

GENERACION DE FIBRINOPEPTIDO A, DURANTE LA HEMODIALISIS. EFECTO DEL DIALIZADOR *

E. López, R. Fernández,* E. González,* D. Bertrán,* J. Rosa,*
M. J. Garrido,* M. Sanz,** R. Gusta,** M. J. Villar,**
L. Barceló*

*Sección de Hemodiálisis Sección de
**Hematología

Fundación Puigvert. Barcelona

INTRODUCCION

El Fibrinopéptido A (FPA). Es un péptido liberado de la molécula de] Fibrinógeno (F9) por acción de la Trombina, su peso molecular es de 1.536 y su aclaramiento en individuos normales es muy rápido, tiempo de vida media 4'.

Para la circulación extracorpórea en hemodiálisis es imprescindible impedir la activación del sistema de la Hemostasia. Es importante la utilización de materiales artificiales (polímetros) lo más biocompatibles posibles con la sangre para minimizar los riesgos de hemólisis y formación de fibrina que disminuya la eficacia del dializador.

A pesar de que en los últimos años se han desarrollado nuevos biomateriales con menor interacción con la sangre, sigue siendo necesario el uso de drogas antitrombóticas, de las cuales la más utilizada es la heparina.

La heparina es un anticoagulante «fisiológico» con actividad antitrombina utilizada a dosis de 2 a 6 rmg/Kg/día s.v.. Su acción es inmediata de metabolismo hepático y eliminación renal en condiciones normales, su tiempo de vida media es de 1,5-3 h.

Hemos determinado los niveles de FPA durante las hemodiálisis, utilizando dos dializadores distintos y se compara el efecto de ambos en la generación de FPA, utilizando las mismas dosis de heparina.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron nueve pacientes sin patologías asociadas y sin discrasias hemostáticas. Tabla I. En todos los pacientes el acceso vascular fue FAV en antebrazo y no estaban sometidos a medicación que interfiriera con el ensayo (anti-agregantes plaquetarios, B-bloqueantes, anti-inflamatorios, anti coagulantes, etc.).

A cada uno de los pacientes se le realizaron dos hemodiálisis consecutivas con heparinización mínima controlada con los siguientes dializadores:

- A) Dializador de Cuprophane
- B) Dializador de Etilvinilalcohol (EVAL) escogiendo al azar el dializador a utilizar en primer lugar.

Aspectos Técnicos de Hemodiálisis

- Monitor Centry-2 con báscula electrónica para control de volumen de ultrafiltrado.
- Monitor Monitral.
- Dializador CF 15/11 (Travenol).
- Dializador de Fibra hueca EVAL. KF 101 (Palex) con líneas especiales para diálisis sin anticoagulantes (M-08G o H-1426) sin cámara arteria; y con doble cámara venosa, una de ellas para su completo llenado con el fin de impedir el contacto con el aire.
(Heparina al 1 % Roger).
- (Urokinasa Roger).

Determinaciones analíticas

- Hemograma completo: Contage electrónico.
- Pruebas de Hemostasia: Plaquetas, Quinck, TTPA, Ff, según métodos habituales.
- FPA: Se determinaron los niveles de FPA por enzimo-inmunoanálisis competitivo (ELISA) de la casa Stago (Boehringer Mannheim).
 - Medida del residuo del dializador; la técnica de recogida fue la siguiente:
A 250 ml de S. Fisiológico se añadieron 5.000 U. Píng de Urokinasa, haciéndolo recircular por dializador y líneas durante 30', con el monitor en BYPASS, recogiendo el contenido en un recipiente y se envió al Laboratorio donde se determinó:
 - a) Proteínas: método de Lowry.
 - b) Sangre total por espectrofotometría.
 - Heparinemia: método substratos cromogénicos (S-2222). Se ha utilizado Kit de la casa Kabi-Fides (Coatest-Heparina).
 - Tiempos de tromboplastina parcial; activada en sangre total (TTPA-ST).
Tiempos 0,3, 60, 120 180 y 240 minutos.
Reactivo Actin FS (Dade Grifols).

Preparación del material

- Sueros de cebado:
 - 1.º Suero fisiológico 500 ml.
 - 2.º Suero fisiológico 500 ml + 60 mg de heparina al 1%
- Técnica de cebado:
 - a) El dializador KF-101 se ceba por gravedad, sin bomba de sangre, llenado completo de la cámara venosa y parcial de la cámara de desaireación con la solución de cebado. Una vez finalizado dicho cebado, se coloca el segmento de bomba en la bomba de sangre, dejando clampadas la línea arterial y venosa por sus extremos y el suero con goteo muy lento.
 - b) El dializador CF/15-11 se cebó de forma convencional.
- Deposo de los dializadores: una vez cebados los dializadores reposaron durante una hora antes de iniciar la Hemodiálisis.

Parámetros fijos

- Duración de la HD: 4 horas.
- Flujo sanguíneo: 250 ml/minuto.
- Temperatura del baño 36,5º C.

Precauciones

- No realizamos lavados de circuito.
 - No se administra sueroterapia de ningún tipo.
- No se valoraron pruebas que tuvieran disminuciones de flujo sanguíneo continuado.

Heparinización

- Dosis inicial 10 mg.
- Heparinización mínima controlada.
- Dosis de mantenimiento: oscilaron entre 5 y 15 mg/hora, según los tiempos, que se mantuvieron como mínimo 1,5 veces el basal

Devolución de la sangre

- Finaliza la HD recuperando la sangre con 400 ml de suero fisiológico y aire.

Pruebas estadísticas

- Media.
 - Desviación standard.
 - Coeficiente de correlación de Pearson.
 - Test de Student-Fisher.
 - Test de X².
 - Test de Wilcoxon.

RESULTADOS

No se presentó ninguna complicación durante las pruebas efectuadas.

Respecto a los parámetros obtenidos del hemograma básico, no se observan diferencias significativas de la tasa de hemoglobina con el CF 15/11, aunque sí hay un aumento de la misma con el KF ($p < 0,025$). No se detectó en ningún momento trombopenia ni leucopenia (neutropenia).

La anticoagulación óptima del circuito se monitorizó mediante el TTPA-ST, manteniendo los tiempos como mínimo a 1,5 veces el tiempo basal, corrigiendo la infusión de heparina en función de los tiempos obtenidos.

Las dosis totales de heparina oscilaron entre 35 y 60 rmg por hemodiálisis, no observándose diferencias entre los dos dializadores. Asimismo se determinaron TTPA sobre plasma pobre en plaquetas y heparinemia, obteniéndose una correlación significativa ($p < 0,001$) entre los tres métodos (tabla 2).

Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en los residuos, tanto medidos como proteínas plasmáticas, como en forma de sangre total (tabla 3).

Con respecto a las niveles de FPA no hemos observado diferencias significativas en la generación del mismo, comparando ambos dializadores (tabla 3).

DISCUSION

La investigación sobre nuevos polímeros con más alta biocompatibilidad, ha producido materiales que provocan menos interacciones indeseables con la sangre. Esto es particularmente útil en hemodiálisis, aunque sigue siendo necesario la heparinización de los circuitos para limitar la activación del sistema hemostático. Por otra parte, el uso de técnicas de control de los niveles de heparina, ha minimizado tanto los riesgos trombóticos como los hemorrágicos, siendo actualmente la tendencia el uso de dosis mínimas de heparina.

La determinación de los niveles de FPA en sangre circulante, es un índice de la generación de trombina in vivo. En una amplia variedad de superficies artificiales estudiadas, los resultados de los niveles de FPA son contradictorios.

Hemos estudiado en 9 pacientes en programa de hemodiálisis periódica los niveles de FPA. Los resultados obtenidos, evaluados globalmente, no detectan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de FPA, sea cual sea el dializador utilizado, a las dosis de heparina administrada.

Es importante constatar que el 90 % de los pacientes presentan niveles de FPA superiores a la normalidad (3 ng/ml), lo cual hace sugerir un estado hipercoagulable en estos sujetos.

Por otra parte, creemos que podría explicarse el hecho de no observarse aumento significativo de los niveles de FPA al bajo peso molecular de este péptido (1536) y que podría filtrarse de modo parcial a través de la membrana del dializador, ya que la eficacia de los dializadores utilizados actualmente parece ser más alta para moléculas medias.

Si esta hipótesis fuese cierta deberían determinarse otros parámetros hemostáticos como índice de activación del sistema de la coagulación in vivo.

La buena correlación obtenida ($p < 0,001$) entre los TTPA-ST, TTPA en plasma pobre en plaquetas y heparinemia, estos dos últimos métodos mejor estandarizables en laboratorio validan el uso del TTPA-ST como control de anticoagulación de los circuitos extracorpóreos en hemodiálisis.

Queremos significar la buena relación estadística encontrada entre la valoración subjetiva del residuo del dializador y su cuantificación en el laboratorio.

CONCLUSIONES

- 1) No hay diferencias de FPA entre los dos dializadores utilizados.
- 2) Es posible que el FPA pase a través de cualquier de las dos membranas.
- 3) El TTPA-ST es un buen método para el control de la anticoagulación en hemodiálisis.
- 4) El código de valoración de residuos ha resultado eficaz en la determinación de pérdidas de sangre.

TABLA 1

TABLA GENERAL DE PACIENTES

| Nº | PATOLOGIA RENAL | MEDICACION |
|----|---|--|
| 1 | glomerulonefritis crónica | Alugel 0,9 gr |
| 2 | síndrome nefrótico GN membrano-proliferativa | Alugel 6 gr Resín Calcio 5 gr |
| 3 | etiología no identificada | Alugel 2.7 gr |
| 4 | glomerulonefritis crónica trasplantectomía | Clamoxil 1500 mg (B) — (A) |
| 5 | — | — |
| 6 | — | — |
| 7 | Insuf.renal terminal de causa no identificada trasplantectomía | Alugel 4.5 gr Alugel tabletas (1) |
| 8 | glomerulonefritis crónica | — |
| 9 | nefroangioesclerosis | Alugel 2.25 gr |
| 10 | glomerulonefritis crónica | Alugel 10 gr Resin calcio 10 gr maniden 120 mg |
| 11 | nefropatía intersticial (probable nefronoptosis) (enfermedad hereditaria) | Alugel 7.5 gr Hepafactor 2 viales |

TABLA 2

| | media | D.S |
|-----------------------|--------|-------|
| TTPA - ST (segundos) | 121.17 | 32.05 |
| TTPA - PPP (segundos) | 59.81 | 19.05 |
| Heparinemia (U/ml) | 0.28 | 0.23 |

COEFICIENTE CORRELACION DE PEARSON
 $p < 0.001$ (entre los tres métodos)

TABL A -3 - RESIDUOS

| CF 15.11 | | EVAL KF 101 | |
|---------------|-----------------|--------------|-----------------|
| rango: | | rango: | |
| Proteinas mg | sangre total ml | proteinas mg | sangre total ml |
| 21.56 - 404.8 | 0.58 - 12.8 | 50.6 - 278.4 | 1.38 - 4.22 |

DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS
 TEST DE WILCOXON

TABLA 4

| NIVELES DE FPA | | | | | | | |
|----------------|--------------|--------------|-------------|---------------|-------------|--------------|--------------|
| CF 15.11 | | | | EVAL - HF 101 | | | |
| inter | | | | inter | | | |
| rango | | | | rango | | | |
| BASAL | ARTERIAL | VENOSO | POST | BASAL | ARTERIAL | VENOSO | POST |
| 2.82 - 9.83 | 1.15 - 14.24 | 3.42 - 22.58 | 1.39 - 8.42 | 3.45 - 14.41 | 1.64 - 10.4 | 2.37 - 16.46 | 2.45 - 11.55 |

DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS

BIBLIOGRAFIA

- Thomas, C.: Blood compatible synthetic polymers. Springfield, 1974.
- Davies, G. C.: Elevated plasma fibrinopeptide a and thromboxane B₂, levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 61: 808, 1980.
- Mason, R.: The interaction of blood hemostatic elements with artificial surfaces. *Progress in Haemostasis and Thrombosis*, 1: 141, 1972.
- Merrill, E. W.: Antithrombogenic cellulosa membranes for blood dialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 12: 139, 1966.
- Mason, R. G.: Extracorporeal thrombogenesis and anticoagulation: replacement of renal function by dialysis, pp. 199-216, Boston, Martinus Nijhoff, 1979.
- Bergstrom, J.: Uremic middle molecules. *Clinical Nephrology*, 5: 143, 1976.