

Utilización de heparina fraccionada en insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica

A. Rodríguez Jomet*, J. Monasterio Aspiro**, B. Millán**, F. Cerdón***, A. Anglés**, M. Tossa****, A. García*****, J. Soler***** y J. Modol*****

*Unidad de Nefrología. Hospital de Sabadell. **Servicio de Hemostasia y Coagulación de la Residencia Valle de Hebrón, de Barcelona.

Departamento de Bioestadística de la Universidad Autónoma de Barcelona. *Servicio de Farmacia del Centre Hospitalari-Unitat Coronaria de Manresa. *****Sección de Nefrología del Centre Hospitalari-Unitat Coronaria de Manresa.

RESUMEN

El anticoagulante ideal de utilización en hemodiálisis sería aquel que previniera la trombosis del circuito extracorpóreo sin añadir un potencial riesgo hemorrágico para el paciente, el cual, por su insuficiencia renal crónica, suele tener ya de por sí una mayor tendencia hemorrágica. La heparina es el anticoagulante utilizado con mayor frecuencia, cumpliendo por lo general estas propiedades, aunque sin preservar al paciente de su actividad. El fraccionamiento del mucopolisacárido heparina permite obtener las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que conservan la propiedad antitrombótica ligada a su acción sobre el factor Xa de la cascada de la coagulación, perdiendo la actividad anticoagulante condicionada por la inhibición de la trombina y en relación a la propiedad de alargar el tiempo de tromboplastina parcial activado (lo que conlleva el mayor riesgo hemorrágico para el paciente).

Por todo ello, realizamos un ensayo clínico abierto, controlado y prospectivo sobre una población de 60 enfermos en hemodiálisis periódica durante un año entero, intentando comparar dos tipos de heparinización, uno con heparina convencional y otro con HBPM. A la luz de los resultados obtenidos, establecemos que las HBPM permiten una fácil, cómoda y segura manejabilidad en la hemodiálisis periódica, usándolas en bolo inicial al principio de la hemodiálisis.

Palabras clave: **Heparina fraccionada. Hemodiálisis.**

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

Conventional heparin (CH) is the anticoagulant most frequently used in periodic hemodialysis to prevent fibrin deposits in the dialyzer. There does not exist yet an ideal anticoagulation method which guarantees freedom from thrombosis of the extracorporeal circuit, without increasing the risk of hemorrhagic complications in the uraemic patient, suffering from chronic renal failure.

Fractionation of the mucopolysaccharide heparin has yielded heparins with low Molecular Weight (LMWH) which keep their antiXa action, preventing the formation of

Recibido: 13-XI-92.

En versión definitiva: 10-III-93.

Aceptado: 15-III-93.

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Jomet.
c/ Arquímedes, 115, 1.º 1.ª
08224 Terrassa (Barcelona).

thrombosis, but which lose their capacity to inhibit thrombin (feber haemorrhagic complications), which is related to a lengthening of the activated partial thromboplastin Time.

A clinical study has been performed with 60 patients on periodic hemodialysis for twelve months, treated with CH or LMWH. With the attainment of the results, we confirm that the LMWH is a good alternative as anticoagulant for periodic hemodialysis allowing a greater and easier handling as it is used as a single intravenous bolus at the start of hemodialysis.

Key words: **Low molecular weight heparin, hemodialysis.**

Introducción

La hemorragia es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica (IRC) y una manifestación habitual del síndrome urémico¹, que puede ser reducida o agravada por la hemodiálisis (HD). Un defecto cualitativo en la función de las plaquetas es la alteración que se encuentra de manera constante; distintas toxinas urémicas dializables, como la misma urea, fenoles, derivados del ácido guanidinsuccínico, etc., son las responsables de la inhibición en la agregación plaquetaria^{2,3}.

El parámetro clínico o de laboratorio que se halla uniformemente alterado es el tiempo de sangría, prolongado unas tres a cuatro veces lo normal. La causa se desconoce, pero seguramente contribuyen a ello un defecto en la adhesión plaquetar demostrado *in vitro*, un defecto en la agregación plaquetar por el ADP, adrenalina y colágeno en presencia de plasma urémico y de ácido guanidinsuccínico, y la disponibilidad disminuida del factor plaquetar-3 (PF3) por componentes fenólicos *in vitro*^{4,6}.

La HD puede añadir anomalías adicionales; tal vez la principal, la necesaria utilización de un anticoagulante para evitar la trombosis del circuito extracorpóreo, aunque hay varias vías por las que puede alterar la función plaquetar y de coagulación⁷. Todas las membranas de uso frecuente, al exponerse a la sangre, al igual que ocurre con las heridas del endotelio, inician la adhesión, agregación plaquetar y al final el depósito de fibrina. Las plaquetas estimuladas secretan varios factores, entre ellos el factor plaquetar-4 (PF4) y la betatromboglobulina (beta-TG). El PF4 tiene una actividad antiheparina, por lo que se le ha concedido una acción neutralizadora de la heparina; así, es por lo que aunque la heparina reduce las interacciones de las plaquetas con las membranas del dializador, no las evita del todo, por lo que las diferentes cantidades de actividad antiheparina secretadas por las plaquetas reaccionantes dan los requerimientos de heparina individuales para evitar la trombosis durante la HD⁸.

La heparina convencional o no fraccionada (HC) es un mucopolisacárido con distintos componentes moleculares cuyo peso oscila entre 2.000 y 30.000 d y que tiene las propiedades fisiológica y farmacológica de evitar la formación de fibrina, inhibiendo la cascada de la coagulación básicamente a dos niveles: el del factor Xa y el del IIa o trombina. Experimentalmente las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM) conservan las

propiedades antitrombóticas, pero son menos antihemostáticas que la HC⁹. Por ello podrían ser idealmente utilizadas en hemodiálisis para evitar la trombosis del circuito sin incrementar el riesgo hemorrágico del paciente^{10,11}. Se han usado varios métodos para la obtención de HBPM, no siendo los productos obtenidos idénticos en cuanto a composición química ni a propiedades farmacológicas¹²; toda HBPM tiene la propiedad de una mayor biodisponibilidad y una mayor capacidad de inhibición del factor Xa, propiedad ligada a la capacidad antitrombótica, frente a la menor inhibición sobre la trombina, propiedad ligada a la capacidad antihemostática, y por consiguiente la menor prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prueba analítica universalmente aceptada para el control del efecto heparínico¹². Esta es la principal virtud de las HBPM y su principal ventaja teórica sobre las HC. Adicionalmente, al inhibir menos la trombina, activan menos las plaquetas y se generará menos PF4, propiedad que puede ser importante en aquellos pacientes que precisan de mayor heparinización, a pesar de lo cual dejan «restos hemáticos» en el filtro y que en la práctica nefrológica se suele resolver administrando además antiagregantes plaquetares.

La biodisponibilidad de la HBPM es del 90 % al ser administrada por vía subcutánea en comparación del 10-25 % reportado con la HC³. El tiempo de vida medio (T 1/2) de la HC administrada por vía endovenosa es de una hora, y el T 1/2 de la HBPM es de dos horas, obediendo su eliminación a una cinética de primer orden sin signos de dependencia de dosis¹⁴.

En el terreno de la circulación extracorpórea, las HBPM también han empezado a ser usadas. Se había apreciado una eliminación más prolongada en presencia de IRC¹⁵, aunque los riñones de por sí juegan un papel mínimo en su eliminación¹⁶. Ya en 1985, Ljungberg hemodializa a 18 pacientes usando HBPM (KB 2132) sin complicaciones¹⁰, y el mismo autor comunica sus experiencias en 1987 utilizando la HBPM KB 2145 con una sola dosis administrada por vía endovenosa en la línea arterial al inicio de la sesión de HD de duración hasta 4 horas¹⁷. Otros autores han publicado sus experiencias con distintas pautas de administración endovenosa, en general con un corto número de pacientes y sesiones de diálisis^{18,19}.

Sabemos que los pacientes afectos de IRC tienen una tendencia hemorrágica en general solventada con la práctica de la HD, pero que puede ser aumentada con la

ineludible administración de heparina; por el contrario, la práctica diaria de la HD no nos acarrea generalmente demasiados problemas ni complicaciones hemorrágicas en los enfermos así tratados, con la tendencia actual a utilizar mínimas heparinizaciones. Nos propusimos detallar prospectivamente las posibles complicaciones hemorrágicas y trombóticas, tal vez minimizadas por el quehacer rutinario diario. Sabemos también que una escasa heparinización permite la entrada al torrente circulatorio de plaquetas activadas que contribuirán al fenómeno de la arteriosclerosis, acelerado en la IRC, y a la misma posible trombosis de la fistula arteriovenosa con el tiempo.

Por ello, tratamos a los pacientes afectados de IRC con HC o HBPM, trazándonos los siguientes objetivos: 1) demostrar la igualdad, cuando menos, de eficacia de la HBPM comparada con la HC en la prevención de la formación de depósitos de fibrina, coágulos y, en definitiva, restos hemáticos en el circuito extracorpóreo de la HD; 2) demostrar una igualdad o incluso menor tasa de complicaciones hemorrágicas con un menor requerimiento de transfusiones sanguíneas en los pacientes sometidos a HBPM frente a los sometidos a HD con HC; 3) estudiar la dosificación adecuada de la HBPM para HD periódica en enfermos con IRC para establecer una dosis estándar de fácil y cómoda administración, a la vez de conferir ésta una seguridad en la no coagulación del circuito sin la aparición de complicaciones hemorrágicas en el paciente.

Material y métodos

Para conseguir los objetivos trazados realizamos un ensayo clínico abierto, controlado y prospectivo, consistente en incluir a toda la población en tratamiento sustitutivo mediante HD periódica en nuestro centro.

El estudio abarcó 12 meses de control clínico y analítico, siendo los criterios de inclusión:

- Enfermos con IRC que precisaban de tratamiento con HD periódica y sin posibilidad terapéutica con eritropoyetina durante la época del estudio (mayo 1989-mayo 1990).

Los criterios de exclusión fueron:

- Enfermos con trastornos en la coagulación no atribuibles a la IRC ni a la HD. No se realizó el tiempo de sangría en estos pacientes por considerar dicha prueba muy molesta en su ejecución, pareciéndonos, por las cifras analíticas, que los enfermos estaban *a priori* correctamente dializados.

- Enfermos que precisaban de tratamiento adicional con anticoagulantes o antiagregantes.

- Enfermos con hipersensibilidad a la heparina.
- Enfermos con insuficiencia hepática grave.
- Enfermos que tenían historia reciente de hemorragia en los últimos tres meses.

Del total de la muestra resultante, los enfermos se dividieron en dos grupos de forma totalmente aleatoria:

1. Un grupo de 30 enfermos, o grupo A, se hemodializó con una pauta con HC de PM entre 15.000 y 20.000 d, demostrada eficaz en la Unidad de Hemodiálisis de nuestro centro. La pauta usada consistió en: 10.000 UI en el cebado que se desechaba + 1.500 a 3.500 UI en bolo de inicio + 8 a 12 UI/kg/hora de heparinización continua, que cesaba 30 minutos antes de finalizar la sesión de HD.

2. El grupo B, con otros 30 enfermos, fue sometido a heparinización con HBPM KABI 2165 (Fragmin), con la siguiente pauta:

- 5.000 U anti-factor Xa (anti-Xa) en bolo de inicio sin más.

- Circuito cebado solamente con suero salino isotónico.

- De los 6 a 12 meses, la pauta consistió en un bolo de inicio de 60 U anti-Xa/kg de peso y nada más, variación que se hizo ante los resultados que se iban obteniendo. Esta dosificación se extraía de preparaciones de ampollas de 10.000 U anti-Xa de dicha HBPM.

Los criterios de valoración clínica y evaluación o enjuiciamiento que se establecieron para la comparación entre el grupo experimental y testigo fueron realizados en función de las siguientes variables:

1. Depósitos de fibrina y formación de trombos en el circuito extracorpóreo. Al finalizar la HD, la enfermera o ATS enjuiciaban el estado del dializador, clasificándolo según la siguiente valoración:

- Dializador totalmente limpio, 100 % limpio.

- + Dializador con resto de fibrina o coagulación formando una franja delgada, 90 % limpio.

- ++ Dializador con resto de una franja gruesa o de dos franjas delgadas, 75 % limpio.

- +++ Resto de dos franjas gruesas o más de tres delgadas, 50-60 % limpio.

- ++++ Dializador coagulado.

2. Complicaciones hemorrágicas que se clasificaron en mayores o menores, atendiendo a si precisaban de control de hematocrito o tratamiento (transfusión sanguínea) o si, por el contrario, eran un incidente meramente anecdótico de recogida de datos. Estas complicaciones se referían al global de 12 meses, ya se presentaran durante la sesión de HD o fuera de ella.

3. Requerimiento de transfusiones sanguíneas durante los 12 meses, cuantificado en número de bolsas de sangre transfundidas, siendo los criterios de transfusión sanguínea: a) hematocrito (Hto) inferior o igual al 20 %; b) anemia sintomática (angor hemodinámico, sensación de mareo, etc.) con Hto superior al 20 %, pero siempre inferior al 25 %.

4. Tiempo de hemostasia final al retirar las agujas de punción para HD. No se distinguió entre la aguja arterial

y la venosa. El tiempo de compresión sobre la fístula era de 10 minutos; si al levantar la compresión no existía hemorragia, se consideraba correcta, y si había aún hemorragia se consideraba alargada, así como la del paciente que había sido correcta, pero que reiniciaba la hemorragia por la fístula. Este parámetro no se determinó al paciente portador de catéter externo en yugular.

También se recogieron en este apartado las complicaciones tromboticas de las fístulas surgidas a lo largo de los 12 meses.

Los criterios de evaluación analítica o biológica fueron:

a) Pruebas de coagulación:

- Niveles de anti-Xa.
- TTPa o tiempo de cefalina.
- Tiempo de Quick o de protrombina.
- Fibrinógeno.
- Actividad del factor VIII:C.
- Antitrombina III (ATIII).
- Fibrinopéptido A (FPA).

b) Parámetros de función fibrinolítica:

- Plasminógeno (PG).
- Alfa-2 antiplasmina (alfa-2 ATPL).
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDFo).
- Productos de degradación de la fibrina (PDFi) o D-dímero.

Para la determinación de los niveles de anti-Xa, TTPa, tiempo de protrombina, fibrinógeno, ATIII, actividad factor VIII, PG, alfa-2 ATPL, PDFo y PDFi se extrajeron directamente al inicio y final de la HD, de la línea arterial, 12 cc de sangre de cada paciente en tubos citratados. Para determinar los valores de FPA se extrajeron 4,5 ml de sangre en tubos de 0,5 ml de anticoagulante previamente preparado; se determinó según la técnica de J. Amiral y cols.²⁰ mediante método ELISA utilizando reactivos de Hemodiagnostica Stago de Boehringer Mannheim.

Los niveles de anti-Xa se determinaron según la técnica de Ten Cate y cols.² con sustrato cromogénico S-2222 de Kabi-Vitrum (Estocolmo, Suecia).

El TTPa o tiempo de cefalina-kaolín se realizó según la técnica de Langdell y cols. usando APTT de Organon Teknika y cloruro cálcico de Behring.

El tiempo de protrombina se midió según la técnica de A. J. Quick y el fibrinógeno según la de Von Clauss.

La ATIII se realizó según las técnicas de Odegård, Abildgaard y Van Voorthuizen²²⁻²⁵ con sustrato sintético peptídico S-2238 de Kabi-Vitrum (Estocolmo, Suecia).

La actividad del factor VIII se realizó según técnicas de Soulier y Zacharski²⁶, con reactivos Tampón Michaelis de Diagnostica Stago, APTT de Organon Teknika y cloruro cálcico de Behring.

El PG se determinó con la técnica de sustratos cromogénicos²⁷ usando sustrato sintético S-2251 de Kabi-Vitrum (Estocolmo, Suecia), de acuerdo con las experiencias de Latallo y cols.²⁸. La alfa-2 ATPL también se determinó se-

gún las técnicas de J. Edy y M. J. Gallimore con sustratos cromogénicos de Kabi-Vitrum (Estocolmo, Suecia).

Los PDFo y PDFi fueron determinados siguiendo los trabajos de N. P. Koppert, Nieuwenhuizen y cols.³²⁻³⁵, con técnicas de ELISA y reactivos de Fibrinostika de Organon Teknika.

El análisis estadístico se basó en el método de análisis múltiple de la varianza para medidas repetidas, para la comparación de las distintas variables en los distintos periodos de tiempo.

Para la comparación de las variables: aspecto del dializador al finalizar la HD y tiempo de hemostasia sobre la fístula, codificadas al inicio ordinalmente, se utilizó la transformación logarítmica de fórmula: $\ln(\text{var}/\text{var}^2)$, con el fin de poder utilizar un test paramétrico, en este caso la t de Student.

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

El ensayo clínico en el que se basa el presente trabajo siguió totalmente las normas de deontología del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona y del Consejo General de los Colegios Oficiales de Médicos de España, así como las recomendaciones adoptadas en la XVIII Asamblea Médica Mundial de Helsinki, en 1964, y las de la XXIX Asamblea Médica Mundial de Tokio, en 1975. Tanto el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Centre Hospitalari-Unitat Coronaria de Manresa como los propios enfermos de su Unidad de Hemodiálisis fueron informados individualmente, atendiendo a las normas de la *Guia per a la Realització d'Assaigs Clínics* editada por el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Resultados

Tras la valoración de todos los criterios de inclusión y exclusión, iniciaron el estudio 28 pacientes en el grupo A y 27 en el grupo B. Cumplimentados los 12 meses de estudio, 22 enfermos en el grupo A y 23 en el grupo B finalizaron el mismo.

La muestra de pacientes en uno y otro grupo fue totalmente homogénea en cuanto a: 1) edad de los pacientes; 2) sexo; 3) peso corporal; 4) nefropatía primitiva; 5) tiempo de HD previo al inicio del estudio; 6) horas totales de la sesión de HD; 7) tipo de acceso vascular: todos los enfermos con fístula arteriovenosa interna (FAVI), un enfermo con acceso artificial interno y uno con acceso artificial externo; 8) dializador (cuprofán o acetado de celulosa); 9) flujos sanguíneos empleados (250, 300 ó 350 cc/min); 10) baño de diálisis (bicarbonato o acetato); 11) agujas de punción; 12) líneas del circuito extracorpóreo; 13) las determinaciones analíticas al inicio del estudio de hemoglobina (Hb), urea y creatinina, expresadas como medias con sus respectivas desviaciones estándar, no ofrecieron diferencias significativas entre ambos gru-

Tabla I. Características en cuanto a edad, sexo, peso y etiología de la IRC

Sexo	Edad media	Peso	Nefropatía
Grupo A (HC)			
10 V	60,2 años	61,5 kg	4 Poliquistosis renal 4 Pielonefritis crónica
12 M	(entre 20 y 82 años)	(entre 47 y 80 kg)	4 Nefropatías no filiadas 3 Nefropatías diabéticas 2 Nefroangiosclerosis maligna 1 Nefroangiosclerosis 1 Glomerulonefritis crónica 1 Glomerulonefritis focal y segmentaria 1 Amiloidosis 1 Glomerulonefritis lúpica tipo III
Grupo B (HBPM)			
9 V	62,8 años	58,9 kg	6 Nefropatías no filiadas 5 Poliquistosis renal
14 M	(entre 17 y 79 años)	(entre 43 y 76 kg)	3 Nefroangiosclerosis 2 Glomerulonefritis crónica 2 Nefropatías diabéticas 2 Pielonefritis crónica 1 Glomerulonefritis mesangial por IgA 1 Amiloidosis 1 Síndrome de Goodpasture

V: varón. M: mujer.

pos. Las tablas I, II y III muestran las características de estos enfermos.

En el grupo A fallecieron cuatro pacientes durante los doce meses de estudio y se les practicó un trasplante renal a dos de ellos. En el grupo B falleció una paciente y se les practicó un trasplante renal a tres de ellos. Todos estos pacientes no cumplimentaron los doce meses de estudio, por lo que el análisis estadístico se basa exclusivamente en los 22 y 23 pacientes controlados durante el año entero.

Tabla II. Tiempo previo en hemodiálisis, horas de diálisis y acceso vascular

T.º HD	hHD	Acceso vascular
Grupo A (HC)		
40,4 meses (de 1 a 107 meses)	3,56 h/s (9 enfermos de 3 horas, 1 de 3,5 horas y 12 de 4 horas)	20 Fistulas arteriovenosas internas 1 Goretex 1 Perm-cath (20 bipunturas, 1 unipuntura)
Grupo B (HBPM)		
30,1 meses (de 3 a 99 meses)	3,34 h/s (15 enfermos de 3 horas, 8 de 4 horas)	23 Fistulas arteriovenosas internas (una enferma a los 4 meses, Goretex; 21 bipuntura, 2 unipuntura)

T.º HD: Tiempo previo en hemodiálisis. hHD: Horas de hemodiálisis por sesión (h/s = horas/semana).

La tabla IV muestra el tiempo de hemostasia sobre la FAVI al finalizar la sesión de HD, las reparaciones de las FAVIs y el número de transfusiones sanguíneas practicadas en un grupo y otro, los cuales fueron en todo equiparables. La hemostasia de la FAVI viene referida en número de ocasiones en que la compresión sobre la fistula tardó más de 10 minutos, ya fuera sobre la punción venosa o la arterial. La reparación de las FAVI se refiere a las fistulas reparadas, no a pacientes. Y las unidades de sangre transfundidas al total de bolsas, no al número de veces en que se transfundió.

La tabla V muestra los accidentes hemorrágicos mayores y menores acaecidos en uno y otro grupo, sin diferencias significativas entre ellos. Queremos resaltar aquí

Tabla III. Dializador, flujo sanguíneo y tipo de líquido de diálisis

Dializador	Flujos	Tampón liq. diálisis
Grupo A (HC)		
16 cuprofán	17 p 300 cc/min	14 p con bicarbonato
6 acetato de celulosa	5 p 250 cc/min	8 p con acetato
Grupo B (HBPM)		
17 cuprofán	19 p 300 cc/min	13 p con bicarbonato
6 acetato de celulosa	4 p 250 cc/min	10 p con acetato

Liq: Líquido. p: Pacientes.

Tabla IV. Requerimientos transfusionales, episodios de hemostasia prolongada y reparaciones por trombosis del FAVI

Hemostasia FAVI	Reparación FAVI	Transfusiones sang.
Grupo A (HC)		
31 ocasiones (13 en los 6 primeros meses y 18 en los 6 segundos)	3 ocasiones	59 unidades (35 en los 6 primeros meses, y 24 en los 6 segundos)
Grupo B (HBPM)		
18 ocasiones (7 en los 6 primeros meses y 11 en los 6 segundos)	3 ocasiones	55 unidades (31 en los 6 primeros meses y 24 en los 6 segundos)

FAVI: Fístula arteriovenosa interna. Sang.: Sanguíneas.

que citamos todos los fenómenos hemorrágicos acaecidos durante todo el año y que los casos de derrame pleural serohemático, la metrorragia y la hematuria obedecían lógicamente a otras causas subyacentes.

La tabla VI muestra las 3.382 HD realizadas durante un año con HC a los 22 pacientes del grupo A; éstos realizaron un promedio de 154 HD por paciente y año, con un mínimo de 108 HD y un máximo de 168/año. Asimismo se muestran las 3.432 HD del grupo B (23 pacientes), con un promedio de 152 HD por paciente y año, entre un mínimo de 106 y un máximo de 158 HD.

La tabla VI y las figuras 1, 2 y 3 revelan el estado del dializador al finalizar las distintas sesiones de hemodiálisis, referidas tanto a la globalidad del estudio a lo largo de todo el año (3.382 HD en el grupo A y 3.432 en el B) como fraccionalmente, referida a los primeros seis meses (1.690 HD en el grupo A y 1.744 en el B) y a los últi-

Tabla V. Complicaciones hemorrágicas

Accidentes hemorrágicos (Ah) mayores	Ah menores
Grupo A (HC)	
2: 1 derrame pleural serohemático 1 hematoma cerebral capsulotalámico	8: 2 hematomas en brazos 2 epistaxis 1 equimosis piemas 1 metrorragia 1 hemorragia conjuntival 1 hematoma pierna
Grupo B (HBPM)	
2: 1 hematoma lumbar 1 hematoma región gemelar por contusión	7: 3 epistaxis 1 hematuria 1 hematoma pierna 1 equimosis pierna 1 hemorragia conjuntival

Tabla VI. Características de los dializadores al término de la hemodiálisis

Grupo A (HC)

22 pacientes han cumplimentado 12 meses de seguimiento con un total de 3.382 hemodiálisis, con promedio de 154 hemodiálisis/paciente/año, oscilando entre 108 y 168 hemodiálisis/paciente/año.

2.242 hemodiálisis: -	66,27 % del total *
826 hemodiálisis: +	24,43 % del total *
246 hemodiálisis: ++	7,27 % del total **
62 hemodiálisis: +++	1,83 % del total
6 hemodiálisis: ++++	0,17 % del total

Grupo B (HBPM)

23 pacientes han cumplimentado 12 meses de seguimiento con un total de 3.432 hemodiálisis, con promedio de 150 hemodiálisis/paciente/año, oscilando entre 106 y 158 hemodiálisis/paciente/año.

2.640 hemodiálisis: -	76,88 % del total *
641 hemodiálisis: +	18,66 % del total *
117 hemodiálisis: ++	3,41 % del total **
34 hemodiálisis: +++	0,97 % del total
0 hemodiálisis: ++++	0,00 % del total

* p < 0,01. ** p < 0,05.

mos seis meses (1.692 HD en el grupo A y 1.691 en el B).

Estas apreciaciones cualitativas del estado del dializador fueron realizadas por la enfermera de la Unidad de Hemodiálisis con suma objetividad, aunque obviamente fue imposible realizarlas a doble ciego sin saber qué tipo

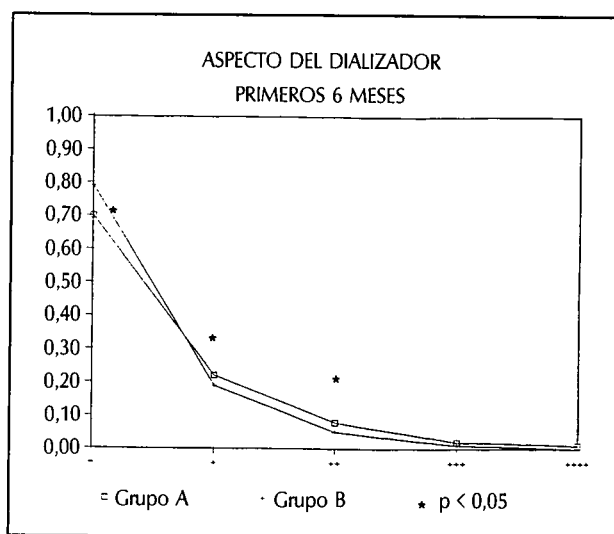


Fig. 1.—Esquema lineal del estado del dializador al finalizar las hemodiálisis, comparativo entre ambos grupos con distinta heparinización. Se aprecian diferencias significativas entre ellos, señalados con (*) p < 0,05, en las diálisis correspondientes a los primeros seis meses.

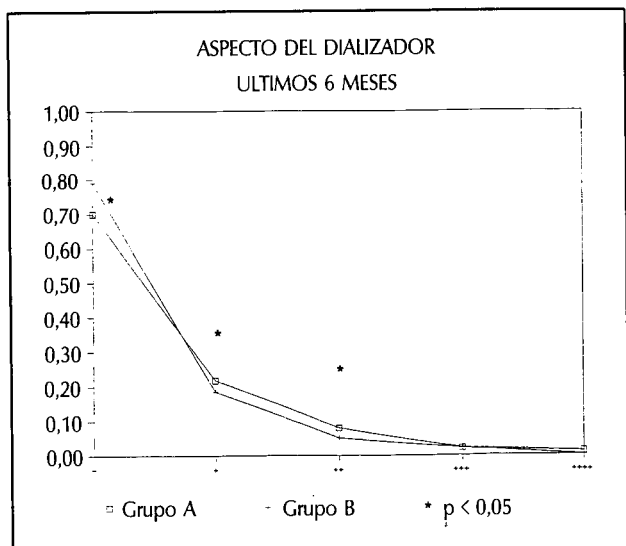


Fig. 2.—Esquema lineal del estado del dializador al finalizar las hemodiálisis, comparativo entre ambos grupos con distinta heparinización. Se aprecian diferencias significativas entre ellos, señalados con (*) $p < 0,05$, en las diálisis correspondientes a los seis últimos meses.

de heparina se había usado a la hora de calibrar el dializador.

Empleando la t de Student para el análisis estadístico de esta variable cualitativa que es el aspecto del dializador, con referencia a porcentajes de cada uno de los estados en que quedaba el dializador al finalizar la HD, tenemos que el porcentaje de dializadores totalmente lim-

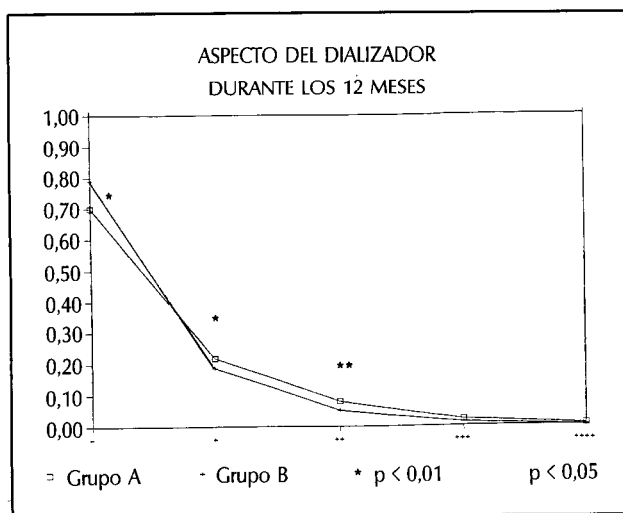


Fig. 3.—Esquema lineal del estado de dializador al finalizar las hemodiálisis, comparativo entre ambos grupos con distinta heparinización. Se aprecian diferencias significativas entre ellos, señalados con (*) $p < 0,01$ y (**) $p < 0,05$, en las diálisis del total de los doce meses.

pios (-) era superior en el grupo B (HBPM) que en el grupo A de manera significativa, con $p < 0,05$. El porcentaje de dializadores que quedaban (+) o 90 % limpios ya era superior en el grupo A (HC), con significado estadístico ($p < 0,05$), y también los que quedaban en un 75 % limpios (++) eran más numerosos en el grupo A (HC), también con significado estadístico ($p < 0,05$). Ya con el aspecto del dializador (+++) o 50-60 % limpios o (++++) coagulados había pocos casos en un grupo y otro, por lo que no se apreciaron diferencias significativas. Estos resultados se cumplían tanto para los primeros seis meses como para los segundos seis meses, adquiriendo un mayor grado de significación estadística al quedar referidos a la globalidad del estudio durante el año antero, tal y como se expresa en las figuras 1, 2 y 3.

El análisis múltiple de la varianza para medidas repetidas (ANOVA) de las cuatro determinaciones analíticas realizadas al inicio del estudio, a los 4, 8 y 12 meses, al inicio de una sesión de HD (sin diálisis en los tres días precedentes) de los valores Hb, urea y creatinina, no halló diferencias significativas entre ambos grupos ni tampoco a lo largo del tiempo ni del grupo o tipo de heparina con respecto al tiempo (a los doce meses) en los valores de Hb, urea ni creatinina.

Los niveles de actividad de anti-Xa han mostrado diferencias significativas en cuanto al aumento del nivel anti-Xa al finalizar la diálisis entre los dos grupos, siendo mayor el incremento en el grupo B (HBPM), con significado estadístico en las cuatro determinaciones ($p < 0,05$) (figura 4). La media de los niveles anti-Xa del grupo B osciló entre 0,37 y 0,82 U/ml, mientras que la del grupo A osciló entre 0,25 y 0,64 U/ml, con media para el grupo A de los 12 meses de 0,44 U/ml y para el grupo B de 0,64 U/ml.

El análisis estadístico del TTPa o tiempo de cefalina mostró diferencias significativas entre los dos grupos (figura 5), siendo el incremento del TTPa al finalizar la HD mayor en el grupo A que el incremento en el grupo B, con $p < 0,01$, en las cuatro determinaciones. En el grupo A, la media en las cuatro determinaciones de los TTPa al finalizar la HD oscilaba entre 55 y 75 segundos, mientras que la media de los TTPa del grupo B oscilaba entre 37 y 55 segundos; esta media de los 12 meses de estudio era de 65 segundos en el grupo A y de 48 segundos en el grupo B.

El análisis estadístico de las determinaciones del tiempo de Quick, fibrinógeno, factor VIII:C, ATIII, FPA, PG, alfa-2 ATPL, PDFo y PDFi no aportó diferencias significativas entre ambos grupos o heparinizaciones, en sus medias ni desviaciones estándar.

Discusión

El procedimiento terapéutico de la HD puede aumentar la tendencia hemorrágica de la IRC, aunque normalmente una correcta diálisis mejora o normaliza los pa-

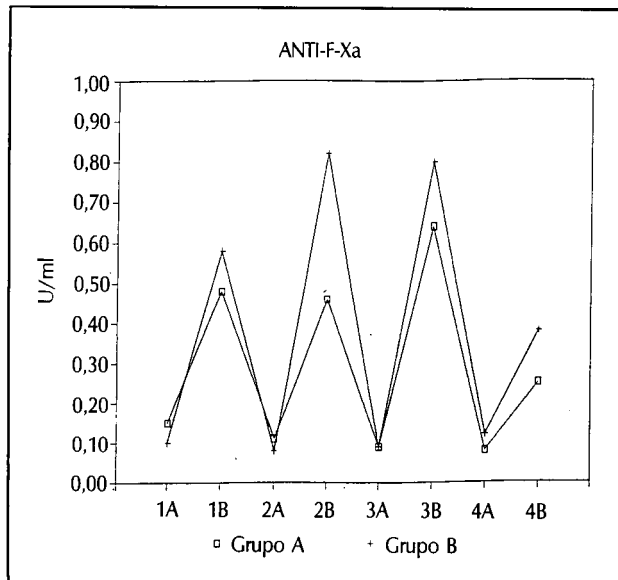


Fig. 4.—Se muestran los distintos niveles de actividad anti-Xa entre un grupo y otro, alcanzando mayores niveles el grupo con HBPM ($p < 0,05$) al finalizar la hemodiálisis. Valores referidos a las medias de las distintas determinaciones: A = inicio diálisis. B = final diálisis. 1 = inicio estudio. 2 = a los cuatro meses. 3 = a los ocho meses. 4 = a los doce meses.

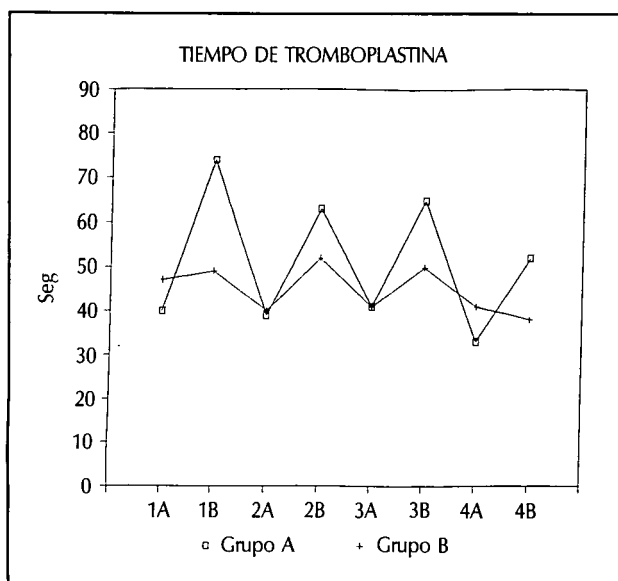


Fig. 5.—Se muestran los distintos niveles de actividad anti-Xa entre un grupo y otro, alcanzando mayores niveles el grupo con HBPM ($p < 0,05$) al finalizar la hemodiálisis. Valores referidos a las medias de las distintas determinaciones: A = inicio diálisis. B = final diálisis. 1 = inicio estudio. 2 = a los cuatro meses. 3 = a los ocho meses. 4 = a los doce meses.

rámetros de la coagulación en la IRC^{36, 37}. Es imprescindible el uso de un anticoagulante para evitar la formación de trombos en el circuito extracorpóreo de la HD³⁸, siendo la heparina el usado con mayor frecuencia y eficacia³⁸. Se trata de un mucopolisacárido o glicosaminoglicano multisulfatado con actividad anticoagulante *in vitro* e *in vivo*³⁹; consta de un grupo de polímeros con PM distintos, que van entre 3.000 a 35.000 d con PM medio de 12.000 d³⁹. Según su estructura espacial y helicoidal y su grado de sulfatación tendrá más o menos o nulas propiedades anticoagulantes, controlables en general por su capacidad de alargar el TTPa, propiedad directamente relacionable con su capacidad de inhibir la trombina o factor IIa^{39, 40}; cuanto más alargado sea el TTPa (mayor inhibición de la trombina) existe mayor riesgo de hemorragia^{14, 39, 41}. El fraccionamiento de la heparina permite incrementar el cociente anti-Xa/TTPa, lo que favorece la relación beneficio o seguridad/riesgo, evitando la trombosis y disminuyendo la posibilidad hemorrágica^{14, 39, 41}.

Si la HBPM cumpliera el objetivo de asegurar la anticoagulación del circuito extracorpóreo sin añadir riesgo hemorrágico para el paciente, se acercaría al anticoagulante ideal utilizable para HD periódica. Con este principal objetivo, y teniendo en cuenta que por término medio el paciente en HD precisa estar heparinizado unas 900 horas/año⁴², se realizó el presente trabajo, del que hemos podido extraer diversas conclusiones. Se ha intentado establecer la dosificación ideal de anticoagulación para no incrementar el riesgo hemorrágico⁴³ y para no contribuir al fenómeno de la arteriosclerosis⁴⁴, de por sí acelerado en la IRC, que podría conllevar una insuficiente heparinización al perfundirse fibrina y plaquetas activadas al paciente. Las HBPM tienen un tiempo medio más prolongado que la HC, incrementado incluso por la insuficiencia renal^{15, 45}, lo que les da la posibilidad de ser usadas en HD en forma de un solo bolo de inicio¹⁷.

Las poblaciones estudiadas dentro de un grupo y otro fueron totalmente homogéneas en cuanto a las posibles variables que pudieran incidir en los resultados y, por tanto, comparables.

El primer dato clínico a considerar fue el del estado del dializador al final de la HD: comparadas las 3.382 HD del grupo A (HC) con las 3.432 del grupo B (HBPM), hallamos un estado del dializador más «limpio» en el grupo B ($p < 0,05$) en los primeros seis meses y también en los segundos seis meses con dosificación de HBPM más ajustada, con mayor grado de significación en el global de los doce meses ($p < 0,01$). Estos datos se repiten en la apreciación de los dializadores ya con mayor depósito de fibrina (+ y ++), significativamente más «sucios» en el grupo A con HC ($p < 0,05$) en los primeros y segundos seis meses; en el global de los doce meses, aún con mayor significación ($p < 0,01$). Por la escasez de casos con dializadores (+++) o (++++) no hay diferencias entre ambos grupos.

Estos datos vienen a confirmar la igualdad de eficacia entre una heparinización y otra en el terreno clínico del

aspecto macroscópico del dializador capilar al finalizar las sesiones de HD. Incluso, citándonos a los resultados, la HBPM resulta más eficaz siendo usada como bolo único al inicio de la HD en relación a la HC, cuya perfusión continua dura hasta 30 minutos antes de finalizar la HD. Esto estaría en consonancia con la acción superior anti-Xa de las HBPM respecto a la HC, lo que va ligado a la evitación de la trombosis^{9,12}. En el único trabajo hallado del que se haga referencia a este aspecto del estado del dializador, Frei y cols.⁴⁶ no hallan diferencias significativas entre ambas heparinizaciones, con un menor número de calibraciones. Al haber menos restos hemáticos en los dializadores con HBPM, podría interpretarse la posibilidad de existir un menor grado de anemia y una mejor diálisis en los pacientes del grupo B (HBPM); sin embargo, estos datos no los demostramos al ser los valores de Hb, urea y creatinina equiparables al cabo del año de estudio. A este respecto, Schrader y cols. hallan una menor anemización usando HBPM¹⁸, sin encontrar tampoco una mayor eficacia de diálisis en la función depuradora de los dializadores⁴⁷.

Las complicaciones hemorrágicas han sido escasas en ambos grupos, no ofreciendo diferencias significativas entre ellos, a diferencia de lo que demuestran otros grupos de trabajo en los que se incluyen enfermos con riesgo hemorrágico elevado^{18,47-49}. Llama la atención en nuestro trabajo que con dosis ajustada a peso corporal de HBPM no se apreciaron complicaciones hemorrágicas mayores, aunque las menores no se comportaron de igual modo. Es de reseñar que la reducción en la dosis de heparinización en el grupo B se realizó a los seis meses de experiencia clínica y analítica al constatarse, por un lado, los dos accidentes hemorrágicos mayores hallados en este grupo, y por la constatación de niveles de heparinemia o de actividad anti-Xa considerados como elevados, de otro lado.

Asimismo, el número de transfusiones sanguíneas requeridas en un grupo y otro no ofreció diferencias entre ambos; disminuyó ligeramente en el grupo con HBPM con dosis ajustada al peso corporal, pero también lo hizo en los segundos seis meses con la HC. A este respecto, Schrader y cols.¹⁸ hallan un menor requerimiento de transfusiones sanguíneas con HBPM; y Frei y cols.⁴⁶ no aprecian menos pérdidas ocultas sanguíneas de origen gastrointestinal con la utilización de HBPM. Tampoco los mismos Schrader y cols.⁵⁰, en otra experiencia posterior, tienen menos complicaciones hemorrágicas con HBPM.

Las complicaciones trombóticas de las FAVIs en ambos grupos fueron escasas e idénticas (3), no existiendo tampoco diferencias entre una heparinización y otra en cuanto al tiempo de hemostasia por compresión de la fístula al finalizar las sesiones de HD. Anastasiades y cols.⁵¹ sí aprecian ventajas en este sentido al comprobar un tiempo más corto de compresión sobre el lugar de punción de la aguja de retorno venoso al paciente, lo que relacionan los autores con ese hipotético riesgo hemorrágico inferior de la HBPM respecto a la HC⁵¹.

Basándonos principalmente en la experiencia previa de Ljungberg y cols.¹⁷ con la utilización de un solo bolo de inicio de 5.000 U anti-Xa de HBPM para HD de hasta 4 horas, iniciamos nuestro estudio con la misma pauta de heparinización en el grupo B y exactamente con la misma heparina fraccionada. Otros autores con otras HBPM también usan un solo bolo de inicio^{48,52}, en experiencias mucho más cortas que la nuestra, utilizando dializadores en placas¹⁹, con flujos sanguíneos inferiores^{18,19}, con HD de duración de más de 4 horas^{18,19}, o usando además del bolo de inicio sin perfusión continua HBPM en el cebado que posteriormente desechan⁴⁹.

Parece que el margen de seguridad para prevenir la formación de trombos en el circuito extracorpóreo sin incrementar el riesgo hemorrágico para el paciente estaría en conseguir unas heparinemias en el paciente fluctuantes entre 0,4 y 0,8 U anti-Xa/ml^{17-19,53,54}, para evitar la formación de fibrina, niveles que deberían ser los mínimos hacia el final de la HD. El detector de la posible formación de fibrina es el FPA que se desprende con el paso de fibrinógeno a fibrina; parece que los niveles de anti-Xa que aseguran la no detección de FPA giran entre 0,8 y 1,2 U anti-Xa/ml durante la HD^{17,51}. Sin embargo, niveles plasmáticos de heparinemia entre 0,2 a 0,4 U anti-Xa/ml pueden evitar la coagulación del circuito y son los aconsejables en las HD en pacientes con riesgo hemorrágico elevado⁵⁵⁻⁵⁷.

Por los motivos reseñados, en los segundos seis meses de estudio decidimos reducir la dosis de heparinización con HBPM en el grupo B, hallando unos resultados igualmente satisfactorios en la evitación de trombosis del circuito extracorpóreo de HD y más acordes a los niveles de anti-Xa aconsejables, aunque a expensas de hallar también en esos seis segundos meses unos niveles de FPA lógicamente más elevados en la finalización de la HD, aunque persistía la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Así pues, a pesar de que los accidentes hemorrágicos en uno y otro grupo fueron acordes a lo esperado en pacientes con IRC en HD periódica³⁶, aconsejamos la pauta de heparinización de 60 U anti-Xa/kg en bolo de inicio de HBPM Kabi-2165 (Fragmin) o de otra HBPM (a dosis equivalente), pauta algo inferior a lo aconsejado por otros autores anteriormente mencionados.

Los niveles de anti-Xa han mostrado diferencias significativas entre un grupo y otro, entre una heparinización y otra con niveles superiores de anti-Xa con el empleo de la HBPM, siendo el incremento de anti-Xa superior con la HBPM ($p < 0,05$); incluso con dosis ajustada al peso corporal hay mayor significación entre una y otra heparinización ($p < 0,01$). Estos datos concuerdan con otras experiencias, apreciándose una mayor actividad anti-Xa con las HBPM que con las HC^{12,13,48}. Precisamente la actividad antitrombótica de la heparina va ligada a su capacidad de inhibir el factor Xa^{39,58}.

Y acorde con las propiedades de la HBPM, hallamos unos valores de TTPa inferiores con la HBPM, 48 segundos de media, frente a los 65 segundos de media con la

HC, datos con resultado estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Estos datos dan a entender un teórico menor riesgo hemorrágico con la HBPM al no alargar el TTPa, propiedad que viene ligada a la capacidad de inhibir el factor IIa o trombina de las HC^{12, 14, 39-41, 58}.

En todos los demás parámetros de coagulación y fibrinólisis analizados no hemos hallado ninguna diferencia entre una y otra heparinización, lo que concuerda con otras experiencias clínicas. Tan sólo mencionar los valores relativamente elevados de FPA que encontramos y que concuerdan con los de Ljungberg¹⁷ y Anastasiades¹⁹, el cual aprecia valores discretamente más elevados con HBPM que con HC, sin significación estadística, al igual que nosotros. Con todo, se considera importante el FPA como marcador de actividad de la trombina en HD^{54, 59}, y así nuestros datos expresan una concordancia entre los valores más elevados de FPA y los menos elevados de heparinemia o anti-Xa.

Concluimos, pues, que: 1) no existe diferencia, a excepción del TTPa, en los parámetros de la coagulación y fibrinólisis entre una heparinización y otra en HD; 2) con valores significativamente menos elevados de TTPa ($p < 0,01$) conseguimos valores significativamente más elevados de anti-Xa ($p < 0,05$) con HBPM, lo que presupone el menor riesgo hemorrágico para el enfermo y el menor riesgo de trombosis del circuito extracorpóreo; 3) nuestra dosis eficaz de heparinización con HBPM para HD estándar ha sido la de 60 U anti-Xa/kg de peso (Fragmin), en bolo de inicio con cebado desechado previamente, de suero salino; 4) las HBPM permiten una fácil y cómoda y, al mismo tiempo, segura manejabilidad en la HD periódica, aunque sin el respaldo de una prueba analítica de fácil y rápida ejecución; 5) las HBPM son una buena alternativa como anticoagulante de uso rutinario en la HD periódica para enfermos con IRC.

Agradecimiento

Nuestro más sincero agradecimiento a la industria farmacéutica por su colaboración y total libertad en la exposición de resultados obtenidos en nuestro trabajo, especialmente a la entidad Kabi-Pfrimmer, sin cuyas facilidades hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Eschbach JW: Hematologic problems of dialysis patients. En Druker W, Parsons FM, Maher JF (eds.). *Replacement of renal function by dialysis*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 630-645, 1983.
2. Remuzzi G, Pusineri F: Coagulation defects in uremia. *Kidney Int*, 33 (suppl. 24):13-17, 1988.
3. Davis JW, Field MC Jr., Phillips PE, Graham BA: Effects of exogenous urea, creatinine and guanidino succinic acid on human platelet aggregation in vitro. *Blood*, 39:388-397, 1972.
4. Salzman EW, Neri LL: Adhesiveness of blood platelets in uremia. *Thromb Diath Haemorrh*, 15:84-92, 1966.
5. Rabiner SF, Molinas F: The role of phenol and phenolic acids on the thrombocitopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure. *Am J Med*, 49:346-351, 1970.
6. Horowitz HI: Uremic toxine and platelet function. *Arch Int Med*, 126:823-826, 1970.
7. Nenci GG, Berrettini M, Agnelli G, Parise P, Buoncristiani U, Ballatori E: Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function. *Nephron*, 23:287-292, 1979.
8. Aronstam A, Dennis B, Friesen MJ, Clark WF, Linton AL, Lindsay RM: Heparin neutralizing activity in patients with renal disease on maintenance hemodialysis. *Thromb Haemost*, 39:695-700, 1978.
9. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerkus A, Santos AV, Gent M: The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood*, 59:1239-1245, 1982.
10. Ljungberg B: A low molecular heparin fraction as an anticoagulant during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 24:15-20, 1985.
11. Schrader J, Valentin R, Tönnis HJ, Hildebrand U, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Köstering H, Quellhorst E: Low molecular weight heparin in hemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int*, 28:823-829, 1985.
12. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Racanelli A: Molecular and biologic heterogeneity in low molecular weight heparine: clinical and regulatory implications. *Biol Clin Hematol*, 11:185-198, 1989.
13. Bergqvist D, Hedner U, Sjom E, Holmer E: Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thromb Res*, 32:381-391, 1983.
14. Bratt G, Törnebohm E, Lockner D, Bergström K: A human pharmacological study comparing conventional heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost*, 53:208-211, 1985.
15. Goudable C, Ton That H, Damani A, Durand D, Caranobe C, Sie P, Boneu B: Low molecular weight heparin half life is prolonged in haemodialysed patients. *Thromb Res*, 43:1-5, 1986.
16. Follae G, Laville M, Pozet N, Dechavanne M: Pharmacokinetic studies of standard heparin and low molecular weight heparin in patients with chronic renal failure. *Haemostasis*, 16:147-151, 1986.
17. Ljungberg B, Blombäck M, Johnson H, Lins LE: A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 27:31-35, 1987.
18. Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Muche R, Köstering H, Seidel D, Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int*, 33:890-896, 1988.
19. Anastasiades E, Lane DA, Ireland H, Flynn A, Curtis JR: A low molecular weight heparin (Fragmin) for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin Nephrol*, 32:290-296, 1989.
20. Amiral J, Walenga JM, Fareed J: Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for Fibrinopeptide A. *Semin Thromb Hemost*, 10:228-242, 1984.
21. Ten Cate H, Lamping RJ, Henny CP, Prins A, Ten Cate JW: Automated amidolytic method for determining heparin, a heparinoid, and low-Mr heparin fragment, based on their anti-FXa activity. *Clin Chem*, 30:860-864, 1984.
22. Odegård OR, Lie M, Abildgård U: Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method. *Thromb Res*, 6:287-294, 1975.
23. Odegård OR: Evaluation of an amidolytic heparin cofactor method. *Thromb Res*, 7:351-360, 1975.
24. Abildgård U, Lie M, Odegård OR: Antithrombin (heparin cofactor) assay with new chromogenic substrates. *Thromb Res*, 11:549-553, 1977.
25. Van Voorthuizen H, Klutt C: Improved assay conditions for automated antithrombin III determination with the chromogenic substrate S-2238. *Thromb Haemost*, 52:350-353, 1984.
26. Zacharski LR, Rosenstein R: Standardization of the one-stage assay for factor VIII (antihemophilic factor). *Am J Clin Pathol*, 70:280-286, 1978.
27. Hutton RA: Chromogenic substrates in haemostasis. *Blood Reviews*, 1:201-206, 1987.
28. Latallo ZS, Teiseiye E, Lopaciu KS: Assessment of plasma fibrinolytic system with use of chromogenic substrate. *Hemostasis*, 7:150-154, 1978.

29. Edy J, De Cock F, Collen D: Inhibition of plasmin by normal and antiplasmin depleted plasma. *Thromb Res*, 8:513-518, 1976.
30. Edy J: Quantitation of the plasma protease inhibitor antiplasmin with the chromogenic substrates S-2251. En: Davidson JF (ed.). *Progress chemical fibrinolysis and thrombolysis*, vol 3. Raven Press, Nueva York, 315, 1978.
31. Gallimore MJ, Amundsen E, Aasen AO, Larsbraaten M, Lyngaas K, Svendsen L: Studies on plasma antiplasmin activity using a new plasmin specific chromogenic tripeptide substrate. *Thromb Res*, 14: 51-60, 1979.
32. Koppert PW, Koopman J, Haverkate F, Nieuwenhuizen W: Production and characterization of a monoclonal antibody reactive with a specific neoantigenic determinant (comprising BB 54-118) in degradation products of fibrin and fibrinogen. *Blood*, 68:437-441, 1986.
33. Koppert PW, Huijsmans CMGH, Nieuwenhuizen W: A monoclonal antibody, specific for human fibrinogen, fibrinopeptide A containing fragments and not reacting with free fibrinopeptide A. *Blood*, 66:503-507, 1985.
34. Nieuwenhuizen W: Plasma assays for derivatives of fibrin and fibrinogen, based on monoclonal antibody. *Fibrinolysis*, 2:1-5, 1988.
35. Koppert PW, Hoege-De Nobel E, Nieuwenhuizen W: A monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for fibrin degradation products in plasma. *Thromb Haemost*, 59:310-315, 1988.
36. Remuzzi G, Livio M, Marchiaro G, Mecca G, De Gaetano G: Bleeding in renal failure: Altered platelet function in chronic uremia only partially corrected by haemodialysis. *Nephron*, 22:347-353, 1978.
37. Jorgensen KA, Ingeberg S: Platelets and platelet function in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis. *Nephron*, 23:233-236, 1979.
38. Mason RG, Chuang HYK, Mohamad SF: Extracorporeal thrombogenesis: mechanisms and prevention. En: Drukker W, Parsons FM, Maher JF (eds.). *Replacement of renal function by dialysis*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 186-200, 1983.
39. Monasterio Aspíri J: Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): nueva estrategia antitrombótica. *Farm Clin*, 7:284-294, 1990.
40. Homler E, Jurachi K, Söderström C: The molecular weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, Factor Xa, Factor IXa, Factor XIa, Factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J*, 193:395-400, 1981.
41. Ofosu FA, Gray E: Mechanisms of action of heparin: applications to the development of derivatives of heparin and heparinoids with antithrombotic properties. *Sem Thromb Hemost*, 14:9-17, 1988.
42. Ireland H, Rylance PB, Kesteven P: Heparin as an anticoagulant during extracorporeal circulation. En: Lane DA, Lindahl U (eds.). *Heparin: Chemical and Biological properties. Clinical applications*. Londres: Edward Arnold Publisher, 549-574, 1989.
43. Swartz RD, Port FK: Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: Regional versus low-dose heparin. *Kidney Int*, 16:513-518, 1979.
44. Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM, Ross R: Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity and rate of clearance. *Blood*, 64:458-469, 1984.
45. Van Rijn JLML, Trillou M, Mardiguan J, Tobelem G, Caen J: Selective binding of heparins to human endothelial cells. Implications for pharmacokinetics. *Thromb Res*, 45:211-222, 1987.
46. Frei U, Wilks MF, Boehmer S, Crisp-Lindgren N, Schwarzrock R, Stiekema JC, Koch KM: Gastrointestinal blood loss in haemodialysis patients during use of a low-molecular-weight heparinoid anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant*, 3:435-439, 1988.
47. Schrader J, Kandt M, Zürcher C, Köstering H, Scheler F: Comparison of unfractionated heparin and low molecular weight heparin during long-term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. *Haemostasis*, 16 (suppl. 2):48-58, 1986.
48. Renaud H, Moriniere P, Dieval J, Abdull-Massih Z, Dkhissi H, Toutlemonde F, Delobel J, Fournier A: Low molecular weight heparin in haemodialysis and haemofiltration. Comparison with unfractionated heparin. *Proc EDTA-ERA*, 21:276-280, 1984.
49. Hory B, Cachoux A, Saunier F, Klefer Y, Laroze M, Henriet MT, Toutlemonde F, Bayrou B, Perol C: Etude comparative de l'héparine et d'une héparine de très faible masse moléculaire en hémodialyse dans l'insuffisance rénale chronique. *Presse Méd*, 16:955-958, 1987.
50. Schrader J, Stibbe W, Kandt M, Warneke G, Armstrong V, Müller HJ, Scheler F: Low molecular weight heparin versus standard heparin. A long-term study in hemodialysis and hemofiltration patients. *Asaio Trans*, 36:28-32, 1990.
51. Anastassiades E, Ireland H, Flynn A, Lane DA, Curtis JR: A low molecular-weight heparin (KB 2165, Fragmin) in repeated use for haemodialysis: Prevention of clotting and prolongation of the venous compression time in comparison with commercial unfractionated heparin. *Nephrol Dial Transplant*, 5:135-140, 1990.
52. Hory B, Bayrou B: Low molecular weight heparin (LMWH) for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 28:158, 1987.
52. Maurin N, Kierdorf H: A low molecular weight heparin in hemodialysis. *Klin Wochenschr*, 66:246-249, 1988.
54. Ireland HA, Boisclair MD, Lane DA, Thompson E, Curtis JR: Hemodialysis and heparin. Alternative methods of measuring heparin and of detecting activation of coagulation. *Clin Nephrol*, 35:26-34, 1991.
55. Borm JJJ, Krediet R, Sturk A, Ten Cate JW: Heparin versus low molecular weight heparin KB 2165 in chronic hemodialysis patients: A randomized cross-over study. *Hemostasis*, 16 (suppl. 2):59-68, 1986.
56. Najún Zarazaga CJ, Leanza H, Rivarola G, Ryan C, Casadei D, Vilá N: Hemodialysis with low heparin dose (1250 U) in patients with hemorrhage risk. *Abstracts Edta*, 185, 1988.
57. Morinière Ph, Maret J, Debure A, Lebon P, Wolf C, Bayrou B, Begaud B, Hory B, Zingraff J, Chastang C, Fournier A: Thrombosis prevention during hemodialysis of patients with high hemorrhagic risk by the very low molecular weight heparin (VLMWH) CY 222, versus the rinsing procedure without heparin. A randomized cooperative trial. *Abstract EDTA*, 152, 1990.
58. Holmer E: Low molecular weight heparin. En: Lane DA, Lindahl U (eds.). *Heparin. Chemical and Biological properties. Clinical applications*. Londres: Edward Arnold Publisher, 575-595, 1989.
59. Wilhelmsson C, Kockum Ivemarck C, Kudryk B, Robinson D, Biberfeldt P: Thrombin activity during hemodialysis: evaluated by the fibrinopeptide A assay. A comparison between a high and a low heparin dose regime. *Thromb Res*, 31:685-693, 1983.