

COMPARACIÓN DE LOS RENDIMIENTOS DE ELIMINACIÓN DE MOLECULAS PEQUEÑAS Y MEDIANAS EN HF ALTO FLUJO, HDF-OL-P Y HDF-OL-S

José Alfonso de la Vara Almonacid, M^a Teresa Román Rodrigo, M^a Teresa Martínez de Merlo, María José Sequí Vila, M^a Jesús Campos, Inmaculada Zurastegui, Rosario Bisquet Gallach, Dolores Rodríguez Butragueño, Sonia García Estevez

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La hemodiafiltración en línea (HDF-OL) es una técnica de diálisis que suma al transporte difusivo propio de una hemodiálisis estándar (HD) una cantidad significativa de transporte convectivo. Este aporta un mayor aclaramiento de moléculas medias y grandes, difíciles de eliminar por difusión (1). Clásicamente, la retención de estas moléculas urémicas se ha asociado a diversas complicaciones crónicas de los pacientes en hemodiálisis. La disparidad de resultados clínicos en la literatura de las técnicas de HDF se puede explicar por el diferente componente convectivo, siendo habitual que se comparen erróneamente hemodiafiltraciones de 6 a 8 L de ultrafiltrado por sesión con otras de más de 20 L. Recientemente, se ha publicado que menores niveles de B2-microglobulina (B2-M) pueden influir en la supervivencia de estos pacientes (2,3). En este sentido, comienza a existir consenso sobre la necesidad de conseguir al menos 20 L de ultrafiltración (UF) y tasas de reducción de B2-M mayores a un 70 % (4, 5,6).

El paciente que cuenta con un acceso vascular que permite un flujo sanguíneo (Qb) real de 400 ml/min durante una sesión de HDF-OL, no tendrá problemas en mantener 100 ml/min de UF postdilucional sin que aparezcan problemas técnicos. Si la sesión dura 4 horas conseguiremos un transporte convectivo óptimo de al menos 24 L. Actualmente muchos pacientes tienen un acceso vascular inadecuado, sobre todo aquellos portadores de catéteres permanentes, que apenas consiguen un Qb real entre 250 y 300 ml/min. En estas circunstancias habría que reducir la UF postdilucional a 60 ml/min o transformarla en predilucional. Teniendo en cuenta que la HDF-OL predilucional tiene un rendimiento para moléculas medias entre un 1/2 a 1/3 menor que la postdilucional (7), habría que recurrir a tasas de UF tan elevadas como 300 ml/min (18 L/h) e infusiones concordantes que no todas las máquinas pueden lograr.

Cuando en la técnica de HDF-OL postdilucional (HDF-OL-P) sobrepasamos un coeficiente de filtración del 25% del Qb real se va a inducir una hemoconcentración en el dializador que producirá interferencia en la difusión con la consiguiente disminución del aclaramiento de pequeñas moléculas y tendencia a la coagulabilidad de los capilares, fenómeno que puede disminuir aun más los aclaramientos (2); en ocasiones se puede producir la coagulación de todo el circuito sanguíneo. Lo anterior condiciona un aumento de la PTM, que en grados extremos (por encima de 300 mmHg), se asocia a desnaturalización de las proteínas y hemólisis con reducción irreversible de la eficacia del dializador (8). Para solucionar estos problemas se han ideado sistemas que combinan las ventajas de ambas modalidades (pre y postdilución) intentando minimizar sus inconvenientes, como las técnicas de HDF-OL mixta (5) y mid-dilucional (9,10), pero que hasta el momento no están disponibles o precisan de material especial. Por lo anteriormente citado e intentando conjugar la consecución de ultrafiltraciones por encima de 20 L en postdilucional, o su equivalente en aquellos pacientes con Qb reales limitados, hemos desarrollado la "HDF-OL-Secuencial" (HDF-OL-S). Esta comienza siendo postdilucional y cuando la PTM alcanza los 250 mmHg se transforma en predilucional.

OBJETIVOS

Comparación de los rendimientos de eliminación de moléculas pequeñas y medianas en hemodiálisis de alto flujo (HD-UF), HDF-OL-P y HDF-OL-S.

Valorar el desarrollo de la HDF-OL secuencial.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, controlado, en el que 16 pacientes en programa de hemodiálisis crónica son dializados de forma aleatoria mediante HD-HF, HDF-OL-P y HDF-OL-S. Los pacientes se mantienen en su técnica habitual de diálisis tres veces en semana y durante tres semanas consecutivas en la sesión de mitad de semana se realizan las técnicas mencionadas en cada paciente, las cuales son estudiadas y comparadas entre sí.

Participaron 16 pacientes adultos, estables con diagnóstico de enfermedad renal crónica que se dializaban tres veces en semana en nuestra unidad. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 80 años; niveles de hemoglobina dentro de rangos normales según las guías europeas de tratamiento de la anemia (1 l); acceso vascular con un $Q_b \geq 300$ ml/min y recirculación de urea dentro de límites normales (menor del 12 % medida a bajo flujo). Los pacientes otorgaron consentimiento para el estudio. Fue criterio de exclusión la mala tolerancia a las diálisis. En todas las sesiones se utilizó máquina Fresenius 00 modelo H400-S dotada de dispositivo de OCM (on line clearance monitor, dialisancia iónica) y BVM (blood volumen monitor, monitorización de los cambios del volumen sanguíneo) y como dializador se utilizó el BF80S (polisulfona, 1.8 m²; Fresenius 0, Hamburgo, Alemania). Se colocó un manómetro digital portátil (Nagano®) entre la bomba sanguínea y el dializador para medir la presión prefiltro (PPF).

En todas las sesiones estudiadas se mantenía el flujo sanguíneo teórico suficiente para conseguir un Q_b real (calculado por la máquina a partir de la presión negativa prebomba) de 400 ml/min. Si no se lograba esta cifra, se incrementaba el Q_b hasta inducir una presión en la línea arterial pre bomba de - 200 mmHg. Se indicó flujo de baño (Q_d) de 800 ml/min, líquido de diálisis con una concentración de Calcio = 3 mEq/L y una conductividad total de 14 mS/cm. La duración de las sesiones era la habitual para cada paciente. En las sesiones de HDF-OL-P se utilizó una tasa de infusión del 25% del Q_b real. En las sesiones de HDF-OL-S se comenzó en fase postdilucional programando una tasa de infusión de 100 ml/min sin pasar del 30% del Q_b y una vez que la PTM alcanzaba los 250 mm Hg se transfería el líquido de infusión a pre-dilución con una tasa de infusión un 50 % superior a la anterior.

Se realizaron las siguientes determinaciones analíticas pre y post-diálisis: urea, creatinina, B2-microglobulina, mioglobina, albúmina y hematocrito (Hto). La muestra posterior a la diálisis se obtuvo de la línea arterial reduciendo previamente la velocidad de bomba a 50 ml/min durante 2 minutos.

Se determinó y registro durante cada sesión: Q_b real calculado; presión en línea arterial (PA), presión en línea venosa (PV), PTM, PPF y cambios en el volumen plasmático (mediante BVM) cada hora.

Para medir la eficacia de las diferentes técnicas se calculó la tasa de reducción de urea, creatinina, B2-microglobulina y mioglobina. Se midió el Kt final en todas las sesiones mediante la OCM (dialisancia iónica) y se calculó el Kt/V, calculando la V mediante la fórmula de Watson. Se calculó el Kt/V a partir de la urea pre y post-sesión mediante las fórmulas de Daugirdas (1993) y Maduell. Se determinó el porcentaje de hemoconcentración al final de la sesión (HC) mediante la siguiente ecuación: $[(Hto. \text{ post-sesión post-dializador} \times 100) / Hto. \text{ pre-sesión}] - 100$.

Los valores normales se expresaron como la media (\pm desviación típica). En ocasiones se anotó el intervalo de valores. Para comparación de variables cualitativas se utilizó "Chi" cuadrado o la prueba de Fisher cuando era apropiada. Las diferencias entre las medias se han analizado mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Las variables normalizadas se correlacionaron entre sí (correlaciones bivariadas). Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico de Windows SPSS versión 12.

RESULTADOS

Los 16 pacientes, 9 mujeres y 7 hombres, tenían una edad media de 62 (± 14) años, peso seco de 67 (± 9) Kg., Hto. 35 (± 4.2) %.

La duración de la diálisis fue de 219 (± 15) minutos (min.195 – máx.240). El tiempo medio de transición de post a predilución en la HDF-OL-S desde el inicio de la sesión fue de 127 (± 33) minutos (min. 60 - máx. 165), este guardaba una correlación inversa con los niveles basales de Hto. ($p = 0.005$)

No existen diferencias significativas en el Q_b real alcanzado en las tres técnicas. La tasa de UF es significativamente mayor en la HDF-OL-S que en HDF-OL-P y HD-HF- lógicamente al no variarse la duración de la sesión también lo es el volumen total ultrafiltrado. El porcentaje de hemoconcentración es mucho más marcado en la HDF-OL-P que en la HDFOL-S y en esta más que en la HD-HF.

No encontramos diferencias en el Kt (dialisancia iónica), el Kt/V, tasa de reducción de urea y de creatinina entre las 3 técnicas, mientras que la tasa de reducción de B2-microglobulina y mioglobina fue significativamente mayor tanto en HDF-OL-P como en HDF-OL-S con respecto a la HD-HF ($p<0,000$) - no habiendo diferencias entre ambas técnicas de HDF. Existió una correlación directa entre PTM y PPF a lo largo de la sesión en todas las técnicas ($p<0,05$), siendo 145 mm-Hg de PTM la correspondiente a 395 mmHg de PPF. Ambas presiones aumentaron paulatinamente hacia el final en HDF-OL-P. Encontramos que la PPF horaria presentaba una correlación positiva con los niveles basales de albúmina sérica ($p<0,03$), con los niveles de Hto. ($p<0,01$) y con el porcentaje de hemoconcentración del paciente al final de la diálisis ($p<0,011$), lo cual no se pudo demostrar para la PTM. La tasa de reducción de B2-microglobulina y mioglobina guardaba una correlación inversa con la PTM y la PPF ($p=0,03$ y $0,01$).

Se objetivó una correlación positiva entre la fracción de filtración y la tasa de reducción de mioglobina ($p=0,01$) en las sesiones de HDF-OL, no observándose esta relación para el resto de las moléculas.

No registrarnos complicaciones clínicas en ninguna de las sesiones estudiadas. Únicamente, la presencia de algún capilar coagulado al final de las sesiones de HDF-OL-P obligó a aumentar la dosis de heparina en esta técnica.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La HDF-OL es la técnica de hemodiálisis más completa que disponemos actualmente en la clínica (12,13) La modalidad postdilucional es la que logra mejores rendimientos en cuanto a depuración de toxinas urémicas (4,5) En esta modalidad, para lograr resultados adecuados, hay que conseguir ultrafiltraciones por encima de 20 L (6). En pacientes con accesos vasculares óptimos se pueden conseguir flujos Qb superiores a 400 ml/min que permiten lograr ese volumen en unas 4 horas, manteniendo una fracción de filtración del 25 %. Como se observa en los resultados de este estudio el aclaramiento y la eliminación de moléculas pequeñas como urea y creatinina es semejante en HD-HF que en las técnicas de HDF-OL. En algunos casos óptimos con fracciones de filtración bajas y hematocrito no muy altos se podría lograr un aumento de hasta el 10 %.

De todas formas no es el objetivo de estas técnicas aumentar la depuración de moléculas pequeñas, sino el de las medianas y grandes moléculas y en estas sí que vemos un claro aumento con las técnicas de HDF-OL, superando hasta en un 70 % la tasa de reducción de B2-microglobulina y mioglobina. Hay que destacar que el dializador empleado en este estudio logra *per se* un nivel significativo de eliminación de B2-microglobulina en hemodiálisis ya que mediante la retrofiltración provoca una verdadera HDF-OL interna.

En la actualidad, el número de pacientes con accesos vasculares que permiten lograr niveles elevados de flujo sanguíneo comienzan a ser una minoría. Con flujos sanguíneos teóricos de alrededor de 300 ml/min. es muy difícil alcanzar 20 L de ultrafiltración en un tiempo estándar de cuatro horas. Al intentar subir la infusión a 100 ml/min aparecen numerosos problemas técnicos como elevación de la PIX coagulación parcial o total del sistema y disminución del rendimiento dialítico. En nuestro trabajo, estos problemas se detectan y relacionan mejor con la PPF que con la PTM, aunque como se ha dicho anteriormente estas dos presiones guardan una relación significativa entre ellas. Los factores que contribuyen a la aparición de estos problemas son la existencia de hematocrito elevado, hiperproteinemia e hiperlipemia. Por otra parte si se intenta subir el flujo de bomba podemos contribuir a la aparición de complicaciones como disminución acentuada de la presión en la línea arterial o lo que es lo mismo disminución de la relación Qb real / Qb teórico y recirculación del acceso vascular. En nuestro estudio el factor que mejor se correlacionaba con el aumento de la PPF era el hematocrito y la hemoconcentración progresiva a lo largo de la diálisis; también se relacionaba la PPF con la albuminemia basal. La PPF en algunas ocasiones alcanzaba niveles por encima de 700 mmHg. En las futuras máquinas para HDFOL sería útil disponer de un manómetro para medir esta presión, más útil en ocasiones que la PTM. A pesar que muchos de nuestros pacientes tienen hematocritos elevados y niveles de albúmina normal si se respeta una fracción de filtración del 25 % no aparecen complicaciones clínicas en HDF-OL-P, como se ha demostrado en nuestro estudio.

Probablemente en algunos casos en los que aumentan la PPF y la PTM llamativamente exista una mayor interferencia entre los dos tipos de transporte, disminuyendo el difusivo y por consiguiente obteniendo un menor aclaramiento de moléculas pequeñas. Este fenómeno lo hemos objetivado en el presente estudio incluso para moléculas medias como la B2-microglobulina y mioglobina, cuyas tasas de reducción guardaban una relación inversa con la PPF y la PTM. El aumento de la capa de proteínas en la membrana de los capilares cuando se aplicaba una elevada fracción de filtración explicaría este fenómeno.

El problema es que algunos pacientes no alcanzan los 20 L deseados en el tiempo programado de HDF-OL-P. En estos se puede conseguir ese volumen de ultrafiltración con la técnica "Secuencial" (HDF-OL-S). En este estudio se aumentó el nivel de UF-Infusión al pasar de postdilucional a predilucional en un 50 %, aunque creemos que para lograr un mejor rendimiento se podría incrementar más, incluso al doble sin complicaciones. Con la HDF- se demostró una eliminación de moléculas medias mejor que en la HD-HF y semejante a la HDF-OL-P. En los pacientes con un Qb real más limitado la HDF-OL-S es superior a la HDF-OL-P. En este estudio se han incluido pacientes con Qb relativamente limitados, con una media de 370 ml/min, solo el 31 % de los pacientes no alcanzaba los 350 ml/min de Qb. Probablemente la HDF-OL-S se pueda aplicar a pacientes con Qb inferiores, alrededor de 300 ml/min, con buenos resultados. Técnicamente el cambio del lugar de infusión es sencillo y no precisa ningún adiestramiento por lo que no encarece el costo de la técnica. Creemos que la HDF-OL-S puede ser una técnica de hemodiálisis útil en pacientes con flujos sanguíneos limitados entre 300 y 370 ml/min.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Gómez J.M, Jofré R. Hemodiafiltración en línea. Tratado de hemodiálisis. Segunda edición actualizada, 2006- 13: 287-302. and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24: 163-173.
2. Pedrini, LA. On-Line hemodiafiltration: technique and efficiency. *J Nephrol*. 2003, 16 (suppl 7): S57-S63
3. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Letnke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005; 67: 349-356.
4. Lomoy W, Becaus I, Billioux M, Sierens L, Van Melderen P. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol*. 1998; 18(2): 105-108.
5. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. Xfixed predilution and postdilution on line hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 21,55-2165.'
6. Ward RA, Schinidt B, Hullin J, et al. A comparison of on-line hemofiltration and high flux haemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-2350.
7. Pérez García R, López Gómez JM, Jofré P, Rodríguez Benítez P. How to implement online HDF in a dialysis unit. *Hemodialysis International* 2006; 10: S43 -47.
8. Henderson LW. Solute kinetics and fluid removal in hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1983; 6 (1): 5-8.
9. Krieter DH, Lemke HD, Canaud B, Wanner C. Beta(2)-microglobulin removal by extracorporeal therapies. *Biochim Biophys Acta* 2005 (10); 1753 (1):146-153
10. Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V, Acquistapace I, Gaggi P, Ferramosca E, Renaux JL, Rizzioli E, Wratten ML. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 107-114.
11. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure, European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 2004- 19 (5): 1029-1346.
12. Maduell F, Del Pozo C, García H, et al. Change from convencional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 1202-1207.
13. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CL. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2002; 19: 301-307

Tabla N° I Características de las sesiones de diálisis.

	HD-HF	HDF-OLP-P	HDF-OL-S	p
Qb efectivo (ml/min)	381 ±34	373 ±27	370 ±32	NS
Tasa de infus (ml/min)	0	Post 95±4	Post 99±11 Pre 148±18	NS
Tasa de UF (mYhora)	7314-237	620±251	1034 =1191	0.03*
Vol infus (L/sesión)	0	20 ±2	25 ±4	0.000
Hto%	34.7 ±3	35 ±5	35.4 ±4	NS
HC %	15 ±6	38 ±22	21 ±9	0.003**

Tabla N° II Tasa de reducción de pequeñas y medianas moléculas y Kt/V durante las diálisis.

	HD-HF	HDF-OL-P	HDF-OL-S	p
Urea	77±6%	79±5%	80±8%	NS
Creatinina	68±8%	72 ±6 %	71±8 %	NS
B2-M	61±7 %	75 ± 9 %	77 ±5 %	0.000* /**
Mio~ina	12 ±15 %	42 ±14 %	33 ±18%	0.000* /**
Kt/V	1.6±0.1	1.6±0.2	1.5±0.2	NS