismo una constante individual, igualmente variable entre uno u otro caso. En base a estos dos valores constantes, se ha propuesto una formulación matemática, cuyos resultados se han considerado altamente reproducibles y satisfactorios en la medida que permiten establecer un modelo idóneo de descoagulación con dosis reducidas de heparina, con obtención de niveles de coagulación al fin de la hemodiálisis próximos a la normalidad (1).

El tiempo de coagulación en tubo (LW) está considerado como idóneo para valorar el grado de descoagulación en los enfermos heparinizados. El

TABLA II

Valores de la sensibilidad (S) y del coeficiente de desaparición de la heparina (K) en el pre- y post-modelado

<i>Resultados en</i>	<i>n</i> <i>Enf.</i>	<i>S</i>			<i>Ds</i>		<i>K</i>			<i>Ds</i>	
		<i>n</i>	\bar{x}	<i>rango</i>	\bar{x}	<i>rango</i>	<i>n</i>	\bar{x}	<i>rango</i>	\bar{x}	<i>rango</i>
Pre-modelado	58	294	0,0424 (0,0158)	0,0156 – 0,0977	0,01128 (0,0143)	0,0015 – 0,01	1.571	0,845 (0,224)	0,044 – 1,45	0,2201 (0,1432)	0,04 – 0,76
			Δ - 8,96 %					Δ + 3,9 %			
Post-modelado	58	243	0,0386 (0,0134)	0,018 – 0,0772	0,00854 (0,00667)	0,0011 – 0,0361	1.007	0,878 (0,230)	0,42 – 1,47	0,241 (0,140)	0,01 – 0,65

TPTA realizado sobre sangre total se ha demostrado que comparte análogos criterios de valor, existiendo una excelente relación lineal entre ambas técnicas, aunque la rapidez de lectura configura el TPTA como método de elección (9). Los estudios clínicos realizados en pacientes en hemodiálisis han sugerido la relativa constancia de la sensibilidad y constante de desaparición de la heparina para un mismo individuo, situándose la heparinoterapia en márgenes terapéuticos convencionales. A pesar de ello, no obstante, y nuestros datos abundan en este sentido, se registran desviaciones significativas de difícil explicación y que permiten sospechar posibles variaciones de la constante de sensibilidad, bien sea a consecuencia de la variable situación biológica del paciente, bien de los propios cambios inducidos en el curso de la hemodiálisis o bien de aspectos derivados de la misma técnica. En este sentido, cabe señalar la existencia de constataciones experimentales que precisan la progresiva ausencia de correlación entre la dosis y la respuesta determinada por el TPTA a valores crecientes de administración de heparina, advirtiéndose al mismo tiempo la imposibilidad de obtener valores reproducibles. Esta variabilidad de respuesta con dosis crecientes de heparina sugeriría un cambio de la sensibilidad según la dosis, aunque quepa también inferir un efecto ligado al método, en la medida que otros estudios (Celite, BaSon test) mantienen la relación proporcional incluso a dosis elevadas de heparina (10).

Cabe añadir que nuestros resultados relativos a la sensibilidad muestran valores inferiores en la fase de post-modelado, hecho sugestivo de una eventual modificación de la respuesta según la dosis.

Los valores medios globalizados, relativos a la constante de desaparición de la heparina, se hallaron en los límites habitualmente señalados como normales, aún cuando también ofreciendo amplias desviaciones estándar, no habiéndose observado diferencias significativas entre la fase de pre-modelado y post-modelado, a pesar, pues, de la reducción de la dosis de heparina administrada.

Se advirtieron diferencias sensibles en ambos valores S y K de paciente a paciente, sin correlación evidente con la superficie corporal, la técnica de depuración aplicada, el tiempo de hemodiálisis o el diagnóstico, así como tampoco con el grado de alteraciones biológicas propias a su insuficiencia renal.

Las gráficas individuales obtenidas en la fase de comprobación del modelo de descoagulación planteado, indican niveles de descoagulación inferiores a los previstos en el modelo, de manera significativa. Este fenómeno podría reflejar no solamente un cambio de sensibilidad respecto de la dosis, como anteriormente se señaló, sino que también podría obedecer a la variable e indetecta-

da liberación de heparina al plasma procedente del SRE o como producto de la disociación de un complejo plaqueta-heparina, hecho que, reduciendo el margen terapéutico para el TPTA, condicionaría la subadministración de heparina por parte de los clínicos que utilizan este test como control.

Las dosis iniciales administradas según modelo fueron, como era de esperar, muy inferiores a las prescritas durante la fase de pre-modelaje, registrándose un general incremento en la dosis horaria perfundida, con reducción sensible de las dosis totales de heparina administrada en el curso de la hemodiálisis, análogamente a lo observado por otros autores (1).

A pesar de obtener valores de descoagulación inferiores a los previstos en el modelo, ocasionalmente inferiores al 50 % del valor de TPTA basal, la incidencia de episodios trombóticos resultó tan sólo ligeramente superior a la observada en los pacientes-control. Estos episodios trombóticos, ocasionales, se localizaron esencialmente a nivel del caza-burbujas venoso y más raramente aún a nivel de algunas fibras del filtro capilar. Aunque en alguna ocasión fue menester el cambio de la línea venosa, nunca fue preciso el cambio de filtro, no habiéndose observado en ningún caso pérdida de efectividad o caída del cociente de ultrafiltración del mismo. La ausencia de complicaciones trombóticas permite suponer la utilidad clínica del método, aun a expensas de las dificultades de reproductibilidad y bajos niveles de descoagulación obtenidos mediante la aplicación de las dosis derivadas del modelado. Ello, junto a la reducción de la incidencia de episodios hemorrágicos registrados en el paciente de alto riesgo, creemos que constituyen los argumentos fundamentales que definen la utilidad clínica del modelado de las dosis de heparina.

Conclusiones

Podemos concluir que el modelaje de heparina reduce las dosis totales de anticoagulante administradas a lo largo de la hemodiálisis racionalizando su posología y que, a pesar de las grandes distorsiones y en consecuencia escasa reproductibilidad del modelo, los valores de descoagulación obtenidos, aunque inferiores a lo previsto, han resultado clínicamente suficientes en la medida que se ha registrado escasa elevación de episodios trombóticos, hecho a su vez contrarrestado con la reducción del riesgo de hemorragia.

En aras de mayor precisión consideramos, no obstante, la necesidad de ulteriores estudios dirigidos a profundizar, sea en los mecanismos responsables de las amplias disociaciones registradas, así como de hallar técnicas más precisas o modelos matemáticos más adecuados.

Bibliografia

1. Farrell, P. C.; Ward, R. A.; Schindhelm, K.; Gotch, F. A.: Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 92: 174-176, 1978.
2. Teraoka, J.; Matsui, N.; Nakagawa, S.; Takeuchi, J.: The role of the heparine in the changes of lipid patterns during a single hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 17: 96-99, 1982.
3. Von Kaulla, K. N.; Von Kaulla, E.; Wasantaprick, S.; Marchioro, T. L.; Starlz, T. E.: Blood coagulation in uremic patients before and after hemodialysis and transplantation of the kidney. *Arch. Surg.*, 92: 184, 1986.
4. Schmer, G.; Teng, L. N. L.; Vizo, J. E.: Clinical use of total heparin grafted hemodialysis system in patients. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, 23: 177-183, 1977.
5. Smith, M. C.; Danviriyasup, K.; Crow, J. V.; Catto, A. E.; Park, G. D.; Hassid, A.; Dunn, M. J.: Prostacyclin substitution for heparin in long-term hemodialysis. *Amer. J. Med.*, 73: 669-678, 1982.
6. Ireland, H.; Lane, D. A.; Flynn, A.; Anastassiades, E.; Curtis, J. R.: The anticoagulant effect of heparinoid Org 10172 during hemodialysis: An objective assessment. *Thrombosis and Haemostasis*, 55: 271-275, 1986.
7. 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: 102-105, 1984.
8. Gotch, F. A.; Keen, M. L.: Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 23: 168-176, 1977.
9. Ward, R. A.: Precise anticoagulation for hemodialysis: importance of whole blood coagulation time test reagent. *Dialysis Transpl.*, 6: 606-607, 1979.
10. Congdon, J. E.; Kardinal, C. G.; Wallin, J. D.: Monitoring heparin therapy in hemodialysis. *J.A.M.A.*, 226: 1.529-1.533, 1973.