

Anticoagulación en terapias de reemplazo renal

Hugo Ledesma, Miguel Der, Alfredo Casaliba, Carlos Lavorato, José Lercari y Jaime Pérez Loredo

CADRA - Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina
Ciudad de Buenos Aires - Argentina

RESUMEN

La anticoagulación con heparina, en modo continuo o intermitente, en tratamientos de reemplazo renal, con frecuencia ocasiona hemorragias por su específica acción a la que se suman las alteraciones de coagulación que padece el enfermo urémico como déficit de protrombina, factores IX y XI, disfunción plaquetaria, tratamientos antiagregantes. A la vez existe en estos pacientes una predisposición a la trombosis por defectos de las proteínas C y S aumentos de trombomodulina, trombina-antitrombina, aumento de factores VII y VIII, depleción de antitrombina III y bioincompatibilidad de los circuitos extracorpóreos, etc.

Un agregado riesgo de la heparina es la trombocitopenia por anticuerpos antiplaquetarios inducida por esta droga en algunos pacientes, con asociados fenómenos hemorrágicos y tromboembólicos.

Opciones al empleo de la heparina no fraccionada son las heparinas de bajo peso molecular con efecto antitrombótico mas que anticoagulante, aunque también con sus problemas como costo, mayor vida media, mas costoso monitoreo. Recientemente las guías europeas para diálisis recomiendan su empleo en enfermos sin riesgo previo de sangrado porque también tendrían utilidad en el perfil lipídico y menor tendencia a ocasionar hiperkalemia..

Otras opciones son el danaparoid, argatroban, hirudina, prostanoides, nafamostat, el citrato, y el defibrótido.

Esta revisión refiere en forma sintética a experiencias publicadas al respecto de estos temas.

ABSTRACT

Heparin anticoagulation -continuous or intermittent- in renal replacement therapies frequently causes hemorrhages due to its specific action plus the coagulation alterations suffered by uremic patients as a result of the deficit of prothrombin, coagulation factors IX and XI, platelet dysfunction, antiaggregant treatments. In addition, these patients show a predisposition to thrombosis due to proteins C and S defects, increases in thrombomodulin, thrombin-antithrombin, increase in anticoagulation VII and VIII factors, antithrombin III depletion, and biocompatibility of extracorporeal circuits, etc.

Another risk of heparin in some patients is thrombocytopenia by antiplatelet antibodies with associated hemorrhagic and

thromboembolic phenomena.

Options to the use of non-fractionated heparin are low molecular weight heparins with more antithrombotic effect than coagulant effect, although it has its problems such as cost, longer mean life, monitoring at higher cost. Recently, European dialysis guidelines recommend its use in patients without risk with prior bleeding since they also would be useful in the lipidic profile and show lesser tendency to cause hyperkalemia.

Another options are danaparoid, argatroban, hirudin, prostanoids, nafamostat, citrate and defibratid.

This review refers synthetically to published experiences regarding these matters.

Anticoagulación en Terapias Sustitutivas Renales

El empleo de anticoagulante/antitrombótico es mandatorio para prevenir la coagulación del sistema extracorpóreo.

Heparina convencional, Heparina en dosis reducidas, Heparina fraccionada (bajo peso molecular), Heparina regional, Heparinoides, Depuración sin anticoagulantes, Citrato, Hirudina, Argatroban, Prostanoides, Nafamostat mesilato, Defibrótido.

* El enfermo urémico tiene **Riesgo de Sangrado**: Sitios de punción, aparato digestivo, pericardio, ocular, subdural, cerebral, retroperitoneal, pleural.

Causas: Prolongado Tiempo de Protrombina⁽¹⁾, reducción de Factores IX y XI⁽²⁾, reducción o disfunción plaquetarias^(1,3,4), medicaciones. El sellado de catéteres con heparina ha sido descrito por algunos autores y por nosotros como causa de sangrado por anticoagulación inadvertida al excederse el volumen interno del catéter o bien por difusión desde el catéter hacia el torrente sanguíneo⁽⁵⁾.

El **riesgo de sangrado puede reducirse o tratarse**: Desmopresina (Libera Factor von Willebrand)⁽⁶⁾, estrógenos conjugados⁽⁷⁾, crioprecipitados, transfusión de plaquetas, plasma fresco, transfusión de glóbulos rojos⁽⁸⁾, eritropoietina, diálisis al mejorar la uremia.

El enfermo urémico tiene **Riesgo de trombosis y coagulación**: Trombosis de accesos vasculares, coagulación del circuito extracorpóreo, trombosis vascular arterial o venosa, priapismo, calcifilaxis -necrosis cutánea y subcutánea, gangrena de dedos- (defectos en Proteína C y Proteína S^(9,11) hiperparatiroidismo con calcificaciones vasculares).

Causas: Ha sido mostrado ⁽¹²⁾ que las proteínas procoagulantes Trombomodulina y Trombina-Antitrombina (TAT) pueden hallarse elevadas en la prediálisis. A su vez, las membranas de diálisis activan la cascada de la coagulación y por otra parte también activan a las plaquetas. Ambos efectos quizá sean más marcados con Cuprofán. Elevada concentración de Factores VII y VIII, depleción de Antitrombina III, Depleción de Proteínas S y C (puede mejorar con Danazol⁽¹³⁾)^(14,15,16), tratamientos con eritropoietina⁽¹⁷⁾, transfusiones intradiálisis, detención del flujo sanguíneo intradiálisis y en discusión elevados niveles de Homocisteína o anticardiolipinas⁽¹⁸⁾. Compromiso de los mecanismos de fibrinolisis.

El riesgo de coagulación y trombosis puede reducirse o tratarse: Aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, asociaciones (con riesgo de sangrado ⁽¹⁹⁾), warfarina en dosis bajas, aceite de pescado.

En procedimientos depurativos se debe aplicar una adecuada anticoagulación y evitar el enlentecimiento o detención del flujo sanguíneo, adecuado método de reutilización de hemodializadores; en CRRT (depuración lenta continua) evitar fracciones de filtración superiores al 20% del caudal sanguíneo, empleo de líneas sanguíneas, agujas y hemodializadores/hemofiltros de adecuada calidad.

Líneas de sangre: Con plásticos grado médico. Diseño que evite estancamientos o lentitud de circulación de la sangre. Sin excesiva longitud. Lisura de sus interiores. Sin resaltos o escalones. Uniformidad de diámetros. Suave conicidad en las uniones de sectores de desigual diámetro. Reducción al mínimo del contacto sangre/aire con buretas con ingreso y egreso sanguíneos por la parte inferior; es posible aislar el nivel superior de la sangre del aire en la bureta interponiendo una "capa" de solución salina entre ambos. Líneas libres de látex, de residuos de la fabricación, de residuos del esterilizante y de adhesivos (ciclohexanona).

Agujas: Cánula metálica con fino pulido y con silicización grado médico interior y exterior; bisel desbastado sin rebabas o microvirutas, sin estriados o irregularidades en sus superficies interior y exterior, con igual diámetro en ambos extremos de la cánula metálica. Pared ultradelgada de 100 o menos micrones. La unión de la cánula metálica al tubo plástico (de grado médico) de extensión debe tener perfecta y suave conicidad. Iguales requerimientos para el cono con "luer lock" que une el tubo plástico de la aguja al extremo de la línea sanguínea.

Hemodializador / hemofiltro: Biocompatible, con adecuada circulación en los cabezales. Sin residuos físicos o químicos de la fabricación y esterilización. Perfecto corte de las fibras y "pottings" de poliuretano atóxico. Oportuna distribución de las fibras y densidad de empaque. Con o sin varillas espaciadoras.

Desobstrucción de catéteres: Para lisar coágulos intraluminales pueden emplearse Uroquinasa local (5000 unidades en cada rama) ó sistémica (250000 unidades endovenosas) con cierto riesgo de sangrado⁽²⁰⁻²²⁾;

Estreptoquinasa. Pero a nuestros días el de mayor efectividad es el Activador de Plasminógeno Tisular humano Recombinante, tPA, Alteplase, Reteplase, en una o dos aplicaciones, con volúmenes necesarios para cada rama del catéter y con una permanencia de 30 a 120 minutos ⁽²²⁾ con un éxito del 85%.

Para la remoción de coágulos o biofilm exteriores al catéter se pueden emplear fibrinolíticos sistémicos o bien aplicar la técnica de "stripping" por vía endovascular ⁽²³⁾. **Desobstrucción de prótesis:** Puede utilizarse Uroquinasa local⁽²⁴⁾ o sistémica, de modo similar a lo referido en desobstrucción de catéteres. También es sumamente efectivo el empleo de tPA tisular⁽²⁵⁾. En un modo más convencional pueden removerse coágulos y trombos mediante la revisión quirúrgica y con posible reimplante de la prótesis al encontrarse una estenosis por hiperlasia intimal. Se pueden remover obstrucciones por vía endovascular con cateter-balón de Fogarty y secundaria angioplastia.

Ha mostrado eficiencia el procedimiento denominado "Trombolisis Fármaco Mecánica". Consiste en la introducción de dos catéteres finos que se insertan en la parte media de la prótesis, como perforando el trombo, con opuestas direcciones enfrentándose los orificios laterales de ambos. Se inyecta entonces, por uno de los catéteres un fibrinolítico en pulsos a alta presión, generándose un aerosol que impregna los coágulos y trombos. Tras un tiempo breve para que suceda la fibrinolisis, se aspiran residuos y se completa con angioplastia macerando restos de coágulos que se aspiran y se dilatan las posibles estenosis⁽²⁶⁾. La rtPA presenta riesgo en pacientes operados o biopsiados en las últimas dos semanas, "stroke" en los últimos tres meses, úlcera activa, hipertensión no controlada, retinopatía no tratada y embarazo. El procedimiento ha sido también realizado con aerosol de simple solución salina sin fibrinolíticos.

Anticoagulación con Heparina: La hemodiálisis, al igual que otros procedimientos de circulación extracorpórea, requiere la utilización de anticoagulantes y la Heparina es, aún en la actualidad, la droga mas utilizada a tal fin. La misma fue descubierta en forma circunstancial por Jay Mc Lean en 1916, obteniéndola del hígado, pero recién fue usada por primera vez en 1937. A nuestros días comúnmente es obtenida de intestino bovino o porcino. Es un mucopolisacárido que contiene Glucosamina sulfatada y Acido Glucurónico con enlaces sulfamínicos. Se trata de una mezcla heterogénea de polielectrolitos lineares aniónicos, con cadenas de diferente longitud. Su peso molecular varía entre 5000 y 30000 daltons, pero en promedio es de 12000 a 15000.

La acción anticoagulante de la Heparina se acentúa en forma paralela al incremento en su peso molecular. Se provee y administra en Unidades Internacionales (USP) La heparina es el standard de anticoagulación ^(1,2). Ha sido mencionado que es la droga que ocasionó mayor número de muertes en pacientes razonablemente saludables (año 1977)⁽²⁷⁾.

El s
inhib
tam
dos
C, I
Fene
fiebr
inter
ellos
El ei
sis y
la ac
Otro
urtic
cutá
sent
lado
La F
ción
tam
la H
Anti
defe
coag
El ei
ima
coag
drog
cien
paci
pues
elim
en fi
pios
llo y
La s
paci
sens
dosi
ar m
a cin
toda
lació
istra
la H
tiem
tiem
inye
Ecu:
Ecu:
La r
Sen:
Ecu:
TC -

El sangrado puede producirse aún a dosis bajas. Actúa inhibiendo la Trombina, potencia la Antitrombina III y también actúa sobre el Factor Xa. La vida media es de dos horas y su actividad se ve interferida por: Vitamina C, Nicotina, antihistamínicos, Digital, Tetraciclinas, Fenotiazina, Antiinflamatorios no esteroideos. También la fiebre, las neoplasias y los cuadros de flebotrombosis interactúan en la respuesta a la droga. En general todos ellos aumentan el requerimiento.

El empleo prolongado ocasiona hiperlipemia, osteoporosis y reduce la síntesis de Aldosterona. También produce la activación de plaquetas, alergias y prurito en diálisis. Otros efectos indeseables son el asma y fiebre alérgica, urticaria, alopecia, elevación de transaminasas y *necrosis cutáneas* sin trombocitopenia. El 5% de los tratados presenta eosinofilia que sería causada por un factor estimulador de colonias asociado a interleuquinas.

La Heparina actúa con un cofactor bloqueando la formación de Trombina, la formación de Tromboplastina y también inhibe la actividad plaquetaria. De algún modo la Heparina cataliza la inactivación de la Trombina por la Antitrombina III, con la que se une y así cuando hay defectos de esta última se ve reducida la capacidad anticoagulante de la Heparina.

El efecto de la Heparina es inmediato y su acción es máxima en tres a cinco minutos de inyectarse. Su acción anticoagulante depende de la *Sensibilidad* (S) individual a la droga y la duración del efecto anticoagulante es decreciente en función la eliminación y reglada en cada paciente por una *constante de eliminación* (k). La respuesta a la droga es lineal (mecanismo de orden cero) y la eliminación es exponencial (mecanismo de primer orden) en función de los valores de S y k, respectivamente, propios de cada paciente. El conocimiento de S y k es sencillo y de utilidad en la dosificación de la Heparina.

La *sensibilidad* (S) es individual en cada sujeto y así pacientes de similar peso pueden mostrar diferencias de sensibilidad de hasta un 80%. Esto significa que iguales dosis de heparina a diferentes personas pueden ocasionar muy distintas magnitudes de anticoagulación⁽²⁸⁾. A tres a cinco minutos de una inyección endovenosa de Heparina, toda la sangre corporal mostrará un nivel de anticoagulación cuya importancia dependerá de la cantidad administrada, dosis (D) y de la sensibilidad (S) de ese sujeto a la Heparina. Se llama respuesta (R) a la diferencia del tiempo de coagulación basal (TCB) pre Heparina y el tiempo de coagulación (TC) a un cierto tiempo de la inyección.

Ecuación 1, $R = f_i(D; S)$

Ecuación 2, $R = TC - TCB$

La respuesta es el resultado del producto entre Dosis y Sensibilidad

Ecuación 3, $R = D * S$

$TC - TCB = D * S$

Reacomodando la ecuación 3 se ve que la Sensibilidad es el resultado del cociente de respuesta sobre dosis.

Ecuación 4, $S = R / D$

R, TC, TCB en minutos o mejor segundos

D en Unidades de Heparina, S en segundos

* unidades⁻¹

Para conocer la Sensibilidad, se efectúa una determinación del Tiempo de Coagulación a los tres o cuatro minutos después de haber inyectado la Heparina (TC 3'), porque es el momento en el que la droga se distribuyó por toda la sangre y es también el momento de máxima anticoagulación a partir del cual ésta, comenzará a disminuir por el catabolismo heparínico. La respuesta a una inyección de Heparina es lineal⁽²⁸⁻³⁰⁾, es decir que, ante la sensibilidad, bastante constante, del individuo, la magnitud de la anticoagulación dependerá de la magnitud de la dosis aplicada.

Ecuación 5, $S = (TC 3' - TCB) / D$

Los valores de Sensibilidad promedio son de alrededor de 0,04 seg. *Unidades⁻¹ con extremos de 0,016 y 0,17.

El conocimiento de la Sensibilidad de un paciente de diálisis, en estable estado, es conveniente que se efectúe empleando valores obtenidos de tres o cuatro diálisis, promediando los mismos⁽³⁰⁾.

Constante de Eliminación de Heparina: Luego de una máxima anticoagulación, tres minutos después de la inyección de una dosis de heparina, ésta es metabolizada (eliminación) en el hígado y en el sistema retículo histiocitario, ocurriendo un paulatino retorno del tiempo de coagulación al valor basal, pre inyección. La eliminación, a diferencia de la respuesta, no es lineal, sino que es exponencial (mecanismo de primer orden)⁽²⁸⁻³¹⁾ y cada sujeto posee una individual curva de eliminación, determinada por una constante, también de valor individual, llamada "K". El conocimiento de la constante K es indispensable para dosificar la heparinización. La determinación de K puede hacerse de tres modos: a) A posteriori de un único bolo de heparina. b) Durante una infusión continua de Heparina instituida luego de un bolo inicial. c) A posteriori de la suspensión de una infusión continua de Heparina. El conocimiento con una mayor precisión, quizá debería lograrse promediando varios valores de K obtenidos en la primera, segunda, tercera y cuarta horas de diálisis pues podrían existir variaciones y mejor todavía sería emplear valores promediados de varias diálisis^(30,32). En el paciente estable, una vez conocidos los valores de S y K se deberían recontrolar periódicamente dichos valores al menos dos veces al año. Los valores además deberán ser de nuevo determinados frente a episodios de trombosis o de sangrado. El valor medio de

K es de 0,8 con extremos de 0,4 a 1,4.

a) *Conocimiento de K luego de un bolo único de Heparina:* Como se dijera previamente, luego de una dosis única de Heparina ocurre a los tres a cinco minutos de inyectada, la máxima anticoagulación en función de la dosis provista y de la sensibilidad individual. A partir de ese instante se inicia la eliminación o catabolismo de la droga con progresiva reducción de la heparinemia y de la consecuente anticoagulación. Se medirá el tiempo de coagulación basal TCB, pre heparina, el tiempo de coagulación a los tres o cuatro minutos de la inyección (TC 3') y otro tiempo de coagulación a un cierto tiempo "t" como por ejemplo media o una hora (TC 0,5 ó 1 hora). Con la ecuación 2 se conocerán la Respuesta Inicial "Ro" a los tres minutos y la Respuesta al tiempo t, "Rt". La comparación de Ro y Rt, considerando el tiempo t que las separa, permite el conocimiento de K dado que Rt depende de Ro, t y K. Al recordar que como se dijo la eliminación es exponencial y las relaciones se aprecian en las ecuaciones siguientes:

Ecuación 6, $R_t = f(R_o, K, t)$

Ecuación 7,

$$R_t = R_o * e^{-(K*t)}$$

Por lo tanto

Ecuación 8

$$K = \frac{-\ln \frac{R_t}{R_o}}{t}$$

$$K = \frac{-\ln \left(\frac{TCt - TCB}{TC3' - TCB} \right)}{t}$$

R en segundos, t en hora o fracción de hora, K en hora⁻¹, TCt= tiempo de coagulación al tiempo t en segundos, TCB= tiempo de coagulación basal en segundos, TC3'= tiempo de coagulación a los tres minutos, en segundos. La constante K de la Heparina, al igual que la sensibilidad, es propia de cada sujeto y pueden comprobarse diferencias de hasta el 80% al comparar distintos pacientes. La K de la Heparina tampoco puede ser conocida o estimada a partir del peso corporal o de la superficie cutánea.

b) *Determinación de la Constante K de la Heparina durante una Infusión Continua:* Debe disponerse de un control de anticoagulación inicial, ejemplo el Tiempo de Coagulación a los tres minutos de un bolo de heparina, momento en el que también se debe iniciar la infusión continua de la droga. Dicho control de coagulación al inicio de la infusión se lo denomina Tiempo de Coagulación Inicial (TCo). A cierto tiempo de TCo (ejemplo 0,5 ó 1 hora) y manteniendo la infusión, se mide un

nuevo tiempo de coagulación que se denominará tiempo de coagulación a ese tiempo t (TCt). Con TCo, TCt y el tiempo de coagulación basal (TCB) aplicando la fórmula 2 se conocerán Ro y Rt. Disponiendo de la tasa de infusión de Heparina en unidades/hora (IR), Sensibilidad, Ro, Rt y el tiempo que separa Ro de Rt se puede conocer la constante K. Hay dos posibilidades: 1) Que Ro y Rt sean iguales. 2) Que Ro y Rt sean diferentes. Aclarando que Ro, puede ser el que corresponde a los tres minutos pero también puede ser otro, determinado con posterioridad a los tres minutos. En cualquier momento de la infusión se puede determinar un Ro y un tiempo después, t, un Rt y ellos serán adecuados para la determinación.

En la situación que Ro = Rt, el valor K se determina utilizando la ecuación 9.

Ecuación 9

$$K = \frac{IR * S}{R_t}$$

Mucho mas complejo es determinar K durante infusión cuando los valores Ro y Rt son distintos. A tal efecto se cumplimentarán los siguientes pasos.

A) Se debe asumir un valor hipotético de K. Ejemplo: K asumida (k_{asum}) = 1.

B) Obtener un k_2 usando K_{asum} , t entre Ro y Rt, Ro y Rt, tasa de infusión de heparina y sensibilidad a la Heparina la que previamente debe ser conocida y aplicando la ecuación.

Ecuación 10

$$K_2 = \frac{IR * S * (1 - e^{-(K_{asum} * t)})}{(R_t - R_o * e^{-(K_{asum} * t)})}$$

IR en unidades hora. S en segundos x unidades⁻¹. K_{asum} = (Ej 1) en hora⁻¹. T en hora o fracción Rt y Ro en segundos.

C) Obtener un Rt matemático ($R_{t_{matem}}$) empleando el valor K_2 obtenido y la ecuación 11.

Ecuación 11

$$R_{t_{matem}} = R_o * e^{-(K_2 * t)} + \frac{IR * S}{K_2} * (1 - e^{-(K_2 * t)})$$

D) Luego comparar el Rt matemático con el Rt medido. Si son iguales, $K_2 = K$ real. Si son diferentes, al valor K_2 usarlo como K_{asum} en la ecuación 10 y repetir los pasos A, B, C y D las veces necesarias hasta que Rt matemático y Rt medido sean iguales; en ese entonces $K_{2,3,4,...,n} = K$ real. Este procedimiento iterativo puede significar 5 o 6 ciclos y por ello puede ser necesario el empleo de una calculadora programable o de una computadora y del programa a tales fines.

c) D
susp.
Es p
Hep:
infus
el tie
de la
morr
nuev
y el
(TCI
ró y

Med
Exist
la sa
coag
nida
las o
admi
ción
de q
Tiem
gula
lació
de 6
dato
utos)
rapid
WB/
norm
o má
man
came
Hatte
silíce
Lindi
situa
baja.
120
coag
lizad
se su
intra
enfer
antic
basal
segu
pued
proce
inclu
puntu
al, p
que l
WBa
vada

c) *Determinación de la Constante K de la Heparina al suspender la Infusión Continua* (fin de la diálisis)

Es posible determinar el valor de la Constante K de la Heparina inmediatamente después de detenida la infusión continua de la droga. A tales fines se debe medir el tiempo de coagulación en el momento de la detención de la infusión (TC₀). Media a una hora después del momento en el que se había medido T_{co} se efectúa un nuevo control de coagulación (TC_t). Con ambos valores y el conocimiento del tiempo de coagulación basal (TCB) se conocerán Ro y Rt y con ellos, el t que los separó y con la ecuación 8 se determinará el valor de K.

Medición de la Coagulación sanguínea:

Existen diferentes métodos para medir la coagulación de la sangre ^(28,33). Gotch para la determinación del tiempo de coagulación basal recomienda el empleo de sangre obtenida de la fístula y luego, sangre de la línea arterial, para las otras determinaciones. El bolo inicial de diálisis se administrará por la segunda aguja colocada, pues la inyección por la primera significa riesgo de hematoma en caso de que sea laboriosa la inserción de la segunda aguja.

Tiempo de Coagulación (WBCT): Es el tiempo de coagulación clásico, sin activación. Es el tiempo de coagulación de Lee White, cuyos valores de normalidad son de 6 a 12 minutos. El mismo no es de utilidad en diálisis dado que su prolongación por la heparina (25 a 40 minutos) lo hace inaplicable para monitorear con precisión y rapidez la heparinización.

WBACT: Es el tiempo de coagulación activado. El valor normal habitual en sangre total es de 80 a 130 segundos o más según el activador empleado. Puede efectuarse manual (En USA prohibido el modo manual) o mecánicamente (Hemocron, Actester, etc). Fue descrito por Hattersley en 1966 acelerando la coagulación con tierra silíceo pero ya en 1964 había sido ensayado por Lindholm y Murray. Puede no ser muy preciso en ciertas situaciones como cuando existe una heparinemia muy baja. El tiempo de coagulación activado basal superior a 120 a 130 segundos debe hacer pensar en deficiencias de coagulación pero ello también depende del producto utilizado. En general en el enfermo estable y sin sangrado se suele pretender un Tiempo de Coagulación Deseado intradiálisis de 1,5 a 2 veces por encima del Basal. En enfermos con tendencia al sangrado se suele intentar una anticoagulación que solo eleve unos 30 segundos el valor basal. Si el tiempo de coagulación basal es superior a 140 segundos en pacientes que reciben otros anticoagulantes, puede no ser necesaria la administración de heparina. El procedimiento no es demasiado sensible y el método incluye cierto grado de subjetividad para establecer el punto final y ello especialmente en la utilización manual, pero desde luego el método es mucho más correcto que la administración empírica de heparina.

WBaPTT: Es el tiempo parcial de Tromboplastina activada en sangre completa ⁽³⁴⁾. Mide la inhibición a la

Trombina. Es activado por fosfolípidos. Este es un procedimiento muy aceptado por los expertos de diálisis. Sus resultados son paralelos al Lee White en forma lineal ($\text{Lee White} = 0,34 * \text{WPTT} - 21$) ⁽³⁵⁾. Se emplea Thrombifax, Actín FS u otros. Es un método bastante sensible y requiere como equipamiento un block calefactor, pero el producto es más costoso que el ACTester. El procedimiento fue descrito por Blakely en 1966 ⁽²⁸⁾. Con el mismo, el tiempo de coagulación basal, es en general de 60 a 85 segundos. En el enfermo estable y sin riesgo de sangrado se intenta lograr un Tiempo de Coagulación Deseado (Tcdes) de 140 segundos. En el enfermo con tendencia al sangrado el valor deseado es de 90 a 105 segundos. Daugirdas y Levin fijan como tiempo de coagulación deseado durante la diálisis al Basal incrementado en un 80%. Como Tiempo de Coagulación Deseado al Fin de la diálisis (TC fin des) recomiendan el basal más un 40% y nunca exceden de un 180% del basal promedio de todos los enfermos de la unidad de diálisis. En Heparinización Intermitente seleccionan para el "valle" de la curva de anticoagulación, que tiene forma de hoja de sierra, al basal más un 50% y en otra variante de administración de Heparina denominada heparinización a bajas dosis o ajustada utilizan un valor 40% arriba del basal y nunca exceden al 140% por arriba del basal promedio del centro de diálisis.

Puede también medirse la concentración de Heparina en sangre.

Anticoagulación en Hemodiálisis Crónica **Heparina**

La heparinización con dosis intermitente es menos empleada en la actualidad de lo que fue en el pasado. El método intermitente significa inyecciones horarias (la primera de mayor magnitud) que ocasionan picos de anticoagulación, función de la dosis y sensibilidad, función de la constante de eliminación y de la altura del pico previo. El tiempo de coagulación pretendido es el del valle y por ello, en la mayor parte del tiempo, la anticoagulación tiene valores superiores al deseado. La anticoagulación con heparina intermitente es un procedimiento imperfecto ⁽³⁶⁾.

Diferentes publicaciones ^(30,31) proveen los datos y fórmulas necesarias para efectuar una correcta anticoagulación con heparina con el método de infusión continua (ver luego), pero este procedimiento requiere disponer de jeringa motorizada o bomba de infusión a rodillos. Quien no dispone de máquinas de diálisis con este recurso opta por emplear heparinización intermitente con bolos de heparina inicial y horarios administrados con jeringa, manualmente. No existen publicaciones que detalladamente expresen como se dosifica ^(37,38).

Perfil de Anticoagulación Pretendido.

a) Administrar un *Bolo Inicial* de Heparina, de magnitud a determinar, que obtenga, al considerar la Sensibilidad (S), una Respuesta inicial (Ro) necesaria para que al

cabo de 1 hora (t), y en función de la constante (K) se logre una Respuesta (Rt) tal que el tiempo de coagulación en t sea el pretendido.

b) Administrar *Bolos Horarios* de Heparina (Ej. horas 1, 2, 3) de magnitud a determinar que brinden en forma horaria iguales Ro y Rt que los logrados por el bolo inicial. Estos bolos horarios de Heparina serán de menor cuantía al inicial puesto que se parte no del tiempo de coagulación basal sino del tiempo de coagulación correspondiente al Rt final de la hora anterior.

c) Administrar un *Bolo final* de Heparina (Ej. hora 4) de magnitud a determinar que obtenga una respuesta al fin de la diálisis, en la desconexión, (Rtfin) tal que en ese momento el tiempo de coagulación sea cercano al tiempo de coagulación basal.

Se requiere el conocimiento de la Sensibilidad (S) y el de la Constante de Eliminación(K). Ver fórmulas 5 y 8.

Heparina Inicial

Se debe elegir un Tiempo de Coagulación Deseado en los valles horarios (TCdes), decisión médica, y se debe medir el Tiempo de Coagulación Basal (TCB). Adaptando la ecuación 7 se tiene la Ecuación 12:

$$Rt\ des = Ro\ neces * e^{-(K*t)}$$

Reacomodando

Ecuación 13

$$Ro\ neces = \frac{Rt\ des}{e^{-(K*t)}}$$

Sustituyendo en la ecuación 3

Ecuación 14

Bolo Inicial (unidades)

$$D = \frac{Rt\ des}{e^{-(K*t)}} / S$$

Sustituyendo respuesta por su equivalencia en tiempos de coagulación

Ecuación 15

$$D = \frac{(TCt\ des - TCB)}{e^{-(K*t)}} / S$$

D=Bolo inicial. Unidades, K= Constante de eliminación. 1/hora, t = 1hora, Sensibilidad = (seg*1/unidades), TCt des = segundos, decisión médica, TCBasal= segundos

Heparina Horaria

Los bolos de Heparina horarios (Ejs hs 1, 2, 3) tienen por objeto lograr iguales valores de Respuesta Necesaria (Ro neces) y de Respuesta en el valle deseada (Rt des.) a los obtenidos luego del bolo inicial. Estos bolos de heparina horaria, serán de menor cuantía que el inicial puesto que se parte no del tiempo de coagulación basal sino del

tiempo de coagulación que corresponde a la respuesta final de la hora anterior (Rt deseada).

Ecuación 16

Dosis (unidades) hs 1,2,3...

$$D = \frac{Ro\ neces}{S} - \frac{Rt\ des}{S}$$

Recordando la ecuación 13 y reemplazando en la 16 tenemos

Ecuación 17

$$D = \left(\frac{Rt\ des}{e^{-(K*t)}} / S \right) - \frac{Rt\ des}{S}$$

Con ecuación 14, Reemplazando en ecuación 17

Ecuación 18

$$D = Dosis\ inicial - \frac{Rt\ des}{S}$$

Reemplazando en el numerador con su equivalente según ecuación 2

Ecuación 19

$$D = Dosis\ inicial - \left(\frac{TCt\ des - TCB}{S} \right)$$

Dosis horas 1,2,3...= Unidades de heparina, Dosis Inicial = Unidades de heparina, TCt deseado = segundos (en el valle, fin de cada hora), TCBasal = segundos, S = sensibilidad, segundos * 1/unidades

Heparina Ultima Hora

Con el objeto de lograr al final de la diálisis una coagulación cercana a la basal, para que el paciente al tiempo de egresar tenga una mínima anticoagulación, reduciendo los riesgos de sangrado, se elegirá un Tiempo de Coagulación Fin Deseado, decisión médica, (TC fin des) y con el mismo definir la heparina a suministrar en la última hora.

Recordando ecuación 2 y adecuando

Ecuación 20,

$$Rt\ fin\ deseado = TC\ fin\ deseado - Tiempo\ de\ Coagulación\ basal$$

Reemplazando y reacomodando en ecuación 7 se conoce la Respuesta Necesaria (Ro nec) en el comienzo de la última hora (Ro fin nec)

Ecuación 21

$$Ro\ fin\ nec = \frac{Rt\ fin\ des}{e^{-(K*t)}}$$

Al dividirlo este resultado por la Sensibilidad daría la Dosis necesaria en la última hora, a la que hay que descontarle la anticoagulación ya existente el fin de la penúltima hora, es decir Rt deseado dividido por Sensibilidad y ello se aprecia en siguiente ecuación

Ecuación 22

$$D = \left(\frac{Rt\ fin\ des}{e^{-(K*t)}} / S \right) - \left(\frac{Rt\ des}{S} \right)$$

Reemplazando Respuesta fin deseada y Respuesta deseada por sus equivalentes de ecuación 2 tendremos Ecuación 23

$$D = \left(\frac{(TC \text{ fin des} - TCB)}{e^{-(K \cdot t)}} / S \right) - \left(\frac{(TCt \text{ des} - TCB)}{S} \right)$$

Dosis Ultima Hora = Unidades. TC fin deseado = Tiempo de Coagulación Deseado al Fin de la diálisis en segundos, TCB = Tiempo de Coagulación Basal en segundos, K = Constante de Eliminación de la Heparina, 1/hora

T = tiempo, hora, S = Sensibilidad a la Heparina, segundos * 1/unidades, TctDes = Tiempo de Coagulación Deseado al Fin de Cada hora, segundos.

Si la dosis a proveer en la última hora, siguiendo la fórmula 23 tuviera el resultado con signo negativo ello se debería que la dosis administrada en la penúltima hora fue excesiva y debería reajustarse además de, desde luego, no administrar Heparina en la última hora.

A esos fines se deberá: a) No hacer Heparina en la última hora. b) Determinar la dosis de la penúltima hora (para las diálisis sucesivas) aplicando la fórmula 24.

Ecuación 24:

$$D = \left(\frac{(TC \text{ fin des} - TCB)}{e^{-(K \cdot 2)}} / S \right) - \left(\frac{(TCt \text{ des} - TCB)}{S} \right)$$

D = Dosis 2 horas antes del fin de la diálisis y sin heparina en la última hora.

Anticoagulación con **Heparinización Continua**

Es el método ideal, al anticoagular con Heparina, dado que brinda, a lo largo de la diálisis, en lugar de picos y valles, un nivel plano de anticoagulación y la dosis total de heparina administrada será significativamente menor. Al comienzo se inyecta un bolo inicial de Heparina por la segunda aguja colocada en la fístula para una mejor anticoagulación sistémica, aunque también los equipos de infusión actuales pueden efectuar el bolo inicial en modo automático, en cuyo caso ingresará por el ramal específico de la línea arterial. Vale decir predializador. Luego, al iniciar la diálisis se provee por la línea arterial una infusión continua de Heparina con la ayuda de una jeringa motorizada o de una bomba de infusión a rodillos. Estos equipos en general tienen caudales regulables y variables de 1 a 10 ml/hora. La infusión continua de Heparina debe ser detenida cierto tiempo antes de finalizar la sesión, 30 a 60 min. cuando la diálisis se efectúa por fístula o prótesis y en cambio, cuando se emplea catéter, la infusión se mantiene hasta el final. Es importante, antes de iniciar, se constate que la línea de infusión esté bien "cebada" con la solución anticoagulante⁽³⁹⁾.

En forma empírica se suelen administrar 1000 a 1500 unidades de Heparina por hora e interrupción de la infusión 40 minutos antes del fin de la diálisis pero todo ello debe racionalizarse individualizando la dosis propia

a cada enfermo.

En esta variedad de heparinización se deben definir: Magnitud del *Bolo Inicial*, en función de la Sensibilidad a fin de lograr un Tiempo de Coagulación Deseado (TC des), *Tasa de Infusión* en unidades/hora (IR) para mantener el nivel de anticoagulación logrado con el bolo inicial, considerando la Sensibilidad y la Constante de Eliminación de la Heparina y finalmente se definirá en que momento antes de finalizar la diálisis se efectúa la *Detención de la Bomba* para que al desconectarse el paciente tenga una coagulación cercana al tiempo de coagulación basal y ello también teniendo en consideración la Constante de Eliminación, K⁽⁴⁰⁾.

Conocimiento del Bolo Inicial

Reacomodando la ecuación 3 se conoce la dosis a dar como bolo inicial y decidiendo el Tiempo de Coagulación deseado

Ecuación 25

$$D = \frac{(TC \text{ des} - TCB)}{S}$$

TC deseado, TC Basal en segundos, Sensibilidad en segundos * 1/unidades, Dosis en unidades

Conocimiento de la Tasa de Infusión

La Heparina es eliminada por mecanismo de primer orden. El contenido corporal de heparina en determinado momento depende del ingreso de heparina y del metabolismo de la misma.

Ecuación 26

$$\frac{dVC}{dt} = IR - kC$$

V = volumen plasmático (es el volumen de distribución de la Heparina), t = tiempo, IR = tasa de infusión de Heparina,

k = clearance (No renal, en el dializado), C = concentración plasmática de Heparina

El "capital" de heparina circulante en el plasma a determinado tiempo t será

Ecuación 27

$$Mt = Ct * Vp$$

Si el clearance k de Heparina, nulo por la función renal, se divide por el volumen de distribución, el resultado es la Constante K de Eliminación

Ecuación 28

$$K = \frac{k}{Vp}$$

Y K puede considerarse constante (tasa de eliminación) Ecuación 29

$$dVC = dMt$$

Ecuación 30

$$\frac{dMt}{dt} = IR - kC$$

Y recordando la ecuación 28

Ecuación 31

$$k = K * Vp$$

Ecuación 32

$$Mt = Ct * Vp ; Ct = \frac{Mt}{Vp}$$

Ecuación 33

$$\frac{dMt}{dt} = IR - K * Vp * \frac{Mt}{Vp}$$

Simplificando

Ecuación 34

$$\frac{dMt}{dt} = IR - KMt$$

K puede asumirse constante

Al integrar

Ecuación 35

$$Mt = Mo * e^{-K*t} + \frac{IR}{K} (1 - e^{-K*t})$$

Si consideramos ecuación 3 ($R=S*D$) y que M es equivalente a D

Ecuación 36

$$Rt = Ro * e^{-(K*t)} + \frac{IR * S}{K} * (1 - e^{-(K*t)})$$

La Respuesta deseada debería ser estable de modo tal que $Rt=Ro$

Ecuación 37

$$\frac{(Rt - Ro * e^{-(K*t)})}{(1 - e^{-(K*t)})} = \frac{IR * S}{K} = Rdes$$

$Rt, Ro, Rdes$ = Respuestas final, inicial y deseada en segundos, K = constante de eliminación de la Heparina en 1/hora, T = tiempo en hora, S = Sensibilidad a la Heparina en segundos * 1/unidades

Ecuación 38

$$IR = \frac{Rdes * K}{S}$$

Ecuación 39

$$IR = \frac{(TCdes - TCB)}{S} * K$$

IR =TASA de INFUSION Unidades/hora, $Tcdes$ y $TCBASAL$ en segundos, K = constante de eliminación en 1/hora,

S = sensibilidad en segundos *1/unidades.

Momento de Detención de la Bomba de Infusión

Al interrumpir la infusión de Heparina es aplicable la ecuación 7 que al reacomodarla

Ecuación 40'

$$t = \frac{\ln \left(\frac{Rdes}{Rfin} \right)}{K}$$

Empleando sus equivalentes

Ecuación 41

$$t = \frac{\ln \left(\frac{TCdes - TCB}{TCfin des - TCB} \right)}{K}$$

t = Tiempo previo hasta el final de la diálisis en hora o fracción, TC deseado, TC basal, TC fin deseado = segundos,

K = Constante de eliminación en 1/hora

Estos modos farmacocinéticos, con el conocimiento de S y de k permiten definir la dosis inicial y la dosis de infusión horaria que logran la anticoagulación deseada con la carga y que dicha anticoagulación sin incremento y sin declinación se mantenga y también definen el momento de la detención de la bomba infusora para lograr un tiempo de coagulación pretendido para el final de la diálisis.

En la hemodiálisis crónica usual se suele actuar con $WBACT$ de 2 a 3 veces el rango normal⁽⁴¹⁾, o bien, según guías europeas un $WBCT$ o $aPTT$ un 150% de los valores prediálisis.

Se efectuarán, hasta lograr un ajuste de dosis, controles de ACT en las diálisis de las primeras tres a cuatro semanas. También rutinariamente se registrarán tendencias a formación de coágulos en la bureta venosa o el sangrado por los sitios de punción. El perfil obtenido suele ser válido por varios meses.

Dosis individualizadas en forma personal pueden reducir complicaciones de sangrado pero ello requiere modelado matemático, lo cual es un inconveniente por su complejidad.

La dosis de Tentativa Heparina en Hemodiálisis Crónica usual es:

Dosis de carga: 25 a 30 unidades/Kilo

Infusión: 20-25 Unidades/Kg/hora

Es decir la tendencia actual es emplear bajas dosis de heparina.

El empleo de técnicas de dosificación, con apoyo de modelos farmacocinéticos y de cinética y estadística de

grandes grupos de dializados con el uso de red neural artificial permitieron a Smith y col. insinuar la posibilidad de usar estas herramientas en la Heparinización. Ouseph y col.^(42,43) con tales procedimientos, desarrollaron un algo mas sencillo modelo de heparinización.

Carga Inicial:

1600 + (10 * Peso - 76) - 300 si DBT - 100 si fumador

Infusión: 1750 Unid./hora

Se Brinda un Bolo Inicial de Heparina fijado por el polinomio.

Se aplica una Infusión Horaria Inicial.

Los valores de Bolo e Infusión se ajustan 1 vez por semana.

En tres semanas se conocen las dosis definitivas, con un error menor al 10% respecto al modelo farmacokinético.

Se usan 9 controles de Tiempo de coagulación.3 en cada lunes (o martes), en 3 semanas. 1er HD de la semana

En cada uno de esos 3 lunes se efectúan TCB, TC a los 15' y TC 1 hora antes del fin de la diálisis

Con los análisis del 1er. lunes se obtienen las dosis de la 2ª. semana

Con los análisis del 2º. lunes se obtienen las dosis de la 3era. Semana.

Con los análisis del 3er. lunes se obtienen las dosis de los sucesivos tratamientos por 1 año.

$$BOLO = BOLO \text{ ANTERIOR} * \frac{(TC \text{ des} - TCB)}{(TC \text{ 15'} - TCB)}$$

$$IR = Inf \text{ Anterior} * \frac{(TC \text{ des} - TCB)}{(Tc \text{ 1 hora prefin} - TCB)}$$

Este polinomio conduce a errores menores al 10% respecto al método farmacokinético y permitió aumentar el número de reusos de los filtros de diálisis⁽⁴³⁾.

Pese a las metodologías citadas hay enfermos con respuestas impredecibles y también existen experiencias de anticoagulación en diálisis crónica administrando sólo la carga inicial en tratamientos de 3,5 horas⁽⁴⁴⁾.

La heparina debe ser interrumpida si se produce Trombocitopenia Inducida por Heparina (HIT).

Heparina en Dosis Reducidas

Con monitoreo de ACT frecuente y heparina en dosis bajas es posible reducir el riesgo de sangrado y la coagulación del circuito. No obstante en pacientes de un alto riesgo hemorrágico deberá evitarse la heparinización sistémica⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ no empleando anticoagulación o usar otros métodos como por ejemplo el Citrato. Los protocolos de Dosis Bajas de Heparina se emplean desde hace mucho tiempo^(40,48).

Dosis de Carga: 10-20 unidades/Kilo

Infusión: 20 unidades/Kilo/hora

Para mantener la coagulación al doble del basal, cuando éste es normal, o incluso a 1,5 veces el basal si el riesgo es mayor. En cambio si el basal WBACT es mas de 1,2 de lo normal es preferible no administrar Heparina o alguna

pequeña dosis intermitente de 500 unidades,

En hemodiálisis con Bajas dosis de Heparina es de utilidad un lavado previo a la diálisis por todo el circuito con 1 litro de solución salina heparinizada (recirculando) con 5000 o más unidades antes de la conexión que luego se descarta. Por la electronegatividad de la heparina parte de la misma puede fijarse a la superficie electropositiva de algunos dializadores como el Hemophan, PAN, AN69-ST^(49,50).

En heparina a dosis reducida se debería efectuar WBACT o aPTT cada 30 a 60 minutos.

Han sido descriptos modelos para la Heparinización en Minidosis ó Ajustada la que es un método confiable y mucho más seguro que la heparinización regional. Fue desarrollado por Gotch⁽⁴⁰⁾ pero también Merrill, Vogel, Farrell y otros han promovido este procedimiento. El mismo requiere frecuente monitoreo de la anticoagulación como por ejemplo cada media hora. Swartz y Port aconsejan un Bolo Inicial de 700 a 1500 unidades y luego 20 unidades/kg/hora en infusión por la línea arterial logrando un Tiempo de Coagulación de alrededor de 2 veces el Basal. Las técnicas para medir la constante K, según Gotch, no son aplicables con heparinización a bajas dosis, dado que el error de 5 segundos en mas o menos en la medición es muy significativo en niveles de tan baja anticoagulación. Entonces según este autor se emplea la relación Sensibilidad/Constante de eliminación, S/K y con la asunción de un estado de estabilidad.

Ecuación 42,

$$IR * S = R * K$$

IR = Tasa de Infusión, S = Sensibilidad, R = Respuesta, K = Constante de Eliminación

Ecuación 43

$$\frac{S}{K} = \frac{R}{IR}$$

Es denominada Sensibilidad Aparente, Sa, a la relación S/K ó R/IR.

Ecuación 44,

$$Sa = R/IR = S/K$$

Ecuación 45

$$IR = \frac{R}{S/K} = \frac{R}{Sa}$$

Como el procedimiento no es rigurosamente correcto, debe hacerse con controles de WBPTT cada 0,5 hora

1) Conocer Bolo Inicial

Dado lo impreciso nunca será mayor de 1000 unidades Asumir S =0,05; Medir Tiempo Coagulación Basal; Asumir un Tiempo de Coagulación Deseado, Ejemplo 100 segundos.

Ecuación 46

$$\text{Bolo Inicial unid} = \frac{(TCdes - TCB)}{S \text{ Asum}}$$

2) A los tres minutos del Bolo determinar la Sensibilidad real haciendo un Tiempo de Coagulación 3 minutos
Ecuación 47

$$S = \frac{TC3' - TCB}{Dosis}$$

3) Implementar Infusión Inicial con K asumida de 1
Ecuación 48

$$IR = \frac{(TCdes - TCB) * 1}{S}$$

En Unidades/hora

4) A la 0,5 hora conocer S aparente (Sa) (S/K) con Tiempo de Coagulación 30' (TC30')
Ecuación 49

$$Sa = \frac{(TC30' - TCB)}{IR}$$

5) Reimplementar nueva dosis de Infusión
Ecuación 50

$$IR = \frac{(TCdes - TCB)}{Sa}$$

6) A la 0,5 hora un nuevo control de coagulación con el cual se conoce una nueva Sa con fórmula 49.

7) Reimplementar nueva dosis de infusión con fórmula 50.

Así con fórmulas 49 y 50 cada 0,5 hora. En general según Gotch en 2 a 3 correcciones se lograrán valores estables y no será necesario seguir efectuando análisis.

La heparina en dosis reducida debe suspenderse si se produce Trombocitopenia Inducida Por Heparina (HIT), como también el lavado previo con solución salina heparinizada

Trombocitopenia Inducida por Heparina (HIT)

El HIT tipo I se evidencia por una disminución de Plaquetas dentro de los 5 días del empleo de Heparina, pero en forma transitoria.

El HIT tipo II es un cuadro temible causado por anticuerpos antiplaquetarios inducidos por la heparina^(51,52). El mismo se acompaña de trombosis y embolias con simultáneo sangrado por trombocitopenia⁽⁵³⁾, usualmente no menor a 20000 plaquetas mm cúbico. Es mediado por la Inmunoglobulina G. Suele manifestarse como trombosis venosa o arterial, a veces con troboembolismo pulmonar o síntomas neurológicos o isquemia mesentérica. En estos casos suele apreciarse con frecuencia la coagulación del sistema extracorpóreo y del acceso vascular. El cuadro puede cursar con dolor precordial, distress respiratorio, la frecuente coagulación del sistema extracor-

póreo, marcada trombocitopenia y sangrados. Un 10% de los dializados tiene anticuerpos anti complex Factor IV plaquetario-Heparina pero sin evidencia de trombocitopenia^(54,55).

El cuadro completo es relativamente raro en enfermos dializados crónicos ambulatorios, aunque hay casos descriptos⁽⁵⁶⁾. En cambio con bastante frecuencia se detecta el HIT en enfermos críticos con insuficiencia renal aguda^(48,57).

Es determinable por estudio de las plaquetas (Liberación de serotonina, agregación inducida por heparina).

Se deben suspender todas las formas de heparina y quizá los heparinoides.

Para el tratamiento de las trombosis y embolias y de la usual coagulación del sistema y del acceso vascular se deberán usar otros anticoagulantes. Ejemplos: Danaparoid (con precaución porque es un heparinoide), Argatroban, Hirudina, Citrato (este con acción solo sobre el circuito extracorpóreo). Transfusión de plaquetas y desmopresina frente a hemorragias digestivas. Es posible que el enfermo deba ser transferido a otros tipos de diálisis: CAPD o APD.

Heparinización Regional

El Sulfato de Protamina es el antídoto natural de la Heparina, actuando por cristalización o neutralización de cargas eléctricas. Fue descubierta en 1949. Esta sustancia tiene asimismo alguna propiedad anticoagulante. La dosis para neutralizar a la Heparina es de 1mg por cada 100 unidades de heparina circulante. En este procedimiento se intenta anticoagular el sistema extracorpóreo (líneas, dializador) manteniendo una normal coagulación en el enfermo. Para ello se inyecta Heparina en la línea arterial y Protamina en la línea venosa⁽⁵⁸⁾. Sin precisión se acepta que 100 unidades de Heparina son neutralizadas por 1 mg de Protamina. Es difícil prescribir las dosis de ambas sustancias y diversos autores han publicado distintos modos, como Gordon en 1956⁽⁵⁹⁾, Maher en 1963⁽⁶⁰⁾. Existe un efecto retardado de la Heparina, por liberación o rebote que ocurre varias horas después de finalizada la diálisis, pudiéndose requerir más Protamina en ese momento. El cuadro de rebote ha sido descrito por Hampers en 1966⁽⁶¹⁾. Ello se debe a un mas rápido catabolismo de la Protamina que el de la Heparina y por ello se produce un "rebote" de la última que obliga, a algunas horas mas tarde de terminada la diálisis, a administrar nuevamente Protamina.

La dosis de Heparina sugerida sería de 0,3 Unidades por cada mililitro de sangre extracorpórea en la línea arterial y 1 mg de Protamina en la línea venosa por cada 100 unidades de Heparina⁽⁶⁰⁾. Es decir, que con un caudal sanguíneo de 200 ml/m se debería administrar una infusión de 3600 unidades/hora de Heparina por la línea arterial y 36 mg/hora de Protamina por la línea venosa y se recomienda una adición de una dosis de 50 mg de Protamina 3 horas después del fin de la diálisis. En la

heparinización regional se requieren 4 ó 5 veces más Heparina que en la heparinización con minidosis y a nuestros días la regional ha sido prácticamente abandonada. *Las guías europeas de anticoagulación en diálisis desaconsejan su utilización.*

La heparinización regional debe ser suspendida de producirse HIT:

Heparinas Fraccionadas (bajo peso molecular)

Las heparinas de bajo peso molecular o fraccionadas poseen una vida media 2 ó 3 veces mayor que la Heparina convencional, no fraccionada. El peso molecular habitual es de 4000 a 6000 daltons. La heparina genéricamente posee efectos antitrombóticos y anticoagulantes. La convencional, no fraccionada, es en especial anticoagulante, en cambio la de bajo peso molecular es principalmente antitrombótica. La Heparina no fraccionada actúa principalmente inhibiendo la Trombina, el factor IX y el factor XI. Se puede apreciar su efecto con los tests de PTT, Tiempo de Trombina Activado ACT y WBPTT. Ellos miden fundamentalmente la anticoagulación y el paralelo riesgo de hemorragia. La Heparina convencional se mide en unidades internacionales USP. La Heparina fraccionada actúa especialmente inhibiendo el factor X activado, el XII activado y la Calicreína y tiene menor afinidad con la antitrombina III y poca acción sobre la Trombina. Es fundamentalmente antitrombótica y casi libre de efecto anticoagulante. Tampoco, a diferencia de la convencional, tiene acción sobre las plaquetas. Por su falta de efecto anticoagulante, para monitorizar sus efectos, no es idóneo el empleo de tests de trombina, PTT, WBPTT o ACT⁽⁶²⁾. Su actividad en sangre se controla y expresa en unidades anti factor Xa. Es utilizada en hemodiálisis dado que sus efectos antitrombóticos evitan la formación de coágulos ó de fibrina en los dializadores y agujas pero con escasa producción de hemorragias. También la Heparina fraccionada ha demostrado reducir las grasas sanguíneas en los dializados⁽⁶³⁾. En la intención de definir equivalencias entre ambas heparinas podría ser tenida en cuenta la siguiente fórmula.

Ecuación 51,

$$\text{Unid Int USP Heparina conv} * 0,4 = \text{Unid Anti f Xa de heparina de bajo pm.}$$

Para diálisis en general podrían ser administradas 40 a 100 unidades anti factor Xa / kg de peso (según la heparina usada) como dosis inicial, pre diálisis y dada su prolongada vida media, aún 30 horas, no se requerirían dosis ulteriores pues la acción anticoagulante se incrementa progresivamente durante la sesión de diálisis.

Enoxaparina (clexane): 40 mg ó 0,7 mg/Kg^(64,65).

Nadroparina (fraxiparina): 70 a 200 Unid/Kg⁽⁶⁶⁾.

Hay autores que refieren buenos resultados^(67,68) y otros que

discuten su utilidad⁽⁶⁵⁾. Su empleo significa riesgo sino puede ser controlada la actividad anti Factor Xa (aXa). Varios factores limitan su empleo. Riesgo de sangrado, más costosa y más caro monitoreo y la disparidad de resultados publicados. Sin embargo, *las guías europeas de diálisis dan preferencia a su empleo, por igual eficiencia y más fácil manejo que las de la heparina convencional, al uso de heparinas de bajo peso molecular en el paciente con normal riesgo de sangrado. Consideran para ello también el mejor perfil lipídico y el menor riesgo de hiperkalemia, evidente con la convencional por su efecto inhibidor de la síntesis de aldosterona.*

La protamina puede bloquear solo parcialmente a las heparinas de bajo peso molecular.

Hay en estudio Heparinas de Bajo Peso Molecular de empleo oral.

La heparina fraccionada debe suspenderse en caso de HIT.

Danaparoid

El Danaparoid sódico (Orgarán) estimula el cofactor II inhibiendo la Trombina. No tiene acción activadora sobre las plaquetas y ha sido utilizado en insuficiencia renal aguda y crónica^(64,69). Es un heparinoide rico en heparán, dermatán y condroitin sulfatos (glicosaminoglicanos), con menor contenido de sulfato que la heparina. Tiene una prolongada vida media en especial en presencia de insuficiencia renal. Sé controla midiendo antifactor Xa, aXa.

El Danaparoid puede ser empleado como anticoagulante en casos de HIT⁽⁷⁰⁾, pero puede haber reactividad cruzada hasta en 10% de los casos de HIT. Se emplea con Bolo inicial seguido de infusión. Alto costo y falta de antídoto limitan aún mas su uso.

Argatrobán

Es un derivado sintético de la Arginina. Puede utilizarse como profiláctico o como tratamiento en la Trombocitopenia inducida por Heparina. Es un inhibidor directo de la Trombina y sin actividad sobre las plaquetas de vida media prolongada en insuficiencia hepática exponiendo en estos casos a riesgo de sangrado por lo que en los mismos su dosis se debe reducir al 20 o 30%.

Dosis: infusión 0,1 a 0,2 mg/Kg/hora⁽⁷¹⁾.

En HIT actúa sobre el componente central de trombosis y anticoagula el circuito extracorpóreo. Su acción puede ser contrarrestada con Plasma Fresco.

Hirudina

La Lepirudina o Desirudina es hirudina recombinante y actúa como inhibidor de la Trombina sin requerir la actividad de la Antitrombina III. Por su larga vida media puede utilizarse con dosis única⁽⁷²⁾. Puede generar anticuerpos y también ser causa de hemorragias. Se controla con aPTT y su actividad también puede ser mejor contro-

lada por el tiempo de coagulación Ecarín (veneno de serpiente). En Hemodiálisis Intermitente sería: Bolo Unico: 0,08-0,17 mg/Kg ⁽⁷¹⁾. Es de utilidad en el tratamiento de la HIT y no requiere de suficiencia hepática. En HIT permite el tratamiento central de la trombosis y embolia y a la vez evita la coagulación del filtro de diálisis. Al igual que el argatroban su antídoto es el plasma fresco. La hirudina puede generar anticuerpos específicos.

Prostanoides

Tiene una corta acción y particularmente a nivel extracorpóreo con poco accionar sistémico, pero su acción vasodilatadora causa hipotensión y enrojecimiento. Inhiben la agregación plaquetaria. Se emplean en infusión. Prostaglandina I₂ (prostaciclina) -Epoprostenol- se usa a una dosis de 100 nanogramo/ kg./ hora ⁽⁷³⁾. No es usual su utilización en diálisis crónica. El Iloprost es un análogo de la PG I₂ sintético y su dosis es 30-80 nanogramo/Kg./hora ⁽⁷⁴⁾. Un inconveniente es también su costo.

Nafamostat

El Gabexato mesilato y el Nafamostat mesilato son inhibidores de la serino proteasa ⁽⁷⁵⁾ y son de frecuente uso en Japón. Su acción bloquea la coagulación y la actividad del complemento. Al ser de corta vida media deben ser administrados en infusión.

Inicialmente 50 mg en 500 ml de salina con el cebado del circuito y luego en infusión con 0,5 mg/ Kg / hora ⁽⁷⁶⁾. Su accionar es en especial extracorpóreo ⁽⁷⁵⁾ y se controla con WBACT. Tiene poco accionar sistémico, por lo tanto sin mucha utilidad en la HIT al no controlar el aspecto sistémico de este cuadro.

Puede ocasionar alergias, eosinofilia, agranulocitosis y supresión de la Aldosterona.

Hemodiálisis sin anticoagulación.

Existe mucha experiencia desde que en 1985 Sanders lo propuso.

Se aplica en pacientes con riesgo de sangrado, antes o después de cirugía, hemorragia digestiva, etc.

- Cebado con solución salina con Heparina o no.
- Fundamental sacar todo el aire del dializador y de las líneas sanguíneas.
- Desde el comienzo de la diálisis se recomienda alto caudal sanguíneo.
- Lavados ("flushing") con 100ml de salina 2 a 4 veces por hora.
- Observación de bureta y de la presión venosa del circuito.
- Requiere una ultrafiltración mayor a la necesaria para extraer la carga salina empleada en los "flushings".
- Reemplazo del circuito al insinuarse la coagulación.

Citrato

El Calcio es un importante partícipe en la coagulación y el citrato actúa quelando al Calcio. Con este método el Calcio iónico disminuye a 0,3 mMol sangre extracorpórea (N=1,1-1,3). Cuando la sangre reingresa al organismo normaliza el Calcio y se recupera la coagulación. Vale decir que la anticoagulación es solo extracorpórea. Se emplea una infusión de Citrato trisódico al 4% en sol. de dextrosa (0,14mMol/litro), con ingreso al circuito por la unión de la aguja de fistula arterial o la rama arterial del catéter con la línea arterial. Existe también citrato a más bajas concentraciones.

La infusión de citrato mantiene una relación con el caudal de sangre extracorpórea con una relación de 1 parte de aquel por 28 a 35 partes de sangre y en diálisis crónica se debe infundir Calcio y Magnesio por la línea venosa según publicara Janssen en 1992 y 1996 ⁽⁷⁷⁾. El baño dializante no tiene Calcio y tampoco Magnesio. El dializante tampoco tiene Bicarbonato o lo mínimo posible y también se encuentra reducido el sodio del dializante.

Ello compensando el sodio del citrato y la alcalosis que el citrato ocasiona al metabolizarse a bicarbonato ⁽⁴⁷⁾. Se requiere cierto grado de suficiencia hepática para metabolizar el citrato. La no corrección de la hipocalcemia sistémica produce graves arritmias.

El ideal es mantener el Calcio iónico al salir del dializador en 0,3 mMol con controles horarios y también monitorizar el Cai sistémico.

El Citrato de sodio no debe ser esterilizado en botellas de vidrio porque se acumulará Aluminio. Debe ser esterilizado en botellas de Polipropileno.

El método, por su complejidad no se aplica usualmente en la diálisis crónica.

Defibrótico

Es un antifibrinolítico y antitrombótico que ha sido utilizado con poca frecuencia ⁽⁷⁸⁾.

Anticoagulación. Insuficiencia renal aguda.

Reemplazo Renal Continuo

La anticoagulación agrega un riesgo importante al enfermo crítico con insuficiencia renal aguda ^(48,57) y en particular si aquella se efectúa con Heparina: En estos pacientes, al requerir tratamientos sustitutivos renales, se utilizarán la heparina o sus alternativas con riguroso control. La **Heparina** sigue siendo el anticoagulante mas empleado, aunque también sigue siendo ideal evitar su utilización ⁽⁴⁵⁾. Pese a la utilización de Heparina a dosis bajas el riesgo de sangrado y también el de Trombocitopenia Inducida por Heparina es importante. El primero sobre todo cuando se emplean métodos depurativos continuos (CRRT) por los prolongados tiempos de anticoagulación. A su vez, la necesidad de desempeñarse con niveles bajos de anticoagulación conduce a la frecuente coagulación de dializadores y hemofiltros. Esta es la principal causa de interrupción de CRRT ⁽⁷⁹⁾.

Dosis de heparina

La dosis usual de Heparina en CRRT es de 5-15 unidades/ Kilo de peso, como dosis de carga, seguida de una infusión de 3-15 unidades por kilo y por hora. Es decir cerca de 20.000 unidades día en un adulto medio. La dosis será modificada para obtener 1,5 a 2 veces el valor normal del Tiempo de Coagulación Activado en Sangre Total (WBACT) – N=80-130 segundos- en la línea venosa de retorno, o bien 1,5 veces si se emplea el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (aPTT). Se deben emplear este tipo de controles antes del comienzo, cada hora inicialmente y luego cada 4 horas. Es recomendable el control a nivel post filtro y a nivel sistémico^(45,47,49). También debe efectuarse diariamente Recuento Plaquetario para precoz detección de HIT. Previo al comienzo depurativo se efectúa un lavado del sistema con 3000 a 10000 unidades de heparina en 2 litros de solución salina.

En forma parecida que en CRRT, en la Depuración lenta semicontinua (Diálisis lenta) se administra una dosis de carga de 10-20 Unid./Kg e Infusión de 20 unid/Kg/hora⁽⁸⁰⁾.

Depuración sin Anticoagulación:

La depuración continua sin anticoagulación con ayuda de "flushes" salinos, en la mayoría de los casos produce en forma precoz la coagulación del hemofiltro⁽⁴⁵⁾, aunque aceptables resultados han sido publicados⁽⁸¹⁾. La depuración continua sin anticoagulantes tiene mejor indicación al depurar enfermos con subyacente coagulopatía⁽⁸²⁾.

Heparinización regional con Protamina:

Schwartz y Port en 1979 refirieron que la heparinización regional brindaba resultados inferiores al empleo de heparina en dosis bajas. Algún trabajo posterior refirió opuesta opinión⁽⁸³⁾, tanto en Hemofiltración como en Hemodiafiltración.

Heparina de bajo peso molecular:

Son empleadas desde hace muchos años, pero a diferencia de la Hemodiálisis Intermitente Crónica, requieren dosis de carga e infusión continua por la continuidad del tratamiento. Así en diálisis lenta, empleando Enoxaparina ha sido recomendada una dosis de carga de 40 mg y luego infusión de 10 a 40 mg/hora⁽⁸⁴⁾. Reeves en Hemodiafiltración continua, utilizando Dalteparín no encontró beneficios respecto al uso de Heparina No Fraccionada a bajas dosis y con un costo mucho mayor en la primera⁽⁸⁵⁾.

Danaparoid Sódico:

Es una heparina de bajo peso molecular con menor contenido de sulfato que las otras que ha sido utilizada en CRRT en enfermos con HIT. Requiere monitoreo con niveles de Factor Xa. Según Lindhoff-Last la dosis sería 750 Unidades en bolo e infusión de 50-150 Unidades / hora⁽⁶⁹⁾.

Prostaciclina:

Ha sido usada en CRRT⁽⁸⁶⁾ como único anticoagulante pero de algún modo su efecto hipotensor por vasodilatación complican su uso. La dosis es de 2-5 nanogramo / Kg / minuto⁽⁸⁷⁾.

Hirudina

rHirudina, Lepirudina. Ha sido empleada en CRRT asociada a HIT⁽⁸⁸⁾. Requiere una carga inicial de 0,01 mg / Kg y luego bolos intermitentes o infusión de 0,005 a 0,01 Kg / hora, para obtener un aPTT 1,5 a 2 veces lo normal⁽⁸⁹⁾. También se puede controlar con Tiempo de Coagulación ECARIN (veneno de serpiente en lugar de trombina). Puede generar anticuerpos específicos.

Argatrobán

Es de utilidad en pacientes que requieren CRRT y que cursan HIT. La droga actúa sobre la última a los dos niveles. Trata la trombosis sistémica y anticoagula al circuito extracorpóreo⁽⁹⁰⁾.

La dosis es: Carga 0,1 mg /Kg y luego infusión de 0,05 a 0,06 mg/K/hora. En casos de insuficiencia hepática la dosis debe reducirse al 25-30%.

Nafamostad mesilato

Es especialmente empleado en CRRT en Japón^(76,87). En hemodiálisis intermitente han sido comunicados efectos adversos, mencionados previamente. La dosis de cebado es 500 ml de solución salina con 50 mg de Nafamostad y luego infusión continua de 0,5 mg/K/hora. Se debe lograr 150 seg. en el ACT post filtro.

Citrato

El empleo de citrato como Buffer y anticoagulante en CRRT se inicia con Mehta en 1990⁽⁴⁶⁾ y luego se extendió a varios equipos^(47, 91, 92). El citrato era utilizado en hemodiálisis desde 1961 luego de la publicación de Morita⁽⁹³⁾. Al igual que en hemodiálisis, en CRRT se anticoagula el circuito extracorpóreo, pero su implementación implica una complejidad significativa. El procedimiento logra una mayor duración de los filtros y reduce notablemente el riesgo de sangrado, que ocurre con la heparina^(94, 95). Las complicaciones se refieren a caída del Calcio iónico y a alcalosis. En la HIT su utilidad solo se refiere a la anticoagulación del filtro y nada en el aspecto sistémico de la afección.

CVVHDF: Si se adopta el esquema de Mehta⁽⁹⁶⁾ se requiere:

- Caudal de sangre 100 ml/min.
- Infusión prefiltro 500 ml/min de solución salina.
- Caudal de dializante 1000 ml/hora. Con dializante especial: Libre de Calcio y de Bicarbonato, con Sodio 117 meq/L, Potasio 4 meq/L, Magnesio 1,5 meq/L, Cloro 122,5 meq/L, dextrosa 0,1 a 0,5%
- Infusión de Citrato. Citrato trisódico al 4%, 0,14 Molar. Sodio 420 mMol/L. Citrato 140 mMol/L, Caudal

170 ml/hora. Infusión lo más cercana posible a la salida de sangre del enfermo. Se ajusta dosis para mantener Cai post filtro en 0,25 mMol/L y el Calcio sistémico entre 1,12 y 1,32.

e) Por otra vía central se infunde solución salina 1000 ml con 8 gramos de Cloruro de Calcio. 1 meq/10 ml (0,1 meq/ml) a 40 45 ml/hora. La infusión de Calcio se regula para mantener el Calcio iónico sistémico (con controles cada 2 a 4 horas).

f) Infusión post filtro de solución salina. Ej. 700 ml/hora.

g) Ultrafiltración 1200 ml/hora

Si el Calcio sistémico sube pero no ocurre lo mismo con el Calcio iónico ("citrat gap") se debe reducir la infusión de citrato. Es debido a acumulación de citrato. Puede deberse a insuficiencia hepática con mala transformación a bicarbonato. El empleo de citrato ha sido de utilidad en casos de lacto acidosis⁽⁹⁷⁾.

CVVHF. Método de Palsson, 1999⁽⁹⁸⁾.

a) Cebado del circuito con 1000 unid de heparina en 2 litros de salina.

b) Infusión de Calcio (20 gramos de Gluconato de calcio en 1000 de solución de dextrosa al 5%), por línea independiente. 60 ml/h. Chequear Calcio iónico sistémico según necesidad o cada 6 horas. Debe encontrarse entre 1 a 1,3 mMol/L.

c) "Flushear" filtro con salina cada 4 horas.

d) Infusión prefiltro: Citrato trisódico 13,3 mMol/L, Cloruro de Sodio 100 mMol/L, Magnesio 1,5 mMol/L, dextrosa 0,2%, a una tasa según requerimientos de balance.

Chequear ionograma, est. Ácido base cada 6 horas y calcio total cada 24. Modificar si Cai se reduce o si Calcio total se incrementa.

BIBLIOGRAFIA

- Jubelirer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:219-225
- Vaziri ND, Toohey J, Paule P, et al. Coagulation abnormalities in patients with end-state renal disease treated with hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1984;7:323-326
- Eknoyan G, Wacksman SJ, Glueck HI, et al. Platelet functions in renal failure. *N Engl J Med* 1969; 280: 677-681
- Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uremia. *Semin Nephrol* 1985; 5:8
- Pérez Loredó J, Simon M, Rabinovich D, Martínez RD. Sellado de Catéteres y Anticoagulación. 2000; *XII Congreso Argentino de Nefrología*. Buenos Aires.
- Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308:8-12.
- Livio M, Mannucci PM, Vigano G et al. Conjugated estrogens for management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-735
- Livio M, Gott E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effects of red cell transfusions. *Lancet* 1982;2:1013-1015
- Mehta RL, Scott G, Sloand IA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med*. 1990;88:252-257.
- Soundararajan R, Leehey J, Yu AW et al. Skin necrosis and protein C deficiency associated with vitamin K depletion in a patient with renal failure. *Am J Med*.1992;93: 467-470
- Pérez-Mijares R, Guzmán-Zamudio JL, Payán-López J, et al. Calciphylaxis in a haemodialysis patient: functional protein S deficiency? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1856-1859.
- Guías europeas V.1 Haemodialysis and prevention of system clotting. Guideline V.2.2. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (S 7): 64-66.
- Al-Momen AKM, Huraib SO. Low-dose danazol for vascular access and dialyzer thrombosis in hemodialysis patients. *Haemostasis* 1992;22:12-16.
- Kazuomi K, Takefumi M, Tsutomu Y et al. Factor VII in hyperactivity in chronic dialysis patients. *Thromb Res*. 1992; 67:105-113
- Lai KN. Protein C, protein S and antithrombin III metabolism in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1993;16:4-6.
- Maruyama H, Gejyo F, Hanano M, Arakawa M. Acquired type II protein C deficiency in a long-term hemodialysis patient. *Nephron* 1994;66:348-350.
- Wirtz JJM, van Esser JW, Hamulyak K et al. The effects of recombinant human erythropoietin on hemostasis and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1992; 38: 277-282
- Fermo I. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995;123 (10): 747-753
- Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Nephrol* 2003;14:2313-2321
- Vanherweghem JL. Thromboses et stenoses des accès veineux centraux en hémodialyse. *Nephrologie* 1994;15:117-121.
- Kinney TB, Valji K, Rose SC, et al. Pulmonary embolism from pulse spray pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis grafts: urokinase versus heparinized saline. *J Vasc Int Radiol* 2000;11:1143-1152.
- Paulsen G, Reisaether A, Aasen M, Fauchald P. Use of tissue plasminogen activator for reopening of clotted dialysis catheters. *Nephron* 1993;64:468-470.
- Suhocki P, Conlon P, Knelson M et al. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: Thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996;28:379-386.
- Poulain F, Raynaud A, Bourquelot P, et al. Local thrombolysis and thromboaspiration in the treatment of acutely thrombosed arteriovenous hemodialysis fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991;14:98-101.
- Ahmed A, Shapiro WB, Porush JG. The use of plasminogen activator to declot arteriovenous accesses in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:38-43.
- Roberts AC, Valji K, Bookstein JJ, Hye RJ. Pulse spray pharmacomechanical thrombolysis for treatment of thrombosed dialysis access grafts. *Am J Surg* 1993;166:221-226.
- Porter J, Jick J. Drug related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977;237:879-891.
- Blakely JA. A rapid bedside method for the control of heparin therapy. *Canad Med Assn J*. 1968; 99:1072-1076.
- Gotch FA, Keen ML. Care of the patient on hemodialysis in *Introduction to Dialysis*. Churchill Livingstone, San Francisco; 1985:108-123.
- Sargent JA, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremia lesions in clinical studies. *Kidney Int* 1975;7:S35-S40.
- Estes JW, Poulin PF. Pharmacokinetics of heparin. *Thromb Diathes Haemor*. 1974;33:26-37.
- Ward RA. Precise anticoagulation for hemodialysis. Importance of whole blood coagulation time test reagent. *Dial transplant* 1979; 8: 606-607.

33. Kiss J. Chemistry of Heparin. *Thromb Diathes haemorrh*. 1998;33 :17-19.
34. Flicker W, Russell LW, Farrell PC. Precise anticoagulation-reagents and artifacts. *Dialysis Transplant*. 1980;9:1042-1046.
35. Congdon JE, Kardinal CG, Wallin JD. Monitoring heparin therapy in hemodialysis. *JAMA* 1973; 226 (13): 1529-1533.
36. Mingardi G, Perico N, Pusineri F, et al. Heparin for hemodialysis: practical guidelines for administration and monitoring. *Int J Artif Organs* 1984;7:269-274.
37. Pérez Loredó J, Lercari J, Lavorato C, Ledesma H, Der M, Pissano N. Anticoagulación en Hemodiálisis. *Revista de la Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina* 2001;4 (18) 25-38
38. Pérez Loredó J, Martínez RD, Simon M. Anticoagulación en hemodiálisis. *Temas de insuficiencia renal, diálisis y Trasplante*. Editores Cusumano AM Hermida OE. Editorial Estudio Sigma. Buenos Aires. 2000; Capítulo 11:227-244
39. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000;13:181-187.
40. Gotch FA, Keen ML. Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk hemodialysis. *Trans ASAIO*. 1977.
41. Farrell P, Ward RA, Schindhelm K, Gotch FA. Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1978;92:164-176.
42. Smith BP, Ward RA, Brier ME. Prediction of anticoagulation during hemodialysis by population kinetics and an artificial neural network. *Artif Organs* 1998;22:731-739.
43. Ouseph R, Brier ME, Ward RA. Improved dialyzer reuse after use of a population pharmacodynamic model to determine heparin doses. *Am J Kidney Dis* 2000;35:89-84.
44. Bosch JP, Ronco C. High efficiency treatments: risks and common problems encountered in clinical application. *Contemp Issues Nephrol* 1993;27: 209-224.
45. Ward DM Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993; 43 S41:S237-S244.
46. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38:976-981
47. Ward DM. The approach to anticoagulation in patients treated with extracorporeal therapy in the intensive care unit. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 160-173
48. Swartz RD. Hemorrhage during high risk hemodialysis using controlled heparinization. *Nephron* 1981;28:65-69.
49. Lee KB, Kim B, Lee YH, et al. Hemodialysis using heparin bound Hemophan in patients at risk of bleeding. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c5-c10.
50. Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, et al. Optimal anticoagulation strategy in hemodialysis with heparin coated PAN membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2097-2104.
51. Cancio LC, Cohen DJ. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Am Coll Surg* 1998;186: 76-91.
52. Sands JJ, Ashford RG, Nudo SA, Ortel TL. Heparin-induced antiplatelet antibodies are rare in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999. (Sep) 10: 301A.
53. Raible MD. Hematologic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 (suppl 1) :17-21
54. Boon DMS, van Vliet HHD, Zietse R, Kappers Klunne MC. The presence of antibodies against a PF4 heparin complex in patients on hemodialysis. *Thromb Haemost* 1996;76:480.
55. Luzzatto G, Bertoli M, Cella G, et al. Platelet count, antiheparin/platelet factor 4 antibodies and tissue factor pathway inhibitor plasma antigen level in chronic dialysis. *Thromb Res* 1998; 89: 115-122.
56. Harenberg J, Wang L, Hoffmann U, et al. Improved laboratory confirmation of heparin induced thrombocytopenia type II. *Am J Clin Pathol* 2001;115:432-438.
57. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis. Regional versus low dose heparin. *Kidney Int* 1979;16:513-518
58. Lindholm DD, Murray JS. A simplified method of regional heparinization during hemodialysis according to a predetermined dosage formula. *Trans. Amer Soc Artif Int Organs* 1964.
59. Gordon LA, Simon ER, Rukes JM, Richards V, Perkins HA. Studies in regional heparinization. *N Eng J Med* 1956;255: 1063-1069.
60. Maher JF, LaPierre GE, Schreiner GE, et al. Regional heparinization for Hemodialysis. *N Eng J Med*. 1963;268: 451-456.
61. Hampers CL, Blaulox MD, Merrill JP. Anticoagulation rebound after hemodialysis. *N Eng J Med*. 1966;275: 776-778.
62. Fragmin FR 860 study in hemodialysis. Multicenter cooperative study in Japan. *Semin thromb Hemost*. 1990;16: 46-54.
63. Schmitt Y, Schneider H. Low molecular weight heparin. Influence on blood lipids in patients on Chronic Hemodialysis. *Nephrol dial Transp* 1993; 8:438-442.
64. Polkinghorne KH, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparine (Fragmin), enoxaparin (Clexane) and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:990-995
65. Saltissi D, Morgan C, Wsthuizen J, Healy H. Comparison of low molecular weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for hemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial transplant* 1999; 14:2698-2703
66. Standage BA, Schuman ES, Ackerman D, et al. Does the use of erythropoietin in hemodialysis patients increase dialysis graft thrombosis rates? *Am J Surg* 1993;165:650-654.
67. Naumnik B, Borawski J, Mysliwiec M. Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on extrinsic blood coagulation during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1376-1382.
68. Nicastro MA, Zucchini A, Molinas F et al. Farmacocinética de la heparina no fraccionada y modificaciones de su farmacodinamia en el curso de la hemodiálisis y en el período interdialítico. *Revista de nefrología, Diálisis y Transplantes* 1994; 37: 15-27.
69. Lindhoff-Last E, Betz C, Bauersachs R. Use of a low molecular weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7:300-304
70. Rowlings PA, Mansberg R, Rozemberg MC et al. The use of a low molecular weight heparinoid for extracorporeal procedures in patients with heparin dependent thrombocytopenia and thrombosis. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 52-54
71. Minamiguchi K, Kitazato KT, Nagase H et al. Depolymerized holothurian glycosaminoglycan, a novel alternative anticoagulant for hemodialysis, is safe and effective in a dog renal failure model. *Kidney Int* 2003; 63: 1548-1555
72. Nowak G, Bucha E, Brauns I, Czerwinski R. Anticoagulation with r-hirudin in regular hemodialysis with heparin induced thrombocytopenia (HIT II). *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109/110: 354-358
73. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE et al. Hemodialysis using prostacyclin in stead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N Engl J Med* 1981; 304: 934-939
74. Brierley JK, Hutchinson A. Prolongation of filter life in continuous arteriovenous hemodialysis. *Intens Care Med* 1991;17: 187-188
75. Akizawa T, Kitaoka T, Sato M et al. Comparative clinical trial of regional anticoagulation for hemodialysis. *ASAIO Trans* 1998; 34:176-178
76. Hu ZJ, Iwama H, Suzuki R et al. Time course of activated coagulation time at various sites during continuous haemodiafiltration using nafamostat mesylate. *Intensive Care Med* 1999; 25: 524-527

77. Janssen MJ, Deegens JK, Kapinga TH *et al* Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49:806-813
78. Bucciatti G, Valenti G, Lorenz M *et al*. Kinetics of anti-Xa activity during combined defibrotide-heparin administration in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1990; 13:416-420
79. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002; 17 (4): 1765-1762
80. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ *et al*. Sustained low efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001;60:777-785
81. Paganini BP. Slow continuous hemofiltration and slow continuous ultrafiltration. *ASAIO Trans* 1988; 34:63-66
82. Prasad GVR, Palevsky PM, Burr R *et al*. Factors affecting system clotting in CRRT: Results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2000; 53 (1): 55-60.
83. Kaplan AA, Petrillo R. Regional heparinization for continuous arterio venous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987;33 (3): 312-315.
84. Wynckel A, Bernieh B, Toupance O *et al*. Guidelines to use of enoxaparin in slow continuous hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 221-224
85. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L *et al*. A controlled trial of low molecular weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224-2228
86. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C *et al*. Continuous hemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti haemostatic agent. *Intens Care Med*. 2002; 28 (5): 586-593
87. Stevens PB, Davies SP; Brown BA *et al*. Continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Lancet* 1988;2:150-152
88. Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M *et al*. Hirudin vs heparin for anticoagulation in continuous replacement therapy. *Intens Care Med*. 2001; 27 (4):673-679.
89. Schneider T; Heuer B, Deller A, Boesken WH. Continuous haemofiltration with r-hirudin (lepidurin) as anticoagulant in a patient with heparin induced thrombocytopenia (HIT II). *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112:552-555.
90. Dager WE, White RH. Argatroban for heparin induced thrombocytopenia in hepato renal failure and CVVHD. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (9): 1232-1236
91. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starman B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 2004; 61:134-143
92. Mehta RI, Bestoso JT, Ward DM. Experience with citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:368.
93. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE *et al*. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-42
94. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D *et al*. Citrate vs Heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intens Care Med* 2004; 30: 260-265
95. Hofbauer R, Moser D, Frass M *et al*. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1578-1583
96. Mehta RL. Continuous renal replacement in the critically ill patient. *Kidney int*; 2005;67: 781-795.
97. Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD. Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 1992; 20:349-353
98. Palsen R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55: 1991-1997.

Recibido en forma original: 10 de enero de 2006

En su forma corregida: 08 de febrero de 2006

Aceptación Final: 03 de marzo de 2006

Dr. Hugo Ledesma

Confederación de Asociaciones de Diálisis
de la República Argentina

Viamonte 1181 piso 7°

(1053) Buenos Aires – Argentina

Tel: (54 11) 4375-6282

e-mail: calidad@nefrodiar.com.ar