

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA HEPARINA CONVENCIONAL FRENTE A LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN HD.

M. Llinás, A. García, S. López, C. Messeguer, aMillán

Hemodiálisis . H. General Valle Hebrón. Barcelona.

La utilización de heparina no fraccionada (HNF), se nos presenta como el anticoagulante de mayor elección empleado rutinariamente durante las sesiones de HD. Sus efectos:

- retardar la formación de trombina.
- impedir la reacción de la trombina con el fibrinógeno para formar la fibrina.
- oponerse a la aglutinación de plaquetas evitando la formación del trombo evitando en gran medida la coagulación del circuito de depuración extracorpóreo.

Las últimas tendencias apuntaban a una reducción de la dosis a administrar cada vez mayor, teniendo en cuenta la utilización de nuevos dializadores más biocompatibles y un mejor conocimiento de la farmacocinética del fármaco.

A pesar de lograr una individualización y mejor ajuste de las dosis de heparina para cada paciente, a partir de una prueba clave: TPTA, el mecanismo de acción de la heparina se ve influenciado por distintos componentes plasmáticos que la neutralizan y su total eliminación (ya de por sí alterada en enfermos con IRC), mantiene al enfermo descoagulado durante bastante tiempo después de finalizada la sesión de HD, prolongado significativamente los tiempos de coagulación.

Las preparaciones de heparina no fraccionada tienen una distribución de pesos moleculares muy amplia, con un promedio entre 12.000 y 15.000 daltons. Recientemente la aparición en el mercado de una nueva heparina con un fragmento de peso molecular entre 4.000 y 6.000 daltons, obtenida a partir de la HINIF mediante un procedimiento específico, intenta paliar en gran medida los inconvenientes citados. Su efecto farmacológico principal es su poder antitrombótico específico, más potente y prolongado que con la HNF. Gracias a su alto nivel de inhibición del factor de la coagulación Xa el TPTA no se ve modificado, por lo que los tiempos de coagulación no se prolongarán.

Así mismo se nos presenta como un agente antitrombótico que no altera las funciones de agregación y adhesión plaquetaria imprescindibles en el proceso hemostático. Por último su uso intermitente no se asocia con un aumento de triglicéridos, efecto que aparece con la utilización de HNF, al inducir ésta a la liberación de la Li proproteína n-1 (pasa).

Su vida media es alrededor de dos veces más larga con respecto a la HNF, y su volumen de distribución es similar tanto en una heparina como en otra.

En definitiva la HBPM, se nos presenta como un anticoagulante más selectivo y con mayores ventajas con respecto a la heparina convencional. Por todo lo anteriormente expuesto, nos vemos en la necesidad de utilizar la HBPM en nuestras sesiones de HD, para poder realizar posteriormente un estudio comparativo entre ambas heparinas.

OBJETIVOS

- Estudio comparativo de la heparina no fraccionada (HNF) frente a la utilización de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), durante las sesiones de hemodiálisis.

MATERIAL Y METODOS

La muestra seleccionada para la elaboración de este estudio, fue de 6 pacientes afectados de Insuficiencia Renal Crónica en programa de HD convencional, y portadores todos ellos de fístula arteriovenosa continua de 59,3 años. Con un tiempo de permanencia de HD de $x = 4,3$ años y un rango de (11-9 años).

Se realizaron 24 sesiones de HD convencional con una media de duración de 3,5 horas. Se utilizaron dializadores de Cuprofan de superficie 1,1 M2 y 8 mieras, practicándose la descoagulación con HNF en 12 sesiones de HD, utilizando para ello viales de 5 cc. al 1 % de HNF de la casa ROVI. En las restantes 12 sesiones de HD, se utilizó la HBPM, mediante el kit de la casa KABI (Fragmin)™.

Una unidad de Fragnin™, corresponde a la actividad de una unidad de 1.er estandar Internacional para HBPM.

Antes de dar comienzo al estudio comparativo, se volvieron a revisar las dosis de HNF que se utilizaban rutinariamente con estos pacientes, ajustándolas de nuevo mediante tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), utilizando como reactivo ACTIN-FS.

Las dosis óptimas de HBPM utilizadas en este estudio, fueron el 60 % de las dosis total de HNF para cada paciente. Así mismo los dializadores y el circuito extracorpóreo se cebaron con el mismo tipo de heparina con la que se descoaguló en aquella sesión de HD al paciente. (Tabla 1. Comparación de dosis HNF/HBPM).

Así en las sesiones con HNF se cebó con 3.000 U diluidas en 1.000 cc. de Suero Fisiológico, y en las sesiones de HD con HBPM se utilizó 1.800 U_i (anti Xa) diluidas en 1.000 cc. de Suero Fisiológico.

El protocolo a seguir en la elaboración de este trabajo fue el siguiente:

- 1) Estudio de hemostasia de inicio y fin de cada sesión de HD valorándose los siguientes parámetros:
 - a) Estudio de la coagulación.
 - TPTA (Test de cefalina). - Tiempo de trombina.
 - Actividad anti Xa.
 - 2) Grado de limpieza del circuito extracorpóreo y dializador mediante: a) Observación directa y clasificación en 3 grados. 1) Limpio. 2) Sucio. 3) Coágulos. b) Determinación del fibrinopéptido A.
 - 3) Aclaramientos de urea y creatinina con la HNF, y con la HBPM.
 - 4) Valoración del promedio de dosis administrada de HBPM en relación con las dosis administradas de HNF.
 - 5) Observación de posibles complicaciones clínicas con la utilización de la HBPM:
 - Tiempo de hemostasia de la zona de punción venosa una vez finalizada la sesión de HD. - Posibles hemorragias, trombosis de fístula...
 - 6) Manejabilidad de las dos heparinas estudiadas.

RESULTADOS

Analizando los datos obtenidos para cada uno de los parámetros estudiados y aplicado el diseño cruzado mediante la t de Student:

- 1) Hemos encontrado algunas diferencias significativas estadísticamente en los parámetros básicos de hemostasia estudiados. Existe una disminución del T de Cefalina al utilizar la HEIPM frente a la HNF altamente significativa ($p = 0,008$). Tabla II Lo mismo ocurre con el T de Trombina que disminuye al utilizar HBPM ($p = 0,0064$). Tabla III y Tabla IV.

Observamos asimismo que tanto al inicio como al final de la HD, los valores obtenidos en cuanto anti Xa, fueron también significativos ($p = 0,0001$) aumentando esta actividad anti Xa al utilizar HBPM. Tabla V y VI.

- 2) En cuanto al grado de limpieza del circuito no se observan diferencias significativas al utilizar una u otra heparina, ya que en todos los casos dializador y líneas quedaron limpios. No existen diferencias en los niveles de Fibrinopéptido A, al utilizar una u otra heparina. Tabla VI.
- 3) Para el análisis de los aclaramientos de Urea ($p = 0,23$) y aclaramientos de Creatinina ($p = 0,26$), no se observó significancia estadística al utilizar una u otra heparina, en las sesiones de HID.
- 4) En la Tabla VII se reflejan las correlaciones de las dosis de heparina utilizadas. Existe una clara disminución de las dosis de heparina de bajo peso molecular al utilizar en todos los pacientes sólo el 60 % de la dosis total de heparina no fraccionada.
- 5) No se observó ninguna complicación clínica con la utilización de la HEIMP, incluso los tiempos de hemostasia de vena no presentaron diferencias ($p = 0,3$) puesto que la media obtenida de tiempo de hemostasia con la HNF fue $x = 4,7$ min. y en la HEPM fue de $x = 4,3$ min.
- 6) La utilización de la HEPM supone mayores ventajas en cuanto a manejabilidad al administrarse en una unidad al inicio de la HD por vía endovenosa, frente a la HNF, ya que evitamos administrar la dosis horaria, previniendo por parte de Enfermería posteriores manipulaciones y riesgos de infección por parte del paciente.

CONCLUSIONES

- La HBPM, al prolongar debilmente el tiempo de Cefalina y el tiempo de Trombina, se nos presenta como un anticoagulante con menor riesgo en pacientes con problemas de sangrado.
- Una sola dosis de HBPM (60 % de la dosis total de la HNF), mantiene descoagulado el circuito en HID.
- La HBPM posee una gran tolerancia en la mayoría de pacientes por la ausencia de complicaciones clínicas.
- Existe una mayor manejabilidad de la HBPM frente a la HNF

AGRADECIMIENTOS

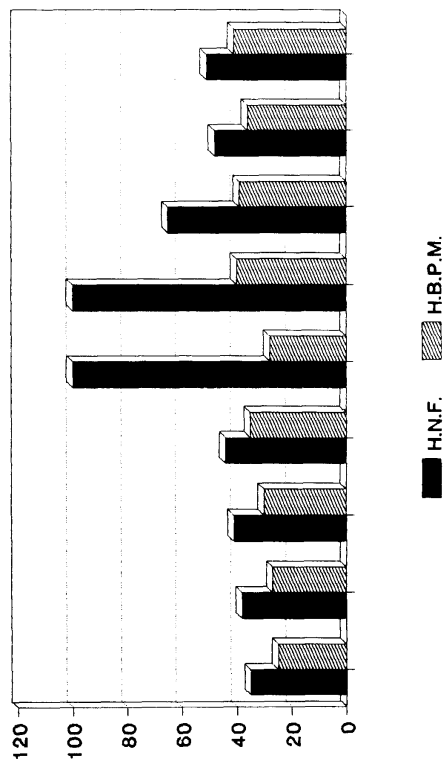
Al Dr. Jorge Bartolomé, Adjunto del Servicio de Hemodiálisis y Nefrología del H. G. Valle Hebrón, por su colaboración y asesoramiento en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Heparin versus Low Molecular Weight K 2165 in Chronic Hemodialysis Patients: A Randomized Cross-Over Study. J.J.J. Borm, R. *readiet*, A. Sturk J. W. ten Cate. *Hemostasis 16: Suppl 2, pp 59-68 (1986)*.
- 2) On the Evaluation of Heparin and Low Molecular Weight heparin in Haemodialysis for Chronic Renal Failure. D. A Lane A. Flynn, H. Ireland, E. Anastassiades, J. R. Curtis, *Hemostasis 16:Suppl 2, pp 38-47 (1986)*,
- 3) A Low Molecular Weight Heparin in Hemodialysis. N. Maurin and H. Kierdorf, *Klin Wochenschr (1988) 66: 246-249*,
- 4) Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis 1 hemofiltration. J. Schrader, W. Stibbe, V W. Arristrong, *Kidney international, vol 33 (1988), pp 890*.
- 5) A Single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. B. Ljungberg, M. Blomback, H. Johsson and L. E. Lins. *Clinical Nephrology, vol 27, n., 1 (1987), pp 31-35*.
- 6) Use of a low molecular weight heparin Kabi 2.165 during haemodialysis: Determination of Lowet *effective dose* membrane dependant dosage regimen. G. Potron, O. Tompance, C. Droulle, J. Chanard, A. Kher, P Barhier. *Laboratoire Central d'Hematologie, Unité d'Hemodialyse. Chu 51090, Reiris France*.

TEST DE CEFALINA

HNF versus HBPM



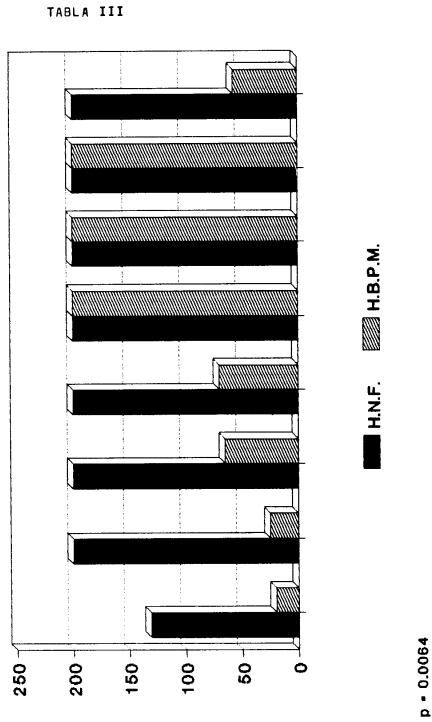
p = 0.008

TABLA II

TABLA I

| PACIENTES | HORAS HD | HNF | | HBPM | |
|-----------|----------|--------|---------|--------|---------|
| | | INICIO | HORARIA | INICIO | HORARIA |
| 1 | 3.30 H. | 4000 | 1000 | 4500 | 0 |
| 2 | 3.00 H. | 2000 | 1000 | 3000 | 0 |
| 3 | 4.00 H. | 2000 | 1000 | 3600 | 0 |
| 4 | 3.30 H. | 2500 | 1000 | 3600 | 0 |
| 5 | 3.30 H. | 2000 | 3500 | 3600 | 0 |
| 6 | 3.30 H. | 1000 | 3500 | 2700 | 0 |

**TIEMPO DE TROMBINA
HNF versus HBPM**



HEPARINA EN DIALISIS

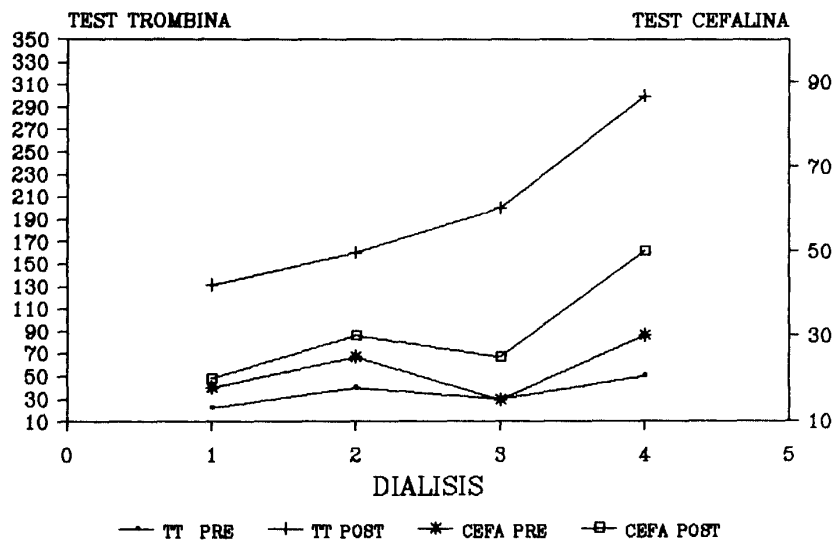


TABLA IV

ACTIVIDAD ANTI X A inicio

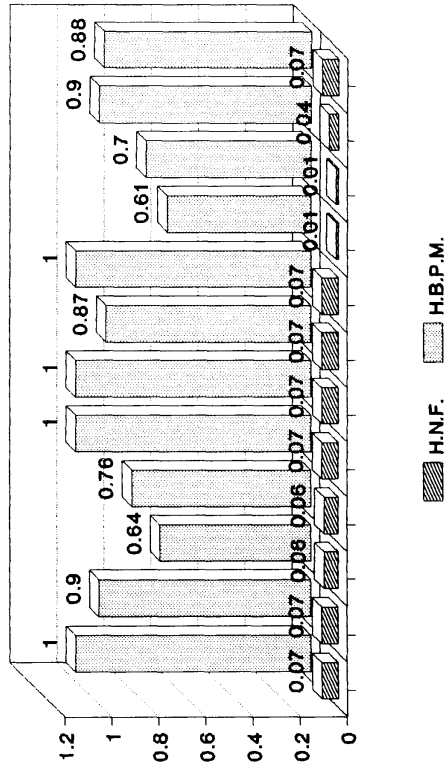


TABLA V

p < 0.0001

ACTIVIDAD ANTI X A fin

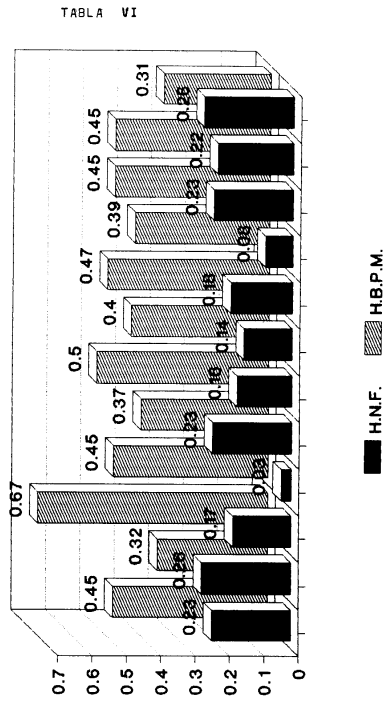


TABLA VI

p < 0.0001

FIBRINOPEPTIDO A al fin

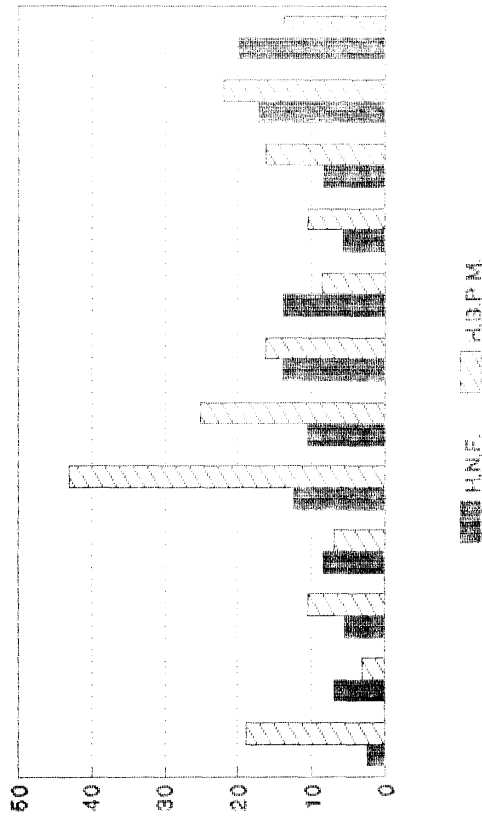


TABLA VII

D = 0.042

HEPARINAS EN HEMODIALISIS COMPARACION DOSIS HNF/HBPM

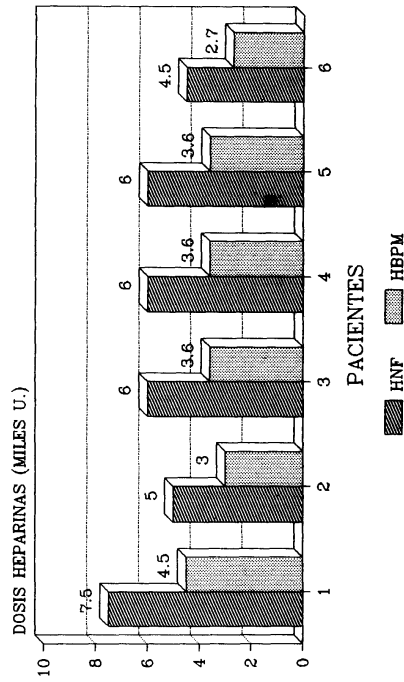


TABLA VIII