

Anticoagulación en hemodiálisis (HD). Empleo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

P. J. Iñigo, F. Martín Díaz, R. Alvarez, F. Martín Marin, M. Azuara, B. Bergasa, M. García M., J. Cebollada

Resumen

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de Hemodiálisis presentan un defecto de la coagulación sanguínea por alteración de la función plaquetaria, por lo que tienen un alto riesgo de sangrado. Al mismo tiempo, nos vemos en la necesidad de anticoagular el circuito extracorpóreo de HO, para evitar la formación de trombos en el mismo, que dificultan o impiden la realización de la técnica de HO. Actualmente disponemos de HBPM que presentan menos efectos adversos y tienen un manejo más sencillo que la heparina no fraccionada, utilizada clásicamente en HD.

El objetivo del presente trabajo es recoger la experiencia de nuestro centro en la utilización de HBPM como técnica de anticoagulación en HO. Para ello se estudiaron 68 pacientes en programa de HO periódica, en los que la anticoagulación del circuito extracorpóreo se realizó con diferentes dosis de HBPM en función del peso seco. La administración se realizó por vía i.v. al inicio de la sesión de HO en el segmento arterial del circuito. Se realizaron controles de la coagulación mediante la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), actividad de protrombina, n.º de plaquetas y tiempo de hemorragia al finalizar sesión de HO. Asimismo para valorar las alteraciones del perfil lipídico de estos pacientes, se determinaron los valores de colesterol total (CHOI), LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos (TGC). Los resultados se expresan en forma de media y la comparación de medias se realizó mediante t de Student.

Conclusiones: 1. Las HBPM presentan una buena eficacia como anticoagulante en HO. 2. Modifican menos las pruebas de coagulación y la agregabilidad plaquetaria que las heparinas no fraccionadas por lo que presentan menos riesgo de sangrado. 3. Respetan en mayor grado que las heparinas no fraccionadas el perfil lipídico del paciente con IRC en programa de HD.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis, Anticoagulación, Heparinas de bajo peso molecular.

Anticoagulation in haemodialysis (HD).

The use of low molecular weight heparins (LMWH).

Patients with Chronic Renal Failure in haemodialysis programmes suffer from a defect in blood coagulation due to the alteration of the blood platelet function and as a result there is a high risk of bleeding. At the same time there is the need to

anticoagulate the HD extracorporeal circuit to avoid the formation of thrombi in it which make HD difficult or impossible. At present there are LMWH which have less adverse effects and are easier to use than the non-fractionated heparin traditionally used in HD.

The aim of this work is to describe our centre's experience with regard to the use of LMWH as an anticoagulation technique in HD. We studied 68 patients undergoing periodic HO in which anticoagulation of the extracorporeal circuit was carried out with different doses of LMWH depending on the dry weight. The LMWH were administered intravenously at the beginning of the HD session in the arterial segment of the circuit. Coagulation checks were carried out by determining the activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin activity, number of platelets and haemorrhage time when the HD session had finished. In addition, in order to assess the alterations in the lipid profile of these patients, the total cholesterol (CHOI), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides (TGC) were determined. The results were expressed as mean values and the comparison of means was carried out by the Student's t-test.

Conclusions: 1. The effectiveness of LMWH as an anticoagulant in HO is good. 2. They alter coagulation tests and platelet aggregation to a lesser extent than non-fractionated heparins so that there is less risk of bleeding. 3. They affect the lipid profile of CRF patients in HO programmes to less extent than non-fractionated heparins.

KEY WORDS: Haemodialysis, Anticoagulation, Low Molecular Weight Heparins.

Introducción

En los pacientes urémicos existe un alto riesgo de sangrado, de origen multifactorial, siendo la alteración de la hemostasia primaria su principal causa, debida a una disfunción plaquetaria, tanto en la adhesividad de éstas al endotelio vascular^{1,2} como en la agregación de las mismas³. Esta es la razón, por la que estos pacientes presentan un tiempo de hemorragia o de Ivy prolongado. Dicha alteración, parece deberse al acumulo de factores tóxicos que tiene lugar en la uremia, pues, la eliminación de los mismos mediante la HD mejora la función plaquetaria y normaliza el tiempo de hemorragia. Otros factores que se han implicado en la génesis de esta alteración

ción son la anemia y la trombopenia. pues la corrección de ambas normaliza las pruebas de coagulación y disminuye la tendencia al sangrado?".

La HD es una técnica de depuración sanguínea extrarrenal que requiere proteger al circuito extracorpóreo de la formación de trombos. tanto para evitar la obstrucción completa del mismo que imposibilitaría la realización de la técnica. como para evitar su obstrucción completa del mismo que imposibilitaría la realización de la técnica. como para evitar su obstrucción parcial que disminuiría la superficie de intercambio y la eficacia de la HD. Clásicamente se han empleado muchos métodos de anticoagulación, tales. como lavados periódicos con suero salino. antiagregantes, prostaciclina, citrato sódico. pero el más eficaz ha sido el empleo de heparina no fraccionada. La aparición de las HBPM de forma experimental en 1976. utilizadas desde 1983 en HD^{8,9} ha abierto un nuevo horizonte en la problemática de la anticoagulación del circuito extracorpóreo en HO.

Las HBPM se obtienen a partir de la heparina no fraccionada por despolimerización química o enzimática de la misma. empleando diversos agentes: ac. nitroso. peróxido de oxígeno. heparinasa... Oc esta forma se obtienen una serie de compuestos. similares en cuanto a su peso molecular (una media de 4700 daltons), pero. que difieren por sus características químicas y farmacológicas".

Las HBPM ejercen su acción anticoagulante aumentando la afinidad de la antitrombina III por los distintos factores de la coagulación. al igual que las heparinas no fraccionadas. aunque. a diferencia de éstas. inhiben escasamente a la trombina (factor IIa)", por lo que prolongan poco las pruebas de coagulación. pero. son capaces de potenciar la inhibición del factor Xa^{12,13}, por lo que conservan la actividad antitrombótica. Así. para un mismo efecto antitrombótico. las HBPM presentan menos riesgo hemorrágico que las heparinas no fraccionadas". Una de las principales ventajas de la HBPM. respecto a la estándar es que sólo modifica las pruebas de coagulación durante 4-6 horas. pero. su acción profiláctica se prolonga durante 24 horas.

Por lo que respecta a su neutralización. ésta se realiza. al igual que en el caso de la heparina no fraccionada. con sulfato de protamina. aunque se requieren dosis más altas. En este proceso. desaparece más rápidamente la actividad anti-IIa. permaneciendo durante más tiempo la actividad anti-Xa. por lo que se elimina el riesgo hemorrágico conservándose la capacidad antitrombótica^{8,16,17,18}

En cuanto a la farmacocinética. la biodisponibilidad de las HBPM se acerca al 100% cuando se administran por vía subcutánea. frente al 20% de las heparinas estándar^{19,20}. Sin embargo. cuando se administran por vía i.v. esta diferencia desaparece (en los pacientes en HD se utiliza la vía i.v. como forma de administración). Su vida media es de 2 a 4 veces superior a la de las heparinas no fraccionadas. El aclaramiento de la HBPM se realiza por

vía renal. por tanto. en los pacientes con insuficiencia renal su vida media está aumentada^{21,22}.

Objetivos

El objetivo del presente estudio fue analizar si la HBPM puede ser un método eficaz para evitar la formación de trombos en el circuito de HD. y determinar el riesgo hemorrágico que comporta su utilización. a través de las variaciones que produce en el sistema de coagulación.

Asimismo. nos propusimos también. establecer si la HBPM modifica o no el perfil lipídico de los pacientes en los que se utiliza. Hay que tener en cuenta que un 30-40% de los pacientes con IRC presentan hipertrigliceridemia. factor importante en la génesis la patología cardiovascular. principal causa de mortalidad de los pacientes en HD. La hipertrigliceridemia de la IRC se agrava con la HO por disminución de la actividad lipolítica. A esto hay que añadir que la utilización de heparinas usual como método de anticoagulación. produce una depleción de la actividad lipolítica que dura 24 horas al disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa hepática. incrementando. de esta forma la hiperlipidemia existente en estos pacientes.

Pacientes y métodos

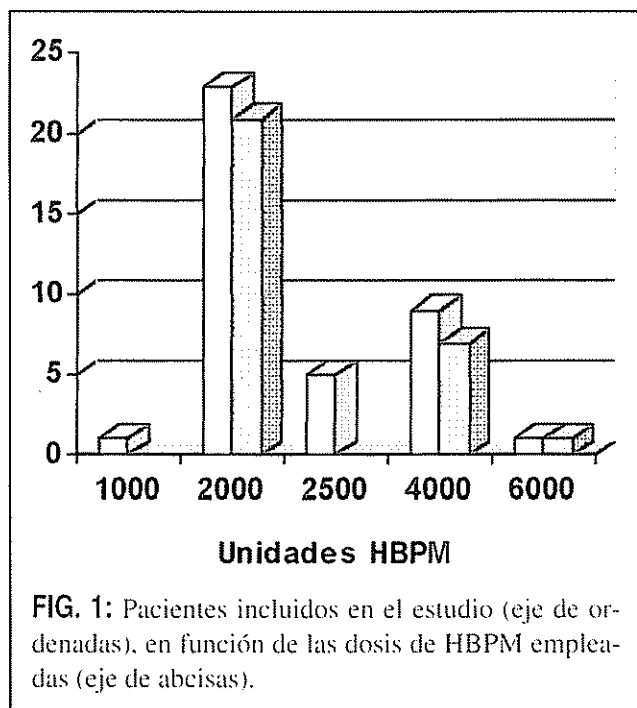
Un total de 68 pacientes con IRC terminal en programa de HD se incluyeron en el estudio utilizando HBPM para anticoagular el circuito extracorpóreo. De ellos 39 eran hombres y 29 mujeres. La edad media fue de 63.5 años. Previamente en estos enfermos. se utilizaba heparina no fraccionada como método de anticoagulación. Se rechazaron aquellos casos en que por presentar un elevado riesgo hemorrágico se utilizaban bombas de heparina-protamina.

La HBPM fue administrada por vía i.v. en bolus único al inicio de la sesión de HD en el segmento arterial del circuito. En cuanto a la dosis utilizada. se estableció en función del peso seco. procurando utilizar la mínima necesaria. para mantener una diálisis perfecta desde el punto de vista de la coagulación. siguiendo los criterios establecidos por Pouzol (tabla I). En la figura 1 se representa la distribución de los pacientes. en función de las dosis de heparina utilizadas.

TABLA I

CRITERIOS DE POUZOL DE DIALISIS IMPERFECTA (desde el punto de vista de la coagulación)

-
- Presencia de anillos de fibrina > 2 mm. de tamaño
 - Dializador sucio al finalizar restitución sanguínea.
 - Coágulo > 5 mm.
 - Restitución incompleta de la línea.
 - Coagulación del circuito o parte de él.
-



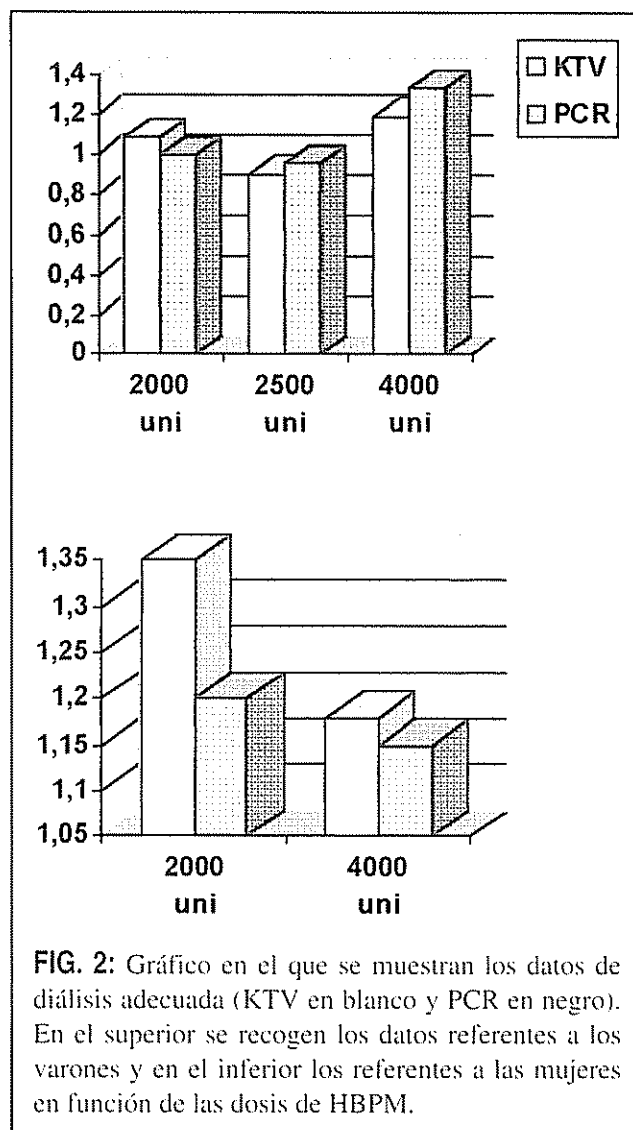
Como control de la anticoagulación se realizaron, mensualmente, y al finalizar sesión de HD las siguientes determinaciones: tiempo de hemorragia, número de plaquetas, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y actividad de protrombina. Para valorar las modificaciones que la utilización de HBPM producía en el perfil lipídico de los enfermos se determinaron, después de 6 meses de utilización de las mismas, el **colesterol total (CHO)**, **LDL-colesterol** y **HDL-colesterol**. Asimismo se calcularon los parámetros de diálisis adecuada (KT/V) y la tasa de catabolismo proteico (PCR), cuyos resultados se recogen en la figura 2.

El tiempo de hemorragia, que sirve como exploración de la hemostasia primaria, se determinó mediante cronometraje del tiempo que tardaba en dejar de sangrar el punto venoso de punción. Al finalizar sesión de HD se realizó estudio de coagulación completo incluyendo número de plaquetas, tiempo de tromboplastina parcial activado y actividad protrombina como control de la hemostasia primaria, vía intrínseca y vía extrínseca de la coagulación respectivamente.

Para el análisis estadístico de los resultados se establecieron varios grupos de pacientes, en función de las dosis de HBPM utilizadas, como ha quedado reflejado en la figura 1. La estadística descriptiva en cada grupo se expresa en forma de media. La comparación de medias se realizó mediante la t de Student.

Resultados

Durante todo el estudio, que ha durado 6 meses, la HBPM se ha mostrado altamente eficaz como método de anticoagulación del circuito extracorpóreo de HD, de tal



forma, que una vez ajustada su dosis no se evidenció ningún caso en que se formasen anillos de fibrina o coágulos en el interior del dializador o en el circuito. Asimismo, no apareció ningún problema para la restitución sanguínea una vez finalizada la HD y el dializador se mostró limpio al concluir la misma.

El tiempo de hemorragia estuvo siempre dentro del intervalo de normalidad (de 4 a 9 seg.), a excepción del único paciente en que se utilizaron 1.000 unidades de HBPM, que presentó tiempos muy alargados (media de 13 seg.). No obstante, creemos que este caso no es demasiado valorable, teniendo en cuenta que el paciente portaba una prótesis de válvula aórtica, por lo que estaba en tratamiento con anticoagulantes orales de tipo dicumarínico. Los resultados en forma de media se reflejan en la figura 3.

El número de plaquetas, el TTPA y la actividad de protrombina fueron normales en todas las determinaciones realizadas. Sus resultados, en forma de media, se recogen en las figuras 4, 5 y 6. De estos resultados se puede concluir que la utilización de HBPM como método

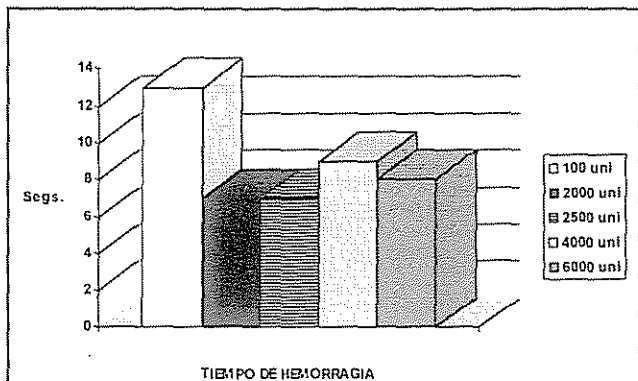


FIG. 3: Gráfico en el que se representa el tiempo de hemorragia (eje de ordenadas) en relación a las dosis de HBPM que se utilizaron. El valor normal oscila de 4 a 9 segs. Explicación en el texto.

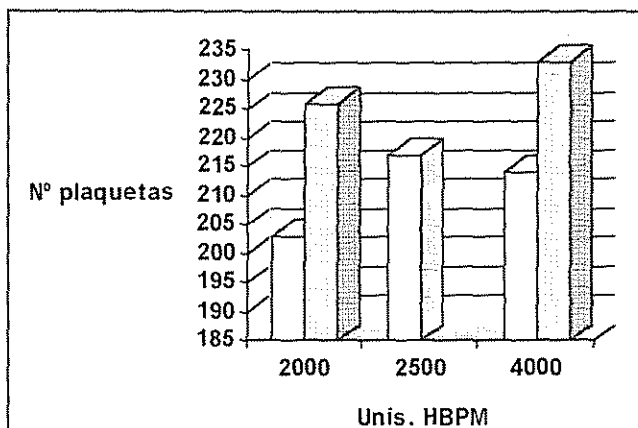


FIG. 4: Relación entre número de plaquetas (expresadas en cientos de mil) y las dosis de HBPM utilizadas. En blanco se representan los datos referentes a los varones y en negro a las mujeres. El valor normal oscila entre 150.000 y 200.000.

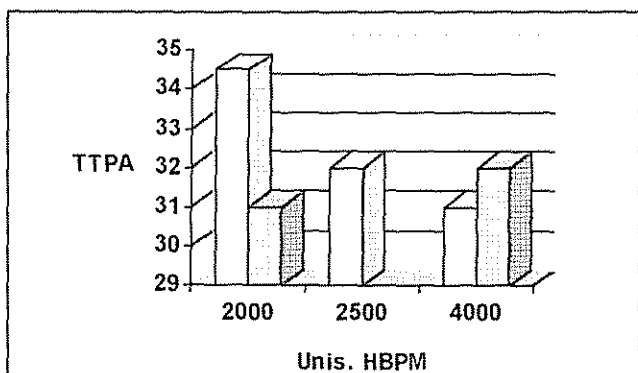


FIG. 5: Gráfico en el que se recoge el tiempo de tromboplastina parcial activado (en segs.) en función de las dosis de heparinas utilizadas. Los datos referentes a los varones se recogen en la columna de la izda. y los referentes a las mujeres en la de la dcha. El valor considerado normal oscila de 29 a 36 segs.

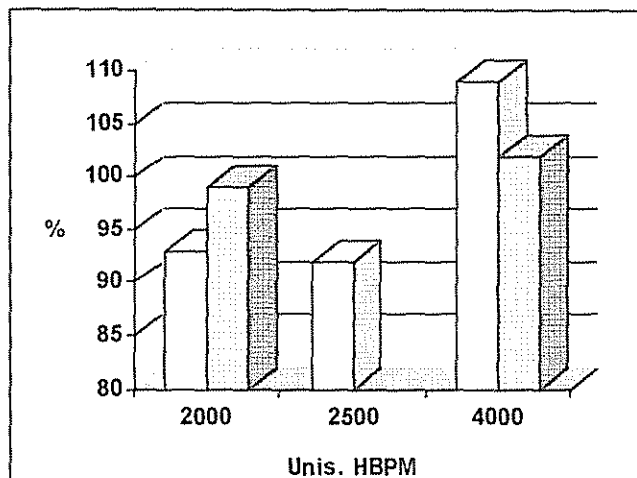


FIG. 6: Relación entre la actividad de protrombina, en el eje de ordenadas (expresado en %) y la dosis de heparina utilizada en el estudio. En blanco se representan los datos referentes a los varones y en negro los referentes a las mujeres. El valor que se considera normal varía del 75% al 120%.

de anticoagulación durante HD comporta un bajo riesgo hemorrágico, sobre todo cuando se compara con la utilización de heparinas estándar.

Por lo que respecta al perfil lipídico, tan solo el 24% de los enfermos presentó hipertrigliceridemia, con valores por encima de 200 mg/dl. Además el grado de hipertrigliceridemia detectada fue moderada (media de 225.g/dl). Cuando se expresan los resultados por grupos en función de las dosis de HBPM utilizadas, nada más se evidenció hipertrigliceridemia en los varones que se diálizaron con 2.500 unidades de heparina. Los resultados se recogen en la figura 7.

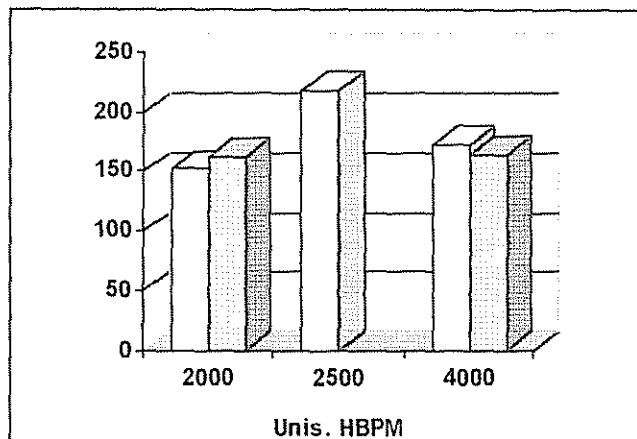


FIG. 7: Gráfico en el que se representa el nivel de triglicéridos en mg/dl (eje de ordenadas), en función de las dosis de HBPM utilizadas. En blanco, datos referentes a los varones y en negro a las mujeres. Se consideran como normales los valores comprendidos entre 45 y 200 mg/dl. Más explicaciones en el texto.

El colesterol total y el LDL-colesterol, se mantuvieron dentro del rango de normalidad. Sin embargo, pudimos evidenciar un descenso significativo ($p < 0.05$) de los valores de HDL colesterol en los varones y en las mujeres de peso superior a 70 Kgs. con respecto a los valores normales. Este descenso fue directamente proporcional a las dosis de HBPM utilizadas. Los resultados se reflejan en la figura 8.

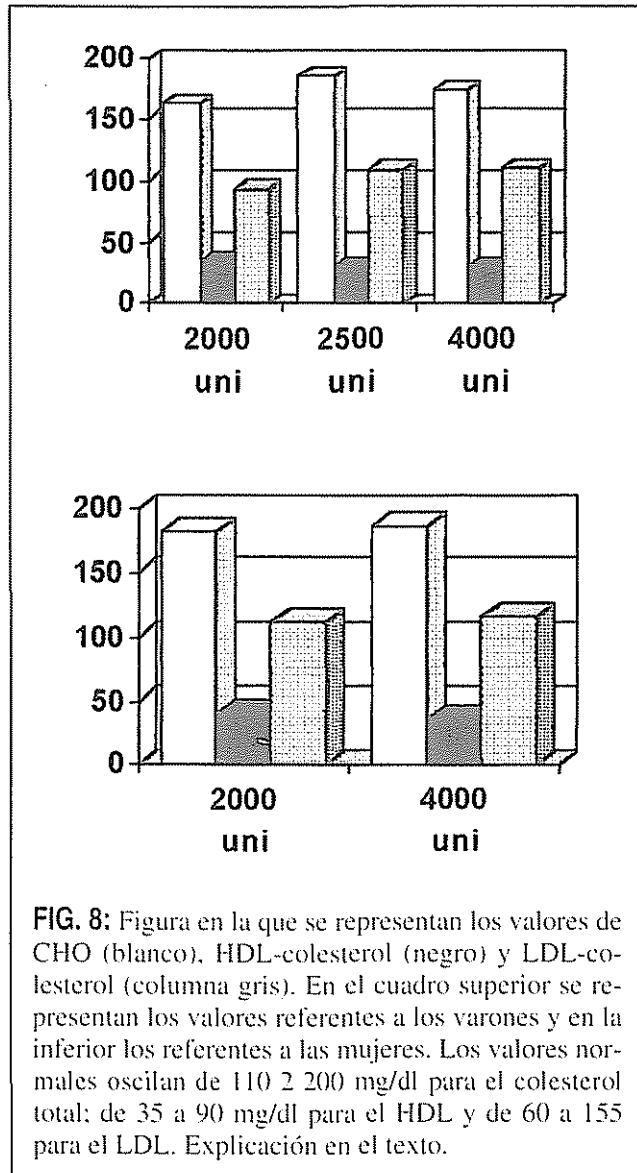


FIG. 8: Figura en la que se representan los valores de CHO (blanco), HDL-colesterol (negro) y LDL-colesterol (columna gris). En el cuadro superior se representan los valores referentes a los varones y en la inferior los referentes a las mujeres. Los valores normales oscilan de 110 a 200 mg/dl para el colesterol total; de 35 a 90 mg/dl para el HDL y de 60 a 155 para el LDL. Explicación en el texto.

La forma de administración se evaluó a través de encuestas al personal de enfermería de nuestra unidad, que valoraron muy positivamente la sencillez de su administración.

Conclusiones

1.— La HBPM tiene igual eficacia que las heparinas no fraccionadas para mantener la anticoagulación del circuito de HD.

2.— La HBPM es igual de eficaz que la heparina no fraccionada para mantener una buena calidad de diálisis.

3.— Para iguales niveles de actividad anti-Xa (anti-trombótica) que las heparinas no fraccionadas modifican menos las pruebas de coagulación con el consiguiente menor riesgo de sangrado.

4.— El procedimiento de administración al inicio de la HD en bolo único en el segmento arterial hace más sencillo el manejo de la heparinización que la heparina no fraccionada.

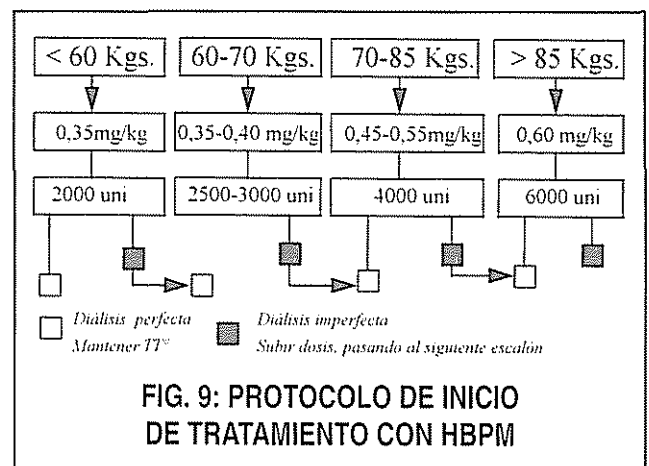
5.— Inducen menor trombopenia que las heparinas no fraccionadas.

6.— Dan lugar a menos alteraciones del perfil lipídico que las heparinas no fraccionadas.

7.— En cuanto a las dosis se recomiendan las siguientes:

- Paciente con un peso ≤ 60 Kgs. iniciar con 2.000 uni. de HBPM (0,35 mgs./Kg.).
- Paciente con un peso 60-70 Kgs. inicio con 2.500-3.000 uni. de HBPM (0,35-0,40 mgs./Kg.)
- Paciente con peso 70-85 Kgs. iniciar con 4.000 uni. de HBPM (0,45-0,55 mgs./Kg.)
- Paciente de > 85 Kgs. iniciar con 6.000 uni. de HBPM (0,60 mgs./Kg.)

Si se consiguen con estas dosis una HD perfecta (según los criterios de Pouzol) se mantienen las dosis utilizadas, pero si este objetivo no se consigue se aumentan las dosis pasando al siguiente escalón, tal y como se refleja en la figura 9. No obstante, existen casos especiales en los que las dosis de HBPM utilizadas deben ser individualizadas en cada caso, como ocurre en los pacientes que están en tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes orales, o aquellos que se dializan mediante unipunción o aquellos que presentan un alto riesgo hemorrágico.



Bibliografía

1. Deykin D. Uremic bleeding. *Kidney Int* 1983;24 : 698.
2. Remuzzi G.: Bleeding in renal failure. *Lancet*, i 1988 : 1205.

3. Castillo R., Lozano T., Escolar G., Revet L., López J., y Ordinas A. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremia patients. *Blood* 1986; 68 : 337.
4. Zwaginga J.J., Lijsserlijk J.V., Bccscr-Visser N., de Groot P.G., Vos J., Sixma JJ. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesin defect in uremic blood. *Blood* 1990; 75: 1498.
5. Di Minno G., Murtincz J., Mckean M.L., De La Rosa J., Burke J.F., Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multilobed defect partially corrected by dextran. *Am J Med.* 1985; 79 : 552.
6. Moia M., Munuucci P.M., Vizzouo L., Cns.ri S., Cau-nco M; Ponticelli E. Improvement in the haemostatic defect of uremia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet.* ii, 1987: 1227.
7. Cases A., Escolar G., Reverter J.e., Ordinas A., Lopez-Peoret J., Revet L., Castillo R. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney-Int.* 1992; 42 (3) : 668.
8. Masxonnet-Caste! S., Pelissier E., Dreyfus G. Low molecular weight heparin in extracorporeal circulation. *Lancet* 1984, i, 1182.
9. Henny e.P., Ten Cate J.V., Van Bronswijk H., Surachno S., Wilmink J.M., Ockelford P.A. Use of a new heparinoid as anticoagulant during haemodialysis of patients with bleeding complications. *Lancet.* 1983; i: 890-893.
10. Fareed J. Comparative preclinical studies on various low molecular weight heparins. *Hemost* 1988; 18 (3): 3.
11. Danielsson A., Raube E., Lindahl U., Bjork I. Role of ternary complexes in which heparin binds both antithrombin and proteinase. in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J. Biol. Chem.* 1986; 261 : 15467.
12. Johnson E.A., Kirkwood TBL Stirling Y., Pérez-Requejo J.L. Four heparin preparations: Anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost* 1976; 35 : 586.
13. Andersson L-O. Barrowcliffe T.V., Horner E., Johnson E.A., Sims GEC. anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res.* 1976; 9 : 57.
14. Cancr C.J., Kelton IG., Hirsh J., Cerskus A., Santos A.V., Gent M. The relationship between the haemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparins and heparin. *Blood* 1982; 59: 123.
15. Fenuindez F., Nguyen P., Van Ryn J., Ofofu FA., Hirsh J., Buchanan V.R. Haemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. *Thromb Res* 1986; 43 : 491.
16. Mussunnet-Coste! S., Pelissier E., Bara L., Terrier E., Abry B., Guibourt P., Swanson J., Jaurnes B., Carpentier A., Samama M. Prolonged reversal of low molecular weight heparin (PK 101691 anti-Xa activity by protamine sulfate: In vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis* 1986; 16: 139.
17. Farced J., Waleng J.M., Hoppenstadt D., Racuncl A., Coyne E. Chemical and biological heterogeneity in low molecular weight heparins: Implications for clinical use and standardization. *Seminars in Thromb and Hemost* 1989; 15 : 440.
18. Van Ryn J.C., Kenna L., Cai L., Ofofu F.A., Hirsh J., Buchanan V.R. Neutralization of enoxaparin induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost.* 1990; 63 : 271.
19. Farced J., Walenga J.M., Hoppenstadt D., Racuncl A. Molecular and biological heterogeneity in low molecular weight heparins: Clinical and regulatory implications. *Biol Clin Hematol* 1989; 11 : 185.
20. Daves J., Baru L., Billaud E., Samana M. Relationship between biological activity and concentration of a low molecular weight heparin (10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Haemostasis* 1986; 16 : 116.
21. Follea O., Laville M., Pozet N., Dechavanne M. Pharmacokinetic studies of standard heparin and low molecular weight heparin in patients with chronic renal failure. *Haemostasis* 1986; 16: 147.
22. Cadroy Y., Pourrat I., Baladre M.F., Saivin S., Hollin G., Monstrel J.L., Vernier J., Boneu B. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63 : 385.