

Estudio español sobre anticoagulación en hemodiálisis

José A. Herrero-Calvo¹, Emilio González-Parra², Rafael Pérez-García³,
Fernando Tornero-Molina⁴, en representación del Grupo de Estudio Español Sobre
Anticoagulación en Hemodiálisis*

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

² Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital del Sureste. Madrid

Nefrología 2012;32(2):143-52

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11106

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos del presente trabajo fueron conocer qué métodos de anticoagulación se emplean en la práctica habitual en los pacientes en hemodiálisis (HD) en España, de qué criterios dependen y las complicaciones derivadas de su uso. **Material y métodos:** Es un estudio de diseño transversal basado en dos tipos de encuestas, una de centros y otra de pacientes. La primera fue contestada por 87 unidades de HD de adultos que incluían 6.093 pacientes, y 2 unidades pediátricas; 43 centros (48,3%) eran

de titularidad pública y 46 (51,7%), privada/concertada. En la encuesta de pacientes se analizaban 758 pacientes elegidos al azar de manera aleatoria en 78 unidades de HD. **Resultados:** A) *Encuesta de centros:* La mayoría de los centros de adultos (n = 61, 70,2%) disponían tanto de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como de heparina no fraccionada (HNF), 19 (21,8%) sólo emplean HBPM y 7 (8%) utilizaban exclusivamente HNF. Los criterios más frecuentes para el empleo de HBPM fueron indicaciones médicas (83,3% de los centros) y la comodidad en la administración (29,5%). Los métodos más empleados para el ajuste de la dosis eran la coagulación del circuito (88,2% de los centros), el sangrado del acceso vascular tras la desconexión (75,3%) y el peso del paciente (57,6%). B) *Encuesta de pacientes:* La distribución del tipo de heparina empleada fue: 44,1% HNF, 51,5% HBPM y 4,4% diálisis sin heparina. La HBPM se utili-

Correspondencia: José A. Herrero Calvo

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos s/n.

28040 Madrid.

jaherrero2@telefonica.net

jherrero.hcsc@salud.madrid.org

*Grupo formado por:

Víctor Arcona (H. Policlínico La Rosaleda), Patricia Estrada (ICN Alcobendas-FMC), Eliseo Junquera Prats (H. Gómez Ulla), Coral Navarro González de la Junquera (Hemodiálisis Montequinto-Sevilla), Guillermina Barril (H. La Princesa), Raquel Gota Ángel (H. San Camilo-Madrid), Cristina Moratilla (Clínica Fuensanta-Unhsa), Elda Besada Estévez (ICN-Torrejón), Ramón Delgado Lillo (Clínica Ruber), Pilar Martínez Rubio (ICN-El Pilar), José María Alcázar (H. 12 De Octubre), Luis Nieto (Centro Santa Engracia-F.R.I.A.T.), Emilio Gago (H.U.C.A. Oviedo), Miguel Á. Terleira Borja (Centro Los Olmos-F.R.I.A.T.), José María Monfa (Complejo Hospitalario Palencia), Juan Carlos Chacón Unzué (H. N. S. Sonsoles-Ávila), Jesús Bustamante Bustamante (H. Clínico Universitario Valladolid), Rafael C. Virto Ruiz (H. San Jorge), Felipe Sarro Sobrín (H. Arnau De Vilanova), Nuria García Fernández (Clínica Universidad de Navarra), José Molina del Río (H. Donostia), Carlos García Aparicio (H. Marina Baixa), José María Pastor Mestre (H. Clínico Benidorm), María Luisa Amoedo/Antonio Crespo (H. San Jaime), Alejandro J. Gomar Andrés (H. Casa de Salud), Francisco José de la Prada Álvarez (Centro Periférico Virgen Macarena-Sevilla), José Ramón Berlanga (ICN Moncloa), Rafael Díaz Tejeiro/Francisco J. Ahijado (H. Virgen de la Salud-Toledo), Rosa Jofre (H. Gregorio Marañón), Francisco Benavente Díaz (Asyter Talavera de la Reina), Rodrigo Delgado Zamora (Centro de Diálisis Bellavista-Sevilla), Nuria del Toro Espinosa (Sierra Este-Sevilla), Mercedes Salgueira Lazo (H. Virgen Macarena-Sevilla), Luis Enrique Lara Moctezuma (Nefrología Pediátrica, Vall d'Hebron), Joan Fort/Irene Agar (H. Vall d'Hebron), Ramón López-Menchero Martínez (H. Virgen de los Lirios de Alcoy), Rosa M. Nogués Monclús (Consorcio Hospitalario Vic), Rosa Ramos (H. Sant Antoni Abat), María del Carmen de Gracia Guindo (H. Santa María del Rosell), A. Reyes (H. General-Elche), Ana Botella Lorenzo (Los Lauros), Jesús Hernández (H. Fundación Jiménez Díaz), María Dolores Arenas Puigvert (H. Perpetuo Socorro-Alicante), Ignacia Pérez Garrido (H. U. Virgen de la Arrixaca-Murcia), Amparo Selles (Vistahermosa-Denia), Antonio Soriano Casas (H. Perpetuo Socorro Elda-Alicante), José Antonio Herrero Calvo (H. Clínico San Carlos-Madrid), Ana Blanco Santos/María Teresa Villaverde Ares (Dialcentro), María Teresa Gil González (H. Perpetuo Socorro, Elche-Alicante), Rafael Giner Seguí (Hemogan, FMC), Carmen Gámez Matías (Unidad de Diálisis Madrid Oeste), Alfonso Cubas Alcaraz/M.^ª Consuelo Muñoz de Paz (H. de Getafe), José Luis Lozano Roig (Valnefron S.L.), C. Santamaría/L. Loras (Cediat-Torrente), Antoni Bordils Gil (Cediat-Aldaya), Alfonso Miguel Carrasco (H. Clínico Universitario-Valencia), Rosa Moll Guillén (H. General Valencia), Marta Serra Martín (Nefroplana Villarreal), Pérez Alba (Nefroplana Castellón), José Lacueva Moya (Cediat-Liria), Enrique Albert Balaguer (Centro de Diálisis Valencia-Cedival), Amparo Bernat García (Nefroclub-Diaverum), Carmen Fraile Marcos (Clínica Santa Elena-Udiaclice), Juan Carlos Herrero Bernán (Unidad de Diálisis Periférica El Arroyo), María Paralle/Olvido Gómez (CHD Montequinto-Sevilla), Alberto Martínez Castela (H. de Bellvitge), Montserrat Belart Rodríguez (Sistemas Renales S.A.-Lleida), Joan Gabas Rocafort (Centre de Diàlisi Mataró), José Manuel Sola Huerto (Centro de Diálisis I. de La Cartuja-Sevilla), Pilar Ruiz de Alegria y González-Moral (C. de Diálisis Cruz Roja-Oviedo), Enric Andrés Ribes (Fundación Puigvert), Juan J. Castilla Jiménez (Virgen del Rocío-Sevilla), Carmen Peralta Roselló (H. L. Joan XXIII-Tarragona), Jordi Bonal (H. GTP Badalona), Ángel Alonso Melgar (Infantil-H. La Paz), Jorge Martínez Ara (H. La Paz), Aurelio Sanz Guajando (Sanatorio San Francisco de Asís), Enrique Gruss (Fundación Hospital Alcorcón), Ana Tato (Fundación Hospital Alcorcón), Joan Llibre Bombardo (Centre de Diàlisi Terrassa), Francisco Maduell (H. Clínic, Barcelona), Esther Rubio González (Frat Los Llanos), José María Peña Porta (H. de Barbastro), Martí Valles Prats (H. Trueta), Miquel Fulquet Nicolàs (H. de Terrassa), Beatriz Sánchez Sobrino (H. Puerta de Hierro-Majadahonda), María Antonia Álvarez de Lara Sánchez (Centro Periférico Perpetuo Socorro, S.A.S., H. Reina Sofía), Belén Martín/Asunción Ruiz (ICN-Los Enebos).

za más frecuentemente en los centros públicos (64,2% de los pacientes) que en los privados/concertados (46,1%) ($p < 0,001$). La HBPM se utilizaba con mayor frecuencia en la hemodiafiltración en línea que en la HD de alto flujo ($p < 0,001$). Un 45,5% de los pacientes recibían antiagregantes, un 18,4% anticoagulantes orales y un 5% ambos. El 4,4% de los pacientes tuvo complicaciones hemorrágicas en la última semana y el 1,9% complicaciones trombóticas. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los pacientes que tomaban anticoagulantes orales ($p = 0,01$). No había asociación entre el tipo de heparina y las complicaciones hemorrágicas. **Conclusiones:** Se puede concluir que existe una gran disparidad de criterios en la prescripción de la anticoagulación en HD. Es aconsejable revisar los resultados propios y externos, y posiblemente crear una guía de anticoagulación en hemodiálisis.

Palabras clave: Anticoagulación. Hemodiálisis. Heparina. Heparina de bajo peso molecular. Coagulación.

Spanish study of anticoagulation in haemodialysis

ABSTRACT

Objectives: The study's objectives were to determine which anticoagulation methods are commonly used in patients who are undergoing haemodialysis (HD) in Spain, on what criteria do they depend, and the consequences arising from their use.

Material and Method: Ours was a cross-sectional study based on two types of surveys: a "HD Centre Survey" and a "Patient Survey". The first survey was answered by 87 adult HD units serving a total of 6093 patients, as well as 2 paediatric units. Among these units, 48.3% were part of the public health system and the remaining 51.7% units were part of the private health system. The patient survey analysed 758 patients who were chosen at random from among the aforementioned 78 HD units. **Results:** A) HD Centre Survey: The majority of adult HD units ($n=61$, 70.2%) used both types of heparin, 19 of them (21.8%) only used LMWH and 7 of them (8%) only used UFH. The most frequently applied criteria for the use of LMWH were medical indications (83.3% of HD units) and ease of administration (29.5%). The most frequently used methods for adjusting the dosage were clotting of the circuit (88.2% of units), bleeding of the vascular access after disconnection (75.3%), and patient weight (57.6%). B) Patient Survey: The distribution of the types of heparin used was: UFH: 44.1%, LMWH: 51.5%, and dialysis without heparin in 4.4% of patients. LMWH was more frequently used in public medical centres (64.2% of patients) than in private medical centres (46.1%) ($P < .001$). LMWH was more frequently used in on-line haemodiafiltration (HF) than in high-flux HD ($P < .001$). Antiplatelet agents were given to 45.5% of patients, oral anticoagulants to 18.4% of patients, and both to 5% of patients. Additionally, 4.4% of patients had suffered bleeding complications during the previous week, and 1.9% of patients suffered thrombotic complications. Bleeding complications

were more frequent in patients with oral anticoagulants ($P = .001$), although there was no association between the type of heparin and the occurrence of bleeding or thrombotic complications. **Conclusions:** We are able to conclude that there is a great amount of disparity in the criteria used for the medical prescription of anticoagulation in HD. It is advisable that each HD unit revise their own results as well as those from other centres, and possibly to create an Anticoagulation Guide in Haemodialysis.

Keywords: Anticoagulation. Haemodialysis. Heparin. Low molecular weight heparin. Clotting.

INTRODUCCIÓN

En las técnicas de hemodiálisis (HD) es necesario prevenir la coagulación del circuito sanguíneo extracorpóreo, para lo que habitualmente se utiliza heparina. El objetivo es utilizar la dosis menor de anticoagulante con la que el dializador y la cámara venosa queden limpios de restos hemáticos. Otro objetivo es que al finalizar la sesión se pueda hacer hemostasia de los sitios de punción del acceso vascular en un tiempo prudencial. En general, la dosis que se emplea suele ser menor que la necesaria para la anticoagulación total del paciente, si bien es muy variable de unos pacientes a otros, dependiendo de factores propios del paciente y de las características de la HD^{1,2}. Por otro lado, la anticoagulación insuficiente puede condicionar una disminución del rendimiento depurativo de la diálisis^{1,2}.

Existen algunas razones de preocupación por el hecho de someter a los pacientes en programa de HD a una heparinización repetida e intermitente, que supone más de 600 horas acumulativas al año. Entre éstas figuran el riesgo hemorrágico y las complicaciones trombóticas, no siempre relacionadas con la sobre o infradosificación; los efectos metabólicos, principalmente la dislipemia, la osteoporosis, y la acción sobre las células sanguíneas, en especial las plaquetas^{1,2}.

Desde la década de los ochenta la heparina de bajo peso molecular (HBPM) se ha incorporado a la práctica rutinaria como alternativa a la heparina convencional o no fraccionada (HNF), con los propósitos de mejorar la eficacia y la seguridad, reducir los efectos secundarios y facilitar el manejo en cuanto a la pauta de administración y el ajuste de la dosificación³⁻⁵. Varios trabajos han puesto de manifiesto que la HBPM y la HNF tienen una eficacia y seguridad similares⁶⁻⁷. En cuanto a los efectos secundarios, ha sido referido que las HBPM producen una menor elevación plasmática de los triglicéridos^{8,9}, menor incidencia de trombocitopenia¹⁰ y de osteoporosis¹¹ que las HNF. La comodidad de la administración, el precio más elevado, la persistencia de la acción anticoagulante varias horas después de finalizar la sesión de HD, el riesgo de acumulación con dosis altas y frecuentes, la complejidad del ajuste de la dosificación mediante controles de

laboratorio son también factores a tener en cuenta en la prescripción de la HBPM frente a la HNF. Así, mientras que las guías recomiendan el empleo de HBPM frente a HNF¹², en la práctica no hay un acuerdo general para el empleo de uno u otro tipo de heparina.

Además de la individualización del tipo y la dosis de heparina, hay otros aspectos para los que todavía no existen unos criterios universales de actuación, como son el cebado con o sin heparina y la dosificación de ésta en el propio cebado, el modo de administración, así como las pautas de anticoagulación en función de la técnica de HD empleada. Por otro lado, la edad avanzada y la comorbilidad cardiovascular hacen que un porcentaje no bien determinado de pacientes prevalentes en HD estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes y/o antiagregantes orales, para los que no hay recomendaciones generales a la hora de prescribir la anticoagulación durante la sesión de HD.

Dada la heterogeneidad de las variables posibles, cuando se pretende abordar el tema, una de las primeras cuestiones que se plantean es conocer la situación actual en la práctica habitual, esto es, documentar qué métodos se aplican en los distintos centros de diálisis. Por esta razón, el Grupo de Trabajo de Anticoagulación en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) propuso poner en marcha un estudio basado en encuestas en las Unidades de Hemodiálisis de España, con los objetivos de, en primer lugar, conocer los métodos de anticoagulación que se emplean en el país; en segundo lugar, de qué criterios dependen, y por último saber cuáles se asocian más a las complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo de diseño transversal basado en dos tipos de encuestas, una de centros y otra de pacientes. La finalidad de la primera fue valorar la política de anticoagulación de los centros de HD, tanto públicos como privados/concertados. En la encuesta de pacientes se analizaban los datos de anticoagulación individuales en una muestra de 10 pacientes por centro elegidos de manera aleatoria. La entrega y posterior recogida de las encuestas se realizó entre los meses de mayo y septiembre de 2008.

En la encuesta de centros se preguntaba sobre el tipo de heparina, la dosis y el modo de administración, así como datos sobre el cebado del circuito. También se incluyó en la encuesta un apartado sobre los criterios de empleo de HBPM respecto a la HNF, con las siguientes posibles respuestas: 1) Criterios médicos (dislipemia, trombopenia, etc.). 2) Pauta de administración. 3) Precio. 4) Técnica de diálisis. 5) Acceso vascular. 6) Otros. Por último, se preguntaba sobre los métodos de ajuste de la dosificación tanto con HNF como con HBPM.

La encuesta de pacientes, además de los datos relativos al método de anticoagulación empleado en cada paciente, incluía el diagnóstico de diabetes, el nivel de hemoglobina, el tipo de acceso vascular, el tipo de membrana empleada, la técnica de diálisis, la duración de la sesión de HD y el flujo de bomba. Se preguntaba también por la coexistencia de tratamiento antiagregante y/o anticoagulante y las complicaciones hemorrágicas o trombóticas en la última semana.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencia absoluta y porcentajes, mientras que las cuantitativas, a través de la media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Para la aplicación de las pruebas paramétricas se realizaron previamente contrastes de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (test de Levene). La comparación entre más de 2 grupos se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor en el caso de variables continuas normalmente distribuidas y mediante el test de Kruskal-Wallis si no cumplían criterios paramétricos. En la comparación por pares, se utilizó la *t* de Student en el caso de variables continuas normalmente distribuidas y la U de Mann-Whitney si no cumplían criterios paramétricos. En el caso de variables discretas, se utilizó el test χ^2 o la prueba exacta de Fisher si fue necesario. Una vez realizadas las comparaciones, se seleccionaron aquellas que pretendían una *p* < 0,100 para construir el modelo de regresión logística. El nivel de significación se estableció en el 5%.

El estudio ha sido avalado por la Sociedad Española de Nefrología.

RESULTADOS

Para una mejor comprensión de los resultados obtenidos, éstos se han separado en dos apartados, correspondientes a los datos obtenidos en la encuesta de centros por un lado y la encuesta de pacientes por otro.

Encuesta de centros

Se recogieron encuestas de 89 centros de hemodiálisis, repartidas por todo el país, que suponían el 29% de los centros a nivel nacional. De éstos, 43 (48,3%) eran de titularidad pública y 46 (51,7%) centros privados/concertados. De las 89 unidades que respondieron, únicamente 2 eran pediátricas, las cuales fueron excluidas del análisis estadístico general. Las 87 unidades restantes correspondían a pacientes adultos y en ellas se dializaban en el momento de la encuesta 6.093 pacientes.

Los datos obtenidos de las 87 encuestas de centros son los siguientes:

1. Tipo de heparina

La mayoría de los centros (61 de ellos, 70,2%) disponen de ambos tipos de heparina, 19 (21,8%) sólo emplean HBPM y 7 (8%) utilizaban exclusivamente HNF. Aunque existe cierta tendencia a una mayor disponibilidad de HBPM en los centros públicos que en los privados/concertados, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,073$). Los tipos de HBPM disponibles en los 80 centros que la utilizaban fueron: enoxaparina en el 60%, bemiparina en el 32,6%, nadroparina en el 21,3%, dalteparina en el 12,5% y tinzaparina en el 11,3%.

2. Criterios de empleo de HBPM

Se trata de una pregunta multirrespuesta, y los porcentajes se calcularon sobre los 78 centros de los que se dispone de este dato (tabla 1).

3. Tipo de cebado

Existe una gran variabilidad tanto en el empleo de heparina en el cebado como en la dosis seleccionada. Podemos resumir que:

- Si se empleaba HNF durante la HD (respuesta de 68 centros), la mayoría realizaban el cebado con HNF (86,7%), el 7,4% sin heparina y en un 5,9% lo hacían con o sin heparina según el paciente.
- Si se empleaba HBPM (respuesta de 73 de centros), el porcentaje de los que no utilizaban heparina en el cebado ascendía hasta el 21,9%, un 71,3% lo hacían con heparina y un 6,8% con o sin heparina según el paciente.

Tabla 1. Encuesta de centros. Criterios de empleo de HBPM frente a HNF

	N.º centros	Porcentaje
Médicos	65	83,3%
Pauta de administración	23	29,5%
Acceso vascular	19	24,4%
Precio	8	10,3%
Técnica de diálisis	6	7,7%
Otros criterios ^a	8	10,3%

^a Entre los otros criterios se describen: 1) anticoagulación con la que viene el paciente remitido desde el hospital, 2) disponibilidad, 3) máquinas sin bomba de heparina sódica, 4) paciente pensionista, 5) protocolo de la Unidad de Hemodiálisis, 6) recomendaciones de las guías europeas, 7) vía farmacológica y 8) menor manipulación por el personal.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

La dosis de heparina para el cebado osciló entre 1.000 y 10.000 UI. Sin embargo, independientemente del tipo de heparina empleado en la sesión de HD, la dosis más frecuentemente utilizada fue la de 5.000 UI (66% de los centros cuando se empleaba HNF y 67,6% con HBPM), seguida de 2.500 UI (17% con HNF y 16,2% con HBPM).

4. Pauta de administración

La forma de administrar la heparina se muestra en la figura 1. Independientemente del modo de administrar la HNF a lo largo de la sesión de HD, en la mayoría de los centros se utilizaba un bolo inicial (92,6% cuando se hacía en pauta continua y 97,6% en la pauta intermitente).

5. Métodos de ajuste de la dosis de heparina

En este apartado se obtuvo respuesta en 85 de las 87 encuestas enviadas. Los porcentajes de esta pregunta, por lo tanto, se calcularon sobre 85 centros y sus resultados se resumen en la tabla 2. La norma general es que se usaran varios factores para realizar el ajuste de dosis. El hecho de que fuese una pregunta multirrespuesta nos permitió conocer las posibles combinaciones de factores. Dentro de ellos, las combinaciones más frecuentes fueron: «peso + coagulación del dializador/líneas + sangrado tras la desconexión» en 30 centros (35,3%) y «coagulación del dializador/líneas + sangrado tras la desconexión» en 17 centros (20%), siendo el resto mucho menos frecuentes.

Encuesta de pacientes

De los 89 centros que contestaron a la encuesta de centros, 80 proporcionaron fichas de pacientes, con un total de 770 pacientes reclutados. En el análisis estadístico general no fueron incluidos en el estudio 12 pacientes (10 por cumplimentación incompleta de los datos solicitados correspondientes a un centro y los 2 pacientes pediátricos). De esta manera, fueron incluidos 758 pacientes adultos, de 78 centros de diálisis, de los cuales 34 (43,6%) eran públicos y 44 (56,4%) eran privados/concertados. Las características más importantes de estos pacientes se resumen en la tabla 3.

Los datos más relevantes obtenidos de la encuesta de pacientes se pueden resumir en:

1. Anticoagulación en la población analizada

Se obtuvieron datos de 733 pacientes, de los cuales en 323 (44,1%) se empleaba HNF, en 378 (51,5%) HBPM y 32 (4,4%) se dializaban sin emplear anticoagulante. Un 64,2%

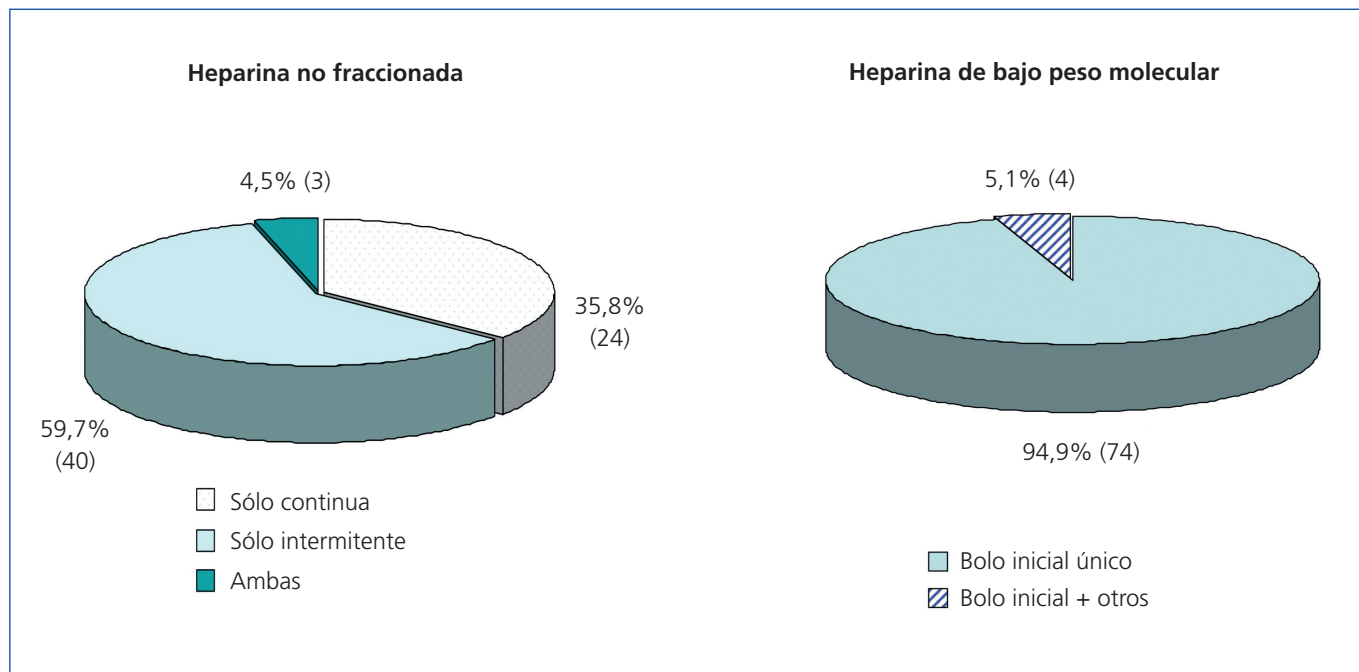


Figura 1. Encuesta de centros. Pauta de administración de las heparinas.

de los pacientes de los centros públicos usaban HBPM frente a un 46,1% de los centros privados/concertados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Se conocía la dosis de heparina en 291 pacientes, 186 con HNF y 105 con HBPM. La dosis media de HNF fue de 2.988 (1.706) UI (rango 500-9.500, mediana 3.000 UI) y la dosis de

HBPM de 3.598 (1.601) UI (rango 1.000-8.000, mediana 3.500 UI).

Tabla 2. Encuesta de centros. Métodos de ajuste de la dosis

	N.º centros	Porcentaje
Método de Lee White o tiempo de coagulación total	10	11,8%
Tiempo activado de coagulación	0	0
Tiempo de tromboplastina parcial	7	8,2%
Peso	49	57,6%
Coagulación del dializador/líneas	75	88,2%
Sangrado tras la desconexión	64	75,3%
Otros		
Factor X activado	5	5,9%
Tratamiento anticoagulante	3	3,5%
Circunstancias clínicas	2	2,4%

2. Anticoagulación según las características de los pacientes

Al analizar las características de los pacientes en función del tipo de heparina utilizada no se observaron diferencias en cuanto al sexo ni a la prevalencia de diabetes. Sin embargo, los pacientes que recibían HBPM eran más jóvenes y tenían cifras inferiores de hemoglobina (tabla 3). No había diferencias en las dosis de heparina (tanto HNF como HBPM) en función de edad, sexo, cifras de hemoglobina y diagnóstico de diabetes.

3. Anticoagulación según el acceso vascular

La distribución porcentual del acceso vascular en los 758 pacientes en los que se obtuvo respuesta fue: fístula arteriovenosa anatómica (FAV) 68,5%, prótesis 7,8% y catéter 23,7%. No había diferencias en la distribución de los tipos de acceso vascular entre los centros públicos y los privados. En los pacientes con FAV se empleaba con mayor frecuencia HBPM (56 vs. 44%), mientras que en los pacientes con prótesis era más frecuente el empleo de HNF (62 vs. 38%) ($p = 0,048$). En los pacientes con catéter la distribución de los dos tipos de heparina fue similar.

No había diferencias en las dosis de heparina prescritas (tanto HNF como HBPM) en función del tipo de acceso vascular.

Tabla 3. Encuesta de pacientes. Características básicas. Tipo de heparina en función de la edad, sexo, diagnóstico de diabetes y cifra de hemoglobina

	Global	HNF	HBPM	p
Edad media (años)	64,3 (15,6) (rango 19-92)	65,7 (15)	62,8 (15,9)	0,015
Sexo (V/M) (%)	59,2/40,8	61/39	58/42	ns
Diabetes (%)	25,5	23,8	27,1	ns
Hemoglobina (g/dl)	12 (1,2)	12,1 (1,2)	11,9 (1,3)	0,012

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; M: mujer; ns: no significativo; V: varón.

4. Anticoagulación según la técnica y la membrana de diálisis empleadas

Se conoce la técnica de diálisis de 757 pacientes, de los cuales en 413 (54,6%) se empleaba HD de alto flujo, en 249 (32,9%) HD de bajo flujo y en 95 (12,5%) hemodiafiltración en línea (HDF-OL). En los centros públicos la distribución fue: HD de alto flujo 47,5% de los pacientes, HD de bajo flujo 30,7% y HDF-OL 21,7%, respectivamente, mientras que en los centros privados fue del 59,8, 34,5 y 5,7%, respectivamente (p = 0,001).

La distribución del tipo de heparina según la técnica utilizada se representa en la figura 2.

Los tipos de membrana fueron: celulósicas 6,1%, polisulfonas 59,5%, polietersulfonas 12,2%, poliamidas 15,8%, AN69 3,7% y otras 2,7%. No se observaron diferencias significati-

vas entre el tipo de membrana empleada en los centros públicos o privados/concertados. Tampoco existieron diferencias en el tipo de heparina (HNF vs. HBPM) en función del tipo de membrana.

Las dosis de heparina fueron similares independientemente de la técnica de HD o del tipo de membrana.

5. Anticoagulación según el tiempo de diálisis y flujo de bomba

La duración media de las sesiones de HD fue de 231 (26) minutos (rango 120-310 min), siendo lo más frecuente que los pacientes estuvieran entre 4:00 y < 4:30 horas (n = 440; 59,2%), seguida del intervalo de entre 3:30 y < 4 horas (n = 172; 23,1%) y ≥ 4:30 horas (n = 63; 8,4%). No había asociación entre el tipo de heparina y la duración de la sesión de HD. Como era de esperar, las dosis de heparina fueron significativamente menores en aquéllos con diálisis más cortas (inferior a 4 horas) respecto a las de duración ≥ 4 horas, tanto con HNF (2.443 ± 1.246 UI vs. 3.264 ± 1.804 UI; p = 0,003) como con HBPM (2.828 ± 1.234 UI vs. 3.870 ± 1.630 UI; p = 0,002).

El flujo medio de bomba de sangre era de 346 (47) ml/min (rango 150-500 ml/min). El flujo de bomba era significativamente mayor en el grupo que recibía HNF respecto al tratado con HBPM (351 ± 42 ml/min vs. 339 ± 51 ml/min; p = 0,001).

6. Anticoagulación en hemodiálisis y tratamiento antiagregante y/o anticoagulante

Se dispone de datos sobre el tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes orales de 727 pacientes. De ellos, 331 (45,5%) recibían antiagregantes, 134 (18,4%) anticoagulantes orales y 36 (5%) ambos. Globalmente, 425 (58,5%) recibían algún tipo de tratamiento antiagregante y/o anticoagulante.

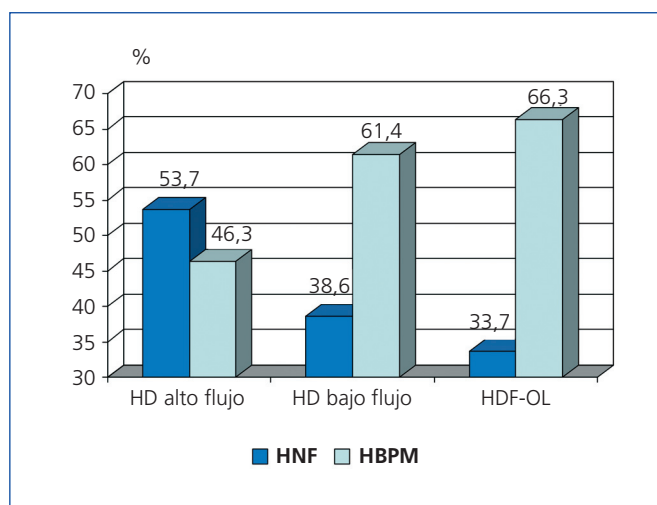


Figura 2. Encuesta de pacientes. Tipo de heparina utilizada según la técnica de hemodiálisis.

Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001).

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HD: hemodiálisis; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; HNF: heparina no fraccionada.

La mayoría de los pacientes que recibían tratamiento con anticoagulantes orales ($n = 115$, 85,8%) precisaban además heparina durante la HD. Era algo más frecuente el uso de HBPM, aunque no estadísticamente significativo (HBPM 56,4%; HNF 43,6%). La dosis de HNF en los pacientes que tomaban dicumarínicos era menor que en los que no los tomaban (2.279 ± 1.499 UI vs. 3.105 ± 1.721 UI; $p = 0,012$), mientras que no había diferencias significativas en la dosis de HBPM (3.913 ± 1.768 UI vs. 3.439 ± 1.486 UI respectivamente).

En cuanto al cebado, en el 77,9% de los pacientes que recibían anticoagulantes orales se realizaba el cebado con heparina, con dosis similares a las del resto de pacientes.

En los pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios no había diferencias ni en el tipo ni en la dosis de heparina empleada.

7. Anticoagulación y complicaciones hemorrágicas

De los 743 pacientes analizados en este apartado, 33 (4,4%) habían presentado complicaciones hemorrágicas en la última semana. No observamos asociación entre las complicaciones hemorrágicas y la edad, el sexo, la presencia de diabetes o el tratamiento antiagregante. Los pacientes con complicaciones hemorrágicas presentaban unas cifras de hemoglobina significativamente menores que el resto de los pacientes ($10,9 \pm 1,4$ g/dl vs. $12,1 \pm 1,2$ g/dl; $p < 0,001$) y era más frecuente que recibieran anticoagulación oral (figura 3). Si eliminamos los pacientes con anticoagulación oral, no observamos diferencias significativas en el número de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes con HNF y HBPM ($p = 0,078$).

8. Anticoagulación y complicaciones trombóticas

Se observaron complicaciones trombóticas en la última semana en 14 de los 737 pacientes analizados (1,9%), siendo su frecuencia mayor en el grupo que recibía HBPM ($p = 0,003$). No había diferencias significativas en la dosis de heparina, tanto HNF como HBPM, en aquellos pacientes con o sin complicaciones trombóticas.

Por último, de los dos centros pediátricos se recibieron las encuestas de dos pacientes, correspondientes a uno de ellos. En ambos pacientes se empleaba HBPM (enoxaparina), el cebado era con heparina y se realizaba HD de alto flujo con polisulfona.

DISCUSIÓN

En primer lugar, cabe señalar que ambas encuestas se pueden considerar válidas para el estudio de los objetivos propuestos. La encuesta de centros, por el número, por la distribución

geográfica en las diversas comunidades autónomas, por la inclusión tanto de centros de titularidad pública como de centros privados/concertados y por el número de pacientes tratados en ellos. En la encuesta de pacientes la selección de éstos al azar confiere al grupo analizado unas características muy similares a las de los pacientes incluidos en otros estudios recientes como el Dopps III, que se considera representativo de la población adulta española en diálisis¹³. Así, la edad media, la distribución de sexos, la proporción de pacientes diabéticos, la cifra media de hemoglobina y la distribución de los distintos tipos de acceso vascular son comparables entre ambos¹³.

Los primeros objetivos del estudio fueron conocer los métodos de anticoagulación que se emplean y de qué criterios dependen. La distribución cercana al 50% de ambos tipos de heparina, a pesar de las recomendaciones de las guías a favor de la HBPM¹², indica que en la práctica se tienen en consideración criterios adicionales a las propias recomendaciones. Por los datos recogidos no se puede conocer con exactitud cuál es el motivo de la menor utilización de HBPM en los centros privados, aunque la disponibilidad era similar. El factor precio podría ser una razón de peso; sin embargo, sólo un 10% de los centros contestaron que tenían en consideración el coste del tratamiento. Mientras que en el pasado el mayor coste de la HBPM limitaba su empleo, en la actualidad esto no parece ser un condicionante demasiado importante, y son otros criterios los que priman más en su prescripción².

El riesgo hemorrágico es el principal efecto secundario de la anticoagulación en HD. En nuestro estudio no hubo asociación

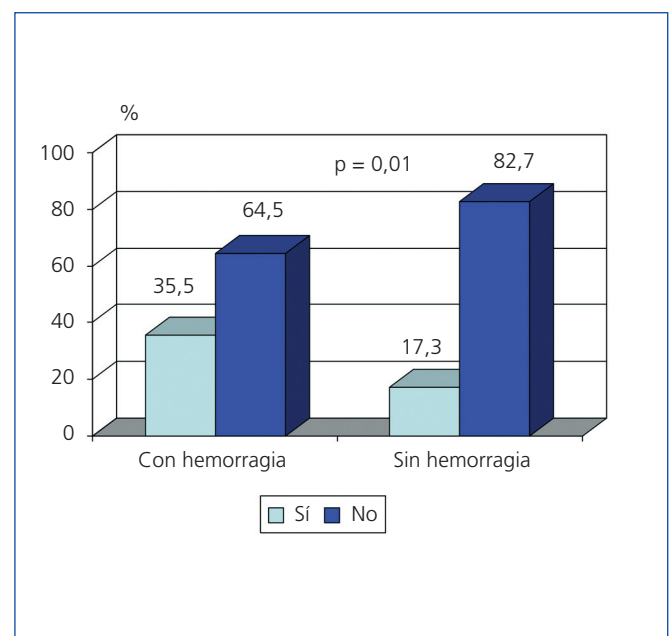


Figura 3. Encuesta de pacientes. Tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con o sin complicaciones hemorrágicas en la última semana.

ción entre complicaciones hemorrágicas y el tipo de heparina administrado, lo que confirma observaciones previas que señalan que la seguridad es similar entre HNF y HBPM⁶⁷. Desconocemos la razón que justifique la mayor frecuencia de complicaciones trombóticas en el grupo de HBPM. Entre las posibilidades se puede especular que pudo ser debido a una menor eficacia, a un peor ajuste de la dosis o a que la HBPM se prescribía con mayor frecuencia en pacientes complejos y con mayor tendencia a la coagulabilidad.

Los criterios médicos, seguidos de la comodidad de administración, fueron los más frecuentemente considerados al indicar las HBPM. Además de los fenómenos hemorrágicos y trombóticos, la dislipemia¹⁴, la osteoporosis¹⁵, y la trombocitopenia¹⁶⁻¹⁹ son los efectos secundarios más destacados de la heparinización en HD, y que seguramente son los que fueron considerados en nuestro estudio dentro de los criterios médicos para la prescripción de HBPM. Así, varios trabajos han demostrado que en los pacientes en HD el incremento de los triglicéridos es menor con HBPM que con HNF^{8,9,14,20,21}, aunque esta superioridad no ha sido comprobada por otros²²⁻²⁴. Por otro lado, en los pacientes sin insuficiencia renal con tratamientos prolongados, el riesgo de desarrollo de osteoporosis es menor cuando se utiliza HBPM en lugar de HNF^{15,25,26}. En HD se ha sugerido que la HBPM ocasionaría también menor osteoporosis que la HNF^{11,27}, aunque no hay estudios que claramente confirmen este dato. Por último, en la población sin insuficiencia renal se ha observado que la incidencia de trombopenia inducida por la heparina tipo II es menor con HBPM que con HNF^{28,29}, lo que también ha sido descrito en HD¹⁰.

Tanto en la encuesta de centros como en la de pacientes el tipo de acceso vascular constituyó la tercera indicación en orden de frecuencia para el empleo de HBPM. Si bien hay un estudio que muestra que la permeabilidad de los accesos vasculares mejora con el empleo de HBPM³⁰, en nuestro conocimiento no hay trabajos que demuestren las ventajas de uno u otro tipo de heparina según se trate de una FAV autóloga o una prótesis.

La técnica de diálisis fue también uno de los criterios que se señalaban para el empleo de HBPM, la cual se utilizaba con mayor frecuencia que la HNF en HDF-OL. Por otro lado, la dosis de HBPM no era significativamente diferente al comparar entre sí HDF-OL, HD de bajo flujo y HD de alto flujo. Estos datos entran en aparente contradicción con los conocimientos acerca de la farmacocinética de las HBPM durante la sesión de HD. Varios trabajos han constatado que la actividad anti-Xa se reduce significativamente en HD de alto flujo y en técnicas convectivas, como consecuencia de la eliminación de HBPM a través del dializado/ultrafiltrado. McMahon et al. describen que la actividad anti-Xa en HD de alto flujo era menor que con la de bajo flujo cuando se administró una misma dosis de enoxaparina³¹. En técnicas continuas, Isla et al. comprobaron pérdidas significativas de enoxaparina por

el ultrafiltrado/dializado³². En otro trabajo se observó que la actividad anti-Xa al final de la sesión de HD era significativamente menor en HDF-OL frente a HD de bajo flujo³³. En cualquier caso, las pérdidas de HBPM por el dializado son mayores al inicio de la sesión cuando se administra en bolus por la rama arterial del sistema¹⁰. Por estas razones, en HD de alto flujo y especialmente en técnicas de HF y HDF, algunos autores recomiendan que la administración de HBPM se haga al inicio pero por la vía venosa del circuito extracorpóreo¹⁰, o bien administrarla 3-4 minutos antes del comienzo de la diálisis³⁴. En nuestro estudio desconocemos la vía de administración (rama arterial o venosa) y el momento de la administración, dado que estas cuestiones no estaban incluidas en ninguna de las dos encuestas.

Respecto al material empleado en HD, se sabe que la activación plaquetaria y de la coagulación es diferente según la membrana, de tal manera que podría establecerse la siguiente secuencia: membranas celulósicas no modificadas > AN69 no modificado > polisulfona \geq poliamida³⁵. En nuestro estudio se observa que la membrana no condicionó el tipo ni la dosis de heparina en la práctica habitual. No obstante, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los pacientes se empleaban membranas sintéticas, y dentro de éstas la mayor parte eran polisulfonas/polietersulfonas.

Es interesante señalar que en los pacientes en los que se empleaba HBPM el flujo de bomba era significativamente menor que en los pacientes con HNF. Dado que es conocido que el flujo de bomba tiene una relación directa con la dosis de heparina, cabe interpretar estos datos en el sentido de que, ante un mayor riesgo de coagulación por un flujo de bomba disminuido, se tiende a emplear HBPM probablemente buscando mayor eficacia, lo que explicaría en parte la mayor incidencia de fenómenos trombóticos en este grupo.

La presencia de diabetes no condicionó el empleo de heparina, el tipo ni la dosis, lo que corrobora que en la práctica habitual está desterrada la antigua idea, nunca constatada, de que la heparinización en diálisis podía aumentar en estos pacientes el riesgo de complicaciones oculares hemorrágicas que podrían empeorar el pronóstico de la retinopatía diabética.

La mayoría de los fabricantes de dializadores recomiendan el cebado del dializador y del circuito con suero salino y HNF, y de manera general se acepta una dosis estándar de 5.000 UI, independientemente de si se va a utilizar uno u otro tipo de heparina durante la sesión de HD³⁶. No obstante, en la práctica, un porcentaje significativo de centros de HD en España no emplean heparina en el cebado, especialmente cuando se emplea HBPM como anticoagulante. Algunas máquinas de HD de última generación permiten realizar el cebado con el propio líquido de diálisis, y por tanto sin heparina, lo que reduce costes y simplifica el procedimiento. En la encuesta de centros se puede comprobar como las dosis de heparina en el cebado diferían mucho de unos a otros, lo que constata a su

vez la gran heterogeneidad en las prácticas de anticoagulación en nuestro país.

Las encuestas muestran claramente que el ajuste de dosificación se realiza mayoritariamente por tanteo, y que los métodos que miden el estado de coagulación del paciente son escasamente utilizados. Por el propio diseño de la encuesta, se desconocen las razones de por qué el 5,9% de los centros determinaban el factor anti-Xa para el ajuste de la dosificación de la HBPM. Una de las posibles indicaciones es su medición pre-HD en los pacientes con régimen de diálisis diaria, donde hay riesgo evidente de acumulación³⁵.

En nuestro estudio se observa que más de la mitad de los pacientes en HD siguen tratamiento con antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes orales. Hay pocas publicaciones previas que analicen este dato en los pacientes prevalentes en HD. En el estudio DOPPS, aproximadamente el 30% de los pacientes en diálisis toman aspirina³⁷. En otro análisis de un solo centro, el 25% de los pacientes estaba en tratamiento con anticoagulación oral³⁸. Un estudio americano sobre 41.425 pacientes incidentes en HD mostró que el 8,3% recibía warfarina, el 10% clopidrogel y el 30,4% aspirina, en el momento del inicio de tratamiento renal sustitutivo, y que el riesgo de muerte y de hospitalización por sangrado fue mayor en los pacientes que recibían warfarina y clopidrogel, aunque no aspirina³⁹. Elliott et al.⁴⁰, tras una revisión sistemática de 28 publicaciones, concluyen que la warfarina dobla el riesgo de sangrado grave en los pacientes en HD. Estos datos coinciden en parte con nuestro estudio, donde había relación entre la aparición de complicaciones hemorrágicas y el tratamiento con anticoagulantes orales, y no con la toma de antiagregantes, si bien desconocemos la proporción de pacientes con aspirina u otros antiagregantes.

Los resultados de las encuestas muestran que la mayoría de los pacientes que reciben anticoagulación oral precisan heparina durante la sesión de diálisis, lo que coincide con observaciones previas⁴¹. Se deduce por tanto que, en general, la anticoagulación oral es insuficiente para prevenir la coagulación del sistema durante la HD. No obstante, en nuestro estudio llama poderosamente la atención que, mientras que en los pacientes con anticoagulación oral la dosis de HNF se ajusta a la baja, no sucede así cuando se emplea HBPM, dado que las dosis de esta última no eran diferentes entre ambos grupos de pacientes.

Como conclusiones finales, se puede referir que no hay un acuerdo general en aspectos que son importantes en la anticoagulación de los pacientes durante la HD, como son el tipo de heparina (HNF o HBPM), la pauta de administración de la HNF (continua o intermitente), la utilización de heparina y la dosis de ésta en el cebado, los métodos de ajuste de la dosificación o el tipo de heparina según la técnica de diálisis. Por tanto, es notorio que en la práctica diaria hay una gran disparidad de criterios en la prescripción de la anticoagula-

ción en HD, lo que hace necesario revisar los resultados propios y externos, y posiblemente crear una guía de anticoagulación en hemodiálisis.

Agradecimientos

El Grupo de Trabajo contó con la colaboración de Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A., que ha prestado apoyo técnico consistente en la maquetación e impresión en formato papel de las encuestas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:178-189.
2. Fort J, Piera L. Anticoagulación y fibrinólisis. En: Jofre R, López Gómez JM, Luño J, Pérez García R, Rodríguez Benitez P (eds.). *Tratado de hemodiálisis*. 2.ª Edición. Barcelona: Editorial Médica Jims; 2006. p. 201-11.
3. Grau E, Sigüenza F, Maduell F, Linares M, Olaso MA, Martínez R, et al. Low molecular weight heparin (CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 1992;62:13-7.
4. Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(5):455-61.
5. Cronin RE, Reilly RF. Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial* 2010;23:510-5.
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;15:3192-206.
7. Bramham K, Varrier M, Asqari E, Mankanjuola D. Comparison of Tinzaparin and unfractionated heparin as anticoagulation on haemodialysis: equal safety, efficacy and economical parity. *Nephron Clin Pract* 2008;110(2):c107-13.
8. Schmitt Y, Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:438-42.
9. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Coli L, La Manna G, Raimondi C, et al. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron* 2002;92:589-600.
10. Davenport A. Low-molecular-weight heparin for routine hemodialysis. *Hemodial Int* 2008;12:S34-S37.
11. Lai KN, Ho K, Cheung RC, Lit LC, Lee SK, Fung KS, et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24:447-55.

12. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association: Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 7:63-71.
13. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, Morgenstern H, Canaud B, Locatelli F, et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis* 2011;57:266-75.
14. Stegmayr B, Olivecrona T, Olivecrona G. Lipoprotein lipase disturbances induced by uremia and hemodialysis. *Semin Dial* 2009;22:442-4.
15. Bauersachs RM. Treatment of venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2009;123 (Suppl 2):S45-S50.
16. Davenport A. Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: Pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:361-74.
17. Benítez M, González Gómez I, González Carmelo I, Palma A, Cruz S, Rodríguez E, et al. Trombopenia Inmune inducida por heparina en hemodiálisis a propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Nefrología* 2007;27:756-60.
18. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1680-4.
19. César JM, Candela A, Tenorio MT, Chinea A, Sáiz R, Liaño F. Manejo de trombopenia inducida por heparina en un paciente en hemodiálisis complicada con trombosis del circuito extracorpóreo. *Nefrología* 2008;28:462-3.
20. Abo-Zenah H, Sabry A, Farouk A, Abdelhalim N, El-Sayed K, Sobh M. The impact of haemodialysis-associated variables on lipid profile in Egyptian haemodialysis population. *Int Urol Nephrol* 2007;39:609-18.
21. Wiemer J, Winkler K, Baumstark M, März W, Scherberich JE. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2231-8.
22. Katopodis KP, Elisaf M, Balafa O, Nikolopoulos P, Bairaktari E, Katsaraki A, et al. Influence of the type of membrane and heparin on serum lipid parameters during a dialysis session: a pilot study. *Am J Nephrol* 2004;24:469-73.
23. Bernieh B, Boobes Y, Al Hakim MR, Abouchacra S, Dastoor H. Long-term use of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients: a 7-year experience. *Blood Purif* 2009;27:242-5.
24. Mahmood D, Grubbström M, Lundberg LD, Olivecrona G, Olivecrona T, Stegmayr BG. Lipoprotein lipase responds similarly to tinzaparin as to conventional heparin during hemodialysis. *BMC Nephrol* 2010;11:33.
25. Kock HJ, Handschin AE. Osteoblast growth inhibition by unfractionated heparin and by low molecular weight heparins: an in-vitro investigation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:251-5.
26. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2008;122:293-8.
27. Cianciolo G, La Manna G, Donati G, Dormi A, Cappuccilli ML, Cuna V, et al. Effects of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin on osteoprotegerin and RANKL plasma levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:646-52.
28. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-6.
29. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-5.
30. Shavit L, Lifschitz M, Lee S, Slotki I. Use of enoxaparin to diminish the incidence of vascular access stenosis/thrombosis in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2011;43:499-505.
31. McMahon LP, Chester K, Walter RG. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:509-16.
32. Isla A, Gascón AR, Maynar J, Arzuaga A, Corral E, Martín A, et al. In vitro and in vivo evaluation of enoxaparin removal by continuous renal replacement therapies with acrylonitrile and polysulfone membranes. *Clin Ther* 2005;27:1444-51.
33. Sombolos KI, Fracia TK, Gionanlis LC, Veneti PE, Bamichas GI, Fragidis SK, et al. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional hemodialysis. *Hemodial Int* 2009;13:43-7.
34. Sabry A, Taha M, Nada M, Al Fawzan F, Alsarhan K. Anticoagulation therapy during hameodialysis: a comparative study between two heparin regimens. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:57-62.
35. Suranyi M, Chow J. Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:386-92.
36. Rodríguez A, Rico del Vas MD, Barrientos A. Anticoagulación en hemodiálisis. En: González Parra E, Herrero JA, Pérez García R (eds.). *Manual de hemodiálisis para personal de enfermería*. Barcelona: EDIKA MED; 2008. p. 81-90.
37. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602-11.
38. Miller LM, Hopman WM, Garland JS, Yeates KE, Pilkey RM. Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol* 2006;22:755-60.
39. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:872-81.
40. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433-40.
41. Ziai F, Benesch T, Kodras K, Neumann I, Dimopoulos-Xicki L, Haas M. The effect of oral anticoagulation on clotting during hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:862-6.