

Anticoagulación en la terapia de reemplazo renal continua

Manuel Antonio Díaz de León Ponce,* Armando Alberto Moreno Santillán,† Jesús Carlos Briones Garduño‡

RESUMEN

Más de la mitad de los pacientes con falla renal aguda en las unidades de cuidados intensivos requieren algún tipo de terapia de reemplazo renal, siendo la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) la modalidad de preferencia en la actualidad. Un requerimiento de la TRRC es la anticoagulación, la cual expone a estos pacientes a riesgo de sangrado. Sin embargo, una anticoagulación inadecuada puede representar alteraciones en el circuito de la TRRC y un tratamiento menos efectivo.

Palabras clave: Terapia de reemplazo renal continuo, anticoagulación.

A pesar de los recientes avances en el manejo de la insuficiencia renal aguda (IRA), el pronóstico de estos pacientes no ha mejorado significativamente, lo cual puede explicarse desde la perspectiva de las múltiples comorbilidades que acompañan a dicha entidad.

Más de la mitad de los pacientes con IRA que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos requieren algún tipo de terapia de reemplazo renal, siendo la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) la modalidad de preferencia en la actualidad. Un requerimiento de la TRRC es la anticoagulación, la cual expone a estos pacientes a riesgo de sangrado.¹

En el presente artículo revisaremos las vías de la coagulación y los métodos de anticoagulación recomendados en los pacientes con IRA durante la TRRC.

SUMMARY

More than half of patients with acute renal failure in the intensive care unit require dialysis, and the majority of them have significant hemodynamic instability. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is often the preferred dialysis modality in these patients. One requirement for CRRT is anticoagulation, which can expose patients to the risk of bleeding. However, absence of effective anticoagulation may result in clotting of the CRRT circuit and subsequently less effective treatment.

Key words: Anticoagulation and continuous renal replacement therapy.

LA COAGULACIÓN NORMAL

Los principales mecanismos implicados en el proceso de la hemostasia son: 1) adherencia de las plaquetas a la pared del vaso, 2) liberación y pérdida de los constituyentes de las plaquetas, 3) formación de tromboxano A₂ y de los endoperóxidos de las prostaglandinas, 4) agregación de las plaquetas y aceleración posterior de la coagulación de la sangre por las plaquetas agregadas, y 5) formación de la fibrina.

La reacción inicial de la hemostasis, es la adherencia de las plaquetas circulantes a las fibras subendoteliales expuestas por el daño endotelial. El colágeno es la fibra principal implicada y el factor de Von Willebrand también se requiere para la adhesión de las plaquetas. Este factor es sintetizado por los megacariocitos para el almacenamiento

* Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía, Director Médico Editorial de la Revista Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

† Residente de cuarto año. IMSS-UMAE No. 4 «Luis Castelazo Ayala».

‡ Académico Titular de la Academia de Cirugía, Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina.

dentro de los gránulos alfa de las plaquetas y de las células endoteliales de los cuales es secretado en el plasma y regresado al subendotelio. A través de una alteración estructural, el factor de Von Willebrand adsorbido en la superficie fibrilar, puede interactuar con las plaquetas circulantes. El receptor de las plaquetas que fija al factor de Von Willebrand para promover la adhesión, es la glicoproteína Ib-IX de la superficie de la membrana.^{2,3}

La localización de las plaquetas a áreas con daño endotelial promueve su exposición a varias sustancias activadoras o agonistas. Dentro de éstas se incluyen el colágeno, el ADP, epinefrina y la trombina que actúan en concertación con el ADP derivado de la secreción de los gránulos densos y con la trombina generada por los factores de la coagulación Xa, Va y protrombina sobre la superficie plaquetaria. Poco después de la exposición de estos agonistas, el calcio es movilizado de los organelos intracelulares de las plaquetas al citoplasma. Esto permite la polimerización de la actina en las microfibrillas y estimula el cambio de las formas de la plaqueta y los eventos contráctiles que conducen a la secreción. Se libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, que es convertido por la ciclooxigenasa y la tromboxano sintetasa a tromboxano A₂ que es un agente agonista vasoconstrictor.^{2,3}

La agregación de las plaquetas implica la fijación del fibrinógeno a los receptores de la membrana plaquetaria, con el resultado de la formación de puentes plaqueta-plaqueta. Estas unidades plaqueta-fibrinógeno-plaqueta constituyen el esqueleto del coágulo hemostático inicial. La secreción de las plaquetas está íntimamente asociada con la agregación; ambas ocurren dentro de segundos de la estimulación de las mismas. Sin la secreción las plaquetas se agregan sólo transitoriamente y en forma reversible por el ADP y la epinefrina. La secreción de estos gránulos provee calcio ionizado adicional, un cofactor necesario para la agregación y además ADP. La secreción de los gránulos alfa proporciona fibrinógeno adicional, otro cofactor requerido para la agregación de las plaquetas, el cual se fija al receptor de la superficie de la plaqueta, la glicoproteína IIb-IIIa. Con la activación por el ADP o la trombina, la glicoproteína IIb-IIIa de la superficie de la membrana puede también fijar otras proteínas adhesivas secretadas por la plaqueta, que son la fibronectina y el factor de Von Willebrand. Estas proteínas pueden jugar también un papel en estabilizar el agregado de plaquetas.^{2,3}

Se ha reconocido que las plaquetas juegan un papel en la coagulación al acelerar la generación de trombina y la formación subsecuente de fibrina, esta propiedad reside en la estructura del fosfolípido de la membrana de la plaqueta que proporciona una superficie específica que favorecen las reacciones que conducen a la formación de trombina.^{2,3}

Las micropartículas de la membrana de las plaquetas, liberadas durante su activación, pueden fijar y organizar los complejos enzima-cofactor-sustrato en dos claves: 1) la activación del factor X por el factor IXa más el cofactor VIIIa y 2) la activación de la protrombina por el factor Xa más el cofactor Va.^{2,3}

El sistema de la coagulación sanguínea se puede visualizar como una cascada de etapas distintas de reacción donde en forma secuencial un precursor proteico (zimógeno) del plasma, es convertido de su forma inactiva a una forma activa o enzima proteolítica que conducen a la formación de un coágulo de fibrina. Estas reacciones enzimáticas secuenciales son progresivamente amplificadas y generan una enzima clave final que es la trombina.^{2,3}

COAGULACIÓN EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Paradójicamente, el paciente con IRA tiene riesgo de sangrado o de trombosis, los factores causales de hemorragia en los pacientes con IRA bajo TRRC pueden ser, el tiempo prolongado del *tiempo de protrombina*, reducción de factores IX y XI y reducción o disfunción plaquetarias, mientras que el riesgo de trombosis aumenta con la formación de monómeros/polímeros de fibrina que producen trombos (isquemia y necrosis de órganos), la activación del sistema de cininas, la activación de sistema del complemento, la enfermedad desencadenante, así como el flujo sanguíneo y el tipo de solución dializante.⁴

USO DE ANTICOAGULANTES DURANTE LA TRRC

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) actúa con un cofactor, al bloquear la formación de trombina, la formación de tromboplastina y también inhibe la actividad plaquetaria. La heparina aumenta la tasa de reacción de la trombina-antitrombina. La antitrombina inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y común, incluyendo la

trombina y los factores Xa y IXa. Las dosis altas de heparina interfieren con la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado. El sangrado asociado a trombocitopenia, que se presenta de 3 a 5% de los pacientes anticoagulados, la transaminasemia y la hipercalemia son otros efectos secundarios de la heparina.⁴

El efecto de la heparina es inmediato y su acción es máxima en tres a cinco minutos posteriores a su administración y su acción anticoagulante depende de la sensibilidad individual al fármaco y la duración del efecto anticoagulante es decreciente en función a la eliminación. El efecto de la heparina puede revertirse rápidamente mediante la infusión de sulfato de protamina.⁵

El esquema recomendado para el empleo de heparina no fraccionada en pacientes bajo TRRC es con un bolo inicial de 25 U/kg, seguido de una infusión continua de 5 U/kg/h, aunque pueden encontrarse variaciones según el protocolo o el centro hospitalario. El método para vigilar el riesgo de sangrado es mediante la medición del TPT, el cual debe encontrarse entre 35-45 segundos.^{5,6}

Heparina de bajo peso molecular

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es un derivado de la heparina no fraccionada y su acción principal es el de producir un efecto anticoagulante mediante la inhibición del factor X. Se ha documentado que la HBPM tiene un efecto más favorable respecto a la hemorragia en comparación con la HNF. La depuración de la HBPM es fundamentalmente por vía renal, por lo que su vida media se prolonga en pacientes con falla renal. A pesar de estas consideraciones se ha observado que el empleo de esta heparina no se ha observado que aumente significativamente el número de eventos de sangrado en comparación con la HNF. La dosis con dalteparina es de 20 U/kg en bolo y una infusión de mantenimiento de 10 U/kg/h.^{5,7}

En resumen el uso de heparinas, de bajo peso molecular y no fraccionada, son fármacos efectivos de anticoagulación en la TRRC. Sin embargo, dados sus efectos adversos, pueden considerarse otros métodos alternos de anticoagulación.⁵⁻⁷

Heparina regional

Una alternativa a considerar para pacientes con alto riesgo de sangrado es la anticoagulación regional con heparina y protamina. El régimen utilizado es mediante una infusión continua de HNF de 500 U/

mL en la línea arterial, así como una infusión continua de protamina (5 mg/mL). Las tasas de infusión de heparina y protamina se ajustan de acuerdo a los valores del TPT del circuito y del paciente, los cuales no deben ser mayores de 55 y 45 segundos, respectivamente.⁸⁻¹⁰

Citrato

El uso del citrato regional en el circuito extracorporeal provee anticoagulación, pues funciona como agente quelante de calcio. Este efecto se revierte mediante la infusión de calcio al sistema. Los resultados con el uso de citrato se asocian a una disminución de la formación de trombos, siendo su empleo tan seguro y efectivo como el uso de heparina.¹¹⁻¹³

Prostaciclina

Fármacos como la prostaciclina, que inhiben la interacción entre plaquetas y membranas artificiales, son una alternativa para la anticoagulación en la TRRC. La prostaciclina es un sustituto de la heparina, cuyo empleo se ha reportado como seguro y con un aumento en la eficiencia de la hemodiálisis. La prostaciclina inhibe la función plaquetaria mediante la disminución de la expresión de receptores plaquetarios de fibrinógeno y reduce la agregación plaquetaria y leucocitaria.^{14,15}

Otros anticoagulantes

Existe una gama de anticoagulantes que se han empleado en la TRRC, como la hurudina, argatroban o nafamostat, sin embargo se requieren más estudios para evaluar apropiadamente la dosis y seguridad de los mismos.¹⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-1621.
2. Díaz de León PM. Insuficiencia renal aguda. Ed. Alfíl. *Clin Mex Med Crit Ter Int* 2008;1:1-25.
3. Díaz de León PM, Briones GJC, Meneses CJ. *Fundamentos de insuficiencia renal aguda México*. Ed. Demsa. 2008:1-168.
4. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1416-1421.

5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
6. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3192-3206.
7. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. 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.
8. Biancofiore G, Esposito M, Bindi L, Stefanini A, Bisa M, Boldrini A, Consani G, Filipponi F, Mosca F. Regional filter heparinization for continuous veno-venous hemofiltration in liver transplant recipients. *Minerva Anestesiol* 2003;69:527-538.
9. Van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre-versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005;23:175-180.
10. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2036-2042.
11. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL. Multicentre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1416-1421.
12. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, Melzer C, Rosseau S, Zuckermann-Becker H, Neumayer HH. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c131-c136.
13. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-265.
14. Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:1601-1605.
15. Ota K, Akizawa T, Hirasawa Y, Agishi T, Matsui N. Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1623-1630.
16. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL. Multicentre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1416-1421.

Correspondencia:

Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce
Naranjo número 94-303
Colonia Santa María la Ribera 06400
Delegación Cuauhtémoc
Teléfono 55-41-69-43. México, D.F.
E-mail: manueldeleonponce@hotmail.com