

Estudio de la función plaquetar y del metabolismo lipídico en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica tratados con heparina convencional o con heparina de bajo peso molecular

A. Rodríguez Jornet *, J. Monasterio **, P. Chacón ***, B. Millan **, F. Cordón ****, M. Pico **, A. García ****, J. Modol**** y J. Soler *****

* Unidad de Nefrología, Hospital de Sabadell. ** Servicio de Hemostasis y Coagulación del Hospital General Vall d'Hebrón, de Barcelona.

*** Servicio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebrón, de Barcelona. **** Departamento de Bioestadística de la Universidad Autónoma de Barcelona. ***** Sección de Nefrología del Centre Hospitalari-Unitat Coronaria de Manresa.

RESUMEN

La heparina es el anticoagulante utilizado normalmente para hemodiálisis periódica debido a su gran solubilidad y eficacia. Sin embargo, dista de ser el anticoagulante ideal, dado que su actividad anticoagulante trasciende al paciente hemodializado y por su cierta capacidad agregante plaquetar, que induce a añadir en algunos enfermos el tratamiento con antiagregantes plaquetares. Por su acción sobre la lipoproteín-lipasa, la heparina podría influir sobre la hipertrigliceridemia que presentan estos enfermos. Se ha descrito que las heparinas de bajo peso molecular tendrían una menor acción antiagregante y una menor liberación de la lipoproteín-lipasa. Realizamos un ensayo clínico durante un año tratando a dos poblaciones de distribución homogénea con heparina convencional o con heparina de bajo peso molecular con el fin de demostrar estas propiedades; determinamos el recuento de plaquetas, la beta-tromboglobulina, el factor plaquetar-4, colesterol total, colesterol HDL, colesterol L DL, colesterol VL DL, triglicéridos totales y triglicéridos VL DL, concluyendo que en el terreno de la circulación extracorpórea de la hemodiálisis, la heparina no juega un papel principal en la estimulación de las plaquetas ni en la hipertngliceridemia, no encontrando diferencias significativas entre ambos tipos de heparinización en esos aspectos.

Palabras clave: *Plaquetas. Lípidos. Hemodiálisis. Heparina convencional. Heparina bajo peso molecular.*

Recibido: 18-II-92.
En versión definitiva: 28-VI-93.
Aceptado: 1 -VII-93.

Correspondencia: A. Rodríguez Jornet.
Arquimedes, 115, 1.º, 1.ª
08224 Terrassa (Barcelona).

STUDY OF PLATELETS' FUNCTION AND THE METABOLISME OF LIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE IN PERIODICAL HEMODIALYSIS WITH CONVENTIONAL HEPARIN OR LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN

SUMMARY

Conventional heparin is the anticoagulant most frequently used in periodic hemodialysis to prevent fibrin deposits in the dialyzer, but it is not an ideal anticoagulation method as does not guarantee the absence of haemorrhagic complications in the uraemic patients. Moreover heparin can be a stimulant platelet aggregation. The low molecular weight heparins have less haemorrhagic complications for patients with chronic renal failure and pack capacity to excite platelet aggregation. A Clinical study has been performed to verify these proprieties in the extracorporeal circulation of hemodialysis patients with chronic renal failure. We conclude that heparin is not the principal cause of platelet aggregation and there are no differences in platelet function between conventional heparin and low molecular weight heparin in the extracorporeal circulation.

Key words: Platelets. Lipids. Hemodialysis. Conventional heparin. Low molecular weight heparin.

Introducción

Uno de los probables factores inductores de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia renal crónica es la hiperlipidemia ¹, siendo la destrucción acelerada de plaquetas otro factor concomitante ¹.

La composición biológica de la membrana del dializador juega un papel importante a la hora de incidir sobre la agregación plaquetar^{2,3}. Estas plaquetas adheridas a la superficie extraña y estimuladas secretan una serie de sustancias de sus organelas, entre las que se encuentran el factor plaquetar-4 (PF4) y la betatromboglobulina (beta-TG), entre cuyos fines está el favorecer la agregación plaquetar en cadena.

La heparina convencional (HC), por su solubilidad, es el fármaco más utilizado como antitrombótico: con él será prácticamente imposible la formación de fibrina; sin embargo, la agregación plaquetar quedará igual o incluso aumentada, pues la HC por sí puede aumentar esa agregabilidad produciendo tromboxano A₂⁴ desde los fosfolípidos de la membrana plaquetar, el cual induce a la agregación de otras plaquetas⁵.

El PF4 secretado por las plaquetas tiene propiedades de neutralización de la HC, propiedad que es la causante de un mayor requerimiento de heparina por parte de algunos pacientes en hemodiálisis y de que precisen un antiagregante plaquetar para evitar el depósito de restos hemáticos en el dializador ⁶.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una menor acción sobre el factor IIa o trombina, por lo que éste, al estar en menores proporciones en el plasma anticoagulado con HBPM, tendrá una teórica menor capacidad de agregación plaquetar ⁷. El PF4 neutraliza más difícilmente las HBPM⁸.

La lipoproteín-lipasa (LPL) es un enzima del endote-

lio vascular que transforma los quilomicrones en rematentes ya desprovistos de triglicéridos más ricos en colesterol esterificado ⁹.

La heparina aclara el plasma lipémico *in vivo* al estimular y liberar la LPL, la cual precisa para esta activación la presencia de apolipoproteína C-II, presente en las HDL, quilomicrones y VLDL⁹. En la insuficiencia renal crónica hay una disminución en la actividad de la LPL¹⁰.

La HD contribuye a exacerbar la hiperlipidemia preexistente por las sustancias utilizadas en el líquido de intercambio que se pierden en el proceso de diálisis (carnitina) o que se utilizan para llevar a cabo el proceso (heparina) y por el aumento de supervivencia del individuo en situación de insuficiencia renal crónica.

Las repetidas inyecciones de heparina en la HD pueden hacer deplecionar temporalmente los depósitos de LPL y de la triglicérido-lipasa hepática (HTGL) ¹⁰. La hipertrigliceridemia puede ser responsable de la disminución del colesterol-HDL¹¹; aunque los triglicéridos contribuyen poco en el componente lipídico de la placa de ateroma, sí son responsables de aumentar sus concentraciones en otras lipoproteínas que sí favorecen la aterogénesis¹².

La liberación de los enzimas LPL y HTGL parece relacionable con el tamaño de la molécula de la HC. De este modo se ha visto que las HBPM tienen una acción lipolítica menor comparada con la HC incrementan menos la proporción de ácidos grasos libres tras su administración ¹², propiedad también importante que podría inducir a un menor riesgo de aterosclerosis o arritmias cardíacas en pacientes que deben ser tratados crónicamente con heparina¹³. Hay muy escasas experiencias de utilización de HBPM en HD periódica que intenten demostrar estas propiedades ¹⁴.

Por la experiencia en modelos animales y en esas cortas y escasas experiencias clínicas, la HBPM podría

conllevar una menor capacidad de favorecer la arteriosclerosis, acelerada en los pacientes urémicos. Propiedad ligada a su reducida capacidad de liberar la LPL del endotelio, lo que conlleva un menor aclaramiento de las lipoproteínas y una menor liberación de ácidos grasos libres con capacidad de adherirse a la pared del vaso.

Por ello nos trazamos los objetivos de demostrar que la hipertrigliceridemia y la mayor agregabilidad plaquetar que presentan estos enfermos, en los que uno de los factores que inciden es la heparinización continuada, mejora con el uso de HBPM en lugar de HC. Este artículo es parte de nuestra experiencia en el terreno de la heparinización con HBPM en HD¹⁵.

Material y método

Con los objetivos de demostrar una menor agregabilidad plaquetar y una menor incidencia de hipertrigliceridemia con la utilización de HBPM respecto a la de HC en la HD periódica en pacientes con insuficiencia renal crónica, realizamos un ensayo clínico abierto, controlado y prospectivo, consistente en incluir a la población en tratamiento sustitutivo mediante HD de nuestro centro, afectados de insuficiencia renal crónica y sin posibilidad terapéutica con eritropoyetina en la época en que se llevó a cabo el estudio, sometiendo aleatoriamente a 30 pacientes a heparinización con HC y a 30 pacientes con HBPM durante un año.

Se excluyeron pacientes con trastornos de la coagulación no inherentes a la uremia crónica, enfermos que requerían tratamiento adicional con antiagregantes o anticoagulantes, enfermos con hipersensibilidad a la heparina, pacientes con insuficiencia hepática grave y enfermos con historia reciente de hemorragia, inferior a tres meses.

De la muestra resultante, 30 pacientes (grupo A) fueron tratados con HC a la dosis de 1.000 UI en el cebado que se desechaba + 1.500 a 3.500 en bolo de inicio + 8 a 12 UI/kg/hora de heparinización continua, que se cerraba 30 minutos antes de finalizar la diálisis. Los otros 30 pacientes (grupo B) fueron tratados con HBPM a la dosis de 5.000 U anti-Xa en bolo de inicio y nada más habiendo cebado el circuito con suero salino tan sólo; a los seis meses del estudio se redujo la dosis de 60 U anti-Xa/kg en bolo de inicio.

La comparación entre el grupo experimental y el testigo se estableció en función de las variables clínicas del estado del dializador al finalizar la HD, las complicaciones tromboticas y hemorrágicas presentadas por los pacientes, sus requerimientos de transfusiones sanguíneas a lo largo de los 12 meses y el tiempo de hemostasia sobre la fístula al final de la sesión de HD. Se practicaron también parámetros analíticos de coagulación y fibrinólisis, los cuales, junto a los aspectos clínicos reseñados, están pendientes de publicación¹⁷.

Los criterios de evaluación analítica o biológica incluyeron la determinación de parámetros de función plaquetar y del metabolismo lipídico:

- Recuento del número de plaquetas.
- Betatromboglobulina (beta-TC).
- Factor plaquetar-4 (PF4).
- Colesterol total.
- Colesterol-HDL.
- Colesterol-LDL.
- Colesterol-VLDL.
- Triglicéridos totales.
- Triglicéridos-VLDL.

El recuento de plaquetas se midió al inicio del estudio, a los 4, 8 y 12 meses, al inicio y final de una sesión de HD. Las determinaciones de beta-TC y PF4 se realizaron a los 8 y 12 meses, cuando el grupo B era tratado con dosis ajustada de HBPM, también al inicio y final de una sesión de HD.

El conteo de plaquetas se realizó a partir de 2 cc de sangre de cada muestra del paciente, extraída de la línea arterial, por un contador automático Technicon H-6000.

Para la determinación de beta-TG y PF4 con técnicas de ELISA se extrajeron 10 ml de sangre de la línea arterial.

Para la determinación de los lípidos se extrajeron 10 ml de sangre de los pacientes en ayunas, en tubos de cristal, al inicio y final de la HD, cuando continuaban en ayunas.

Estas determinaciones del metabolismo lipídico se realizaron al inicio del estudio, a los 5 y 10 meses.

La muestra de pacientes en uno y otro grupo se realizó de forma aleatoria, utilizando la U de Mann-Whitney como test de homogeneidad.

Para la comparación de las distintas variables en los distintos períodos de tiempo se utilizó el método de análisis múltiple de la varianza para medidas repetidas. Se consideró que existían diferencias significativas cuando $p < 0,05$. Este análisis estadístico se realizó en el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona en Bellaterra, mediante la utilización del paquete estadístico SPSSPC.

El ensayo clínico siguió las normas de deontología del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona, así como el del Consejo General de los Colegios Oficiales de Médicos de España, y las recomendaciones adoptadas en las XVIII y XXIX Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki-1964 y Tokio-1975, respectivamente.

El Comité de Ensayos Clínicos del hospital Centre Hospitalari-Unitat Coronaria de Manresa, así como cada uno de los enfermos participantes en el ensayo, fueron informados y aceptaron individualmente el estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Resultados

Transcurridos los 12 meses de estudio, cumplieron todo este período 22 enfermos en el grupo A (HC) y 23 en el grupo B (HBPM), una vez descartados los pacientes que reunían alguno de los motivos de exclusión y los que fallecieron o se trasplantaron a lo largo de ese año. La muestra resultó homogénea en cuanto a los parámetros: edad, sexo, peso corporal, nefropatía primitiva, tiempo previo en hemodiálisis cifrado en meses, horas totales de la sesión de HD, tipo de acceso vascular, dializador (cuprofán o acetato de celulosa; la misma proporción de un tipo u otro de filtro había en cada grupo), flujos sanguíneos empleados, baño de diálisis, agujas de punción, líneas de circuito extracorpóreo y cifras analíticas de hemoglobina, urea y creatinina al inicio del estudio.

En el grupo A, tras los 12 meses de estudio, se realizaron 3.382 HD (1.690 HD en los primeros seis meses y 1.692 en los segundos seis meses), y en el grupo B, 3.432 (1.744 en los primeros seis meses y 1.692 en los segundos seis meses), y, tal como reflejamos en otra publicación ¹⁷, el estado del dializador al finalizar las sesiones de HD era más «limpio» o menos coagulado en el grupo de pacientes tratados con HBPM.

Estos datos podrían inducir a pensar que realmente la HBPM es también menos proagregante plaquetar que la HC en el terreno de la circulación extracorpórea de

HD. Sin embargo, los resultados en el recuento de plaquetas al inicio y final de las diálisis no ofreció diferencias significativas entre un grupo y otro o entre una heparinización y otra (sólo en la cuarta determinación, al inicio de la diálisis, advertimos diferencias atribuibles a razones técnicas) (fig. 1).

De igual modo no advertimos diferencias significativas en las determinaciones de beta-TG entre un grupo y otro tan sólo un lógico incremento de sus valores al finalizar las diálisis con respecto al inicio, más acusado en las medias de las primeras determinaciones, pero también existente en las segundas ($p < 0,01$) (fig. 2).

En el caso del PF4 no evidenciamos diferencias significativas entre un grupo y otro, siendo el comportamiento de las determinaciones dispar, atribuibles a lo elevado de las cifras que manejamos, concepto extrapolable a la beta TG, propias de la misma insuficiencia renal crónica y de la técnica de HD.

El análisis estadístico ANOVA de medidas repetidas para tres determinaciones en el estudio del metabolismo lipídico mostró los siguientes resultados:

— Colesterol total: no hubo diferencias entre ambos grupos (fig. 3). El nivel de colesterol aumentó de forma constante después de la diálisis ($p < 0,001$).

— Colesterol-HDL: se comportó de manera idéntica al colesterol total (fig. 4).

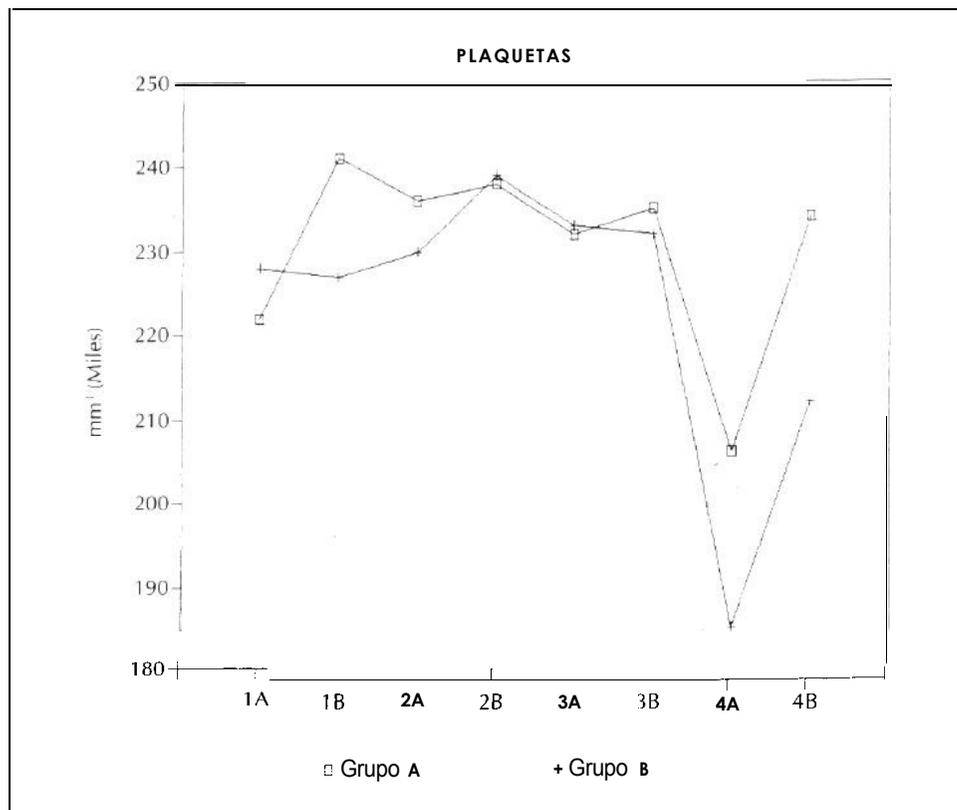


Fig. 1.-Valores medios en el recuento de plaquetas, no apreciándose diferencias significativas entre ambas heparinizaciones. Las referencias 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B muestran en las tres primeras figuras: 1A: valores medios al inicio de la hemodiálisis, al inicio del estudio. 1B: valores medios al final de la hemodiálisis, al inicio del estudio. 2A y 2B: lo mismo a los cuatro meses. 3A y 3B: lo mismo a los ocho meses. 4A y 4B: lo mismo a los doce meses.

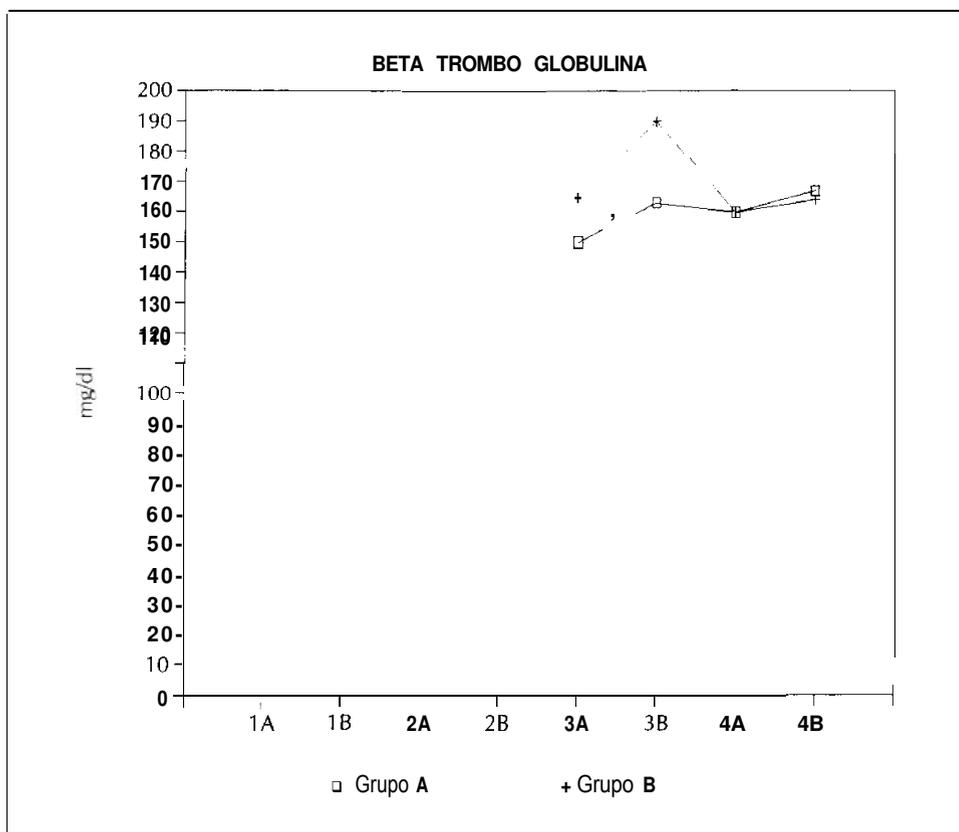


Fig. 2.-Valores medios en la determinación de beta-TG, no apreciándose diferencias significativas entre ambas heparinizaciones

- Colesterol-LDL: no existieron diferencias entre ambas heparinizaciones con respecto a ningún factor.
- Colesterol-VLDL: disminuyó de forma constante después de la diálisis ($p < 0,001$).
- Triglicéridos totales y triglicéridos-VLDL: disminuyeron después de la diálisis con significado estadístico ($p < 0,001$) pero sin diferencias entre ambos grupos de heparinización (fig. 5).

Discusión

En 1976 se demostró que sólo un 30-50 % de la molécula de la heparina es capaz de unirse a la ATIII e inducir su capacidad propia anticoagulante¹³. La heparina puede ser fraccionada por distintos métodos, viéndose que su actividad anticoagulante depende del PM de las fracciones obtenidas. Así, la capacidad anticoagulante o de alargar el TTPa va disminuyendo a medida que disminuye el PM de la heparina, pero, no obstante, la capacidad de inhibir el factor Xa permanece o se potencia¹³. Entonces, el factor Xa y el factor IIa (trombina) tienen distintos patrones de inhibición frente a la acción del complejo ATIII-heparina.

La misma heparina puede ser la inductora de la agregación plaquetar, bien sea a través de la inhibición

sobre la trombina, bien sea estimulando la generación de tromboxano A₂^{4,5} aunque por un mecanismo de retroalimentación o feed-back pueda ser a su vez neutralizada por el PF4 de las plaquetas estimuladas⁸.

Nuestra experiencia entre una heparinización y otra en el terreno de la HD periódica daría a entender que la HBPM se comporta con menor capacidad agregante plaquetar que la HC, dados los resultados del aspecto de los dializadores al finalizar las sesiones de HD entre un grupo y otro¹⁵ con diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, al intentar extrapolar estos datos a los del laboratorio, vemos que no obtenemos ninguna diferencia entre un grupo y otro, entre una heparinización y otra, en el recuento global de plaquetas ni en las determinaciones de beta-TG y PF4.

Por término medio, el paciente hemodializado está unas 900 horas/año heparinizado, por lo que es importante ajustar la dosificación de heparina, idealizarla¹⁶, para no incrementar el riesgo hemorrágico y tampoco para no inducir una serie de plaquetas activadas al torrente circulatorio que, sin duda, contribuirían al fenómeno de la arteriosclerosis, ya que se adherirían de manera constante a las paredes vasculares, harían proliferar la íntima y con el depósito de fibrina contribuirían al fenómeno del ateroma¹⁷.

Una ligera trombocitopenia se aprecia transitoria-

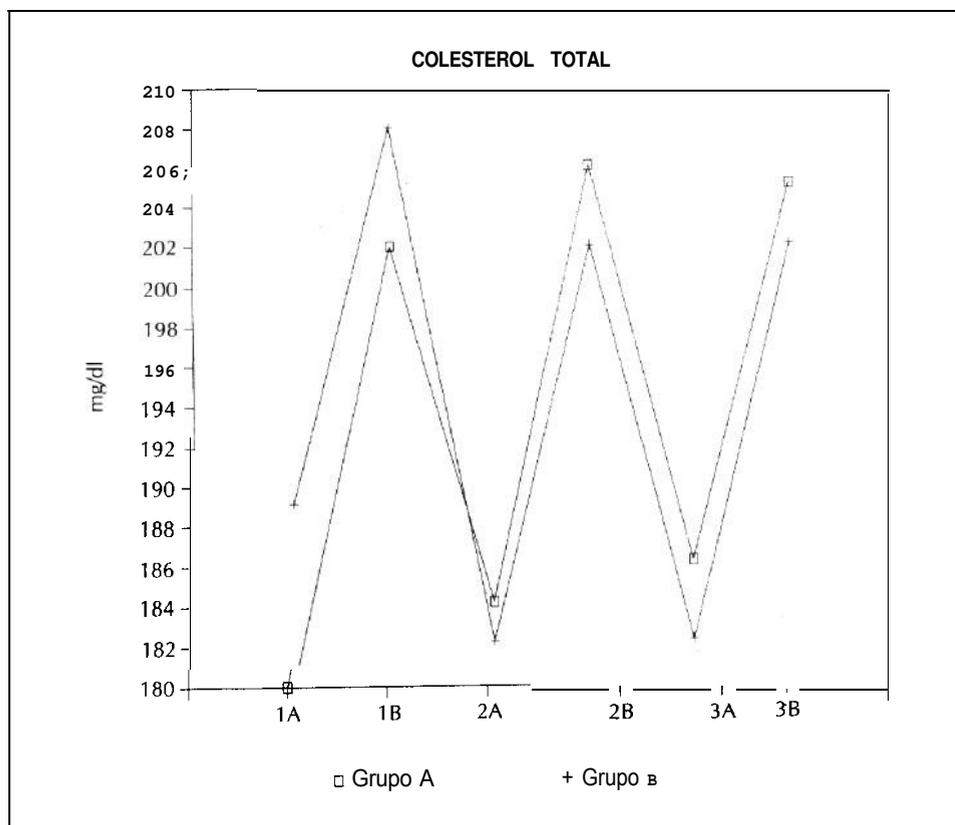


Fig. 3.-Valores medios en la determinación del colesterol total entre ambas heparinizaciones. Las referencias 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B de las figuras 4 a 9 muestran: 1A: valores medios al inicio de la hemodiálisis, al inicio del estudio. 1B: valores medios al final de la hemodiálisis, al inicio del estudio. 2A y 2B lo mismo a los cinco meses del estudio 3A y 3B: lo mismo a los diez meses del estudio.

mente en el 25 a 30 % de los heparinizados¹⁸ por agregación plaquetar, y más severa en unos pocos, inducida por anticuerpos IgG antiplaquetares¹⁸. No hemos tenido ocasión de hallar casos de trombocitopenia severa, y probablemente los casos de trombopenias ligeras pasan inadvertidos en la práctica diaria de la HD. Así pues, no hallamos diferencias entre el inicio y final de la HD en el recuento total de plaquetas, aunque se pueda obviar alguna alteración sin medición del recuento durante la primera hora de diálisis¹⁹.

Unos niveles elevados de PF4 y beta-TG son indicativos de actividad plaquetar reciente⁵, por lo que realizamos sus determinaciones con vistas a intentar comprobar una menor activación de las plaquetas con la HBPM. Con todo, sabemos que la insuficiencia renal crónica aumenta los valores de la beta-TC, dada su específica eliminación renal²⁰, pudiéndose aumentar aún esos valores durante la HD¹⁹. El PF4 es independiente en su determinación de la función renal²⁰, siendo un mejor índice de activación plaquetar en presencia de insuficiencia renal crónica¹⁹, pero no en el seno de una circulación extracorpórea de por sí un potente activador plaquetar¹⁹. Se aprecian valores elevados al inicio de la hemodiálisis, que disminuyen algo durante la diálisis, para retornar a los valores iniciales¹⁹.

Sabemos, pues, que el PF4 se altera poco al finalizar

la HD respecto al inicio¹⁹ y que los valores de la beta-TC tienden a elevarse discretamente^{19,21}. Nuestra experiencia concuerda perfectamente con estos trabajos previos, sin hallar, al igual que otros autores^{22,23}, diferencias significativas entre una y otra heparinización en el terreno in vivo de la insuficiencia renal crónica en HD, contrariamente a lo que ocurre ex vivo. Los mismos Schrader y cols., que encontraban menor incidencia de trombocitopenia en sus primeros trabajos¹⁴, no lo confirman posteriormente¹⁵. Es de suponer que otros factores como el fenómeno del contacto directo con las membranas del dializador, influyen de manera más importante para activar a las plaquetas¹⁹.

Los valores de beta-TC que hemos hallado son muy elevados, en consonancia a la insuficiencia renal crónica, incrementándose postdiálisis de manera significativa en nuestro trabajo ($p < 0,01$) en ambos grupos, y por nuestra misma experiencia, sin correlacionarse con los valores de fibrinopéptido A¹⁵, lo que podría hacernos presuponer que la estimulación plaquetar en la circulación extracorpórea no es debida a la trombina o, lo que es lo mismo, probablemente el papel jugado por la heparina en esa estimulación y en esas circunstancias no es el principal.

El incremento de PF4 en el grupo B con HBPM en la última determinación podría interpretarse de acuerdo a

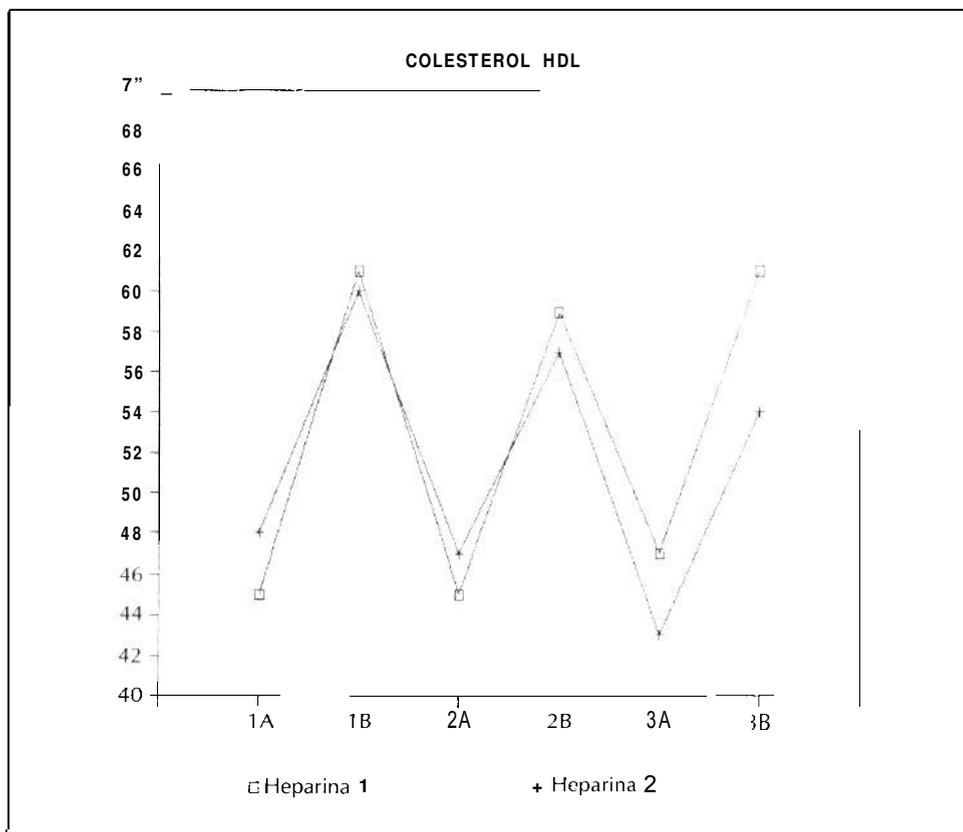


Fig. 4.-Valores medios en la determinación del colesterol-HDL entre ambos grupos de heparinización, sin diferencias significativas entre ellos.

los valores anti-Xa más bajos hallados por nosotros ¹⁵ en esas mismas determinaciones y en consonancia con la menor heparinización posible realizada a nuestros enfermos.

La hiperlipidemia ha sido reconocida desde hace muchos años en la población en diálisis, sobre todo la hipertrigliceridemia; un tercio de los pacientes en HD y diálisis peritoneal tienen un incremento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ^{25,26} También las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las de baja densidad (LDL) tienen una mayor proporción de triglicéridos en la insuficiencia renal crónica ²⁵. En estos pacientes suele haber una disminución del colesterol total, pero también una disminución del colesterol ligado a HDL y en menor medida del ligado a LDL, lo que ocasiona un incremento en el cociente colesterol-LDL/colesterol-HDL, cambios todos ellos favorecedores del riesgo arterioscleroso cardiovascular ^{25, 26}. Así como existe una disfunción de la LPL en las hipertrigliceridemias adquiridas, tipo IV de Friederickson ⁹, también hay una disminución de la actividad de la LPL en la insuficiencia renal crónica ⁹.

En estas patologías se aprecian unos bajos niveles de LPL en plasma tras la inyección de heparina⁹. Aunque no está bien establecido que la hipertrigliceridemia y el aumento de las VLDL sean aterogénicos, la presencia

de remanentes podría representar en estos enfermos un elevado riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular de forma semejante a lo que ocurre en los pacientes con hiperlipoproteinemia familiar tipo III. Las VLDL y LDL son ricas en apoproteína B, mientras que las HDL lo son en apo-A: los pacientes en diálisis presentan una disminución del colesterol-HDL con concentración normal en apo-A, lo cual explica los cambios importantes cualitativos de composición de las HDL y, en general, de las distintas lipoproteínas en los enfermos con insuficiencia renal crónica.

Uno de los factores que contribuyen a la aterosclerosis de los pacientes en uremia es la dislipemia que se presenta a lo largo de toda la evolución de su insuficiencia renal crónica en las etapas predialítica y dialítica²⁵.

La HC, al ser una sustancia de carga aniónica, es capaz de liberar la LPL del endotelio vascular ^{9,27} lo que le confiere la propiedad de aclarar el plasma. La LPL produce una rápida lipólisis sobre los triglicéridos, formándose ácidos grasos libres y monoglicéridos; estos metabolitos juegan su papel en la incidencia de mortalidad cardiovascular ¹⁶

La pauta de heparinización más habitualmente usada consiste en realizar un bolus de inicio de heparina que gira entre las 4.000 y 1.850 UI y una perfusión continua alrededor de las 1.000 UI/hora, que se cierra

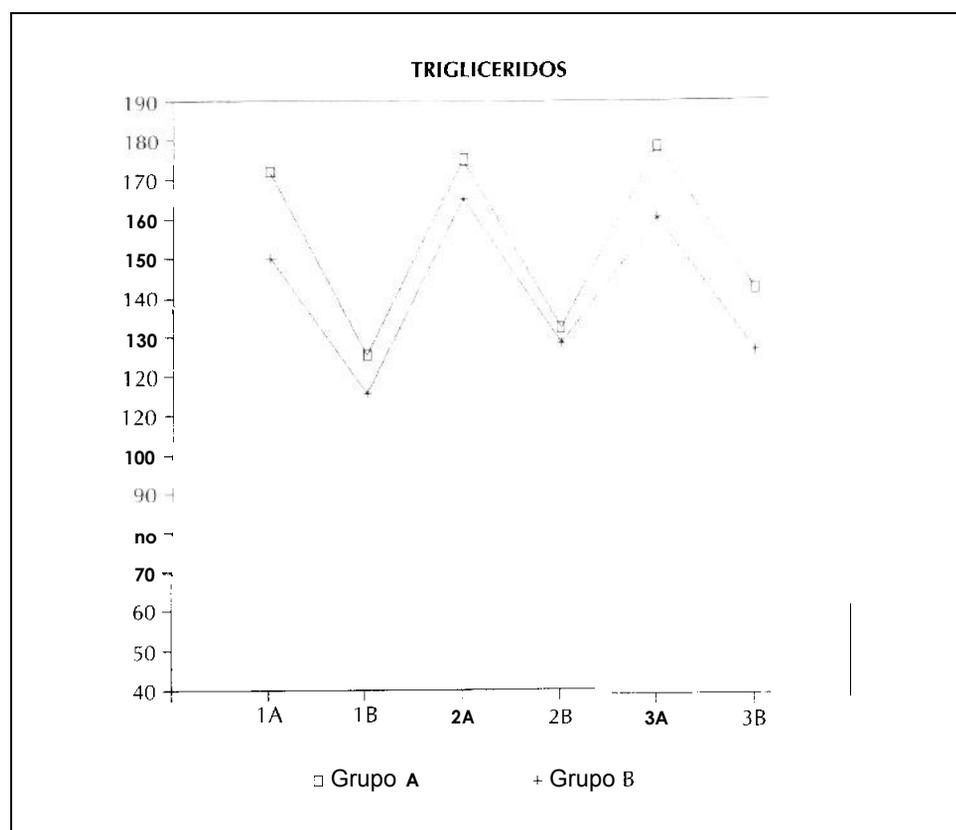


Fig. 5.-Valores medios en la determinación de los triglicéridos totales entre ambas heparinizaciones, sin diferencias significativas entre ellas.

entre 15 y 60 minutos antes de finalizar la HD, además del cebado previo con suero heparinado que se desecha ¹⁶.

Las HBPM son menos agregantes plaquetares que la HC y producen una menor liberación de LPL, lo que conduce a una menor concentración de ácidos grasos libres ¹⁶, lo que también podría ser ventajoso para el riesgo cardiovascular de los enfermos con insuficiencia renal crónica, heparinizados constantemente.

La determinación directa de la actividad de la LPL al inicio y al final de las HD sería el parámetro medible mejor expresado para determinar también la acción de una y otra heparina sobre la LPL ²⁴, aunque la medición de los parámetros del metabolismo lipídico, triglicéridos, colesterol y sus fracciones, sobre todo, también reflejan la consecuencia final de lo sucedido durante la diálisis ²⁵, a pesar de que cada sesión de HD precisa en el líquido de diálisis un baño que lleva 1,5 g de glucosa por litro que, obviamente, llevan ambos grupos con las distintas heparinizaciones,

Una vez establecido que las dos poblaciones a comparar eran totalmente homogéneas, apreciamos que las tres determinaciones analíticas de los lípidos al inicio del estudio, a los cinco y diez meses de una u otra heparinización, al inicio y final de las respectivas HD, eran totalmente equiparables y superponibles, sin nin-

guna diferencia entre ambos grupos. Las HBPM tienen una acción lipolítica menor que la HC ¹², y así Schrader y cols. ²⁴ encuentran menos incidencia de dislipemia (hipertrigliceridemia y actividad de la LPL) en su experiencia en enfermos con insuficiencia renal crónica en HD. No hemos determinado directamente la actividad de la LPL, pero nuestros resultados ofrecen unos datos totalmente paralelos en una y otra heparinización (figuras. 3-5). Los incrementos postdiálisis de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL son atribuibles a la hemoconcentración.

Las disminuciones en los valores de los triglicéridos totales, triglicéridos-VLDL y colesterol-VLDL al final de la diálisis son completamente atribuibles a la acción lipolítica de una y otra heparina, disminuyendo estos valores al ser hidrolizados los triglicéridos, con el consiguiente paso a ácidos grasos y glicéridos. No obstante, otros factores deben predominar sobre la heparinización en la patogenia de la hiperlipidemia de la insuficiencia renal crónica en HD ^{10,25,28-30}.

In vivo, sin la determinación directa de la LPL, no hemos hallado diferencias significativas entre una y otra heparina. Las VLDL son las lipoproteínas más ricas en triglicéridos y por ello el resultado del colesterol-VLDL sigue un comportamiento similar a los triglicéridos.

En nuestra experiencia, las HBPM son una buena alternativa como anticoagulante para prevenir la formación de trombos en el dializador y circuito extracorpóreo de HD rutinaria¹⁵, pero: 1) en el terreno del metabolismo lipídico a diferencia de lo apuntado por otros autores²⁴, no hemos hallado diferencias significativas entre una y otra heparinización, como 2) tampoco hallamos diferencias significativas entre ellas sobre la estimulación plaquetar, en HD y en las especiales circunstancias de la circulación extracorpórea. Presuponemos que en los enfermos con insuficiencia renal crónica tratados con HD periódica inciden otros factores patogénicos que se revelan como más importantes que la heparinización continuada en la generación de dislipemia y en la activación de las plaquetas.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a la industria farmacéutica por su colaboración, especialmente a la entidad KABI-Pfimmer, sin cuyas facilidades hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Lindsay RM, Mason RC, Kim SW, Andrade JP y Hakim RM: Blood surface interactions-report of ASSAIO panel conference. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26:603-610, 1980.
- Sreeharan N, Crow ML, Salter MCP, Donaldson DR, Rajah SM y Davison AM: Membrane effect on platelet function during hemodialysis: a comparison of cuprophane and polycarbonate. *Artif Organs* 6:324:327, 1982.
- Martín-Malo A, Velasco F, Castillo D, Andrés E, Pérez R, Torres A y Aljama P: Efectos de la biocompatibilidad de las membranas sobre la función plaquetaria. *Nefrología* VII(supl. 3):72-78, 1987.
- Mohammad SF, Anderson WH, Smith JB, Chuang HYK y Mason RG: Effects of heparin on platelet aggregation, release reaction and thromboxane A₂ production. *Am J Pathol* 104:132-141, 1981.
- Lindsay RM: Practical use of anticoagulants. En Drukker W, Parsons FM y Maher JF (eds.): *Replacement of renal function by dialysis*. 201-222, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1983.
- Aronstam A, Dermis B, Friesen MJ, Clark WF, Linton AL y Lindsay RM: Heparin neutralizing activity in patients with renal disease on maintenance hemodialysis. *Thromb Haemost* 39:695-700, 1978.
- Ofofu FA y Gray E: Mechanism of action of heparin: applications to the development of derivatives of heparin and heparinoids with antithrombotic properties. *Sem Thromb Hemost* 14:9-17, 1988.
- Lane DA, Denton J, Flynn AM, Thunberg L y Lindahl U: Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 218:725-732, 1984.
- Eckel RH: Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 320:1060-1068, 1989.
- Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 37:847-853, 1990.
- Pasternack A, Vantinen T, Solakivi T, Kuusi T y Korte T: Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 27:163-168, 1987.
- Persson E, Nordenström J, Nilsson-Ehle P y Hagenfeldt L: Lipolytic and anticoagulant activities of a low molecular weight fragment of heparin. *Eur J Clin Invest* 15:215-220, 1985.
- Holmer E: Low molecular weight heparin. En Lane DA y Lindahl U (eds): *Heparin. Chemical and Biological properties. Clinical* 575.595, applications, Edward Arnold Publisher, London, 1989.
- Schrader J, Valentin R, Tönnis HJ, Hildebrand U, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Köstering H y Quellshorst E: Low molecular weight heparin in hemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int* 28:823-829, 1985.
- Rodríguez Jorret A, Monasterio Aspíri J, Millan B, Cordón F, Angles A, Tasa M, García A, Soler J y Modol J: Utilización de heparina fraccionada en insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica. *Nefrología* XIII, n.º 4, 1993. (En prensa).
- Ireland H, Rylance PB y Kesteven P: Heparin as an anti-coagulant during extracorporeal circulation. En Lane DA y Lindahl U (eds): *Heparin: Chemical and Biological properties. Clinical applications*. 549-574, Edward Arnold Publisher, London, 1989.
- Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM y Ross R: Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity and rate of clearance. *Blood* 64:458-469, 1984.
- Stiekema JCJ: Heparin and its biocompatibility. *Clin Nephrol* 26(supl. 1):3-8, 1986.
- Sultan Y, London GM, Goldfarb B, Toulon P y Marchais SJ: Activation of platelets, coagulation and fibrinolysis in patients on long-term haemodialysis: influence of cuprophane and polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant* 5:362-368, 1990.
- Kurihara Y, Nakayama H y Nakagawa S: Plasma Beta-thromboglobulin and Platelet Factor 4 in renal insufficiency. *Thromb Res* 18:557-560, 1980.
- Ireland HA, Boisclair MD, Lane DA, Thompson E y Curtis IR: Hemodialysis and heparin. Alternative methods of measuring heparin and of detecting activation of coagulation. *Clin Nephrol* 35:26-34, 1991.
- Lane DA, Ireland H, Flynn A, Anastassiades E y Curtis IR: Hemodialysis with low MW heparin: Dosage requirements for the elimination of extracorporeal fibrin formation. *Nephrol Dial Transplant* 1:179-187, 1986.
- Borm JJJ, Krediet R, Sturk A y Ten Cate JW: Heparin versus low molecular weight heparin KB 2165 in chronic hemodialysis patients: A randomized cross-over study. *Haeomostasi* 16 (supl. 12):59-68, 1986.
- Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Mueche R, Köstering H, Seidel D y Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 33:890-896, 1988.
- Bagdade JD: Hyperlipidemia and atherosclerosis in chronic dialysis patients. En Drukker W, Parsons FM y Maher JF(eds.): *Replacement of renal function by dialysis*. 588-594, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1983.
- Joven J, Rubies Prat J, Espinel E, Chacón P, Olmos A y Masdeu S: Apoprotein A-I and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron* 40:451-454, 1985.
- González FM, Castro M, Jamba M, Fonseca MD, Martín-Malo A, Del Castillo D, Pérez Calderón R y Aljama P: Caracterización del déficit de actividad lipolítica postheparina del plasma (PHLA) en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* VIII:47-54, 1988.
- Crützmaacher P, Märr W, Peschke B, Gross W y Schoeppe W: Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 50:103-111, 1988.
- Scheppach W, Kortmann B, Burghardt W, Keller F, Kasper H, Bahner U, Teschner M y Heidland A: Effects of acetate during regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 29:19-27, 1988.
- Ahmad S, Dasgupta A y Kenny MA: Fatty acid abnormalities in hemodialysis patients: Effect of L-carnitine administration. *Kidney Int* 36(Supl. 27):243-246, 1989.