

Alteraciones de la crisis en pacientes hemodializados con rHuEPO Tratamiento con Ticlopidina*

Cap. Méd. Juan Nin Ferrari, Eq. Tte. 1o. Méd. Juan García Austt, Eq. Cap. Dra. Beatriz Doll, Eq. Tte. 1o. Méd. Alvaro Rodríguez, Sgto. Br. Humberto Lima
SERVICIO DE NEFROLOGIA Y LABORATORIO CENTRAL, H. C.F.F.AA.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis, rHuEPO, crisis, ticlopidina.
KEY WORDS: Haemodialysis, rHuEPO, crisis, ticlopidine.

RESUMEN

Estudiamos prospectivamente la crisis sanguíneas en 24 insuficientes renales crónicos (IRC) en hemodiálisis (HD) 3 veces/semana, 10-12 horas. Se dividieron en 2 grupos: uno (G1) de 12 pacientes con edad $m 49 \pm 9$ años, Ht $m 26 \pm 7\%$ y 1.4 ± 0.7 FAV en su historia dialítica. Un segundo grupo (G2) con 12 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) por vía subcutánea (20-58 U/kg peso) con edad $m 52 \pm 11$ años, Ht $m 27 \pm 4\%$ y 1.9 ± 0.8 FAV. Estos valores medios fueron similares. Se tomó grupo control (GC) de 6 médicos con edad $m 41 \pm 7$ años.

No se encontraron diferencias entre los GC, G1 y G2 en número de plaquetas, proteínas C ni S, tiempo de protrombina y trombina, antitrombina III, fibrinógeno ni PAI. Se encontró un marcado incremento de los D-Dimeros en los G1 y G2 (858 ± 452 y 1666 ± 1051 , $p < 0.01$), del IPT del tromboelastograma: GC 17 ± 7 , G1 42 ± 17 y G2 60 ± 27 (GC y G1, G2 $p < 0.01$, G1 G2 p N.S.) y de la agregación plaquetaria (AGP): GC 42 ± 15 , G1 62 ± 28 , G2 77 ± 20 (GC, G1 y G2 $p < 0.05$; G1 y G2 p N.S.). Se estima hay un aumento de la tendencia trombótica en los IRC tratados o no con rHuEPO, que es mayor pero no

estadísticamente significativa en el segundo grupo. Esta alteración sería causada por un aumento de la AGP en 9/12 (75%) del G1 y 11/12 (92%) del G2.

Los 10 pacientes con mayor alteración de la AGP se trataron con ticlopidina (250 mg/día), valorándose nuevamente a los 20 días y encontró una disminución de la AGP de $86 \pm 12\%$ a $43 \pm 22\%$ ($p = 0.001$), sin efectos colaterales.

SUMMARY

A prospective study on blood haemostasis was carried out in 24 chronic renal failure (CRF) patients ongoing (HD) 3 times/weekly, 10-12 hours.

We have divided them in two groups: G1 (12 patients) with mean age 49 ± 9 years; Ht $m 26 \pm 7\%$ and 1.4 ± 0.7 AV Fistula during the dialytic period.

A second group (G2, 12 patients) treated with S/C rHuEPO (20-58 units/kg. weight) with a mean age 52 ± 11 years; Ht $m 27 \pm 4\%$ and 1.9 ± 0.8 AV Fistula. These mean values were similar in both groups. We took a control group (CG) w/6 physicians with a mean age of 41 ± 7 years.

We did not find differences between CG, G1 and G2 concerning: No. of platelets, neither C protein nor S, Prothrombin time, thrombin time, antithrombin III, fibrinogen nor PAI (Plasminogen Activator Inhibitor).

* Mención Area Medicina, Premio Anual S.S.F.F.AA. 1994

We found a substantial increase in fragments D of G1 and G2: (858 ± 452 and 1666 ± 1051 , $p < 0.01$), thromboelastogram IPT: CG 17 ± 7 , G1 42 ± 17 and G2 60 ± 27 (CG and G1, G2 $p < 0.01$, G1 and G2 $p < N.S.$) and platelet aggregation (PA): CG 42 ± 15 , G1 62 ± 28 , G2 77 ± 20 (CG, G1 and G2 $p < 0.05$; G1 and G2 $p < N.S.$).

We estimate an increase in thrombotic tendency in those CRF treated or not with rHuEPO, which is higher but not statistically significant in G2. This alteration could be explained by an increase of the PA in 9/12 (75%) of G1 and 11/12 (92%) in G2.

Ten patients with the highest alteration in PA were treated with ticlopidine (250 mg/daily), and re-evaluated after 20 days. We found a decrease in the PA from $86 \pm 12\%$ down to $43 \pm 22\%$ ($p = 0.001$), without side effects.

RESUME

Nous avons étudié prospectivement la crase sanguine dans 24 insuffisants rénaux chroniques (IRC) dans hémodialyse (HD) 3 fois par semaine, 10-12 heures.

On les divisa en 2 groupes: un (G1) de 12 malades avec un âge moyenne 49 ± 9 années, Ht $26 \pm 7\%$ et 1.4 ± 0.7 FAV dans leur histoire dialytique. Un deuxième groupe (G2) avec 12 malades traités avec érythrocytine recombinée humaine (rHuEPO) par voie sous-cutanée (20 - 58 U/kg. poids) avec un âge moyenne 52 ± 11 années, Ht $m 27 \pm 4\%$ et 1.9 ± 0.8 FAV. Ces valeurs moyennes furent similaires.

On a pris un groupe de contrôle (GC) formé par 6 médecins avec un âge moyenne 41 ± 7 années.

On n'a pas trouvé différences parmi les GC, G1 et G2 dans le nombre de plaquettes de prothrombine et thrombine, anti-thrombine III, fibrinogène ni PAI. On trouva une importante augmentation des D - dDiméros dans les G1 et G2 (858 ± 452 et 1666 ± 1051 , $p < 0.01$), du IPT du thromboélastogramme: GC 17 ± 7 , G1 42 ± 17 et G2 60 ± 27 (GC et G1, G2 $p < 0.01$,

G1 et G2 $p < N.S.$) et de l'addition plaquettaire (AGP): GC 42 ± 15 , G1 62 ± 28 , G2 77 ± 20 (GC, G1 et G2 $p < 0.05$; G1 et G2 $p < N.S.$). Il y a une augmentation de la tendance thrombotique dans les IRC traités ou non avec rHuEPO, qui est plus grande mais pas statistiquement significative dans le deuxième groupe. Cette altération serait causée par une augmentation de la AGP dans 9/12 (75%) du G1 et 11/12 (92%) du G2.

Les 10 malades avec une plus grande altération de la AGP on les a traités, avec ticlopidine (250 mg/par jour), on les a vu de nouveau au 20ème. jour et on a trouvé une diminution de la AGP de $86 \pm 12\%$ à $43 \pm 22\%$ ($p = 0.001$), sans effets collatéraux.

INTRODUCCION

Desde que Bright en 1836 (2) realizó la primera descripción clínica de la uremia, sus síntomas y signos, la anemia y el sangrado han sido mencionados constantemente.

La importancia de la eritropoyetina en la eritropoyesis señalada por Erslev en 1953 (9) y de su origen renal por Jacobson en 1957 (14) asociaron rápidamente su déficit con la anemia del insuficiente renal crónico. La fabricación, por ingeniería genética, de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) mostró que tiene iguales propiedades que la natural. Su uso clínico en pacientes en hemodiálisis (10), permitió corregir la anemia, llegando a la conclusión que muchos de los síntomas atribuidos a uremia, son en realidad síntomas de anemia.

Con hematocritos más cercanos al rango normal, la calidad de vida del paciente en hemodiálisis es claramente mejor y podemos afirmar, que luego de las técnicas de diálisis, la rHuEPO es el aporte más importante para el manejo de estos pacientes.

Sin embargo, su uso se ha asociado a algunas complicaciones: hipertensión arterial y aumento de las complicaciones trombóticas, especialmente de los accesos vasculares. Estas últimas serían secundarias a una

hipertrombosis, por aumento de la viscosidad sanguínea (por el mayor hematocrito) o quizás por efecto directo de la rHuEPO sobre la microcirculación. Se han descrito cambios en la anti-Trombina III (24), el fibrinógeno (13, 22), los d-dímeros (22) y la agregabilidad plaquetaria (13, 22), entre otros, aunque los resultados son frecuentemente contradictorios.

Estudiamos la coagulación en 24 insuficientes renales crónicos en hemodiálisis: la mitad de ellos estaban tratados con rHuEPO subcutánea, con valores medios de Hematocrito (Ht) similares.

Tratamos de determinar si los pacientes tratados con rHuEPO presentaban alteraciones de su sistema de coagulación y de precisar sus causas. Finalmente seleccionamos 10 pacientes con hiperagregación plaquetaria y tratamos con un anti-agregante (ticlopidina) analizando sus resultados.

MATERIAL Y METODOS

1. Material.

Se estudiaron prospectivamente 24 insuficientes renales crónicos en hemodiálisis (3 veces por semana, 12 horas semanales), con fibras de cuprofano y baño con acetato o bicarbonato; como anticoagulante se usó heparina sódica con bomba de infusión, la cual se apaga una hora antes de finalizada la diálisis.

Ningún paciente recibió transfusiones o productos derivados de la sangre por lo menos un mes antes del estudio.

Tampoco tomaron aspirina, analgésicos u otra droga con efectos conocidos sobre la hemostasis, desde 14 días antes del estudio.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: el primero (G1), de 12 pacientes no tratado con rHuEPO. La edad media de este grupo era 49 ± 10 años, el hematocrito (Ht) $26 \pm 7\%$ y en su historia dialítica previa tenían 1.4 ± 0.7 fístulas arterio venosas (FAV). El segundo grupo

(G2) de 12 pacientes en tratamiento con rHuEPO vía subcutánea (entre 20 - 58 U/kg). Con una edad media de 52 ± 11 años, el Ht de $27 \pm 4\%$ y 1.9 ± 0.8 FAV en su historia previa dialítica. Los valores medios de ambos grupos no presentaban diferencias estadísticamente significativas.

Se tomó como grupo control (GC) a 6 miembros del personal médico, no nefrópatas ni portadores de coagulopatía conocida, con una edad media de 41 ± 6.5 años, y un Ht medio de $41 \pm 3.9\%$, realizándoles los mismos exámenes.

En una segunda etapa, se seleccionaron 10 pacientes, entre los que presentaron mayor agregación plaquetaria y se trató con ticlopidina (Ticlid m.r.) 500 mg/día vía oral. A los 20 días de iniciar la etapa, a 8/10 pacientes se les estudió, con la misma metodología, la agregabilidad plaquetaria y el tromboelastograma, valorándose los resultados pre (preTC) y post tratamiento (postTC). En este grupo se analizó el reuso de la fibra capilar en los 2 meses anteriores al comienzo del tratamiento con ticlopidina y a los dos meses del tratamiento con la droga.

La causa de que dos pacientes no completaran esta etapa del estudio fue en uno por no cumplir con la indicación correctamente y el otro falleció por causa no relacionada con el estudio.

2. Métodos.

Se extrajo sangre pre-diálisis, siempre por el mismo personal técnico, recogiendo con material descartable en tubos plásticos con citrato de sodio 3.8% en relación 1/9 y de vidrio con EDTA 10% (para hemograma). Todas las muestras se procesaron dentro de las dos horas de extraídas. Se obtuvo plasma pobre en plaquetas por centrifugación 5 minutos/4500 rpm y rico en plaquetas 2 minutos/1500 rpm.

Metodología estudios de hemostasis:

1. Crasis: las muestras se procesaron con coagulómetro automático Electra MLA 800, con reactivos apropiados (Baxter) para tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina y dosificación de fibrinógeno.

2. Hemograma: se utilizó un equipo Coulter S plus Junior.

3. Agregación plaquetaria in vitro: se realizó en plasma rico en plaquetas con un agregómetro monocanal con registrador Chrono-Log Corporation. El agente inductor fue Adenosindifosfato (ADP) 1×10^{-4} M (laboratorio Stago), llevándose a las concentraciones finales con agua destilada. Se consideró que había hiperagregación cuando la onda alcanzó un 25% de amplitud para la concentración final plasmática de 1×10^{-6} M.

4. Factor plaquetario 4 (FP4): se determinó cuantitativamente por técnica de ELISA (reactivos Stago), con lector de placas Welcome a 492 nm.

5. Beta-Trombo-Globulina: se determinó cuantitativamente por técnica de ELISA (reactivos Stago), con lector de placas Welcome a 492 nm.

6. D-Dimeros: se utilizó la reacción de aglutinación de partículas de latex sensibilizadas con anticuerpo monoclonal (reactivos Stago). Se tomó como normal un valor inferior a 500 ug/l.

7. Antitrombina III: se empleó método funcional, incubando plasma diluido con heparina y trombina en exceso y haciendo actuar el excedente de trombina libre sobre sustrato cromogénico (reactivos Stago).

8. Proteína C: se determinó la actividad funcional empleando como activador veneno de serpiente (reactivos Kabi-Diagnostica), midiendo su interacción con sustrato cromogénico S-2366.

9. Proteína S: se determinó la actividad funcional cronométricamente, sobre plasma citratado diluido 1/10 en buffer Owren-Koller (reactivos Stago).

10. Inhibidor del activador del plasminogeno (PAI): se determinó cromogénicamente con reactivo Coatest PAI (reactivos Stago) y sustrato cromogénico S-2403, realizándose curva de calibración 40 UA/min como referencia.

11. Inhibidor lupico: en plasma muy pobre en plaquetas (menos de 10.000 mm^3), se realizaron 3 test de tromboplastina diluida de PTT-LA y tiempo de veneno de víbora Russel cuando uno o más fueron positivos se confirmó con reacción con plaquetas neutralizadas (PNP), considerándose positiva una diferencia con plasma normal mayor de 10 segundos.

12. Anticuerpos anti-fosfolípidos (APA): se empleó técnica de ELISA (reactivos Stago), considerándose negativos los valores inferiores a 5 PLU/ml y positivos superiores a 15 PLU/ml.

13. Tromboelastograma: se realizó en sangre total con equipo Hellige II, con trazado en papel termosensible. Se midieron las constantes r, k y am. Se calculó el Índice de Potencial Trombodinámico (IPT) con la fórmula $(am \times 100 / 100 - am)/K$, estimándose normal entre 5-20.

Metodología estadística.

Los resultados se expresan en media y desviación estándar cuando corresponden. Se analizan con el test de Student para muestras apareadas y no apareadas, según corresponda y tomó como significativa una p menor de 0.05.

Información pacientes.

Los pacientes fueron informados previamente del estudio y la prueba clínica con ticlopidina, siendo realizados de acuerdo con los principios de la

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS (Tablas 1 y 2 y Gráficas 1, 2)

1. Valoración global de la coagulación:

los tiempos de protrombina (TP), trombina (TT) y parcial de tromboplastina (PTT), se encontraron en todos los pacientes dentro del rango normal y sin diferencia entre los G1 y G2.

2. **Fibrinogeno:** se encontró dentro de rango normal, para el G1 269 ± 32 mg y el G2 299 ± 110 mg (p NS).

3. Inhibidores Fisiológicos factores activados coagulación:

a) Antitrombina III (ATIII): se encontró siempre dentro de rango normal, para G1 13.5 ± 4 y G2 $12.7 \pm$ (p NS).

b) Inhibidores factores VIIIa y Va: la proteína C se encontró siempre dentro del rango normal, G1 101 ± 19 y G2 107 ± 19 (p NS) y la proteína S también siempre dentro del rango normal, G1 130 ± 14 y G2 111 ± 29 (p = 0.056), siendo GC 101 ± 29 (p = 0.045).

4. Inhibidores patológicos factores de coagulación:

Inhibidor Lupico: se encontró positivo en 1/12 (8.3%) del G1 y en 2/12 (17%) del G2 (p NS).

5. Fibrinolisis:

a) D-Dimeros: mientras en GC siempre fue menor de 400, en los pacientes estudiados fue siempre elevada, en G1 858 ± 452 (rango 400-2000) y en G2 1666 ± 1051 (rango 500-4000) (p = 0.02).

b) Inhibidor del activador del plasminogeno (PAI): siempre se encontró por debajo del valor máximo normal, G1 6.4 ± 3.4 y G2 6.5 ± 3.5 (p NS).

6. Plaquetas:

a) Cuento plaquetario: en G1 se contaron $191416 \pm 58058/\text{mm}^3$ y en G2 $221250 \pm 70442/\text{mm}^3$ (p NS).

b) Agregación plaquetaria inducida con ADP 1×10^{-6} : en GC fue $47 \pm 16\%$, en G1 $62 \pm 28\%$ (9/12 pacientes con hiperagregación) y en G2 de $77 \pm 20\%$ (11/12 - 92% - hiperagregación); la diferencia fue significativa entre GC y G1/G2 (p = 0.01) y no entre G1 y G2 (p NS).

c) Factor plaquetario 4 (FP4); dentro del rango normal en ambos grupos, siendo su valor igual: $= 2.6 \pm 0.4$ UI/ml.

d) Beta - Tromboglobulina (bTG): dentro del rango normal en ambos grupos, en G1 $23.5 \pm 9-4$ UI/ml y en G2 21.8 ± 5 UI/ml.

e) Anticuerpos anti-Fosfolípidos (APA): fueron positivos en 1/12 (8.3%) del G1 y en G2 2/12 (16.6%) (p NS).

7. Tromboelastograma:

a) r: fue inferiores del valor mínimo normal, tanto en el G1 9.3 ± 2.3 como en el G2 8.3 ± 1 , siendo en el GC 10 ± 2 .

No se encontró significación estadística ni con el GC ni entre G1 y G2.

b) k: la media del GC fue 5.8 ± 1.2 ; tanto en el G1 que fue 4.2 ± 2.3 y el G2 3.3 ± 0.6 , los valores fueron inferiores al mínimo valor normal y con una diferencia significativa con el GC (p = 0.003) pero no entre los G1 y 2 (p NS).

c) am: el valor medio fue 48 ± 6 en el GC; se encontró por encima del valor máximo normal en el G1 61.4 ± 28 y en el G2 64.3 ± 25 , siendo significativamente más elevada que el GC (p = 0.00002) pero no entre el G1 y 2 (p NS).

d) IPT: el valor medio del GC fue 17.8 ± 6.8 , siendo más elevados que el valor máximo normal en G1 42.5 ± 16 y en el G2 59.7 ± 27 ; fueron significativamente mayores que el GC (p = 0.003, pero si bien el G2 es mayor que el G1, la diferencia no es significativa p = 0.07).

8. Valoración pre/post Ticlipidina: (Tabla 2, Gráficas 2, 3, Figura 1).

TABLA No. 1 RESULTADOS

	PROT C	PROT S	PAI	T. Protomb	T.Tromb	antiTROMB3
normal	(80-120)	(65-140)	(<15)	(100/70)	(14-18)	(10-15)
GRUPO 1	101.8±19	130±14	6.4±3.4	87±9.6	17±2.5	13.5±4
GRUPO 2	107.4±19	111±29	6.5±3.5	89±11	15±2.4	12.7±3.6
p 1-2	0.056	--	--	--	--	--
	D/Dimeros	Fibrinógeno	am	IPT	Plaquetas	Agreg. Plaq.
norma	(<500)	--	(10-20)	(<25)	--	(45-55)
GRUPO C	<400	--	17.8±7	47±16	--	48±6
GRUPO 1	858±452	269±32	61±5.3	42.5±15	191416	62±28
GRUPO 2	1666±1051	299±110	64±5.9	59.7±27	221250	77±20
p C-1-2	no calc	--	0.02	0.01	--	<0,05
p 1-2	0.02	--	0.07	0.17	--	0,02

GRUPO C = CONTROL GRUPO 1 = no rHuEPO GRUPO 2 = CON rHuEPO
no calc = no calculadora

TABLA No. 2 RESULTADOS

AGREGABILIDAD PLAQUETARIA Y TROMBOELASTOGRAMA
PRE Y POST TRATAMIENTO CON TICLOPIDINA 500 mg/día

Paciente	Plaquetas		Agregación		am		IPT	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
M.I.	134000	139000	84	25	62	52	40	21
R.E.	158000	221000	94	44	58	72	69	86
S.B.	256000		100	70	58	64	46	58
L.C.	179000		96	50	65	64	46	89
R.A.	318000	407000	78	22	58	70	34	58
C.C.	219000	196000	63	20	64	54	44	29
B.E.	211000	266000	84	35	70	68	58	106
B.A.	233000	345000	95	80	62	48	40	15
Media	213000	262333	86±12	43±22	62±4	61±9	47±11	57±34
	±58228	±99091						

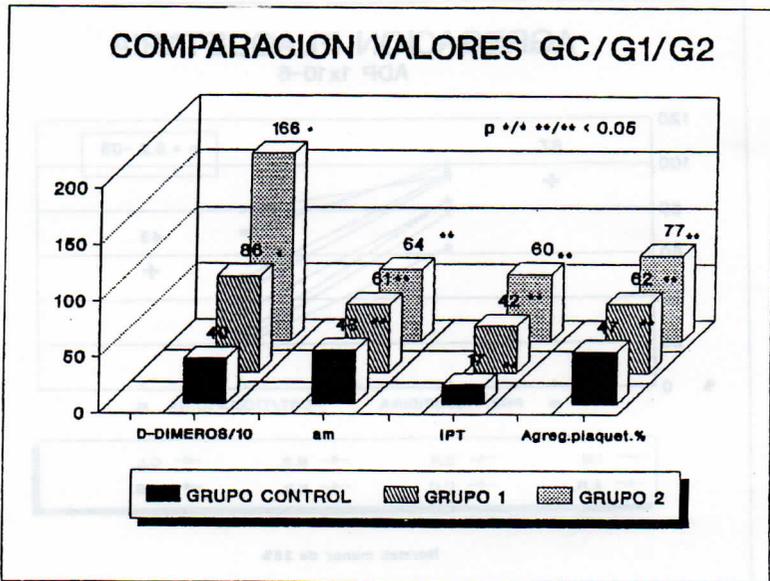
p Pre/ Post

p N.S.

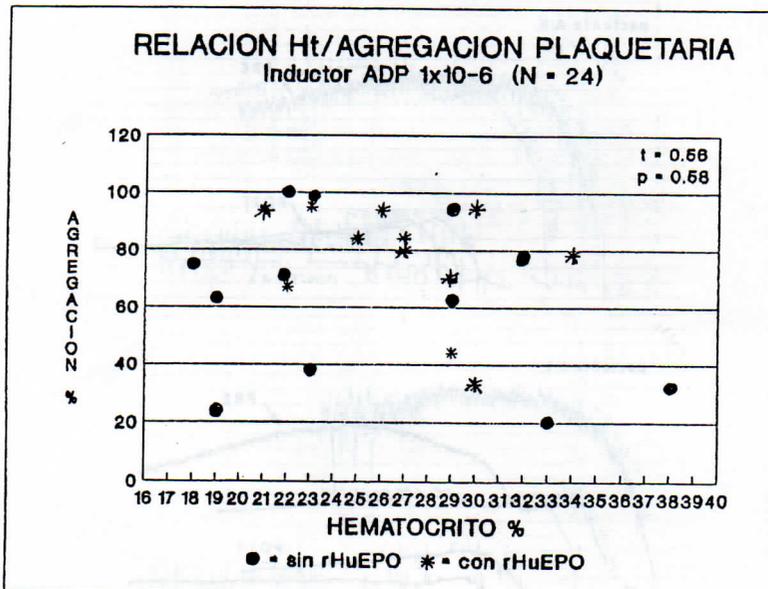
p < 0.001

p N.S.

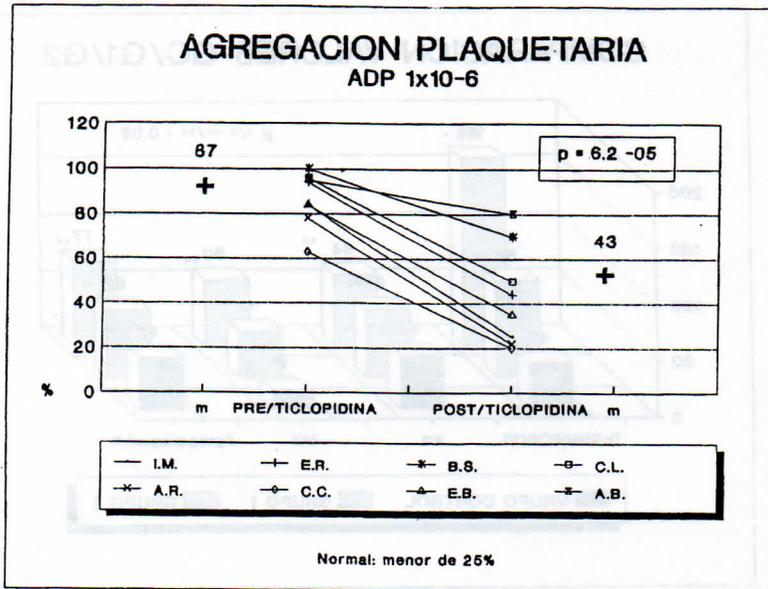
p N.S.



GRAFICA 1: Comparación valores grupos 1, 2 y Central.



GRAFICA 2: Relación entre Ht/Agregación plaquetaria inducida por ADP en el total de pacientes estudiados (N = 24).



GRAFICA 3: Agregación plaquetaria inducida por ADP en pacientes tratados con Ticlopidina (N = 8).

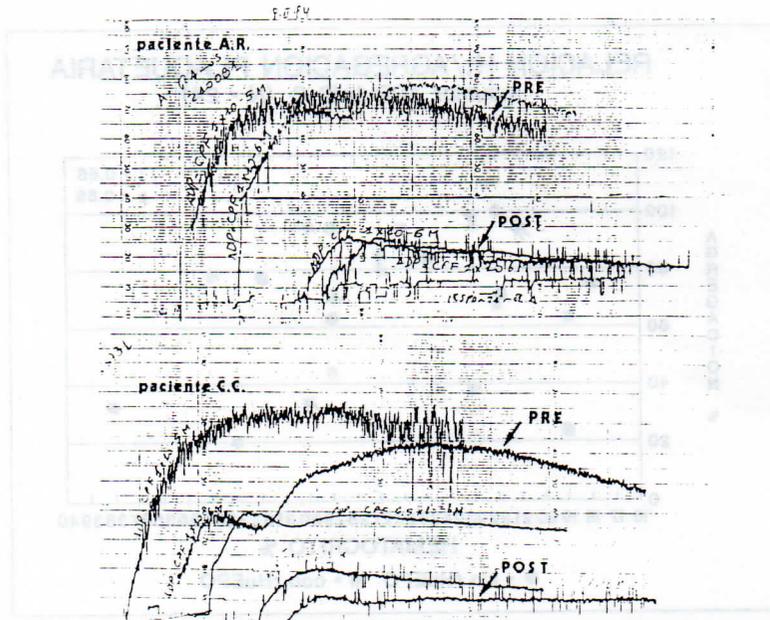
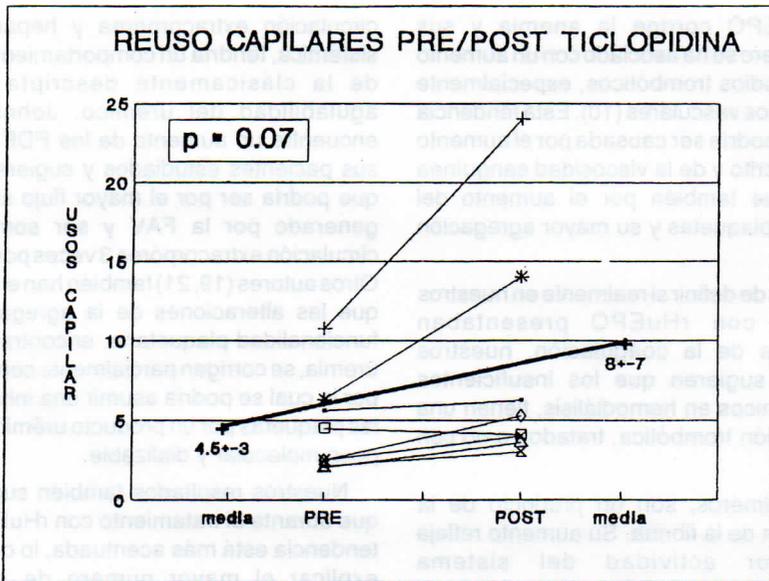


FIGURA 1: Agregación plaquetaria inducida por ADP pre y post Ticlopidina en pacientes A.R. y C.C.



GRAFICA 4: Reuso capilares en pacientes tratados con Ticlopidina (N = 8).

- a) Conteo plaquetario: preTC fue $21300 \pm 58228/\text{mm}^3$ y postTC $262333 \pm 99091/\text{mm}^3$ (p NS).
- b) Agregabilidad plaquetaria: preTC fue $86 \pm 12\%$ y postTC de $43 \pm 22\%$ (p = 0001).
- c) Tromboelastograma:
 - am: preTC fue 62 ± 4 y post TC de 61 ± 9 (p NS)
 - IPT: preTC fue 47 ± 11 y postTC de 57 ± 54 (p NS)
- e) Reuso capilares: en 7/8 (88%) paciente el reuso fue mayor postTC, con una media de 4.5 ± 3 usos preTC y 8 ± 7 uso postTC (p = 0.07).
- f) Efectos colaterales: ningún paciente presentó síntomas atribuibles a la droga durante el tratamiento con ella.

generalmente una tendencia al sangrado, con un tiempo de coagulación alargado, asociado a alteraciones de la función plaquetaria y de su interacción con el endotelio (6, 8).

La anemia ha sido señalada como una de las causas de esta alteración y algunos autores han demostrado, en insuficientes renales crónicos en hemodiálisis (IRCHD), que las transfusiones, al aumentar el hematocrito mejoraban el sangrado clínico, disminuían el tiempo de coagulación y mejoraban la adhesividad plaquetaria a perlas de vidrio (11, 16). Estos hechos se explicarían por lo menos por 2 mecanismos: el aumento de los glóbulos rojos dispersaría físicamente a las plaquetas, empujándolas axialmente contra el endotelio y facilitando su interacción; un segundo mecanismo podría ser la secreción de substancia procoagulantes, en la vecindad de las plaquetas, por la mayor cantidad de glóbulos rojos (13).

DISCUSION

La insuficiencia renal crónica se ha descrito

La rHuEPO corrige la anemia y sus síntomas, pero se ha asociado con un aumento de los episodios trombóticos, especialmente de los accesos vasculares (10). Esta tendencia trombótica podría ser causada por el aumento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea (18), aunque también por el aumento del número de plaquetas y su mayor agregación (1, 25).

Tratando de definir si realmente en nuestros pacientes con rHuEPO presentaban alteraciones de la coagulación, nuestros resultados sugieren que los insuficientes renales crónicos en hemodiálisis, tienen una predisposición trombótica, tratados o no con rHuEPO.

Los D-Dímeros, son un producto de la degradación de la fibrina. Su aumento refleja una mayor actividad del sistema procoagulante. Los hallamos elevados tanto en el grupo 1 como en el 2 y en forma significativa con respecto al grupo control. El grupo 2 muestra valores muy elevados y con una tendencia a ser estadísticamente mayores al grupo 1 ($p=0,07$). Otro autor (22) también encontró los D-Dímeros elevados antes del tratamiento con rHuEPO, pero no observa que se elevaran más durante su uso y si luego de su suspensión.

El tromboelastograma, que valora globalmente la coagulación, confirma la hipercoagulabilidad en ambos grupos de pacientes. El valor de am, influenciado por el fibrinógeno, factor XIII y plaquetas, es superior al valor máximo normal en ambos grupos, no así en el grupo control. El IPT está francamente aumentado en ambos grupos con relación al grupo control ($p=0,2$) y con una tendencia mayor en el grupo con rHuEPO ($p=0,07$).

La mayor hipertrombicidad del grupo 2 con relación al grupo 1 (D-Dímeros, IPT) no dependería de un mayor hematocrito ya que en ambos grupos sus medias son similares.

Estos resultados podrían sugerir, que el paciente en hemodiálisis, sometido periódicamente a procedimientos de

circulación extracorpórea y heparinización sistémica, tendría un comportamiento distinto de la clásicamente descripta hipocoagulabilidad del urémico. Johnson (15) encuentra un aumento de los PDF en todos sus pacientes estudiados y sugiere también que podría ser por el mayor flujo sanguíneo generado por la FAV y ser sometidos a circulación extracorpórea 3 veces por semana. Otros autores (19, 21) también han encontrado que las alteraciones de la agregación y la funcionalidad plaquetaria, encontradas en la uremia, se corrigen parcialmente con la diálisis por lo cual se podría asumir una inhibición de las plaquetas por un producto urémico de bajo peso molecular y dializable.

Nuestros resultados también sugieren que durante el tratamiento con rHuEPO, esta tendencia está más acentuada, lo que podría explicar el mayor número de episodios trombóticos vasculares.

Diversos estudios de IRCHD tratados con rHuEPO sugieren que hay una normalización de la agregación plaquetaria (13, 25) e incluso una hiperfunción (28), aunque otros autores no confirman a estos hechos (12, 29). No encontramos aumento de los marcadores más específicos de hiperfunción plaquetaria (FP4, BTG, fosfolípidos) pero si de la agregación plaquetaria in vitro, frente a inducción con concentraciones decrecientes de ADP. Esta hiperagregación está presente en el grupo 1 así como en el grupo 2, con una tendencia a ser mayor, pero no significativa en el grupo tratado con rHuEPO. En los pacientes estudiados, no existe relación lineal entre hematocrito y agregación plaquetaria, por lo que la hiperagregación plaquetaria no parece depender de un mayor hematocrito. Otros autores han encontrado también que la normalización de la agregación plaquetaria en urémicos es independiente del aumento del Ht inducido por transfusiones (11) y en dializados tratados con rHuEPO esa mejoría tampoco está relacionada con el aumento del Ht (4, 13). En pacientes luego de 3 dosis de rHuEPO, sin esperar aumento del Ht, se encontró también una mayor agregación plaquetaria (4), como

si la rHuEPO tuviera un efecto directo por sí misma, que podría ser por mayor movilización del calcio-libre, necesario para la agregación in vivo de las plaquetas (26).

Resumiendo nuestros resultados podemos afirmar que encontramos alterado el proceso global de la coagulación (D-Dímeros, IPT) así como la hemostasis primaria (agregación plaquetaria) tanto en los pacientes tratados como no tratados con rHuEPO. No encontramos ninguna alteración de los mecanismos de las vías intrínsecas ni extrínsecas (PTT, tiempo de trombina y protrombina) así como tampoco de los mecanismos de regulación (antitrombina III, proteína C) que nos expliquen el porqué de la hipertrombicidad señalada. Tampoco encontramos marcadores de una mayor actividad plaquetaria (FP4, betaTG) que expliquen la mayor agregación plaquetaria in vitro ni se demostró la existencia de inhibidores patológicos del proceso de hemostasis (inhibidor lúpico, APA).

Algunos autores han sugerido recientemente el uso de antiagregantes plaquetarios por la hiperagregación plaquetaria y el riesgo de trombosis. La ticlopidina, es un derivado de la tienopiridina e inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP, por un mecanismo no aclarado aún (17). Tendría la ventaja sobre la aspirina de una menor incidencia de agresión gástrica y se ha utilizado en insuficientes renales crónicos en hemodiálisis con problemas de trombosis de la FAV (17).

En los 8 pacientes en que lo utilizamos, encontramos, en todos, un descenso de la agregación plaquetaria, siendo su valor medio incluso inferior al grupo control. Sin embargo la valoración global de la coagulación no mostró mejoría del IPT. Esto nos sugiere que la alteración de la coagulación global sería independiente de la hiperagregación plaquetaria.

Con el uso de la ticlopidina, no observamos efectos no deseados en ningún paciente y en

lugar de la trombocitopenia descrita (17), un leve incremento (no significativo) de las plaquetas. En 7/9 (88%) pacientes tratados con ticlopidina, encontramos un aumento del reuso de la fibra capilar, importante en dos de ellos. El menor atrapamiento de glóbulos rojos, podría ser beneficioso para el paciente en hemodiálisis, disminuyendo la pérdida constante de glóbulos rojos. Este mejor reuso sería también de interés en los pacientes tratados con rHuEPO, en los que se ha encontrado que, pese a un aumento de la dosis de heparina, el reuso disminuiría entre un 37% (27) y 60% (3) en forma paralela al aumento del hematocrito. Esto podría sugerir también el uso de antiagregantes, en especial la ticlopidina en los pacientes tratados con la rHuEPO.

En conclusión y creyendo necesario enfatizar antes que nada, los resultados muchas veces contradictorios de la bibliografía, en nuestros pacientes (que constituyen dos grupos homogéneos en número y valor del Ht) encontramos un aumento de los D-Dímeros, del IPT y de la agregación plaquetaria. Estos resultados nos indican una tendencia hipertrombótica, en ambos grupos pero algo más acentuada en el grupo tratado con rHuEPO. La ticlopidina, en los pacientes que fue utilizada y sin efectos deletéreos, corrigió la hiper-agregación plaquetaria y mejoró el reuso del capilar, por lo cual su utilización podría ser beneficiosa en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. J.C. Cáceres la lectura del trabajo y sus valiosas sugerencias. Agradecen también al laboratorio Boehringer-Mannheim por algunos de los reactivos Stago requeridos y al laboratorio Sterling Uruguay (Sanofi-Winthrop) por la ticlopidina utilizada.

BIBLIOGRAFIA

1. AKIZAWA, T., KINUGASA, E., KITAOKA, T., KOSHIKAWA, S.- Effect of recombinant human erythropoietin and correction of anemia on platelets function in hemodialysis patients. *Nephron* 58:400; 1991.
2. BRIGHT, R.- Cases and observations illustrative of renal diseases accompanied with secretion of albuminous urine. *Guy Hosp. Rev.* 1:338; 1836.
3. CANAUD, B., NGUYEN, Q.V., POLITO-BOULOUX, C., GARRED, L.J., MION, C.- Does erythropoietin (EPO) administration compromise dialyser reuse? *Blood Purif* 7:289; 1989. (Resumen).
4. CASES, A., ESCOLAR, G., REVERTER, J.C. et al.- Recombinant EPO treatment improves platelets function in uremic patients. *Kidney Int* 42:668-672; 1992.
5. DELGADO, J.R., PINEDO, B., DE LA VILLA, I., et al.- Estudio del efecto de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) sobre la hemostasis de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Rev. Iberoamer Tromb Hemostasia* 7:26; 1994.
6. DEYKIN, D.- Uremic bleeding. *Kidney Int* 24:698; 1983.
7. DI MINNO, G., MARTINEZ, J., MC KEAN, M.- Platelets dysfunction in uremia: Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 79:552-558; 1985.
8. EKNOYAN, G., WACKSMAN, S.J., GHNECK, H.I., WILL, J.J.- Platelet function in renal failure. *N Engl J Med* 280:677; 1969.
9. ERSLEV, A.J.- Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8:349; 1953.
10. ESCHBACH, J.W., EGRIE, J.C., DOWNING, M.R., et al.- Correction of the anemia of the end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73; 1987.
11. FERNANDEZ, F., GOUDABLE, C., SIE, P., et al.- Low hematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 59:139; 1985.
12. GORDGE, M.P., LEAKER, B., PATEL, A., et al.- Recombinant human erythropoietin shortens the uraemic bleeding time without causing intravascular haemostatic activation. *Thromb Res* 57:171; 1990.
13. HURAI, S., AL-MOMEN, A.K., GADER, A.M.A., et al.- Effects of EPO on the hemostatic system in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 36:252-257; 1991.
14. JACOBSON, L.O., GOLDWASSER, E., FREED, W., et al.- Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 313:806; 1957.
15. JOHNSON, W.J., MC CARTHY, J.T., YANAGIHARA, T., et al.- Effects of recombinant human erythropoietin on cerebral and cutaneous blood flow and on blood coagulability. *Kidney Int* 38:919; 1990.
16. LIVIO, M., GOTTI, E., MARCHESI, D., et al.- Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red-cell transfusions. *Lancet* II: 1013; 1982.
17. MC TAVISH, D., FAULDS, D., GOA, K.L.- Ticlopidine. An update review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 40:238; 1990.
18. MOIA, M., MANNUCCI, P.M., VIZZOTTO, L., et al.- Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* II: 1227; 1987.
19. RABINER, S.F.- The effect of dialysis on platelets function of patients with renal failure. *Ann NY Acad Sci* 201:234; 1972.
20. STEFFANO, B., CAMPISTRUS, N., GARCIA AUSTT, J., et al.- Marcadores de trombosis en insuficiencia renal crónica (IRC) bajo diferentes situaciones terapéuticas.
21. STEWART, J.H., CASTALDI, P.A.- Uraemic bleeding: A reversible platelet defect corrected by dialysis. *Q J Med* 36:409; 1967.
22. TAYLOR, J.E., BELCH, J.J.F., MCLAREN, M. et al.- Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 44:182; 1993.
23. TAYLOR, J.E., HENDERSON, I.S., STEWART, W.K., et al.- Platelet aggregation in EPO treated patients. *Platelets* 3:47-52; 1992.
24. TAYLOR, J.E., MCLAREN, M., HENDERSON, I.S., et al.- Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7:235; 1992.
25. VAN GEET, C., HAUGLUSTAINE, D., VERRESEN, M., VERMYLEN, J.- Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 61:117; 1989.
26. VAN GEET, C., VAN DAMME-LOMBAERTS, R., VANRUSSELT, M., et al.- Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelets aggregability and platelet free calcium mobilization in uraemic children: A possible link? *Thromb Haemost* 64:7; 1990.
27. VEYS, N., VANHOLDER, R., DECUYPER, K., RINGOIR, S.- Influence of Erythropoietin on dialyser reuse, heparin need and urea kinetics in maintenance hemodialysis patients. *AJ Kidney Diseases* 23:52, 1994.
28. ZIEGLER, Z.R., FRALEY, D.S., ZIRKMAN, DM, et al.- Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in chronic hemodialysis patients *Blood* 76:483; 1990 (Resumen).
29. ZIRKMAN, DM, ZEIGLER, Z.R., FRALEY, D.S., et al.- Evaluation of platelet hyperfunction in haemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 21:31; 1993.