

## Hemodiálisis de alta eficacia

---

F. Maduell

### Introducción

---

El concepto de hemodiálisis de alta eficacia ha evolucionado a lo largo del tiempo. En la época de hemodiálisis con baño de acetato, la alta eficacia se refería a aquel tipo de diálisis con una capacidad de transferir acetato superior a la capacidad hepática de metabolización del acetato a bicarbonato y, por tanto, se acompañaba de náuseas, vómitos, calambres y episodios de hipotensión, o, en otras palabras, intolerancia al acetato. La década de los años noventa, con el empleo universal del bicarbonato, se caracterizó por la utilización de modalidades de tratamiento de alta eficacia con el fin de acortar el tiempo de diálisis. Se definieron criterios objetivos de alta eficacia, como un aclaramiento superior a 200 mL/min, un  $Kt/V$  superior a 5,2 mL/min/kg y un  $K$ /peso superior a 3 mL/min/kg, que intentaban concretar los límites de tolerancia al acetato [1-2]. Los dializadores de alta eficacia pueden ser de bajo flujo (coeficiente de ultrafiltración inferior a 20 mL/h/mmHg)

o de alto flujo (coeficiente de ultrafiltración superior a 40 mL/h/mmHg), aunque ambos deben tener un coeficiente de transferencia de masa (KoA) entre 800 y 1.000 mL/min [3]. La supervivencia de los pacientes en tratamiento con diálisis de alta eficacia es igual o mejor que los pacientes dializados con diálisis convencional con acetato [4-5].

Para obtener una hemodiálisis de alta eficacia, las principales variables que influyen en el aclaramiento de urea del dializador son: el flujo de sangre (QB), el flujo del líquido de diálisis (QD), la permeabilidad de membrana y el área de superficie. Cada dializador tiene una diferente pero constante permeabilidad de membrana y área de superficie expresada por su KoA. El aumento del QB es sencillo y está limitado por el acceso vascular. El QD es ilimitado y puede incrementarse sin efectos adversos, pero su coste aumenta en proporción al flujo [6-7]. En un estudio previo [8] observamos que el incremento del QB (de 250 a 450 mL/min) y del QD (de 500 a 750 mL/min) repre-

*Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón. Castellón, España.*

Correspondencia:

*Dr. Francisco Maduell Canals. Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón. Av. Benicàssim, s/n. E-12004 Castellón. Fax: +34 964 244 688. E-mail: maduell.fra@gva.es*

© 2003, SEDYT

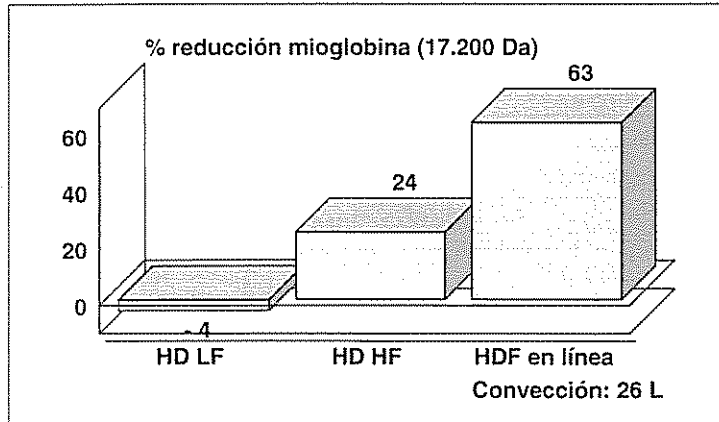
sentaron un aumento de la eficacia del 28 y 8%, respectivamente.

En el momento actual, el concepto de diálisis de alta eficacia debe incorporar, además de la depuración de las pequeñas moléculas como la urea, la capacidad depurativa de medias y grandes moléculas. No debemos olvidar que el riñón nativo depura moléculas de hasta un peso molecular de 50.000 Da, con el límite de albúmina que indica alteración renal. Para ello es esencial el empleo de dializadores de alto flujo y terapias convectivas. La convección ha demostrado desempeñar un papel importante en la depuración de toxinas urémicas. Las técnicas de hemodiafiltración (HDF) parecen ofrecer la forma óptima de tratamiento extracorpóreo en los pacientes en diálisis. Utilizan dializadores biocompatibles de alto flujo y proporcionan el mayor aclaramiento por unidad de superficie para pequeñas, medianas o grandes moléculas, combinando los procesos de difusión y convección [9-11].

En los últimos años se han publicado varios trabajos que demuestran el poder de la convección en la depuración de toxinas urémicas en relación directa con su tamaño molecular. En 1999, Maduell et al [12] valoraron la influencia del QB (300, 400 o 500 mL/min) y de la convección (flujo de infusión,  $Q_i = 25, 100$  o  $150$  mL/min) en la depuración de solutos. La depuración de pequeñas moléculas (urea) se benefició del incremento del QB y, ligeramente, de la convección, mientras que la depuración de grandes moléculas ( $\beta_2m$ ) sólo mejoró con la convección, independientemente de las variaciones del QB. Ahrenholz et al [13], en un estudio *in vitro*, compararon en tres pacientes una hemodiafiltración sin reinfusión

con una HDF en línea con un flujo de reinfusión de 85 mL/min. Observaron un incremento en el K de vitamina  $B_{12}$  de 107 a 169 mL/min (59%), y de inulina, de 56 a 128 mL/min (229%).

Maduell et al [14] valoraron la depuración de osteocalcina (5.800 Da) como marcador de MM, y la  $\beta_2m$ , como marcador de moléculas grandes, y observaron que algunos dializadores de bajo flujo depuran ligeramente la osteocalcina y nada la  $\beta_2m$ , mientras que los dializadores de alto flujo depuran, en una sesión de diálisis de 240 min, el 50% de osteocalcina y el 48% de  $\beta_2m$ , con un incremento del 61 y 64%, respectivamente, cuando se utilizaba una convección de 26 L. Los niveles prediálisis de  $\beta_2m$  más bajos publicados son los de un grupo canadiense con diálisis diaria domiciliar nocturna; partieron de niveles de 27,2 mg/dL que, con tres sesiones semanales, se redujeron a 13,7 mg/dL a los nueve meses y se mantienen estables [15]. La  $\beta_2m$  se ha considerado un posible factor de adecuación porque es una toxina urémica grande, relacionada con la amiloidosis en diálisis y precisa dializadores de alta permeabilidad [16]. Coyne et al [17] observaron que la leptina (16.000 Da) sólo se depuró con el cambio de dializadores de bajo flujo a alto flujo, los cuales, con un aclaramiento de 50 mL/min, disminuyeron los niveles prediálisis de 140 a 99 mg/L a los 12 meses. Lepenies et al [18] compararon la depuración de leptina en modalidades de HD bajo flujo, HD alto flujo, HDF (10 L) y HF (18 L); observaron que el porcentaje de reducción de la leptina a los 240 min fue de un 42, 7, 31 y 56%, respectivamente. En un estudio



**Figura 1.** Comparación de los porcentajes de reducción de mioglobina según modalidad de diálisis: hemodiálisis de bajo flujo (HD LF), hemodiálisis de alto flujo (HD HF) y HDF en línea. N= 23. Dializador: polisulfona de alto o bajo flujo de 1,8 m<sup>2</sup>. QB= 420 mL/min. QD= 800 mL/min. Td= 245 min.

reciente [19] hemos valorado la depuración de mioglobina (17.200 Da) en modalidades de HD bajo flujo, HD alto flujo y HDF en línea (26,4 L), obteniendo una reducción a las 4 h de un 4, 24 y 63%, respectivamente (Fig. 1). Ward et al [20] estudiaron la depuración del factor D del complemento (23.500 Da) en HD alto flujo y HDF en línea; observaron que, con 21 L de convección con HDF, se conseguía un 33% (2% con HD alto flujo) de reducción del factor D y un 21% (13% con HD alto flujo) de reducción de los niveles prediálisis a los 12 meses.

Por todo lo expuesto parece lógico que el concepto de hemodiálisis de alta eficacia debe incluir un elevado aclaramiento de pequeñas moléculas como la urea, así como una elevada depuración de toxinas urémicas de elevado peso molecular, entre 5.000 y 50.000 Da. La HDF en línea es una técnica de HDF que combina la difusión con una elevada convección ( $Q_i$ = hasta 12 L/h) y en la que se utiliza el mismo líquido de diálisis, libre de toxinas y pirógenos, como solución de reposición.

Esta modalidad de tratamiento proporciona, en el momento actual, el mayor aclaramiento por unidad de superficie para pequeñas, medianas o grandes moléculas, combinando los procesos de difusión y una elevada convección. La HDF en línea es nuestro tratamiento de elección para el programa de hemodiálisis crónica y se puede considerar el mejor representante –incluyendo todos los conceptos a los que se ha hecho referencia– de diálisis de alta eficacia.

### Experiencia con hemodiafiltración en línea

En el Hospital General de Castellón, desde septiembre de 1996 hasta enero de 2002, se han incluido en la modalidad de hemodiafiltración en línea 48 pacientes, 34 varones y 14 mujeres, de  $58,4 \pm 16$  años de edad (intervalo: 16-80 años). Los pacientes estaban en programa de hemodiálisis desde hacía  $45,8 \pm 35$  meses (intervalo: 6-180 meses). Se excluyó a ocho pacientes por recibir un trasplante renal, además de seis *exitus* y cuatro cambios (DPCA, cambio de turno o de centro). Siguen en esta modalidad de tratamiento un total de 30 pacientes en el momento de presentar los resultados. Las etiologías de la insuficiencia renal crónica fueron: 16 glomerulopatías crónicas, 4 nefropatías tubulointersticiales, 6 poliquistosis renales del adulto, 10 nefroangiosclerosis, 4 nefropatías diabéticas, 2 lupus eritematosos sistémicos y 6 de origen no filiado.

Los pacientes estuvieron en HD o HDF convencional ( $Q_i$ = 1-3 L/h) con membra-

nas de alta (32 pacientes) o baja permeabilidad (16 pacientes). Se consideró como período basal los últimos seis meses en los que no variaron las condiciones de diálisis. Los parámetros de hemodiálisis fueron los siguientes: baño de bicarbonato; flujo de sangre (QB),  $414 \pm 48$  mL/min (intervalo: 350-500 mL/min); flujo de baño (QD),  $698 \pm 115$  mL/min (intervalo: 500-750 mL/min); tiempo de diálisis (Td),  $205 \pm 18$  min, y Qi,  $20 \pm 14$  mL/min o  $4,2 \pm 2$  L/sesión (intervalo: 3-9 L/sesión). En el período de estudio se cambiaron a un monitor 4008 (Fresenius) e iniciaron HDF en línea.

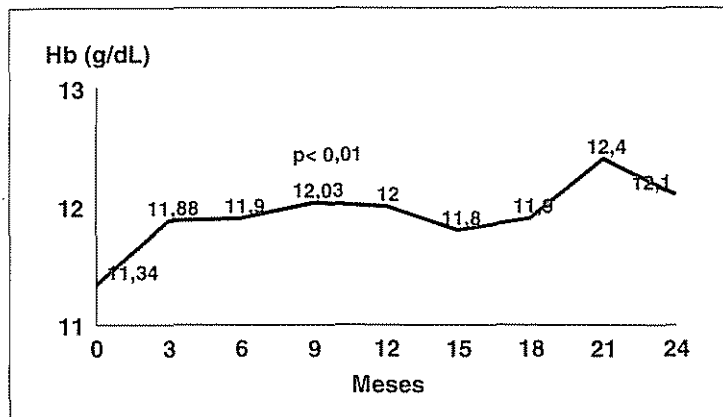
Los resultados que se presentan corresponden a un total de 37 pacientes que alcanzaron los 12 meses y a 21 pacientes que alcanzaron los 24 meses. Los pacientes que se dializaban con membranas de alta permeabilidad mantuvieron el mismo dializador y los que provenían de membranas de baja permeabilidad cambiaron a uno de alta permeabilidad de superficie similar. El QB fue, a los 12 meses, de 438 mL/min, y a los 24 meses, de 461 mL/min (intervalo: 350-600 mL/min),  $p < 0,05$ . El QD fue de 800 mL/min. El Qi fue de 115 mL/min o 24,6 L/sesión (intervalo: 18-39 L/sesión),  $p < 0,001$ . La reinfusión fue siempre posdilucional.

La HDF en línea fue bien aceptada por los pacientes y por el personal sanitario de la unidad. La tolerancia a la HDF en línea, desde el punto de vista clínico, fue buena: no observamos reacciones a pirógenos y los pacientes referían encontrarse subjetivamente mejor. Cabe señalar que se alcanzó el peso seco con gran precisión a pesar de los elevados volúmenes de reposición, 24 L/sesión,

**Tabla I.** Evolución de los parámetros bioquímicos tras el cambio de HD o HDF convencional a HDF en línea.

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Creatinina (mg/dL)	8,9	8,6	8,6	8,9	9,4
Sodio (mEq/L)	141,5	140,3	140,4	142	139,5
Potasio (mEq/L)	5,4	5,2	5,2	5,5	5,3
Bic. pre (mEq/L)	21,6	22,1	21,9	22,9	22,7
Bic. post (mEq/L)	26,1	26,6	26,5	27,4	26,6
A. úrico (mg/dL)	5,78	5,85	5,94	5,83	6,1
Magnesio (mg/dL)	2,6	2,5	2,6	2,7	2,6
Calcio (mg/dL)	9,8	10,1	10,2	9,9	9,5
Fósforo (mg/dL)	5,1	4,4	4,5	4,9	4,8
PTHi (pg/dL)	221	194	201	238	133
Colesterol total (mg/dL)	175	181	172	186	184
Triglicéridos (mg/dL)	144	168	164	150	167
Proteínas totales (g/dL)	6,93	7,03	6,93	6,92	6,91
Albumina (g/dL)	4,02	3,91	3,95	3,89	3,87
Aluminio (mg/L)		24,2	22,8	26,4	21,5

más una ganancia de peso interdiálisis de 2,1 kg. Los factores limitantes del Qi fueron el QB (máximo, un tercio del mismo) y la presión transmembrana (PTM), que aumentaba en relación al propio Qi, a la mayor o menor ganancia de peso interdiálisis (UF), y al hematocrito en la medida que a mayor hematocrito, mayor viscosidad y mayor PTM. Respecto al Td, lo habitual era iniciar la HDF en línea con un Qi de un tercio del QB o algo inferior y, en el transcurso de la sesión, la PTM aumentaba y obligaba a disminuir el Qi.



**Figura 2.** HDF en línea: seguimiento de la evolución del hematocrito, hemoglobina y dosis de eritropoyetina ( $p < 0,05$ ).

**Tabla II.** Evolución de los parámetros hematológicos tras el cambio de HD a HDF convencional a HDF en línea.

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Hemoglobina (g/dL)	11,3	11,9	12,0 <sup>a</sup>	11,9 <sup>a</sup>	12,1 <sup>a</sup>
Hematocrito (%)	34,4	35,9 <sup>a</sup>	36,6 <sup>a</sup>	36,7 <sup>a</sup>	37,8 <sup>a</sup>
Ferritina (ng/mL)	323±96	392±249	391±237	349±155	348±198
IST (%)	39±17	43±12	43±11	48±14	47±15
Dosis EPO (UI/semana)	4.514	3.784 <sup>a</sup>	3.919 <sup>a</sup>	3.972 <sup>a</sup>	3.972 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  con respecto al valor basal.

Desde el punto de vista bioquímico, como puede observarse en la tabla I, hubo pocos cambios en estos parámetros. Partíamos de cifras adecuadas en el control del sodio, potasio, magnesio, bicarbonato pre y posdiálisis, metabolismo calcio-fósforo, lipídico, proteínas totales y albúmina. De los 48 pacientes, 12 estaban diagnosticados de hiperparatiroidismo en el momento de su inclusión en HDF en línea, cuatro presentaron mala evolución

(tres paratiroidectomías entre los meses 18 y 24), y cinco, curación o mejoría. El seguimiento de la  $\beta_2\text{-m}$  prediálisis presentó un descenso importante durante los primeros meses y estabilización posterior.

Respecto al control hematológico, partiendo de cifras aceptables (Hto, 34,4%; Hb, 11,3 g/dL), hubo un aumento progresivo de los valores de la hemoglobina y hematocrito significativos desde el sexto mes, hasta estabilizarse en cifras de 12 g/dL de hemoglobina y 37% de hematocrito (Fig. 2). Las dosis de eritropoyetina se disminuyeron progresivamente, con significación estadística desde el tercer mes. No se observaron diferencias significativas en los valores de ferritina, IST ni leucocitos (Tabla II).

Respecto a la cinética de la urea (Tabla III), la dosis de diálisis expresada como  $K_t/V$  o PRU se incrementó significativamente desde el primer control. Los niveles de toxicidad urémica expresados como el TAC de BUN disminuyeron desde el primer mes. La ingesta proteica, expresada como la PCR normalizada para el peso corporal, fue similar en ambos periodos de estudio, con una tendencia a aumentar. El peso seco aumentó progresivamente: de 65,9 kg, alcanzó significación estadística a los 12 meses, con un incremento de 1,1 kg, y a los 24 meses, de 1,3 kg.

Respecto al control de la tensión arterial (TA), en el periodo basal, el 38% de los pacientes eran hipertensos (TAM prediálisis  $>110$  mmHg) y recibían 1,4 fármacos antihipertensivos. La media de la TAM era de 107,7 mmHg. A partir de los 9 meses, la TAM era inferior a 100 mmHg y los pacientes recibían 0,7 fármacos antihipertensivos.

La supervivencia de los pacientes desde el inicio de HDF en línea fue del 95% al año, 83% a los dos años y 80% a partir del tercer año. Las causas de las seis muertes fueron: infarto mesentérico, AVC hemorrágico, hemorragia digestiva alta, caquexia vascular, leucemia y colangiocarcinoma.

### Conclusión

La hemodiafiltración en línea es la modalidad de hemodiálisis que mejor representa a la de alta eficacia. En nuestra experiencia, el cambio de HDF convencional a HDF en línea supuso un aumento im-

portante de la convección (20 L/sesión), con buena tolerancia clínica. Las principales ventajas fueron:

- Incremento de la dosis de diálisis para las pequeñas, medianas y grandes moléculas.
- Disminución de los niveles de toxicidad urémica.
- Mejora de la anemia, al precisarse menores necesidades de eritropoyetina.
- Mejor control de la hipertensión arterial, con reducción de fármacos antihipertensivos.
- Mejoría del estado nutricional.
- Satisfactorios resultados de morbimortalidad.

### Bibliografía

1. Kjellstrand C, Mauer S, Buselmeier T. Haemodialysis of premature and newborn babies. *Nephrol Dial Transplant* 1973; 10: 349-52.
2. Kaiser B, Potter D, Bryant R, Vreman H, Weiner M. Acid-base changes and acetate metabolism during routine and high-efficiency hemodialysis in children. *Kidney Int* 1981; 19: 70-9.
3. Collins AJ. High-efficiency treatments using conventional equipment. In Bosch JP, Stein JH, ed. *Hemodialysis high-efficiency treatments*. New York: Churchill-Livingstone; 1993. p. 91-104.
4. Levin N, Dumler F, Zasuwa G, Stalla K. Mortality comparison between conventional and high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 365-7.
5. Collins A, Liao M, Umen A. High-efficiency bicarbonate hemodialysis has a lower risk of death than standard acetate dialysis, abstract. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 318.
6. Collins AJ, Keshaviah P. High efficiency therapies for clinical dialysis. In Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical dialysis*. Norwalk: Appleton & Lange; 1990. p. 687-96.
7. Sargent JA, Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In Mayer J, ed. *The replacement of renal functions by dialysis, a textbook of dialysis*. Boston: Kluwer; 1989. p. 87-143.
8. Maduell F, García H, Navarro V, Calvo C. Influencia del flujo del líquido de diálisis y de la hemodiafiltración sobre la eficacia de la diálisis. *Nefrología*; 1996; 16: 347-52.
9. Ronco C. Hemofiltration and hemodiafiltration. In Bosch JP, Stein JH, ed. *Hemodialysis: high-efficiency treatments*. New York: Churchill-Livingstone; 1993. p. 119-33.
10. Baldamus CA, Pollok M. Ultrafiltration and hemofiltration: practical applications. In Maher JF, ed. *Replacement of renal function by dialysis*. 3 ed. Boston. Kluwer; 1989. p. 327-39.
11. Canaud B, Kerr P, Argiles A, Flavier JL, Tec F, Mion C. Is hemodiafiltration the dialysis modality of choice for the next decade? *Kidney Int* 1993; 43: 296-9.
12. Maduell F, García H, Hernández-Jaras J, Calvo C, Navarro V. Depuración de solutos en la hemodiafiltración en línea. Influencia del flujo de sangre y de infusión. *Nefrología* 1999; 19: 31-8.
13. Ahrenholz P, Winkler E, Ramlow W, Tiess M, Müller W. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81-90.
14. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, García D, Simón V. La osteocalcina como marcador *in vivo* de moléculas medias en hemodiálisis. *Nefrología* 2001; 21: 31.
15. Raj DSC, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A.  $\beta_2$ -microglobulin kinetics in nocturnal

- haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 58-64.
16. Macía M, Navarro JF.  $\beta_2$ -microglobulina en hemodiálisis: un factor de adecuación. *Nefrología* 2000; 20: 299-301.
  17. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Andrain L, Landt M. High flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-5.
  18. Lepenies J, Stahl C, Ludat K, Frei U, Schindler R. Elimination of leptin by different extracorporeal treatment modalities [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: A220.
  19. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, García D, Simón V, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 480-8.
  20. 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.