

11230
3
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**

**DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**"LA ANTICOAGULACION COMO FACTOR QUE
INFLUYE EN LA COMPATIBILIDAD SANGUINEA
DURANTE LA HEMODIALISIS"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA**

P R E S E N T A :

DR. JAIME GARCIA MARTINEZ

ASESORES:

- DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA**
- DRA. CECILIA GUILLEN MARISCAL**
- DR. ALEJANDRO TREVIRO BECERRA**



IMSS

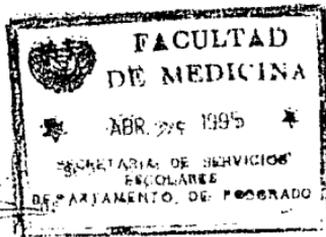


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA

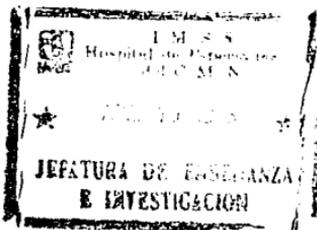
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL S XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ.**

DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA.

**UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S XXI**

DR. NIELS H. WACHER RODARTE

**JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S XXI**



I N D I C E

Agradecimientos	1
Antecedentes.	2
Planteamiento del Problema.	7
Objetivos	8
Hipótesis	8
Material y Métodos.	9
Análisis Estadístico	12
Resultados	12
Discusión.	16
Conclusiones	20
Bibliografía	21

AGRADECIMIENTOS**A MIS PADRES:**

POR LA ENTEREZA CON LA QUE ME HAN GUIADO HACIA EL CAMINO DE LA MEDICINA, GRACIAS POR SU APOYO DURANTE ESTOS AÑOS DE ENSEÑANZA.

A MIS PROFESORES:

AGRADEZCO SU ENSEÑANZA CORDIAL Y SU APOYO INCONDICIONAL EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES DE MI ESTANCIA HOSPITALARIA.

A MIS COMPAÑEROS:

POR SU APOYO Y COMPRESION DURANTE LAS ETAPAS DIFICILES DE LA ESPECIALIDAD

AGRADEZCO A LA JEFA DEL LABORATORIO CLINICO DRA. CRISTINA REVILLA MONSALVE Y AL QUIMICO RAUL NIETO POR SU APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE ESTUDIO.

ANTECEDENTES

El t3pico de la biocompatibilidad en su relaci3n con la hemodi3lisis, puede ser definido como la suma de interacciones entre los l3quidos corporales y los materiales artificiales utilizados en el circuito de la hemodi3lisis. As3 esta interacci3n se describe como una "respuesta inflamatoria", cuando es bien tolerada el material se considera biocompatible.

Ultimamente se ha tratado de definir por separado las respuestas en la biocompatibilidad, definiendose esta cuando en forma global se establece la capacidad de un material, equipo o sistema en un procedimiento sin manifestaciones cl3nicas del hu3sped; Bioestabilidad a la capacidad de una sustancia de permanecer sin cambios en un ambiente biol3gico y compatibilidad sangu3nea a la interacci3n de los componentes sangu3neos con el material o equipo artificial.

Ha sido de inter3s estudiar la respuesta de los materiales artificiales que se produce al entrar en contacto con los componentes sangu3neos ya que estos a diferencia del endotelio vascular natural que en condiciones fisiol3gicas no promueve la adsorci3n prote3ica; las membranas artificiales promueven un proceso interrelacionado de adsorci3n prote3ica, adhesi3n, liberaci3n y agregaci3n plaquetaria, activaci3n de la coagulaci3n intr3nseca, participaci3n del sistema fibrinol3tico,

participación del complemento y quinina calicreína, y la interacción de los eritrocitos y leucocitos.

Hemos de mencionar también que la biocompatibilidad se ha evaluado en forma ortodoxa por aspectos ya bien definidos:

a) La activación del complemento: ocurre por la vía alterna aceptando en general que la activación del mismo está influida por las características de la membrana si esta es natural o sintética, asumiendo que las membranas sintéticas promueven menor activación del complemento, aunque últimamente se ha intentado la modificación de la estructura del polisacárido de la celulosa al tratarlo o modificarlo concluyendo que estos factores son importantes ya que se ha logrado al igual que las membranas sintéticas una respuesta similar en cuanto a la activación del complemento.

b) Leucopenia: Históricamente se reconoce como el primer parámetro de biocompatibilidad de las membranas de diálisis publicado por Kaplow y Goffinet (1968). Este transitorio descenso en el número de leucocitos circulantes depende de las características de la membrana y las líneas, demostrando que los granulocitos quedan atrapados en la vasculatura pulmonar durante el máximo de la leucopenia, teniendo en cuenta que solamente 2% de la población total de leucocitos del organismo circula en la sangre y que el otro 98% está localizado en los órganos, tejidos, y en el sistema linfático; esto hace que sea dudosa la

significancia inmunológica de cualquier reducción reversible de los leucocitos circulantes durante la diálisis, así la leucopenia debe ser analizada con cuidado.

c) Hipoxemia: La disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), no puede ser analizada como secundaria a un sólo factor, al atrapamiento de las células de la microvasculatura pulmonar, sino también a la pérdida de CO_2 a través del dializador con la subsecuente hipoventilación, de ahí que los niveles de PaO_2 durante la diálisis sigan siendo un tema sujeto a debate.

Existen otros factores que se han utilizado para evaluar la biocompatibilidad, pero de todos el que para nosotros tiene mayor relevancia son los relacionados con la coagulación, hecho que reviste importancia además de los fenómenos de compatibilidad con la eficacia de la diálisis. 1,2,3

Los fenómenos de hemostasia y trombosis han sido la parte medular de los sistemas extracorpóreos, de aquí la importancia en su estudio. Si bien la anticoagulación fue el avance que dio paso a la modernidad de los procedimientos extracorpóreos, la respuesta del contacto de los componentes sanguíneos, con las membranas artificiales requiere de:

- a) Un anticoagulante,
- b) Un inhibidor de la agregación plaquetaria,
- c) y/o un activador del plasminógeno.

Un sin número de estrategias se han utilizado para la anticoagulación durante la hemodiálisis: a) anticoagulación sistémica, b) heparinización sistémica a bajas dosis, c) heparinización regional, d) anticoagulación regional con citrato, e) administración de epoprostenol, f) diálisis sin heparina, con y sin administración de solución salina, g) materiales a los que se les ha adherido heparina, h) heparina de bajo peso molecular. 4,5,6,7

El anticoagulante más utilizado en hemodiálisis es la heparina, un glicosaminoglicano sulfatado que es extraído del pulmón o intestino de porcinos y bovinos, aunque originalmente fué purificado del hígado, a lo cual debe su nombre. La heparina fué descubierta por Mc Lean en 1916, pero su nombre se introdujo hasta 1918 por Howell.

Es una sustancia homogénea, mezcla de moléculas de polisacáridos que varían su peso entre 2,000 a 40,000 Daltons, con un promedio de 15,000 a 18,000 Daltons. La acción anticoagulante de la heparina refleja la habilidad para acelerar la formación de un complejo molecular entre un constituyente proteico del plasma (antitrombina III) y las proteasas del sistema de coagulación intrínseca, bloquea así la actividad enzimática de los factores de la coagulación. 8,9

La heparina estándar por muchos años ha sido el anticoagulante por excelencia, sin embargo, existen efectos indeseables que pueden llevar a complicaciones en la coagulación, sistema inmune y lipoproteínas, estos hechos clínicos adquieren relevancia en pacientes con grandes sobrevidas en hemodiálisis.^{10,11,12}

Diversas publicaciones han demostrado que la heparina de bajo peso molecular tiene ventajas terapéuticas y menores efectos adversos en comparación con la heparina estandar.^{15,16,17,18}

En 1976, Andersson y cols. encontraron que las fracciones de la heparina potencialmente tenían la capacidad de prolongar los tiempos de coagulación y potenciar la inhibición de la coagulación, así recientemente no sólo se ha implementado su uso en el manejo de los fenómenos trombóticos, sino que ha adquirido un interés creciente para la anticoagulación durante la hemodiálisis.^{19,20}

La heparina de bajo peso molecular, tiene ventajas sobre la heparina estandar, debido a que :

- a) Disminuye la tendencia de sangrado.
- b) Tiene menor influencia sobre el metabolismo de lípidos.
- c) Tiene menor interacción sobre las plaquetas.
- d) Es más sencilla su administración.

En la actualidad se han aceptado sustancias en hemodiálisis catalogadas como responsables de "Envenenamiento", se ha logrado modificaciones sobre todo en la respuesta del complemento, al variar el tipo de anticoagulación o al realizar el procedimiento sin anticoagulación independiente a la membrana utilizada. 21-30

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Durante la hemodiálisis existen varios factores relacionados con la compatibilidad sanguínea, dentro de los cuales, recientemente se ha determinado que la heparina interviene en éste proceso y al disminuir su peso molecular mejora la compatibilidad sanguínea durante el procedimiento hemodialítico, en base a esto, la importancia de realizar un estudio comparativo, entre dos tipos de heparina de diferente peso molecular y analizar los efectos de ambas en la cascada del complemento y de la coagulación.

OBJETIVOS

- 1.- Analizar en forma aguda la respuesta de biocompatibilidad variando la anticoagulación
- 2.- Utilizar una membrana natural, con baja biocompatibilidad.
- 3.- Variar la anticoagulación en hemodiálisis con heparinas de diferente peso molecular.
- 4.- Analizar los cambios transdialisis en complemento, oxemia, y leucocitos, al utilizar heparinas de diferente peso molecular.
- 5.- Analizar los cambios en la coagulación, como una respuesta de biocompatibilidad.

HIPOTESIS AFIRMATIVA

La utilización de heparina de bajo peso molecular en hemodiálisis, mejora la respuesta de biocompatibilidad.

HIPOTESIS NULA

La utilización de heparina de bajo peso molecular en hemodiálisis, no mejora la respuesta de biocompatibilidad.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 2.- En programa de hemodiálisis.
- 3.- Estables hemodinámicamente.
- 4.- Sin procesos infecciosos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes con insuficiencia renal aguda o inestables hemodinámicamente.
- 2.- Pacientes con discrasias sanguíneas.
- 3.- Pacientes con hepatopatía.
- 4.- Pacientes en tratamiento con algún tipo de anticoagulación.

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizará en la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del C.M.N. S XXI del I.M.S.S.

Se incluyeron en el estudio 5 pacientes durante 10 procedimientos de hemodiálisis, el segundo se utilizó como su propio control.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, comparativo, transversal, de una cohorte.

PROCEDIMIENTOS

1.- Se utilizaron RIÑON COBE CENTRYSYSTEM 3, con buffer de bicarbonato (HCO_3 300 mEq/l, K 1 mEq/l, calcio 3 mEq/l).

2.- Con flujo sanguíneo de 300 ml/min y flujo del dializante de 500 ml/min. Con duración de 3 hrs para cada sesión de hemodiálisis.

3.- Se utilizaron filtros Baxter 23.008, Roa 635, Kuf 4.7 ml/mmHg, volumen sanguíneo de 81 (ml), superficie de 1.3 m², esterilización ETO, Depuración ($Q_b = 200$ ml/min) urea 181.

4.- Se realizaron dos sesiones de hemodiálisis para cada paciente utilizando heparina de peso molecular diferente.

5.- Para cada sesión de hemodiálisis, se tomaron del lado arterial de las líneas, muestras sanguíneas para determinar Tiempos de coagulación (TP, TTP, TT), Gasometría venosa, Biometría hemática, Complemento (C3, C4), al inicio de la hemodiálisis, y a los 15, 60 y 180 minutos.

6.- Así mismo, se determinaron urea, creatinina, Na, K, calcio, fósforo, colesterol, ácido urico, triglicéridos, en la primera sesión prehemodiálisis.

7.- En la primera hemodiálisis la anticoagulación se realizó con heparina estándar aplicandose 1000 unidades al inicio y 100 unidades cada hora en infusión continua.

8.- En la segunda hemodiálisis, una semana después la anticoagulación se realizó con heparina de bajo peso molecular (ENOXAPRINA) aplicando 40 mg (4000 unidades) como dosis única al inicio de la hemodiálisis.

9.- En ambos casos se controló transdiálisis la eficacia de la anticoagulación con tiempos seriados de coagulación por el método de Lee White.

10.- La determinación del complemento se realizó por el método de nefelometría.

11.- Las determinaciones del tiempo de protombina se realizaron con el método modificado de Quick.

12.- El tiempo de tromboplastina parcial con caolín, basado en la medición del tiempo de coagulación del plasma, en presencia de cefalina (tromboplastina parcial), caolín e iones de calcio.

13.- La medición del tiempo de trombina, que mide el tiempo durante el cual el fibrinógeno presente en el plasma, se transforma en fibrina.

14.- La determinación de gases sanguíneos se realizó en aparato modelo IL 1306.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron pruebas estadísticas con t de student para muestras pareadas, de las determinaciones iniciales y a los 15 minutos, y U de Mann Whitney para determinaciones en los procedimientos completos. Considerandose significancia estadística con $p < 0.01$.³²

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los datos generales de los cinco pacientes, en la tabla 2 los datos de laboratorio que incluyen química sanguínea, electrólitos y perfil de lípidos obtenidos en la primera hemodiálisis, con uso de heparina estándar. En la tabla 3 se compara la respuesta global con ambas heparinas.

Los leucocitos durante la hemodiálisis (HD) con heparina estándar presentaron variaciones a los 15 minutos del tratamiento de 6560 ± 1648.76 a franca leucopenia de 2100 ± 867.18 por mm^3 , mientras con el uso de heparina de bajo peso molecular se registro de 7040 ± 2458 a 2620 ± 652.38 mm^3 , con $p < 0.025$, mostró diferencia significativa al cambiar el anticoagulante. Cuando se aplicó prueba estadística para todo el procedimiento con ambas heparinas no fueron significativas. (Fig.1)

El comportamiento de neutrófilos al inicio del procedimiento con heparina estándar fue de 3491 ± 1208.30 y a los 15 minutos de 1237.6 ± 16.26 , y con heparina de bajo peso molecular de 4029.6 ± 2143.95 al inicio, y de 1298.6 ± 663.96 a los 15 minutos $p < 0.005$. (Fig. 2).

Se observó linfocitosis con el uso de ambas heparinas, pero fue mayor en el grupo de pacientes que utilizaron heparina estándar, con máximos valores a los 15 minutos del tratamiento, con variaciones en el porcentaje al uso de heparina estándar al inicio de la hemodiálisis de $22.94 \pm 9.08\%$ y a los 15 minutos de $51.18 \pm 15.93\%$ y con el uso de heparina de bajo peso molecular de 18.76 ± 5.28 a $32.68 \pm 17.49\%$ $p < 0.005$, sin embargo, al concluir la HD los linfocitos mostraron los mismos niveles con ambas heparinas sin diferencia estadística. (Fig. 3)

La oxemia durante la HD mostró variantes no significativas, ni inclusive a los 15 minutos de la hemodiálisis como ha sido reportado. Al iniciar la HD con heparina estándar la PO_2 inicial fue de 49 ± 17.58 y a los 15 minutos de 43.4 ± 17.55 mmHg; con la heparina de bajo peso molecular fue de 50.8 ± 17.55 y 50.2 ± 21.54 mm Hg respectivamente ($p = NS.$) (Fig. 4)

El complemento hemolítico en sus fracciones C3 y C4, mostraron que para C3 hubo menor descenso al uso de heparina de bajo peso molecular, logrando demostrar esto primordialmente a los 15 minutos de la HD, tiempo en que se estabiliza y persiste en los mismos niveles hasta el final del procedimiento. Para la heparina estándar al inicio de la HD fue de 66.52 ± 21.53 a 68.26 ± 26.87 a los 15 minutos, y para la heparina de bajo peso molecular fue de 68.76 ± 16.30 a 72.02 ± 23.15 , respectivamente. A pesar de que la gráfica mostró diferencia e incremento en los niveles séricos del complemento no hubo diferencia estadística significativa, (Fig. 5)

En los niveles séricos de C4 no se encontraron cambios significativos con el uso de ambas heparinas en los diferentes tiempos de la hemodiálisis, para la heparina estándar al inicio fue de 21.98 ± 5.17 a 20.98 ± 4.8 mg/dl, a los 15 minutos, y para la heparina de bajo peso molecular fue de 20.8 ± 5.82 a 21.82 ± 5.61 mg/dl, respectivamente. ($p = NS$) (Fig. 6)

La hemoglobina y el hematocrito durante los procedimientos con heparina estándar y de bajo peso molecular, no mostraron variaciones en ninguno de los tiempos de la HD. (Fig. 7 y 8).

Las plaquetas mostraron mayores niveles y estabilidad en su número durante toda la HD con el uso de heparina de bajo peso molecular, a diferencia de los procedimientos con heparina estándar, encontrándose durante las determinaciones al inicio de 219.4 ± 28.76 a 270.2 ± 97.48 , y a los 15 minutos del procedimiento fue de 23.6 ± 33.13 a 265.2 ± 63.35 ; a los 60 minutos de 224.4 ± 40.08 vs 277.8 ± 84.03 ; y a los 18 minutos de 214.2 ± 37.13 a 291.8 ± 87.59 . A los 15 minutos hubo diferencia estadística significativa, $p < 0.005$. (Fig. 9)

En los tiempos plasmáticos se observó una prolongación del Tiempo parcial de tromboplastina (TTP), desde los 15 minutos del procedimiento, pero no se encontró diferencia significativa entre el uso de ambas heparinas. (Fig. 12)

El tiempo de Trombina (TT) al inicio de la HD mostró con heparina estándar un incremento de 22.58 ± 1.44 a 17 ± 16.61 a los 15 minutos, y con la heparina de bajo peso molecular de 22.34 ± 1.21 a 120, con una $p < 0.0005$. (Fig.10). El tiempo de protrombina (TP) se encontró prolongado a los 15 minutos y fue mayor con la heparina estándar, al inicio de la HD fue de 12.98 ± 0.81 a 13.68 ± 0.69 a los 15 minutos y con heparina de bajo peso molecular de 12.68 ± 1.41 a 13.32 ± 0.59 seg, $p < 0.005$. (Fig.11).

Sin embargo, no fue posible realizar en todos las determinaciones de Antitrombina III en todos los pacientes, encontramos un incremento de 80% al inicio a más de 120% a los 15 minutos de la hemodiálisis, con ambos tipos de heparina, en aquellos en que se pudo practicar.

DISCUSION.

La hemodiálisis como una terapéutica en la Insuficiencia Renal Crónica hace de los pacientes en este procedimiento que su sangre sea expuesta repetidamente a materiales artificiales, ya que algunos de los problemas comúnmente asociados con la hemodiálisis se han ligado a la biocompatibilidad de los materiales utilizados y últimamente con otras sustancias como el contenido bacteriano del líquido de diálisis, el buffer, y las sustancias utilizadas en la esterilización.

Además, la desnutrición, como un efecto adverso sobre la morbimortalidad en los pacientes en hemodiálisis (HD), sugiere la interrelación del efecto catabólico dependiente de la biocompatibilidad, este proceso se acentúa durante los días de HD, mencionan Bergstrom y Gutierrez, diferencia en el catabolismo proteico neto, cuando sujetos normales sin diálisis fueron expuestos a membranas celulosicas, pero no cuando se hizo con membranas sintéticas del tipo de la polisulfona o poliacrilonitrilo demostrando liberación neta de aminoácidos

después de la exposición a coprofan, con una degradación neta de aproximadamente 15 a 20 gr. de proteína muscular, continuando en algunos sujetos liberación de aminoácidos hasta por 9 horas después de la HD, estos estudios apoyan el efecto de la biocompatibilidad sobre el porcentaje de catabolismo proteico y el posible efecto de la activación de monocitos y liberación de citoquinas con su subsecuente acción sobre la célula muscular, así la biocompatibilidad de la membrana del dializador juega un papel importante en el proceso de catabolismo, de nutrición del paciente, y es un punto más que apoya el que podamos mejorar el efecto de la biocompatibilidad por otros factores.¹

Fue relevante el reporte de Gretz et al y S. Bowry, en que variando el tipo de anticoagulación lograban disminuir la respuesta de biocompatibilidad aún con membranas catalogadas como de baja compatibilidad. Compararon diferentes tipos de heparina con membranas de celulosa y celulosa modificada demostrando que la generación del complemento, en su fracción C5a, depende del tipo de heparina utilizada, siendo menor la respuesta del huésped al utilizar una heparina de bajo peso molecular, y menor activación del complemento con membranas de celulosa modificada.³

Como ya ha sido descrito en la literatura; desde 1968 la existencia de una neutropenia transitoria durante la HD, hecho que fue aclarado en el trabajo clásico de Craddock, en el que demostró que después de una inyección de plasma que había sido expuesto a una membrana celulosica se propiciaba neutropenia e

hipoxemia.³¹ Así en nuestros pacientes a los 15 minutos de la HD se presentó leucopenia con neutropenia y linfocitosis, en el caso de la leucopenia se presentó con la aplicación de ambas heparinas, pero fue mayor durante los procedimientos con uso de heparina estándar igualándose los niveles de leucocitos al final del procedimiento. En cuanto a la diferencial de leucocitos llama la atención que con la heparina estándar en comparación a la heparina de bajo peso molecular, fue mayor y significativo el nivel de linfocitos, hecho que podría ser secundario a activación de monocitos con liberación de interleucinas y modificación de la actividad linfocitaria. En cuanto a los neutrófilos estos se comportaron conforme a lo descrito, pero con un descenso mayor y significativo con el uso de heparina estándar.

La oxemia presentó un comportamiento acorde a lo descrito en la literatura y en nuestro estudio no encontramos diferencia cuando en la hemodiálisis se utilizó variación en el peso molecular de la heparina.

Se ha reportado que la activación del complemento durante la HD ocurre por la vía alterna y que la cuantía de la activación depende del tipo de membrana usada, reportándose que una membrana derivada de celulosa activa más el complemento que una no celulósica, esto probablemente relacionado con la estructura polisacárida de la celulosa y especialmente a los grupos hidróxilo contenidos en su estructura, aunque más recientemente se ha enfatizado el papel del factor H como inhibitorio en la

activación del complemento, siendo su máxima activación a los 15 minutos de iniciada la HD. En nuestro estudio encontramos mayor activación del complemento en su fracción C3 con el uso de heparina de bajo peso molecular, pero sin significancia estadística, mientras que los niveles de C4 permanecieron sin cambios, así en este aspecto el cambio de anticoagulación aparentemente no mejoro la respuesta de biocompatibilidad; aunque somos concientes que los productos de activación tales como C3a y C5a son potentes agentes biológicamente activos considerados como anafilotoxicos y que su determinación en términos de biocompatibilidad sería lo más adecuado para evaluarla, aunque en nuestro estudio no se determinó.

En relación a hemoglobina y hematocrito no encontramos variaciones con el uso de ambas heparinas, y en cuanto a tiempos de coagulación plasmáticos hubo variación, siendo mayor el Tiempo de Trombina (TT) con el uso de heparina de bajo peso molecular a los 15 minutos y el Tiempo de Protrombina (TP) con heparina estándar, sin embargo no encontramos episodios de sangrado en los pacientes por el uso de ambos anticoagulantes, siendo incluso mayor el tiempo de coagulación activado por el método de Lee White, para el uso de heparina estándar durante el procedimiento de HD, lo que coincide con lo descrito en la literatura.^{23,25}

Durante ambos procedimientos con los dos tipos de heparina, no se determino inestabilidad hemodinámica, y tampoco episodios de sangrado en estos pacientes por el uso de anticoagulantes.

Tal vez sea necesario utilizar otro tipo de membranas celulosicas con diferente carga eléctrica, lo que seguramente variaria más la respuesta al cambiar la anticoagulación.

CONCLUSIONES

1.- Con el uso de ambas heparinas se obtuvo una anticoagulación eficaz, sin episodios de sangrado, ni coagulación del sistema de hemodiálisis.

2.- Se demuestra que para la utilización de heparina de bajo peso molecular es necesario un bolo único inicial para mantener la anticoagulación durante la hemodiálisis.

3.- La respuesta de biocompatibilidad fue similar a lo descrito en la literatura, y en algunos fue menor con el uso de heparina de bajo peso molecular.

4.- La anticoagulación debera evaluarse en forma específica mediante las determinaciones de Complejo Trombina-Antitrombina III, y Factor Xa.

5.- Será necesario analizar la respuesta de biocompatibilidad con diferentes tipos de membranas con carga eléctrica distinta con los dos tipos de heparina, en un estudio prospectivo que incluya mayor número de pacientes.

TABLA 1 DATOS GENERALES DE LOS 5 PACIENTES.

EDAD (AÑOS)	DIAGNOSTICO	TIEMPO EN HD (MESES)	ULTRAFILTRACION (LTS)	PERDIDA DE PESO (KG)	ACCEBO VASCULAR
22	IRC SEC GMN***	3	1,0	0,7	CATETER
47	IRC SEC RP *	18	1,5	2,4	FAVI
24	IRC SEC ALP**	10	2,1	1,7	CATETER
23	IRC SEC GMN	4	2,2	1,5	CATETER
23	IRC SEC GMN	10	1,0	1,0	CATETER
prom. 27,8		prom. 9	prom. 1,56	prom. 1,46	

* RIÑONES POLIQUISTICOS

** ENF. DE ALPORT

*** GLOMERULONEFRITIS CRONICA

TABLA 2 DATOS DE LABORATORIO

UREA mg/dl	Cr. mg/dl	AC. URICO mg/dl	CALCIO mg/dl	FOSFORO mg/dl
173	84	8	97	44
220	136	34	101	75
251	18	68	88	111
137	119	36	111	44
184	11	55	101	63
Prom. 193	Prom. 12,58	Prom. 5,46	Prom. 9,96	Prom. 6,74

COLESTEROL mg/dl	TRIGLICERIDOS mg/dl	SODIO mEq/l	POTASIO mEq/l
132	57	139	37
82	43	135	36
143	70	143	51
120	47	133	80
221	70	142	57
Prom. 139,6	Prom. 57,4	Prom. 138,4	Prom. 5,2

TABLA 3 COMPARACION DE LOS DOS TIPOS DE HEPARINA

	ESTANDAR	DE BAJO PESO MOLECULAR
LEUCOCITOS	↓↓	↓
LINFOCITOS	↑↑	↑
NEUTROFILOS	↓↓	↓
PLAQUETAS	↓	Sin cambios
HEMOGLOBINA	Sin cambios	Sin cambios
HEMATOCRITO	Sin cambios	Sin cambios
TTP	↑	↑
TP	↑↑	↑
TT	↑	↑↑
OXIGENO	Sin cambios	Sin cambios
C3	↑	↑↑
C4	↑	↑

FIG. 1 LEUCOCITOS

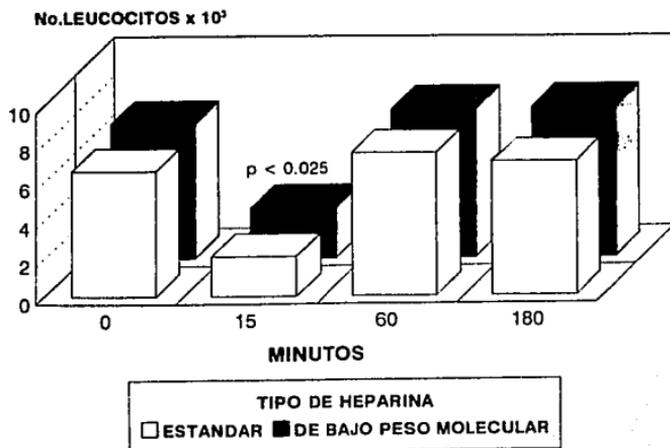


FIG. 2 NEUTROFILOS TOTALES

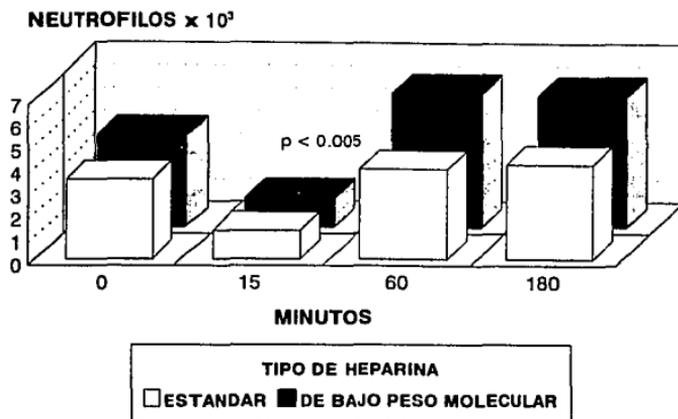


FIG. 3 LINFOCITOS

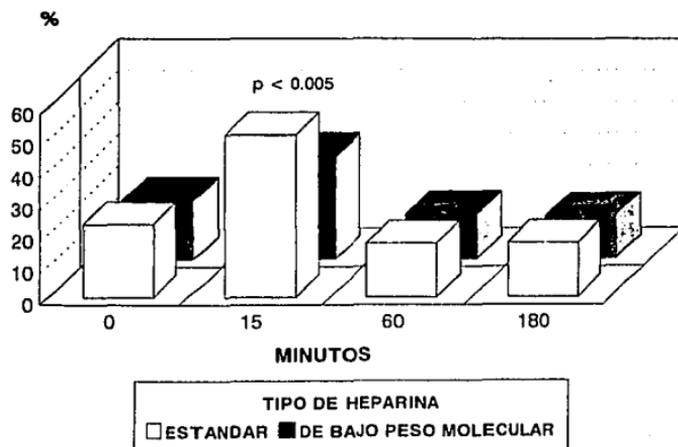


FIG. 4 OXIGENO

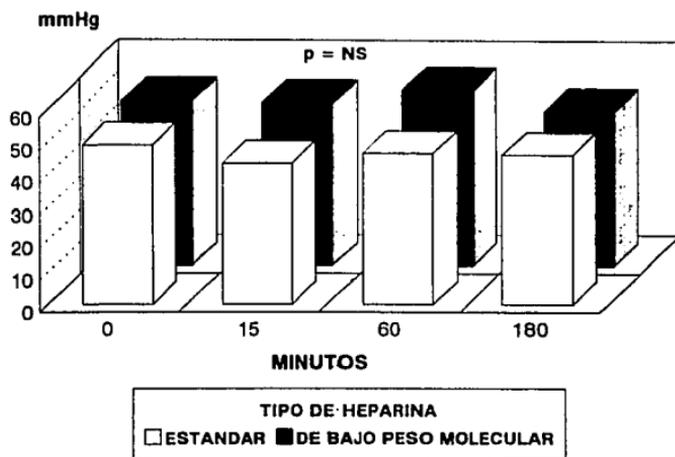


FIG. 5 COMPLEMENTO C3

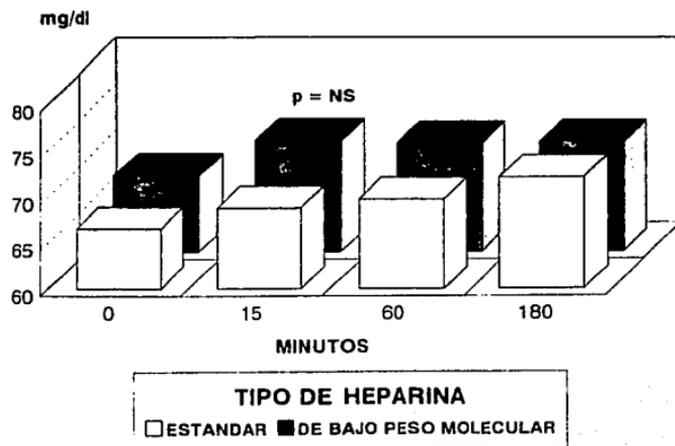


FIG. 6 COMPLEMENTO C4

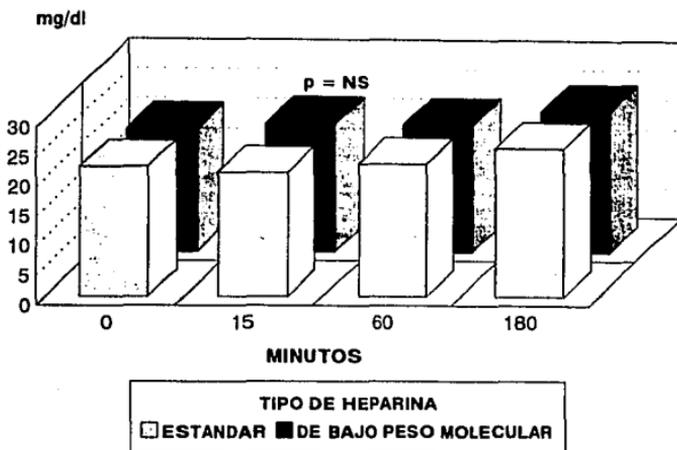


FIG. 7 HEMOGLOBINA

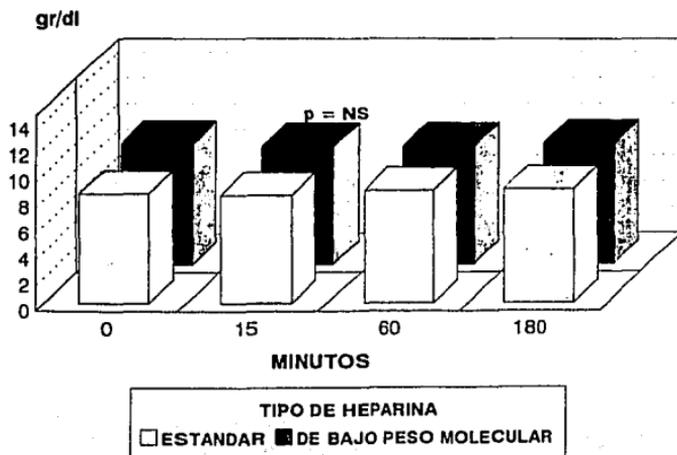


FIG. 8 HEMATOCRITO

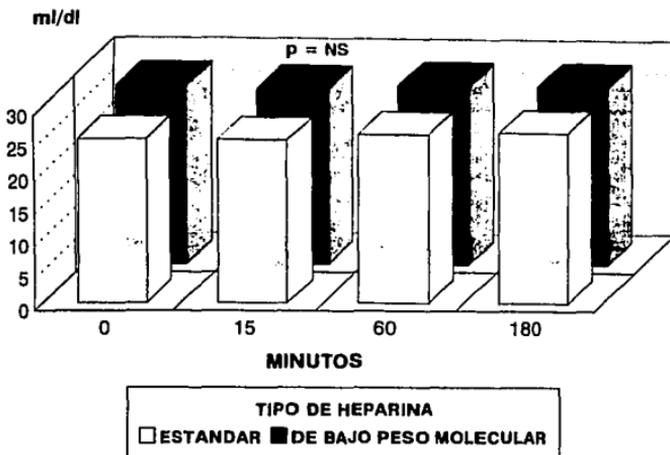


FIG. 9 PLAQUETAS

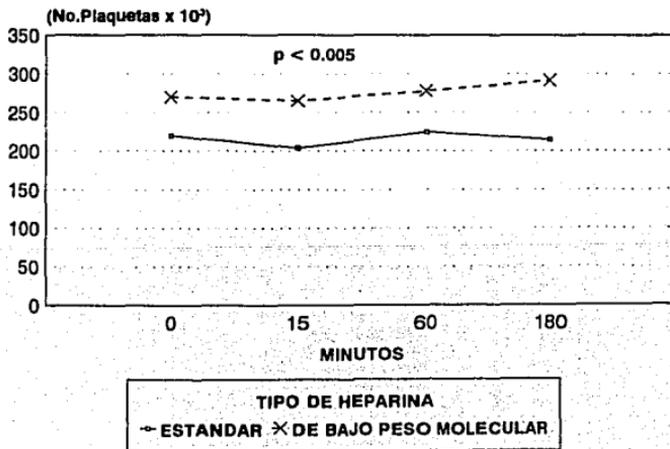


FIG. 10 TIEMPO DE TROMBINA

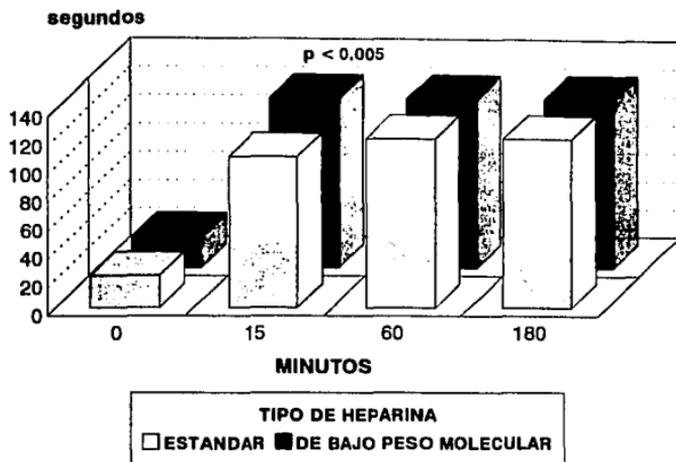


FIG. 11 TIEMPO DE PROTROMBINA

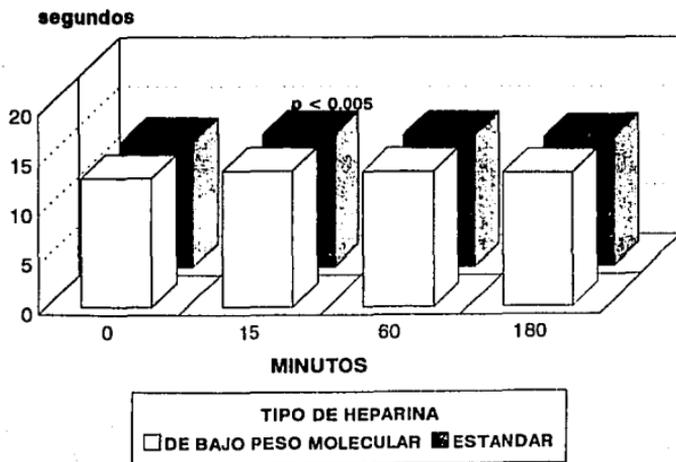
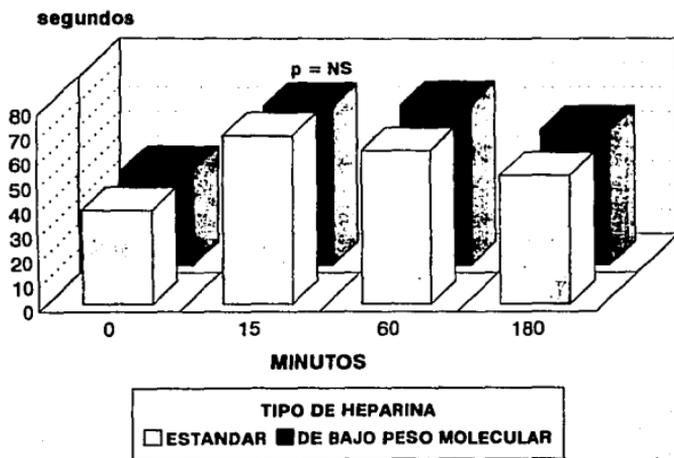


FIG. 12 TIEMPO DE TROMBOPLASTINA



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hakim R.M. Clinical implications of hemodialysis membran biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44:484-494
- 2.- Hoemich N.A; Vienken J; Bommer J. Biocompatibilidad. *EDTNA-ERCA J* 1993; Sup 1: 1-64
- 3.- Ward R. Anticoagulation practices in hemodialysis. First International Congress of Dialysis in Developing Contries, Singapore 1994, 1-7.
- 4.- Colman R; Rosenberg D.C. Basic principles and clinical practice. *Hemostasis and Thrombosis*, 2a. ed 1987; 1373-1389
- 5.- Nissenson R.A. Fine N.R. *Dialysis therapy*. 2a ed 1993; 49-52
- 6.- Carvana R.J; Raja R.M. Heparin free dialysis: Comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int* 1987; 31: 1351-1355
- 7.- Estrop A. Hemodiálisis sin heparina para pacientes con alto riesgo de sangrado. *EDTNA-ERCA J* 1993; XIX(2): 20-22
- 8.- Janeett T; Wise M. Adaptative control of anticoagulation during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 912-915
- 9.- Ireland H; Boisclair D. Hemodialysis and heparin, alternative methods of measuring heparin and detecting activation of coagulation. *Clin Neph* 1994; 35(1): 25-34
- 10.- Jürgen D.H; Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 1991; 4: 496-500
- 11.- Persson E; Nordenstrom J. Plasma lipolytic activity after subcutaneous administration of heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Trombosis research* 1987; 46: 697-704
- 12.- Schrader J. Stibbe W. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988; 33: 1-7
- 13.- Anastassiades E. Lane M.D; Ireland H. A low molecular weight (Fragmin) for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin Neph* 1989; 32 (2): 290-296.
- 14.- Ireland H; Lane D; Flynn A. Low molecular weight heparin in haemodialysis for Chronic Renal Failure: Dose finding study of CY222. *Trombosis and haemostasis* 1988; 59(2): 240-247

- 15.- Jeffrey R. Khan A.A. Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the Intensive Care Unit. *Artificial Organs* 1993; 17(8): 717-720
- 16.- Ljungberg B; Blomback M; Johnsson H. A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Neph* 1987; 27(1): 31-35
- 17.- Anastassiades E; Ireland H. A low molecular weight heparin (kabi 2165, "Fragmin") in repeated use for haemodialysis: Prevention of clotting and prolongation of the venous compressions time in comparison with commercial unfractionated heparin. *Neph Dial Transp* 1990; 5: 135-140
- 18.- Schrader J; Valentin R. Low molecular weight heparin in haemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int* 1985; 28: 823-829.
- 19.- Susuki T; Kazuo O; Nagauma S. Clinical Application of Fragmin (FR-860) in Haemodialysis: Multicenter cooperative Study in Japan. *Seminars in Thrombosis and hemostasis*, 1990; suppl 1(16): 46-53
- 20.- Torres P. Medina JL. Estudio comparativo de la eficiencia y seguridad de enoxaprina vs. heparina estándar en pacientes con insuficiencia renal crónica durante hemodialisis. *Nefrologia Mex* 1994, 15(2):50-54
- 21.- Ljungberg B. Jacobson S.H. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Neph* 1992; 28(2): 97-100
- 22.- Gouault-Heilmann M; Huet Y. Low molecular weight fractions as an alternative therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 1987; 17: 134-140
- 23.- Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. *Eur J Sur* 1992; 158: 67-78
- 24.- Hirsh J; Levine M.N. Low molecular weight heparin: Laboratory properties and clinical evaluation. *Eur J Sur* 1994; Supp 571: 9-22
- 25.- Lane D.A. LMW heparin: Relationship between antithrombotic and anticoagulant effects. *Adv Exp Med Biol* 1992; 313:205-220
- 26.- Spiro T.E. Johnson GJ. Efficacy and safety of enoxaprin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121(2): 81-88

- 27.- Bergqvist D. Lowe G.D. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of Enoxaprin. Br J Surg 1993; supp 1 (19): 1-10
- 28.- Fareed J; Debra A. Current perspectives on low molecular weight heparins. Seminars in thrombosis and hemostasis 1993; supp 1 (19): 1-10
- .0
- 29.- Messmore H.L; Wehrmacher W.H. Therapeutic use of low molecular weight heparins. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1993; supp 1 (19): 97-99
- 30.- Eberhard F. Mammen M.D. Why low molecular weight heparin? Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1990; supp 16 : 1-4
- 31.- Craddock P.R; Fehr J; Del Masso A.P. Hemodialysis leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. J. Clin Invest 1977; 59: 878-888
- 32.- Siegel S. Estadística no paramétrica. Ed Trillas, 2a ed 1990.

Esta obra concluyó el

3 de abril de 1995.