

# Indicaciones y prescripción de la hemodiafiltración

Francisco Maduell y Marta Arias

Departamento de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

## Resumen

La hemodiafiltración con elevado líquido de reposición ofrece una manera óptima de eliminar toxinas urémicas. Esta técnica puede indicarse a todos los pacientes en hemodiálisis. Grandes estudios observacionales han demostrado un riesgo más bajo de mortalidad para los pacientes en que se realiza hemodiafiltración con más de 15 l de reposición. La hemodiafiltración se ha considerado eficaz en determinadas indicaciones específicas como hiperfosforemia, desnutrición, insomnio, irritabilidad, síndrome de piernas inquietas, polineuropatía, anemia, prurito y dolor articular, y puede prevenir la amiloidosis asociada a diálisis. En esta revisión se especifican las prescripciones de flujo de sangre y líquido de diálisis, la tasa de infusión, el acceso vascular y la frecuencia requeridos para la técnica de hemodiafiltración.

**Palabras clave:** *Alto volumen convectivo. Flujo de infusión. Hemodiafiltración. Prescripción adecuada.*

## INDICATIONS AND PRESCRIPTION OF HEMODIAFILTRATION

### Abstract

Hemodiafiltration with larger amounts of substitution fluid is an optimal technique to eliminate uremic toxins. This technique can be indicated in all hemodialysis patients. Large observational studies have demonstrated a lower risk of mortality in patients undergoing hemodiafiltration with more than 15 liters of substitution fluid. Hemodiafil-

tration is considered effective in specific indications such as hyperphosphatemia, malnutrition, insomnia, irritability, restless-leg syndrome, polyneuropathy, anemia, itching, and joint pain and may prevent dialysis-associated amyloidosis. The present review discusses hemodiafiltration prescriptions concerning blood and dialysate flow, infusion rate, vascular access and frequency.

**Key words:** *High volume convective. Infusion flow. Hemodiafiltration. Adequate prescription.*

## Introducción

La hemodiálisis se puede considerar una terapia sustitutiva renal que garantiza resultados razonables a corto plazo. Sin embargo, los resultados clínicos a largo plazo podrían ser mejorados. La desnutrición es común, la hiperfosforemia, la hipertensión y el control de la insuficiencia cardíaca son pobres, la rehabilitación y la calidad de vida son subóptimas y las tasas de hospitalización y mortalidad son altas. La causa más común de mortalidad de los pacientes en hemodiálisis de forma crónica es la enfermedad cardiovascular, aproximadamente en el 50 % de los pacientes. Depner<sup>1</sup> definió esta situación como el síndrome residual, que incluye mayor susceptibilidad a infecciones, disminución del consumo de oxígeno durante el ejercicio, trastornos del sueño o de la capacidad de concentración, depresión, menor capacidad de resistencia y un riesgo aumentado de presentar complicaciones cardiovasculares. El síndrome

Correspondencia: Dr. F. Maduell.  
Servicio de Nefrología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08006 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fmaduell@clinic.ub.es

Recibido el 3-12-2007; aceptado para su publicación el 3-12-2007.

residual ha sido atribuido a una incompleta depuración de solutos potencialmente dializables y al acúmulo de solutos de gran peso molecular que son difíciles de eliminar por diálisis convencional.

Muchas de las complicaciones de los pacientes en hemodiálisis pueden relacionarse con la acumulación de sustancias urémicas de mayor tamaño. La hemodiafiltración con elevado líquido de reposición proporciona una manera óptima de eliminar sustancias urémicas con un amplio intervalo de peso molecular, desde pequeños solutos a proteínas de bajo peso molecular<sup>2,3</sup>.

## Indicaciones de hemodiafiltración

La hemodiafiltración se puede indicar a todos los pacientes en hemodiálisis. Las técnicas de hemodiafiltración con grandes volúmenes de convección constituyen un nuevo avance hacia un tratamiento renal sustitutivo lo más parecido al riñón nativo. Estas técnicas ofrecen una depuración mayor de sustancias urémicas de tamaños moleculares en un intervalo más amplio, requieren el uso de membranas biocompatibles y de líquido de diálisis ultrapuro, lo que se ha relacionado con ventajas clínicas adicionales. Recientes estudios observacionales de gran tamaño ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad han demostrado una asociación con un riesgo más bajo de mortalidad para hemodiafiltración con más de 15 l de líquido de reposición<sup>4,5</sup>.

Asimismo, una serie de estudios han reseñado el potencial papel de los solutos de mayor tamaño o proteínas de bajo peso molecular en complicaciones relacionadas con la diálisis y las ventajas clínicas potenciales ofrecidas por terapias de alta convección. La hemodiafiltración se ha considerado eficaz en determinadas indicaciones específicas como hiperfosforemia, desnutrición, insomnio, irritabilidad, síndrome de piernas inquietas, polineuropatía, anemia, prurito y dolor articular, y puede prevenir la amiloidosis asociada a diálisis.

– Hiperfosforemia. La hemodiafiltración mejora la eliminación de fósforo y se podría considerar una opción para el tratamiento de la hiperfosforemia<sup>6</sup>. Lornoy et al<sup>7</sup> describieron que el tratamiento con hemodiafiltración en línea *postdilutional* resultaba en una mayor depuración del fósforo que la hemodiálisis convencional.

– Desnutrición. La anorexia en pacientes urémicos se ha relacionado con la acumulación de sustancias urémicas. En ratas urémicas, Anderstam et al<sup>8</sup> aislaron e identificaron toxinas de 1.000-5.000 Da en el plasma urémico que suprimían el apetito de forma dependiente de la dosis. La administración de leptina, 16.000 Da, en monos disminuía la ingesta de comida e incrementaba el gasto de energía, por lo que al acumularse en los pacientes en diálisis podría tener un efecto supresor del apetito<sup>9</sup>.

– Anemia. La hemodiafiltración en línea puede mejorar la respuesta a la eritropoyetina como resultado de la depuración de moléculas medias y de gran tamaño que pueden inhibir la eritropoyesis. Bonforte et al<sup>10</sup> demostraron una mejoría en la anemia de 32 pacientes con altos volúmenes de convección. Osawa et al<sup>11</sup> pudieron disminuir las dosis de eritropoyetina en pacientes con *push/pull* hemodiafiltración. Maduell et al<sup>12</sup> comprobaron una corrección de la anemia en 37 pacientes con dosis más bajas de eritropoyetina cuando se cambió de hemodiafiltración convencional (4 l) a hemodiafiltración en línea (24 l). Ward et al<sup>13</sup> y Wizemann et al<sup>14</sup> no pudieron confirmar estas observaciones en 24 y 23 pacientes, respectivamente, tratados con hemodiafiltración en línea comparados con 21 pacientes tratados con hemodiálisis de alto flujo y 21 pacientes tratados con hemodiálisis de bajo flujo.

– Complicaciones infecciosas. Los pacientes urémicos tienen un riesgo significativo de complicaciones infecciosas. De hecho, estas complicaciones son la primera causa de hospitalización y la segunda causa de muerte en pacientes con hemodiálisis. Varias proteínas inhibitoras de los granulocitos presentes en

los pacientes urémicos pueden contribuir a la alta incidencia de complicaciones infecciosas. Las proteínas inhibitoras de desgranulación I (DIP I) y las proteínas inhibitoras de los granulocitos (GIP II) inhiben in vitro la captación de glucosa y la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. El factor D del complemento disminuye el aclaramiento de inmunocomplejos e inhibe la desgranulación de los granulocitos. Todas estas toxinas urémicas se eliminan mejor con hemodiafiltración con alto volumen convectivo<sup>13,15</sup>.

– Dolor articular. Maeda et al<sup>16</sup> observaron un aumento significativo en la amplitud del movimiento del brazo y la mejoría del dolor de la articulación del hombro en 30 pacientes después de cambiar el tratamiento sustitutivo renal de hemodiálisis a *push/pull* hemodiafiltración (30 l de volumen convectivo). Las observaciones clínicas de Kim et al<sup>17</sup> apoyan la hipótesis de que las sustancias relacionadas con el dolor articular pueden tener un tamaño molecular mayor que la beta-2-microglobulina. Estos autores investigaron la relación entre la mejoría del dolor articular y el patrón de depuración de proteínas de menor peso molecular, y observaron índices más altos de depuración de alfa-1-microglobulina y alfa-1-glucoproteína ácida con hemodiafiltración en línea que con hemodiálisis de alto flujo. Sato et al<sup>18</sup> también observaron una disminución del dolor articular y mejoras significativas en la amplitud de los movimientos de aducción y abducción de las extremidades superiores cuando cambiaron hemodiálisis a hemodiafiltración en línea en 6 pacientes.

– Amiloidosis relacionada con la diálisis. En los pacientes tratados con diálisis durante más de 5 años aparece progresivamente una amiloidosis, fundamentalmente osteoarticular, por depósito de fibrillas de beta-2-microglobulina. Basados en datos del registro japonés de pacientes en diálisis, Nakai et al<sup>19</sup> investigaron en 1.196 pacientes qué modalidad de tratamiento sustitutivo renal era más eficaz para el tratamiento de la amiloidosis relacionada con la diá-

lisis. Tomando como valor de referencia la hemodiálisis de bajo flujo, el riesgo de síndrome del túnel carpiano se reducía un 51% para los pacientes que utilizaban hemodiálisis de alto flujo, mientras que en el caso de hemodiafiltración en línea fue de un 99%.

– Tolerancia hemodinámica. Los tratamientos convectivos se caracterizan por proporcionar una mayor estabilidad cardiovascular, ya que reducen la hipotensión intradiálisis incluso en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>20</sup>. Donauer et al<sup>21</sup> describieron una disminución de los efectos secundarios derivados de la hipotensión durante el tratamiento con hemodiafiltración en línea y hemodiálisis con baja temperatura. En algunos pacientes con hipotensión grave hemos observado (datos no publicados) una mejoría en la presión arterial antes de la diálisis con tratamientos altamente convectivos.

– Complicaciones neurológicas. El insomnio, la irritabilidad, el síndrome de piernas inquietas, la polineuropatía o el prurito pueden deberse a la acumulación de moléculas de mediano o gran tamaño. La hemodiafiltración con alto volumen de sustitución mejora estos síntomas debido a una mejor depuración<sup>22,23</sup>.

## Flujo de sangre y líquido de diálisis

Los principales factores limitantes para el flujo de infusión ( $Q_i$ ) son el flujo de sangre ( $Q_b$ ) y la presión transmembrana, que se elevan en proporción con el  $Q_i$ . Aunque algunos monitores tienen el  $Q_i$  estipulado como un tercio del valor del  $Q_b$ , el máximo de  $Q_i$  recomendado es el 25% del valor de  $Q_b$  en modo *postdilatational*. Aunque la hemodiafiltración en línea puede realizarse con cualquier  $Q_b$ , una prescripción de  $Q_b$  de 360-500 ml/min permite un  $Q_i$  de 80-125 ml/min. En un esquema habitual de diálisis de 3 veces por semana, el flujo recomendado para el líquido de diálisis es de 700-800 ml/min, aunque son posibles flujos más bajos.

## Flujo de infusión

La hemodiafiltración posdilucional es el modo de infusión más eficiente para obtener los máximos aclaramientos de pequeños solutos o sustancias de mayor peso molecular, aún cuando este modo puede causar un mayor número de complicaciones técnicas (hemoconcentración y elevada presión transmembrana). El modo predilucional, aunque solventa parcialmente los problemas técnicos, reduce la transferencia de solutos como consecuencia de la hemodilución<sup>14,24</sup>.

La hemodiafiltración mixta (predilucional y posdilucional simultáneamente) podría ser una técnica altamente eficaz para depurar toxinas urémicas, al mismo tiempo que elude las desventajas de los modos tradicionales de infusión<sup>25</sup>. Una alternativa reciente es un dializador diseñado para realizar *mid-dilution*, donde la sangre entra por la periferia de las fibras capilares y regresa por el haz central, o viceversa, con infusión del líquido de reposición en el haz central<sup>26,27</sup>.

## Acceso vascular

La fístula nativa es la mejor opción de acceso vascular para todas las modalidades de hemodiálisis, así como para la hemodiafiltración. Sin embargo, el uso de fístula nativa o de injertos ha disminuido durante la pasada década, debido a una mayor edad del paciente en diálisis y al predominio creciente de la enfermedad cardiovascular y la diabetes. Por esta razón, el uso de catéteres tunelizados permanentes ha aumentado en los últimos años (el 20-25% en nuestra unidad de diálisis) y por ello se ha considerado la posibilidad de realizar hemodiafiltración con catéteres permanentes.

En 1998 Canaud et al<sup>28</sup> publicaron su experiencia con 7 pacientes que recibieron hemodiafiltración en línea con catéteres permanentes de doble luz. En nuestra experiencia, hemos tratado a 8 pacientes (3 varones y 5 mujeres, mayores de 65 años) con he-

modiafiltración en línea a través de catéteres tunelizados permanentes de nueva generación. Los parámetros de la diálisis fueron: dializador de helixona de 1,8 m<sup>2</sup> de área de superficie, flujo de sangre de 372 (intervalo, 300-450) ml/min, flujo del líquido de diálisis de 800 ml/min, tiempo de diálisis de 289 min y líquido de diálisis con bicarbonato. El volumen medio de reinfusión fue de 20,1 ± 4 (intervalo, 18-25) l.

## Frecuencia

La experiencia con hemodiálisis diaria ha mostrado resultados clínicos excelentes, ya que una frecuencia más alta de diálisis es más fisiológica y disminuye las fluctuaciones en líquidos, solutos y electrolitos en comparación con el esquema clásico de 3 días a la semana. Se ha registrado una mayor sensación de confort durante y entre las diálisis, así como una mejora en los parámetros clínicos y bioquímicos, corrección de la anemia, control de la hipertensión, estado nutricional y calidad de la vida.

En un estudio previo combinamos un esquema de diálisis más fisiológico y eficaz (diálisis diaria) con la hemodiafiltración en línea. Pacientes que realizaban hemodiafiltración en línea estándar 3 veces a la semana de 4 a 5 h cambiaron a un esquema de hemodiafiltración en línea de 2 a 2,5 h, 6 veces a la semana. Las principales ventajas observadas fueron: excelente tolerancia clínica del paciente, desaparición de la fatiga tras la diálisis, mejora de los trastornos del sueño, reducción de los quelantes del fósforo, mejora del estado nutricional (aumento del peso corporal de más de 3 kg después del primer año), mejor control de la presión arterial sin medicación antihipertensiva y regresión parcial de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>29</sup>.

En un ensayo experimental en niños, también con hemodiafiltración en línea diaria<sup>30</sup>, pasaron de hemodiafiltración en línea estándar (4 h, 3 veces/semana)

a hemodiafiltración en línea diaria (3 h, 6 veces/semana). Esta estrategia condujo a una reducción en la presión arterial y una mejora en el tamaño y la función ventricular izquierda, normalización de la fos-

foremia prediálisis y mejora en el bienestar y la aceptación general del tratamiento de diálisis.

**Los autores no declaran conflictos de intereses.**

## Bibliografía

1. Depner TA. Uraemic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial.* 2001;14:246-51.
2. Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanism. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S41-7.
3. Henderson LW, Clark WR, Cheung AK. Quantification of middle molecular weight solute removal in dialysis. *Semin Dial.* 2001;14:294-9.
4. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:2087-93.
5. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto, Chang MP, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int.* 2006;70:1524.
6. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1999;52:152-9.
7. Lornoy W, De Meester JD, Becaus I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16:47-53.
8. Anderstam B, Mamoun A, Södersten P, Berström J. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2453-60.
9. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, et al. Increased plasma leptin concentrations in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:847-50.
10. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20:357-63.
11. Osawa S, Sakuraba N, Yamamoto H, Hisajima S. Clinical evaluation of HDF: Especially effects on EPO administration in HDF patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;7:1159-62.
12. Maduell F, Pozo C, García H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero D, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1202-7.
13. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2344-50.
14. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux hemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:S43-8.
15. Haag-Weber M, Cohen G, Hörl WH. Clinical significance of granulocyte-inhibiting proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:15-6.
16. Maeda K, Kobayakawa H, Fujita Y, Takai I, Morita H, Emoto Y, et al. Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large-pore membrane for shoulder joint pain in long-term dialysis patients. *Artif Organs.* 1990;14:321-7.
17. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T. Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology.* 1996;2 Suppl 1:S183-6.
18. Sato T, Koga N. Centralized on-line hemodiafiltration system purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs.* 1998;22:285-90.
19. Nakai S, Iseki K, Tabai K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese Dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 Suppl 1:S212-6.
20. Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Hemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:453-5.
21. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1616-22.
22. Muksi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:571-7.
23. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremia patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin.* 2001;31:181-93.
24. Maduell F, García H, Hdez-Jaras J, Calvo C, Navarro V. Comparación de la infusión predilucional versus postdilucional en HDF en línea. *Nefrología.* 1998;18 Supl 3:49.
25. Pedrini L, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int.* 2000;58:2155-65.
26. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Sereni L, et al. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2000-5.
27. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2005;67:349-56.
28. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 5:3-11.
29. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al. Change from thrice weekly on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2003;64:305-13.
30. Fischbach M, Terzic J, Laugel V, Dheu C, Menouer S, Helms P, et al. Daily on-line haemodiafiltration: a pilot trial in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2360-7.