

EXPERIENCIA CON EL EMPLEO DE UNA DOSIS FIJA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR COMO ANTICOAGULANTE EN HEMODIALISIS

A. Montoya, S. Orgaz, N. Calvo

Unidad de Hemodiálisis. Hospital Alarcos, Ciudad Real

INTRODUCCION

La técnica de hemodiálisis, como toda depuración sanguínea extracorpórea precisa de la adición de sustancias anticoagulantes para evitar la formación de trombos que podrían desencadenar una obstrucción completa, o parcial del dializador, lo que dificultaría tanto la realización de la técnica como la adecuada eficiencia de la misma.

Desde hace algunos años se están comenzando a utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como método de anticoagulación en hemodiálisis, en sustitución de la heparina sódica, habiéndose demostrado una eficacia anticoagulante por lo menos igual, con menor riesgo de hemorragia y de hipertrigliceridemia (1). En nuestra unidad, llevamos varios años empleando un tipo de HBPM, la enoxaparina, en aquellos pacientes con riesgo aumentado de sangrado (insuficiencia renal aguda, antecedentes de hemorragia grave, o trastornos severos de la coagulación) y hemos podido constatar una excelente tolerancia a esta heparina, sin que hasta la fecha hayamos tenido ningún episodio de hemorragia mayor en estos pacientes.

OBJETIVO

El objetivo principal de nuestro trabajo es el de demostrar cómo una dosis única de 40 mg de enoxaparina (equivalente a una actividad de anti-Xa de 4.000 unidades internacionales) es, por lo menos, igual de eficaz como anticoagulante en diálisis crónica que la heparina sódica convencional.

Para ello, hemos comparado diversos parámetros hematológicos y de coagulación, así como el estado en que queda el dializador tras la hemodiálisis en pacientes que usen como anticoagulante HBPM o heparina convencional.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes en programa de hemodiálisis periódica crónica en nuestra unidad, sin antecedentes de hemorragia en los últimos 3 meses, y con hematocritos estables. Se seleccionaron dos grupos de 10 pacientes, 10 con HBPM (Grupo A) y 10 con heparina sódica convencional (Grupo B).

El estudio se ha desarrollado en dos fases: una primera comparativa entre ambos grupos durante seis sesiones de hemodiálisis. En la segunda fase, y para evitar los sesgos que podrían introducir los pacientes de; grupo A (ya que se dializan con HBPM por algún motivo), los pacientes de; Grupo B, recibieron enoxaparina durante otras seis sesiones de hemodiálisis, comparándose los resultados obtenidos por este mismo Grupo B en las dos fases.

Los parámetros a determinar han sido:

- Estado del dializador al finalizar la diálisis, según escala sem ;cuantitativa (1: limpio, 2: manchado, 3: con coágulos, 4: completamente coagulado).

- Tiempo de hemostasia en minutos, entendido como tal el tiempo que tarda la fístula en dejar de sangrar una vez retiradas las agujas de diálisis.

El valor final de estos dos parámetros fue el obtenido mediante la media aritmética de los valores obtenidos en las seis sesiones de diálisis evaluadas en cada fase.

- Al principio y al final de la última diálisis se determinó plaquetas, hematocrito, tiempo parcial de tromboplastina activada, fibrinógeno y KT/V

La enoxaparina se administró como bolo endovenoso único de 40 mg en la línea arterial del circuito de diálisis. La heparina sódica se administró según pauta previamente establecida para cada paciente: bolo endovenoso inicial en la línea arterial del circuito de diálisis, seguido de otro bolo adicional a las dos horas en aquellos pacientes en los que el tiempo de hemostasia fuera inferior a 15 minutos.

Los datos obtenidos se analizaron en el programa estadístico informático RSIGMA (Horus). Los datos cuantitativos se han expresado como la media \pm desviación estándar. Se ha empleado la T de Student para datos pareados o no pareados para comparar variables cuantitativas. Las comparaciones entre variables cualitativas se han efectuado con la Chi cuadrado. Se ha considerado como nivel de significación una $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 10 pacientes seleccionados inicialmente con heparina de bajo peso molecular, dos salieron del estudio. Uno por fallecimiento por infección pulmonar intercurrente, y otro por derivación para cirugía a otro centro hospitalario. El resto de los pacientes pudieron ser evaluados en su totalidad.

FASE 1: COMPARACION ENTRE PACIENTES TRATADOS EN FORMA CRONICA CON HEPARINA SODICA VS HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR:

Las características basales de los dos grupos A y B se recogen en la Tabla 1. La única diferencia reseñable es la dosis de heparina administrada, superior en el grupo tratado con enoxaparina, aunque son datos no comparables, al ser clases distintas de heparina. Reseñar, no obstante, que la dosis media utilizada de enoxaparina, está en el límite inferior de la recomendada por el fabricante para su utilización en hemodiálisis (0,6-1 mg/kg).

TABLA 1: Características basales de los pacientes en la fase 1

| | HEPARINA SODICA n=10 | HBPM n=8 | p |
|---------------------|-------------------------|----------------|-----|
| Edad (años) | 54,1 \pm 16,1 | 61,4 \pm 6,8 | n s |
| TiempoHID (meses) | 33,7 \pm 16,3 | 62,5 \pm 63 | ns |
| DuraciónHID (horas) | 3,3 \pm 0,28 | 3,1 \pm 0,26 | ns |
| Dosis Heparina (mg) | 24,0 \pm 2,1 | 40 | |
| Dosis/kg peso | 0,35 \pm 0,005 | 0,6 \pm 0,09 | |
| Cuprophán/PSF | 5/3 | 8/2 | ns |

No hubo diferencias en los dos grupos estudiados en los parámetros hematológicos, de coagulación, ni de eficacia de diálisis (Tabla 2), si bien es cierto que el TTPA estaba discretamente aumentado en el grupo tratado con enoxaparina (diferencia no significativa).

TABLA 2: Diferencias en parámetros hematológicos y de eficacia de diálisis (fase 1)

| | HEPARINA SODICA n=10 | HBPM n=8 | p |
|------------------|-------------------------|-----------------|----|
| Plaquetas preHD | 183 \pm 80 | 223 \pm 63 | ns |
| Plaquetas postHD | 190 \pm 63 | 213 \pm 70 | ns |
| Hcto preHD | 29,9 \pm 2,5 | 30,0 \pm 5,6 | ns |
| Hcto postHD | 30,4 \pm 2,4 | 30,8 \pm 5,4 | ns |
| TTPA preHD | 29,5 \pm 12,3 | 35,0 \pm 3,8 | ns |
| TTPA postHD | 33,8 \pm 10,9 | 43,9 \pm 7,9 | ns |
| Fibrinógeno post | 539 \pm 201 | 615 \pm 180 | ns |
| KTV | 1,3 \pm 0,25 | 1,35 \pm 0,27 | ns |

Tras las seis sesiones de diálisis el dializador estaba más limpio en el grupo tratado con enoxaparina (1,08 \pm 0,23 vs 1,58 \pm 0,32, $p < 0,01$), sin que hubiera diferencias en los tiempos de hemostasia (Gráfico I).

FASE 2: COMPARACION ENTRE PACIENTES TRATADOS CON HEPARINA SODICA EN LA PRIMERA FASE Y CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA SEGUNDA FASE

Los resultados fueron análogos a los obtenidos en la primera fase. El cambio a enoxaparina no se siguió de modificación en los parámetros hematológicos, ni de coagulación, ni de eficacia de diálisis (Tabla 3). Sí se siguió de una mejoría en el estado de dializador ($1,16 \pm 10,23$ vs $1,58 \pm 0,32$, $p < 0,01$), sin diferencias en los tiempos de hemostasia (Gráfico 2).

TABLA 3: Diferencias en parámetros hematológicos y de eficacia de diálisis (fase 2)

| | HEPARINA SODICA n=10 | HBPM n=10 | p |
|------------------|---------------------------------|----------------------|----------|
| Plaquetas preHD | 183 ± 80 | 171 ± 47 | ns |
| Plaquetas postHD | 190 ± 63 | 205 ± 75 | ns |
| Hcto preHD | 29,9 ± 2,5 | 29,7 ± 2,8 | ns |
| Hcto postHD | 30,4 ± 2,4 | 30,1 ± 2,2 | ns |
| TTPA preHD | 29,5 ± 12,3 | 30,7 ± 2,7 | ns |
| TTPA postHD | 33,8 ± 10,9 | 34,1 ± 4,3 | ns |
| Fibrinógeno post | 539 ± 201 | 470 ± 100 | ns |
| KTV | 1,3 ± 0,25 | 1,32 ± 0,31 | ns |

No se detectaron fenómenos hemorrágicos ni trombóticos durante el tiempo de estudio.

DISCUSION

La heparina sódica es la sustancia habitualmente empleada como anticoagulante en hemodiálisis. Sin embargo es una sustancia que está lejos de ser el anticoagulante ideal, dados sus potenciales efectos secundarios nada despreciables, como son el riesgo aumentado de sangrado, de trombopenia y de osteopenia (2, 3). Igualmente puede inducir hipertrigliceridemia que, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no renales, se sabe es un factor aterogénico en la población en diálisis (4).

No es de extrañar, por tanto, que se hayan buscado métodos que disminuyan las complicaciones derivadas de la heparina sódica, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado (insuficiencia renal aguda, postoperados, trastornos graves de la coagulación), siendo los más utilizados hoy día la diálisis sin anticoagulación, cuyo principal efecto secundario es la coagulación completa de dializador, que se produce en un 5% de las diálisis, y el empleo de HBPM, con menor actividad antitrombina.

La primera descripción del uso de HBPM en hemodiálisis se produce en 1983 (5). Desde entonces multitud de trabajos se han realizado con diferentes tipos de HBPM es pacientes en hemodiálisis, demostrándose una eficacia para la anticoagulación del circuito de diálisis similar a la de la heparina no fraccionada, con una tolerancia por lo menos igual y en la mayoría de los casos mejor, con menor riesgo de sangrado para el paciente (1). Así, se ha comprobado que las HBPM inducen menos hipertrigliceridemia y osteopenia, e incluso pueden disminuir el prurito intradiálisis (6).

La principal consecuencia de este trabajo es que el empleo de una dosis fija de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) como anticoagulante en diálisis es por lo menos igual de eficaz que la heparina sódica convencional. Esta consecuencia es similar a la comunicada por otros autores (1, 7-8), aunque a diferencia de ellos, nosotros hemos empleado una dosis fija por paciente. Además, en nuestra serie hemos observado cómo el dializador queda más limpio con la HBPM en los dos grupos de pacientes estudiados, sin que esto pueda explicarse por un alargamiento del TTPA, que fue similar independientemente de la heparina utilizada.

Dado el corto tiempo de seguimiento de los pacientes, no hemos analizado otras variables como incidencias hemorrágicas, triglicéridos séricos, masa ósea, que pueden ser distintas según el tipo de heparina empleada.

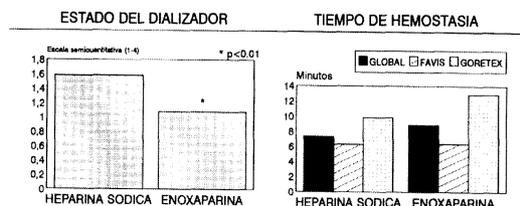
Concluimos por tanto que el empleo de una dosis fija de enoxaparina como anticoagulante del circuito de hemodiálisis es un método muy sencillo y eficaz, libre de efectos secundarios a corto plazo. Los teóricos efectos beneficiosos de este tipo de heparinas (disminución del riesgo de sangrado, menor riesgo aterogénico, menor riesgo de osteoporosis), pueden hacer que en un futuro sea éste el anticoagulante de primera elección en hemodiálisis. El principal inconveniente que tiene es su precio mucho más elevado que el de la heparina sódica. De hecho una diálisis con heparina de bajo peso molecular cuesta, en nuestro medio, una media de 462 ptas. más que una diálisis con heparina sódica.

BIBLIOGRAFIA

1. Schrader, J.; Kandt, M.; Zürcher, C., Kostering, H., Scheler, F: Corripanson of unfractionated heparin and low molecular weight heparin during long-term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. Haemostasis, 1986. 16: suppl. 2, 59-68.

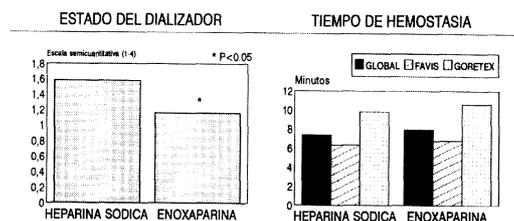
2. Eschbasch: Hematological problems of dialysis patients. In Replacement of Renal Function by Dialysis. Ed. J. F. Maher Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Holland, 1989. 851-865.
3. Ginsberg, J. S.; Kowalchuk, G.; Hirsh, J.; Brill-Edwards, P; Burrows, R.; Coates, G.. Wei C.: Heparin effect on bone density. *Tromb Haemost*, 1990; 64: 286-289.
 4. Chan, H. K.. Persaud, J.; Varghese, Z.; Moorhead, J.: Pathogenic roles of postheparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1984, 25: 812-818.
5. Henny, C. P; Ten Cate, J. W.1 Van Bronswijk, H.1 Ten Cate, H.1 Surachno, S.1 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.
6. López, D.. Reyes, D.1 Gallardo, A.1 Medina, F., García, M., Barranco, A., Navas-Parejo, A.: Uso de la heparina de bajo peso molecular en hemodiálisis. Su relación con el prurito intradiálisis. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica, Alicante, 1994. pp. 81-87.
7. Bambauer, R.; Rucker, S.; Webber, U., Kbhler, M.: Comparison of low molecular weight heparin and standar heparin in hemodialysis. *ASAIO Transactions*, 1990 36: M646-649.
8. Bernis, C.; Gómez, N.; Motellan, J.; Rincón, B., Bard, G., Gruss, E.1 Gómez-Manzano, P. Sanchez Tomero, J. A. Fernández Rahada, J. M., Traver, J. A.: Dosis única de heparina de bajo peso molecular: comparación con heparina convencional y comportamiento en 3 membranas. *Nefrología*, 1992, 12: supp. 11, 100.

GRAFICO 1: ESTADO DEL DIALIZADOR Y TIEMPO DE HEMOSTASIA EN LA PRIMERA FASE DEL ESTUDIO



El dializador quedó más limpio en aquellos pacientes en tratamiento crónico con enoxaparina. Los tiempos de hemostasia se alargaron discretamente en aquellos pacientes tratados con enoxaparina, cuyo acceso vascular era un gore-tex, aunque las diferencias no fueron significativas.

GRAFICO 2: ESTADO DEL DIALIZADOR Y TIEMPO DE HEMOSTASIA EN LA SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO



El dializador quedó más limpio al ser cambiados los pacientes a una dosis fija de enoxaparina. Los tiempos de hemostasia no mostraron ninguna diferencia, ni globalmente, ni en función del acceso vascular.