

# Estudio descriptivo del uso de dosis única de heparina no fraccionada en pacientes en hemodiálisis.

Descriptive study using single dose of unfractionated heparin in patients undergoing hemodialysis.

Gessica Parvina De la O <sup>1</sup>, César Loza <sup>2</sup>, Javier Cieza <sup>3</sup>.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la evolución de la anticoagulación con dosis única de heparina no fraccionada (HNF) de pacientes en hemodiálisis. **Material y métodos:** Evaluamos 31 pacientes en hemodiálisis crónica, quienes recibieron HNF 30 UI/Kg/hora en bolo único, obteniéndose una muestra de sangre al inicio, 5, 60, 120 minutos y al final de la hemodiálisis, midiéndose el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTP) en cada punto para determinar el nivel de anticoagulación. **Resultados:** La relación de TTP al inicio fue de  $1,22 \pm 0,49$ , de ellos, trece pacientes (41,94%) ingresaron con relación de TTP anormal. Los valores de relación de TTP en todos los pacientes a los 5' y a los 60' fueron mayores a 6,9 (TTP > 300 segundos); a los 120' once de ellos (35,8%) presentaron valores de relación de TTP mayores a 6,9 y veinte pacientes (64,52%) tuvieron una media de  $5,59 \pm 1,35$ ; estando todos por encima del rango terapéutico recomendado. Al final del procedimiento la media de la relación TTP fue  $2,17 \pm 0,75$  y sólo 4 pacientes mostraron relación de TTP por debajo del rango terapéutico. Se evidenciaron dos episodios de hemorragia macroscópica sin complicaciones y no hubo variación en la reducción del volumen efectivo de los dializadores. **Conclusión:** El empleo de heparina no fraccionada en bolo único durante la hemodiálisis presenta una anticoagulación muy por encima de los valores terapéuticos y se prolongan hasta el final de la hemodiálisis; por lo que se recomienda el desuso de esta práctica. (Rev Med Hered 2011;22:103-107).

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis, heparina no fraccionada, dosis única.

## SUMMARY

**Objective:** To assess the evolution of anticoagulation with single dose of unfractionated heparin (UFH) in patients undergoing hemodialysis. **Material and methods:** We evaluated 31 patients undergoing chronic hemodialysis received one dose of UFH 30UI/Kg/hr, and got blood samples at 0, 5, 60, 120 minutes and at the end of the hemodialysis to measure the activated thromboplastin time (aTPT) to monitor the anticoagulation. **Results:** The aTPT ratio at time 0

---

<sup>1</sup> Médico Residente. Departamento Académico de Medicina. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Maestro en Medicina, Profesor Asociado. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina, Profesor Principal. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

was  $1.22 \pm 0.49$ , from these, 13 patients (41.94%) started the hemodialysis with abnormal aTPT ratio. At 5' and 60', all the patients showed values of aTPT ratio higher than 6.9 (aTPT > 300 seconds); at 120' eleven of these (35.8%) had aTPT ratio higher than 6.9 and 20 patients (64.52%) showed an aTPT ratio of  $5.59 \pm 1.35$ ; all of them over the recommended interval. At the end of the procedure, the mean of the aTPT ratio was  $2.17 \pm 0.75$  and only 3 patients showed aTPT ratio under the anticoagulation interval. We observed two cases of macroscopic bleeding without complications, and there were no contraindications for the reuse of the dialyzers. **Conclusion:** The use of UFH in one bolus dose during hemodialysis showed anticoagulation levels higher than the upper limit of the therapeutic range, which persist up to the end of the procedure. It is recommended to stop the practice of this method. (*Rev Med Hered 2011;22:103-107*).

**KEY WORDS:** Hemodialysis, unfractionated heparin, single dose.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal es un problema de salud mundial con incidencia y prevalencia crecientes, con alrededor de 1,8 millones de pacientes en el 2004 (1). En su etapa final requiere de tratamiento sustitutivo: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal (2,3).

Durante la hemodiálisis, la sangre se expone a cánulas, líneas sanguíneas y dializadores, cuyas superficies exhiben un grado variable de trombogenicidad, requiriéndose del uso de anticoagulantes. La heparina es, aún en la actualidad, la droga más utilizada a tal fin (4). La heparina se une a la antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, IXa y Xa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina. El factor Xa sólo requiere del cambio conformacional. La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo ATIII + heparina de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coágulo (5).

La heparina no fraccionada (HNF) es un mucopolisacárido que contiene glucosamina sulfatada y ácido glucurónico con enlaces sulfamínicos, cuyo peso molecular varía en promedio entre 12 000 a 15 000 daltons (2,3).

La HNF se une a proteínas plasmáticas y a las células endoteliales. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y su riqueza en radicales sulfato. Por esta razón su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello hay una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra a dosis fijas. Es metabolizada en

el hígado y en el sistema reticuloendotelial y es parcialmente eliminado por la orina (6).

Estudios en animales y en humanos han demostrado que la farmacocinética de la HNF no es lineal, presentando tres diferentes componentes: 1) Depuración rápida inicial, posiblemente debida a fijación al endotelio 2) Mecanismo de depuración saturable a dosis bajas y 3) Mecanismo exponencial de primer orden a dosis altas (6).

El efecto de la HNF es inmediato y su acción máxima se consigue a los cinco minutos de su administración. Su acción anticoagulante depende de la sensibilidad individual a la droga, pero la duración de su efecto decrece en función a su eliminación, de tal forma que su tiempo de vida media oscila entre 30 y 120 minutos en pacientes con función renal conservada, incrementándose a dosis mayores (3).

Existen dos técnicas básicas para la administración de HNF en hemodiálisis: En infusión continua y en bolos horarios; esta última, denominada dosis intermitente, es menos empleada en la actualidad al ocasionar picos de anticoagulación produciendo valores superiores a los deseados, y ha sido descrito como un procedimiento imperfecto(4).

En nuestro país muchos centros de hemodiálisis utilizan un método de administración de un bolo único de HNF, técnica no descrita en la literatura. Sin embargo, se desconocen los niveles de anticoagulación alcanzados así como la duración del efecto.

Ante la falencia de información y la necesidad de reconocer su idoneidad, se realizó este estudio descriptivo con el objetivo de evaluar la evolución de la anticoagulación con dosis única de heparina no

fraccionada (HNF) de pacientes en hemodiálisis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Pacientes*

Se evaluaron 31 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, estables hemodinámicamente, que recibieron tratamiento dialítico en el centro de hemodiálisis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en marzo del año 2010. Los criterios de inclusión fueron: Edad mayor de 14 años, uso de fístula arterio-venosa o catéter permanente, flujo de sangre (QB) >300 cc/min, tiempo en hemodiálisis no menor de un mes, y haber recibido dosis única de heparina durante el procedimiento. Los pacientes firmaron un consentimiento informado para realizar este estudio de acuerdo con los postulados de la Declaración de Helsinki, en el caso de los menores de 18 años, lo hicieron los padres o tutores.

### *Procedimiento intradiálisis*

El estudio se realizó en la sesión media semanal de hemodiálisis. Todos los pacientes recibieron HNF a 30 UI/Kg/hora en bolo único al iniciar la hemodiálisis la cual recirculó por cinco minutos, posteriormente se obtuvo una muestra basal de sangre, luego a los 5, 60, 120 minutos y al final de la hemodiálisis. Las muestras fueron recolectadas en tubos de citrato de sodio al 3,2% para determinar el tiempo parcial de tromboplastina activada.

La hemodiálisis se realizó con dializadores de polisulfona. Se midió el volumen inicial de los mismos, e inmediatamente al término de la sesión de hemodiálisis se calculó la variación de volumen del dializador.

### *Análisis de datos.*

Se determinaron las medias de los niveles de anticoagulación (media del tiempo de TTP  $\pm$  DE) de toda la población, evaluándose el tiempo medio del nivel de anticoagulación de los pacientes en hemodiálisis ideal (Media  $\pm$  DE). Se ha tomado como parámetro, además del TTP total, la relación TTP paciente/TTP laboratorio (relación de TTP) cuyos valores normales son 0,815 a 1,18, siendo los rangos terapéuticos recomendados de anticoagulación intradiálisis de 1,4 a 1,8.

Las variaciones del volumen del dializador se evaluaron mediante la diferencia del volumen inicial menos el volumen final, medido en centímetros cúbicos, expresados como media  $\pm$  DE; determinándose además el número de dializadores que superaron el 20% en la

reducción del volumen efectivo del dializador. Por otro lado, se evaluó el aspecto de los dializadores como determinante de su estado de coagulación.

Se evaluó la presencia de sangrado macroscópico durante el procedimiento.

Los datos fueron revisados para evitar algún error de recolección, y luego analizados utilizando el Programa SPSS v. 11,0.

## RESULTADOS

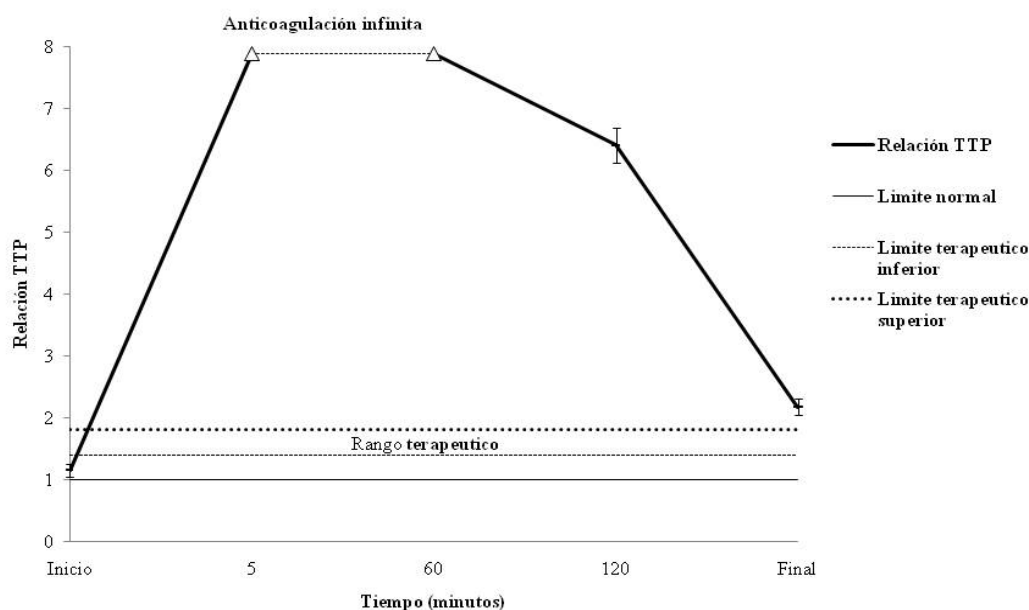
Treinta y un pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron ingresar al estudio. La edad media fue  $47,93 \pm 20,83$  años (rango: 14-75) con una mediana de 54 años, 17(54,8%) fueron de sexo femenino y el peso promedio fue 54,43 Kg (rango: 35 - 73). Veintisiete pacientes (87%) tenían fístula arteriovenosa nativa y 4 (13%), catéter permanente. El tiempo de diálisis promedio fue  $3,91 \pm 0,17$  horas, todos recibían antiplaquetarios y ninguno, anticoagulantes orales.

Las etiologías de la insuficiencia renal más frecuentes fueron: Glomerulopatía crónica 32%, nefropatía diabética 20% y nefroangioesclerosis 16%.

La media de la relación de TTP en el tiempo cero, al momento de la administración de la HNF, fue  $1,22 \pm 0,49$  (0,82-3,63). Trece pacientes (41,94%) pacientes ingresaron con relación de TTP anormal y 18 (58,06%) tenían la relación de TTP dentro de límites normales (0,81-1,18).

Los valores de relación de TTP en todos los pacientes a los 5' y a los 60' fueron mayores a 6,9 (corresponde a TTP basal > 300 segundos); a los 120', once (35,8%) presentaron relación de TTP > 6,9 y 20 (64,52%) tuvieron una media de  $5,59 \pm 1,35$  (2,4 - 7,81) y una mediana de 5,7; estando todos los valores por encima del rango terapéutico recomendado (1,4-1,8). Al final del procedimiento la media de la relación TTP final fue  $2,17 \pm 0,75$  (rango: 1,11 - 4,42), la mediana 1,96, y sólo 4 pacientes mostraron relación de TTP por debajo del rango terapéutico (Gráfico 1).

La variación de volumen de dializador fue  $1,61 \pm 2,27$  (rango: 0 -12 ml) y en ninguno superó el 20% de reducción del volumen efectivo. No se observaron diferencias entre los volúmenes iniciales y finales en 41,94%; el aspecto del dializador en el 83,87% fue limpio; el 12,9% tenía restos hemáticos en las cámaras

**Gráfico 1.** Evolución de la anticoagulación durante la hemodiálisis.

y el 3,23% (un dializador), presentó restos hemáticos en cámara y dializador; y no se relacionó con el valor de TTP.

Dos (6,45%) pacientes presentaron sangrado macroscópico sin descompensación hemodinámica. El tiempo de coagulación de venopunción de la fístula arterio-venosa al finalizar la sesión de hemodiálisis no se determinó debido a que con frecuencia se observaron hemorragias en los primeros pacientes, no teniendo correlación con la relación de TTP final. No se pudo calcular la sensibilidad y el coeficiente de eliminación individual de heparina debido a que el TTP a los 5, 60 y 120 min fue informado mayor a 300 segundos o no coagulable.

## DISCUSIÓN

Se estudió la anticoagulación con HNF en dosis única en pacientes en hemodiálisis crónica. Estudios realizados en animales de laboratorio han mostrado que el tiempo de vida media de la HNF administrada a dosis altas fue mucho más prolongado en animales nefrectomizados que en sus controles (7). Nicastro et al (6) menciona que la vida media de la HNF en hemodiálisis convencional es marcadamente prolongada respecto al periodo interdialítico.

Al iniciar el estudio, creíamos que, al administrar HNF en dosis única, inicialmente se alcanzarían valores

de anticoagulación que sobrepasarían el límite superior recomendado, pudiendo ocasionar complicaciones hemorrágicas en un paciente con riesgos como hipertensión arterial por sobrecarga hídrica, anemia y disfunción plaquetaria; y al concluir la terapia dialítica se alcanzarían valores por debajo del rango terapéutico recomendado, no evitando así la coagulación de capilares del dializador dando como resultado pérdida de eficacia y eficiencia; esto llevaría erróneamente a aumentar la dosis de heparina, lo que incrementaría aún más el nivel de anticoagulación inicial.

Hemos encontrado en nuestro estudio que al momento de la administración de heparina, 41,94% de los pacientes presentaban valores de TTP superiores al normal; esto puede explicarse por un posible aumento en la vida media de la heparina no fraccionada en el paciente renal crónico, por fijación al endotelio y aumento de su recirculación (6). En el sobrenadante de cultivos de células endoteliales incubadas con HNF se ha recuperado fracciones de heparina con actividad anticoagulante (8), las que serían eliminadas por el riñón, como se ha demostrado en animales (7) y humanos (9).

Además, los valores de TTP permanecen elevados hasta pasados los 120 minutos de iniciada la anticoagulación, que corresponde a aproximadamente 50% del tiempo de la sesión. La persistencia de actividad anticoagulante podría estar asociado a niveles de

heparina altas, que no podrían ser manejadas por secreción tubular renal (6); por otro lado, la reducción del espacio de distribución durante la diálisis ejercería un mayor efecto sobre la vida media de la HNF, llevando a un estado de saturación persistente de los sitios de unión endotelial (10).

Posteriormente los valores van disminuyendo hasta el final de la hemodiálisis, donde solo 13%, redujeron los valores de TTP debajo del rango de anticoagulación, y 64,5% mantuvieron TTP muy por encima incluso de los valores ideales intradiálisis. La heterogeneidad de estos resultados podría estar asociada también a un aumento de la vida media de la HNF, la que presenta una cinética compleja con diferentes pendientes de eliminación cuando se administra a dosis altas (11). Cabe señalar que estos resultados fueron independientes del tipo de acceso vascular.

Sólo observamos dos episodios de sangrado macroscópico durante la hemodiálisis, que podrían estar asociados a los altos niveles de anticoagulación.

En nuestro estudio se determinó la actividad anticoagulante con la medición del TTP, a diferencia de los otros estudios mencionados en los que se determinó anti Xa, lo cual consideramos una limitante importante.

Este estudio genera nuevas preguntas acerca de la cinética de la HNF en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal y nos estimula a realizar nuevos estudios con el fin de entender los mecanismos responsables de estos hallazgos.

En conclusión, el empleo de heparina no fraccionada en bolo único durante la hemodiálisis es un procedimiento que presenta picos de anticoagulación por encima de los valores terapéuticos con efectos no deseados por un tiempo que se prolonga incluso hasta el final de la hemodiálisis; se recomienda el desuso de esta práctica, así como la evaluación del perfil de coagulación de cada paciente.

#### **Correspondencia:**

Gessica R. Parvina De la O

Hospital Nacional Cayetano Heredia  
Av. Honorio Delgado 262 San Martín de Porres. Lima,  
Perú.

Correo electrónico: gecalía30@hotmail.com

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Torres C. Insuficiencia renal crónica terminal y modalidades de tratamiento. *Rev Med Hered* 1944; 5(4): 177-9.
2. Shulman G, Himmelfarb J. Hemodiálisis. En: Brenner BM. *El riñón: tratado de nefrología*. 7ma edición. Boston: Elsevier Science; 2005. p. 2625 - 2696
3. Piera L, Fort J. Anticoagulación. En: Valderrábano F. *Tratado de hemodiálisis*. 1ra edición. Barcelona: Editorial Médica JIMS; 1999. p. 117-122.
4. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de diálisis*. 3th edición. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda; 2003. p. 187 - 194
5. Ledesma H, Casilaba A, Lavorato C, Lercari J, Pérez J. Anticoagulación en terapias de reemplazo renal. Buenos Aires, Argentina: Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina. URL disponible en: [www.renal.org.ar/revista/vol26/26-2/02.doc](http://www.renal.org.ar/revista/vol26/26-2/02.doc)
6. Nicastro MA, Zuchinni A, Molinas F, Dorado E, Mancinelli M. Farmacocinética de la heparina no fraccionada y modificaciones de su farmacodinamia en el curso de la hemodiálisis y en el período interdialítico. URL disponible en: [www.renal.org.ar/revista/26A37/37/3715.htm](http://www.renal.org.ar/revista/26A37/37/3715.htm) (Fecha de acceso 20 de junio del 2008)
7. Boneu B, Dol F, Caranobe C, Sie P, Houin G. Pharmacokinetics of heparin and related polysaccharides. *Ann NY Acad Sci* 1989; 556: 282.
8. Colburn P, Buonassisi V. Anti-clotting activity of endothelial cell cultures and heparin sulphate proteoglycans. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 104 (1): 220 - 227.
9. de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs J, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982; 60(6): 1251- 1258.
10. Hiebert LM, Jaques LB. The observation of heparin on endothelium after injection. *Thromb Res* 1976; 8 (2): 195 - 204.
11. Brunet P, Simon N, Opris A, et al. Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(5): 789-795.

Recibido: 22/09/10

Aceptado para publicación: 16/06/11