

FORMACIÓN DE DEPÓSITOS EN EL CIRCUITO EXTRACÓRPOREO DE LA HEMODIÁLISIS

*R. Dorado, N. Santamaría, I. González, M. de Jesús,
P Albiach.*

F.R.I.A.T Centro de Hemodiálisis «Los Enebro». Madrid

INTRODUCCIÓN

En un centro de hemodiálisis periódica en el que reciben tratamiento 90 pacientes hemos tenido ocasión de observar que dos de ellos presentaban de forma continua un llarrativo acumulo de depósitos en el circuito extracorpóreo, que se hacían manifiestos al finalizar la hemodiálisis y lavar todo el circuito, localizándose a nivei de las tapas del dializador (Figs. 1 y 2), principalmente en la saJida venosa, así como en el filtro de la cámara de sistenia venoso (Figs. 3 y 4), quedando el resto de las líneas sanguíneas como impregnadas de grasa y el dializador presentaba constantemente fibras coaguladas. Estos dos pacientes presentaban un aumento progresivo de la presión de retorno a lo largo de la hemodiálisis y unas cifras de KT/V inferiores a 0,80.

La repercusión de este fenómeno en la eficacia de la hemodiálisis nos llevó a observar de una forma más minuciosa al resto de los pacientes tratados en nuestro centro. De esta observación encontramos que otros tres pacientes presentaban depósitos similares de forma menos intensa, pero constante en todas sus sesiones de hemodiálisis, y otros pequeño grupo de diez pacientes que lo hacían de forma eventual en algunas sesiones y en menor intensidad. El resto de los pacientes tratados en el centro no presentaban nunca este tipo de depósitos. El aspecto de la sustancia depositada es granuloso, graso y de color blanco-amarillento, no teniendo la apariencia típica de un coágulo ni de un trombo de fibrina. Ningún paciente presentó sintomatología clínica relacionada con la formación de estos depósitos.



Fig. 1. Tapa de dializador con pequeños pero abundantes «depósitos».

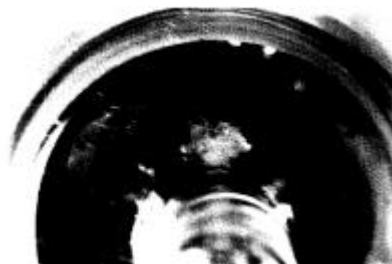


Fig. 2. Tapa de dializador donde se aprecian grandes masas de «depósitos».

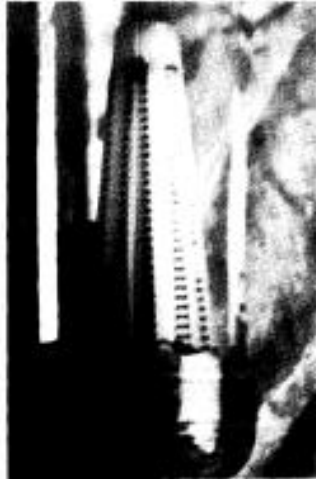


Fig. 3. Filtro de cámara venosa sin «depósitos».



Fig. 4. Filtro de cámara venosa con «depósitos».

OBJETIVOS

Consideramos que se trata de un fenómeno importante de estudiar puesto que parecía estar repercutiendo sobre la eficacia de la hemodiálisis, por lo que nos planteamos:

1. Averiguar la composición de los depósitos.
2. Aclarar sus posibles causas.
3. Buscar su relación con factores dependientes del paciente o del procedimiento de hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Naturaleza de los depósitos. Al objeto de analizar la composición de los depósitos procedimos a romper la cámara de la línea venosa una vez terminada la sesión de hemodiálisis y extraer alguna de estas masas para su examen bioquímico y anatomopatológico. Para esto último se procedió a la conservación de los depósitos en suero salino y su fijación inmediata, no más tarde de una hora después de haberse extraído, en formol. Posteriormente fueron incluidos en bloques de parafina y sometidos a las tinciones habituales de hematoxilina eosina, así como estudio histoquímico.

Estudio de datos relacionados con los pacientes y el procedimiento de hemodiálisis. En los cinco pacientes que presentaban de forma continua depósitos en el sistema extracorpóreo de la hemodiálisis estudiamos los siguientes parámetros: edad, sexo, enfermedad renal primaria, tiempo en hemodiálisis y medicación que están recibiendo los pacientes. Dado el aspecto grasoso de los depósitos a todos los pacientes se les realizó estudio lipídico pre y posthemodiálisis, incluyendo triglicéridos, colesterol total y fracciones. Asimismo, se buscó la presencia de quilomicrones en el suero antes y después de la hemodiálisis. A todos los pacientes se les realizó además coulter, incluyendo recuento de las tres series y fórmula leucocitaria, estudio de coagulación, incluyendo APTT, actividad de protrombina, tiempo de trombina, niveles de fibrinógeno, cinética de la urea, anticuerpos anticardioipina y anticoagulante lúpico.

Se seleccionó un grupo control de cinco pacientes, que nunca había formado depósitos, a los que se realizaron las mismas exploraciones analíticas,

En todos los pacientes se recogieron además las características del tratamiento de hemodiálisis: tipo de material utilizado incluyendo el dializador, dosis de heparina y otras medicaciones administradas durante la hemodiálisis, flujo sanguíneo y presión venosa.

A la vista de los resultados preliminares en los cinco pacientes que forman depósitos y que eran objeto del estudio se realizaron las siguientes intervenciones: 1. Se cambió todo el sistema extracorpóreo habitualmente esterilizado con óxido de etileno por agujas de fístula, líneas sanguíneas y dializador esterilizados con rayos gamma. 2. Se aumentaron las dosis de heparina sódica y posteriormente los enfermos fueron transferidos a heparina de bajo peso molecular. En estos casos se realizó APTT a la hora y media del inicio de la hemodiálisis. 3. Posteriormente se cambió el tipo de dializador usando uno de membrana biocompatible AN-69 de 1,6 metros cuadrados de superficie,

RESULTADOS

Prevalencia del fenómeno. Se ha observado la formación constante de depósitos en cinco de los noventa pacientes en tratamiento (5,5%). En 10 pacientes (11, 1 %) sólo se observaron depósitos de forma esporádica.

Naturaleza de los depósitos. El estudio *bioquímico* de los depósitos aislados de la cámara demostró que no contenían lípidos. Se trataba de un material proteináceo y al estudio microscópico de una extensión sobre un porta de la muestra se observaban frecuentes leucocitos polimorfonucleares.

Estudio anatomopatológico. La observación a microscopia óptica de las muestras incluidas en parafina de los depósitos extraídos de la cámara del sistema venoso demostró que se trataba de un magma proteico constituido por fibrina. Esta fibrina englobaba gran cantidad de leucocitos. En cuatro pacientes existía una importante cantidad de eosinófilos. Sin embargo en uno de los pacientes que formaba gran cantidad de depósitos en la cámara venosa y tapas de dializador se observaron en el mismo magma de fibrina leucocitos polimorfonucleares pero no existían eosinófilos.

Datos clínicos y analíticos. Los pacientes objeto del estudio que formaban depósitos eran cuatro hombres y una mujer con una edad media de 40,8 años (19 a 67), con un tiempo medio en hemodiálisis de 3,6 años (1 a 8), la enfermedad renal primaria en todos ellos era una nefropatía primaria. Los cinco estaban tratados con eritropoyetina, dos recibían antiagregantes plaquetarios (ticlopidina) y dos de ellos estaban con tratamiento hipotensor. Los pacientes seleccionados como grupo control eran tres hombres y dos mujeres con una edad media de 57,4 años (38 a 73) y un tiempo medio en hemodiálisis de 5,2 años (1 a 7) La enfermedad renal primaria era una nefropatía primitiva en cuatro y nefropatía diabética en uno, Todos ellos recibían tratamiento con eritropoyetina, tres recibían antiagregantes plaquetarios (ticlopidina uno, y aspirina dos) y cuatro estaban con tratamiento hipotensor.

Lo más destacable es que cuatro de los cinco pacientes que formaban depósitos presentaban eosinofilia entre 5 a 11 % (Tabla I), Es interesante destacar que los pacientes que presentaban eosinofilia son precisamente aquellos en los que los depósitos de fibrina de la cámara venosa englobaban gran cantidad de eosinófilos, mientras que el paciente en el que sólo se observaba polinucleares no tenía eosinofilia, Por lo que respecta al estudio lipídico, los cinco pacientes que formaban depósitos tenían cifras de colesterol normal y los triglicéridos estaban elevados solamente en uno de ellos. La LDL-colesterol así como la HDL-colesterol era normal en todos ellos. En el grupo control las cifras de colesterol total eran normales, tres de ellos presentaban hipertrigliceridemia y los niveles de LDL-colesterol en dos de ellos estaban muy elevados,

siendo normal en todos la HDL-colesterol (Tabla 1).

TABLA 1

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

PARÁMETRO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
% EOSINOFILOS	7,2 (3,121-11,2)	3,2 (1,5-7,6)
COLESTEROL (mg/dl)	147 (130-172)	176 (139-208)
LDL-COL, (mg/dl)	86(62-105)	99(78-116)
HDL-COL. (mg/dl)	31 (2 1 -46)	32(18-51)
TRIGUCÉRIDOS (mg/dl)	152 (101-239)	211 (111-372)

Los anticuerpos anticardiolpina y el anticoagulante lutoico fueron negativos en los cinco pacientes objeto del estudio y en los cinco pacientes de control. El suero de todos los enfermos tenía un aspecto transparente en todos los casos y al final de la hemodiálisis, durante la cual todos los pacientes desayunaban, el suero seguía siendo transparente aunque con una ligera turbidez,

No se detectaron quilomicrones en el suero de ninguno de los pacientes estudiados ni al principio ni al final de la sesión de hemodiálisis.

Estudio de coagulación. El estudio de coagulación realizado al comienzo de la sesión de hemodiálisis a los cinco pacientes objeto del estudio y a los cinco controles estaba dentro de la normalidad. Un paciente, que formaba intensos depósitos, tenía un recuento de plaquetas bajo.

Características de la hemodiálisis. Todos los pacientes del estudio se dializaban con membranas de cuprofán de 1,7 a 2,1 metros cuadrados de superficie, esterilizadas con óxido de etileno. Las dosis de heparina sódica recibida era entre 1.500 y 5.000 unidades. La presión venosa, en los dos pacientes más significativos aumentaba progresivamente a lo largo de la sesión de hemodiálisis. Todos ellos estaban sometidos a un flujo sanguíneo, de 350 ml/minuto y en ningún caso fue necesario disminuir el flujo como consecuencia del aumento de la presión.

El grupo de control también estaba dializado con membranas de cuprofán de 1,7 a 2,1 metros de superficie, esterilizadas con óxido de etileno. La dosis de heparina sódica estaba comprendida entre 1.000 y 3.000 unidades, La presión venosa de estos pacientes no sufría variaciones significativas a lo largo de la hemodiálisis.

Utilización de material esterilizado por rayos gamma. Ante la frecuente existencia de eosinofilia en el grupo de pacientes que formaban depósitos y la presencia de eosinófilos en los depósitos de fibrina, nos planteamos la posibilidad de algún tipo de hipersensibilidad relacionada con el material de hemodiálisis. Como la hipersensibilidad está estrechamente relacionada con la utilización de óxido de etileno para la esterilización del material, a los cinco pacientes objeto del estudio se les sustituyó todo el material de hemodiálisis, incluyendo las agujas, líneas y dializador, por otro de las mismas características pero esterilizado con rayos gamma. Los pacientes estuvieron dos semanas (6 sesiones) utilizando este material. Durante estas dos semanas se observó la cuantía de los depósitos y en la última sesión se repitió coulter pre y posthemodiálisis. Los depósitos no sólo no disminuyeron sino que incluso fueron más importantes en los cinco pacientes. La eosinofilia se mantuvo en los mismos niveles sin que variase en absoluto, tanto al comienzo como al final de la hemodiálisis. Sin embargo, cuando se analizaron de nuevo los depósitos de fibrina de las cámaras en Anatomía Patológica se observó que persistían las mismas masas de fibrina englobando polimorfonucleares pero

habían desaparecido los eosinófilos, a pesar de que la eosinofilia persistía en niveles semejantes a cuando se utilizaba material esterilizado con óxido de etileno.

En el paciente que formaba depósitos más intensos se realizó KT/V durante una de las sesiones utilizando material esterilizado con rayos gamma y se comprobó que había mejorado la eficacia de la hemodiálisis puesto que el KT/V era de 0,69.

Heparinización. A la vista de que el resultado más llamativo de los estudios efectuados evidenciaba que los depósitos estaban constituidos por fibrina, decidimos aumentar las dosis de heparina sódica recibida por los pacientes del grupo que formaba depósitos, incrementando en 1.500 unidades las dosis de heparina sódica administrada en cada sesión durante tres sesiones sucesivas. No se observó ninguna mejoría en la formación de los depósitos de fibrina.

Utilización de heparina de bajo peso molecular. Posteriormente se transfirió a los enfermos que formaban depósitos a heparina de bajo peso molecular (clexane). Las dosis administradas fueron de 20 a 40 mg en una sola dosis al comienzo de la hemodiálisis. El resultado de la utilización de heparina de bajo peso molecular fue que la cuantía e intensidad de los depósitos disminuyó en cuatro de los pacientes, en uno de forma bastante marcada, en tres de forma discreta y ninguna mejoría en el que formaba depósitos más intensos.

Al objeto de comprobar la eficacia de la heparinización APTT a la hora y media de administrar la dosis única de heparina de bajo peso molecular, que fue entre 3T y 4T. Decidimos aumentar la dosis en 20 mg por paciente durante tres sesiones. Comprobamos con este nuevo aumento que el APTT se incrementó hasta 40" y 54". En un paciente, que era el que formaba los depósitos más intensos se aumentó la dosis hasta 80 mg, con lo que en todos los enfermos observamos una mejoría significativa en la intensidad de los depósitos, desapareció el incremento de presión de retorno observado anteriormente, aunque persistían en pequeña cuantía la presencia de depósitos de fibrina.

Membrana biocompatible. Los dos pacientes que presentaban depósitos más intensos y que llegaron a mejorar pero no a desaparecer con heparina de bajo peso molecular fueron transferidos a un dializador de AN-69 (poliacrilonitrilo) que se utilizaron manteniendo las dosis de heparina de bajo peso molecular en los mismos niveles anteriores (60-80 mg). En estas circunstancias se observó el cambio más espectacular en los pacientes que formaban depósitos más intensos, prácticamente desaparecieron en su totalidad en las tapas del dializador así como en el filtro de la cámara venosa, quedando el aspecto del dializador mucho más limpio.

DISCUSION

La formación de fibrina en el circuito extracorpóreo es un fenómeno habitual durante la hemodiálisis derivado del contacto entre la sangre con superficies extrañas que activa el sistema de la coagulación (1 -4). La necesidad de administrar heparina durante las sesiones de hemodiálisis es consecuencia de este fenómeno (5-7). Lo llamativo de nuestra observación fue encontrar que en cinco pacientes de un total de 90 (5,5%) se formaba de forma constante unos depósitos en las tapas del dializador y sobre todo en el filtro de la cámara del sistema venoso, y en otro grupo de 10 (11,1%) pacientes también aparecían en pequeña intensidad y de forma esporádica. El aspecto de estos depósitos no tiene la morfología habitual de los trombos de fibrina que se forman en el sistema extracorpóreo cuando la heparinización es insuficiente.

El análisis anatomopatológico de los depósitos extraídos del filtro de la cámara venosa nos confirmó que se trataba de masas de fibrina en la que era muy llamativo la presencia de leucocitos englobados en su seno. En cuatro de los pacientes predominaban eosinófilos mientras que solamente en uno eran polinucleares neutrófilos. No observamos ninguna mejoría en los depósitos al cabo de dos semanas de utilizar material esterilizado en rayos gamma.

Aumentando las dosis de heparina sódica solo conseguimos que disminuyese la intensidad de los depósitos en algunos enfermos. Pudimos comprobar que a la hora y media del comienzo de la hemodiálisis el APTT estaba alargado, lo que demuestra que la heparina estaba haciendo su efecto y no había diferencias entre el APTT conseguido en estos enfermos con la heparinización y el APTT que tenían a la hora y media los pacientes del grupo control que nunca formaban depósitos. Podría concluirse que la heparinización era correcta a pesar de lo cual se formaban depósitos de fibrina. La heparina de bajo peso molecular, en dosis elevadas en los pacientes más resistentes, sí consigue una disminución llamativa de los depósitos aunque no su desaparición total, Concluimos por tanto que esta formación de fibrina no era causada exclusivamente por una anticoagulación insuficiente y que podría haber otros factores relacionados. Al transferir a los pacientes a una membrana biocompatible de AN-69 manteniendo las dosis altas de heparina de bajo peso molecular y el hecho de desaparecer los depósitos apoyan esta hipótesis. De todo lo anterior podemos sacar las siguientes.

CONCLUSIONES

1. Hemos observado la aparición de unos depósitos anormales en las tapas del dializador y en el filtro de la cámara de la línea venosa, que no tienen la morfología típica de los trombos, que tiene un aspecto granuloso, grasiento y color blanco-amarillento,
2. El examen anatomopatológico e histoquímico de estos depósitos ha demostrado que se trata de fibrina que engloba frecuentemente leucocitos.
3. En estos depósitos aparecen gran cantidad de eosinófilos en cuatro de los cinco enfermos estudiados, los cuales tienen a su vez importante eosinofilia. La eosinofilia no varía al utilizar material esterilizado con rayos gamma, aunque desaparecen los eosinófilos de los depósitos de fibrina.
4. No hemos encontrado diferencias en los parámetros de coagulación de estos enfermos respecto a enfermos de un grupo control que nunca forman depósitos.
5. El aumento de la dosis de heparina sódica no impide la aparición de los depósitos, Estos disminuyen considerablemente con el uso de heparina de bajo peso molecular, necesitando dosis elevadas en algunos pacientes.
6. El uso de una membrana de diálisis biocompatible como es el AN-69 asociado al empleo de heparina de bajo peso molecular hace que estos depósitos desaparezcan casi por completo.
7. La aparición de estos depósitos no se han asociado con ninguna sintomatología en el enfermo, pero cuando son muy intensos dificultan el retorno de la sangre y pueden disminuir la eficacia de la diálisis.

CONCLUSIÓN FINAL

Podemos concluir que hay un pequeño número de pacientes con una especial predisposición a forma fibrina en el sistema extracorpóreo, probablemente relacionada con factores propios del paciente y no con el propio procedimiento de la hemodiálisis en sí. Del estudio de la coagulación de estos enfermos no se puede concluir qué factores provocan la formación de estos depósitos de fibrina, pero es evidente que en estos enfermos hay unos mayores requerimientos de heparina y con heparina de bajo peso molecular se pueden disminuir la intensidad de los depósitos. El uso de una membrana biocompatible de AN-69 asociada a dosis altas de heparina de bajo peso molecular hace que los depósitos desaparezcan casi por completo.

1. Lane, D. A , Bowry, S. K.: The scientific basis for selection of measures of thrombogenicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994 (suppl 2):18-28.
2. Lidhout T. Biocompatibility of extracorporeal blood treatment Selection of haemostatic parameters. *Dial Transplant* 1994 (suppl):83-89
3. Pijl, A J., Solen, K. A , Mohammad S F, et al Loss of anticoagulant effect of heparin during circulation in human blood in vitro. *Artif Organs*, 1990, 14 125-129.
4. Björth, I., Olsson, S T., Sheffer, R. A.; et al Binding of heparin to high molecular weight kininogen *Biochemistry* 1989: 28 1213-1221.
5. Salzman, E. W., Merrill, F. W : Interaction of blood with artificial surfaces. En: Colman, R W , et al *Hemostasis and Thrombosis*, Philadelphia, J P Lippincott: 1987 1335-1347
6. Sanz Guajardo D., Botella, J . Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. En: Llach, J , Vicederrabano, F: *Insuficiencia renal crónica, Diálisis y Trasplante Renal*. Ediciones Norma Madrid 1989 1)2 1-580
7. Mari, N K., Zingraff, J.; Jungers, P Long-term hemodialysis. *Kluwer Academic Publishers* Dordrecht 1995 42-47.,