

Avances en técnicas convectivas

Francisco Javier Ariza Fuentes

Nefrólogo. Centro de hemodiálisis CAMEX. Cabra. Córdoba

Se ha descrito una elevada mortalidad y morbilidad de causa preferentemente cardiovascular, así como una pobre calidad de vida de los pacientes urémicos en estadio 5 en tratamiento con hemodiálisis (HD) convencional¹⁻³. Esta alta tasa de morbi-mortalidad, a pesar de los avances tecnológicos de la última década, puede ser atribuida al nuevo perfil de pacientes que está actualmente iniciando diálisis, con una edad elevada, un alto porcentaje de diabéticos, desnutridos y una gran comorbilidad. Por otra parte, la gran mayoría de estos nuevos pacientes no son subsidiarios de tratamiento con trasplante renal^{2,3}. Por tanto, hay que modificar los parámetros convencionales terapéuticos, para intentar reducir esta mortalidad.

Entre las diferentes estrategias ensayadas para solventar este problema se ha propuesto incrementar el tiempo de duración o la frecuencia de la sesión de diálisis⁴. Estas medidas potencialmente eficaces, generan problemas logísticos y aún no tienen buena aceptación entre los pacientes. Otras alternativas pueden ser incrementar la eficacia depuradora de toxinas urémicas, sin modificar el esquema convencional de diálisis, introduciendo nuevas modalidades terapéuticas en la práctica clínica, que se basan fundamentalmente en incrementar la permeabilidad del dializador y/o aumentar el transporte convectivo^{4,5}.

Existe gran controversia, sobre el potencial coste-beneficio de los dializadores de alta permeabilidad, con respecto a los de baja permeabilidad. Hay varios

estudios controlados, que sugieren posibles ventajas clínicas de las membranas de alto-flujo⁵⁻⁷. Se ha descrito un retraso en la aparición y en la severidad de la amiloidosis de la diálisis (probablemente por un mayor grado de eliminación de β_2m), mejor conservación de la función renal residual, un efecto beneficioso sobre la dislipidemia, la polineuropatía y las infecciones, sin que existan resultados convincentes sobre anemia y calidad de vida⁷. En lo referente a la mortalidad, hay múltiples estudios que sugieren una mayor tasa de supervivencia cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Francia, incluyendo un alto número de pacientes y un estudio alemán basado sobre un análisis secundario de los pacientes de HD, han observado una mayor supervivencia de los pacientes cuando se utilizaban membranas de alta permeabilidad. Un estudio controlado randomizado realizado en USA, el estudio HEMO, no observó ninguna superioridad del alto versus bajo flujo⁸. Sin embargo, este trabajo ha sido muy criticado por haberse incluido pacientes prevalentes, previamente dializados en más de un 60% con alto flujo, por la reutilización de los dializadores, limitación en la duración de la sesión de diálisis y por la potencial selección de los pacientes en lo que respecta a la edad y el índice de masa corporal. Además, en los análisis secundarios de este estudio, se ha objetivado un potencial beneficio del alto flujo, en relación con los eventos cardiovasculares y una mayor supervivencia para los pacientes que llevan más de 3.7 años en diálisis. Curiosamente, si hay datos más positivos derivados de los análisis secundarios del estudio HEMO, de que los pacientes dializados con membranas de alto flujo, presentan una menor tasa de mortalidad cardiovascular, de desarrollo de accidentes cerebro-vasculares y de hospitalización⁹.

Correspondencia:
Francisco Javier Ariza Fuentes
E- mail:makeador@msn.com

Un estudio europeo, el MPO-study (membrane permeability outcome study), realizado en pacientes incidentes, sin reutilización de los dializadores, con un amplio número de sujetos evaluados durante un largo período de tiempo, ha demostrado que el uso de membranas con alta permeabilidad puede reducir la mortalidad en los pacientes con una albúmina inferior a 4 g/dl y en los diabéticos independientemente de los niveles séricos de albúmina⁶. Sin embargo, no se han observado efectos beneficiosos en los pacientes incidentes con una albúmina superior a 4 g/dl, lo que parece indicar que en una población de bajo riesgo el efecto aislado de la membrana de diálisis no parece muy relevante.

Diferentes avances en los últimos años, sobre todo los relacionados con la pureza del líquido de diálisis y la biocompatibilidad de las membranas, han permitido desarrollar técnicas de hemodiálisis de alta eficacia que aportan un alto transporte convectivo, que se suma al transporte difusivo propio de las técnicas convencionales^{5,10,11}. Esta nueva modalidad terapéutica, basada en optimizar el proceso convectivo, permite eliminar toxinas urémicas de mayor peso molecular, por lo que pudieran resultar de gran utilidad, ya que su capacidad depuradora se asemeja más a la fisiología renal^{10,11}. El prototipo de este tipo de técnica es la hemodiafiltración on-line (HDF-OL). Debido al mayor transporte convectivo de estas técnicas, se consigue un aclaramiento más eficaz de moléculas de mediano y alto peso molecular (ej. beta-2-microglobulina)¹², que son reconocidos factores de riesgo de las diferentes complicaciones urémicas (inflamación, amiloidosis, hiperparatiroidismo secundario, arteriosclerosis acelerada, mortalidad) que afectan a los pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 en HD¹³⁻¹⁸.

Lo que define a las técnicas de HDF-OL, es la infusión dentro del circuito sanguíneo de altas cantidades de líquido de diálisis ultrapuro. La infusión de líquido de diálisis ultrapuro se puede realizar previa al dializador (pre-dilución) o a su salida (post-dilución).

Las técnicas de HDF-OL pre-dilución tienen las ventajas de aportar altos flujos de ultrafiltración, un mayor transporte convectivo y por lo tanto un mayor aclaramiento de mediana molécula, con el inconveniente de que la gran dilución que sufre la sangre antes de entrar en el dializador podría afectar al aclaramien-

to de moléculas de pequeño peso molecular^{4,5,10,11}. Las técnicas de HDF-OL post-dilución son las más eficaces y las actualmente más recomendadas^{11,19}. El principal inconveniente de este tipo de técnicas es la hemoconcentración que sufre la sangre dentro del dializador y el aumento de la presión transmembrana que limita el uso de esta técnica en sujetos con cifras altas de hemoglobina. Se han desarrollado sistemas que combinan ambos tipos de HDF-OL, pre-dilución y post-dilución²⁰, pero son sistemas complejos, de dos dializadores, en la que el líquido de sustitución se infunde entre ambos cartuchos, con poca aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

Publicaciones recientes han demostrado que las técnicas de HDF-OL permiten mejor control de la anemia, incrementando los niveles hemoglobina y reduciendo la dosis de eritropoyetina, alcanzan niveles de fósforo sérico más bajos disminuyendo los requerimientos de captadores del fósforo y mejoran la estabilidad hemodinámica durante la sesión de hemodiálisis^{16,17}. El hallazgo más relevante ha sido la publicación de un artículo describiendo un descenso en la mortalidad cuando se emplean técnicas de alta eficacia (transporte convectivo >15 litros por sesión), en comparación con la HD convencional²¹. Sin embargo, hay que ser cautos al interpretar estos datos, ya que la mayoría de los estudios son observacionales, incluyen un escaso número de pacientes o tienen un curso corto de seguimiento.

Se ha descrito que la arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de mortalidad y morbilidad de los pacientes en hemodiálisis, guardan una estrecha relación con el estado inflamatorio crónico y el daño endotelial que presentan este tipo de pacientes^{1,2,18}. Estudios previos de nuestro grupo, han puesto de manifiesto que las técnicas de HDF-OL con un alto transporte convectivo reducen el porcentaje de monocitos CD14+CD16+ derivados de células dendríticas (monocitos activados), disminuyen los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias, disminuyen la senescencia celular y mejoran los mecanismos de lesión/reparación endotelial (micropartículas endoteliales y células progenitoras endoteliales), en comparación con la técnica más eficaz de HD, la diálisis con membranas de alta permeabilidad y biocompatibilidad¹³⁻¹⁵. Sin embargo, estos parámetros no alcanzaban los valores observados en una población de sujetos sanos de similares características demográficas utilizada como grupo control.

Recientemente, se están introduciendo nuevas modalidades de hemodiafiltración on-line que vienen a sumarse a las ya conocidas de predilución y postdilución, así podemos hablar de hemodiafiltración on-line mixta (HDF Mixed) y de hemodiafiltración on-line intermedia o Mid-Dilution.

HDF MIXTA

La hemodiafiltración on-line mixta es una técnica en la que en un mismo sistema terapéutico se usan dos bombas de infusión de líquido ultrapuro diferentes, una infundiéndolo en predilución y otra en postdilución. El porcentaje de infusión en predilución y postdilución dependerá en gran medida de la presión transmembrana del dializador, presión que será captada por el sistema terapéutico para que este regule el correcto porcentaje en predilución y postdilución que cada paciente precisa en cada sesión de diálisis.

A priori una esperanzadora técnica con un buen aclaramiento de sustancias de mediano y alto peso molecular de la que iremos conociendo más a medida que se vayan publicando artículos en la literatura.

MID-DILUTION

Mid-Dilution es un concepto que integra una avanzada tecnología de hemodiafiltración on-line intermedia, dentro de un simple dializador capilar.

Un cambio en la estructura del dializador lo divide en dos compartimentos diferentes, uno central y otro periférico. El recorrido de la sangre a través del dializador se haría en primer lugar por el compartimento periférico hasta llegar al extremo opuesto del dializador donde retornaría en dirección contraria por el compartimento central. Por tanto, en este tipo de dializadores, tanto la entrada como la salida de sangre se encuentran en el mismo extremo. En el otro extremo, que es el que marca el punto medio del recorrido de la sangre por el dializador, es donde se practica la infusión del líquido de reposición (Figura 1).

Por tanto, con este diseño se ha conseguido integrar la pre y post dilución utilizando solamente un punto de infusión de líquido de reposición, ya que en la primera mitad del recorrido de la sangre por el dializador se

produce una ultrafiltración, posteriormente se infunde líquido de reposición con lo que hemos practicado una HDF post-dilución, y en la segunda mitad del recorrido la sangre ya diluida continúa ultrafiltrándose en lo que es una HDF pre-dilución²⁴.

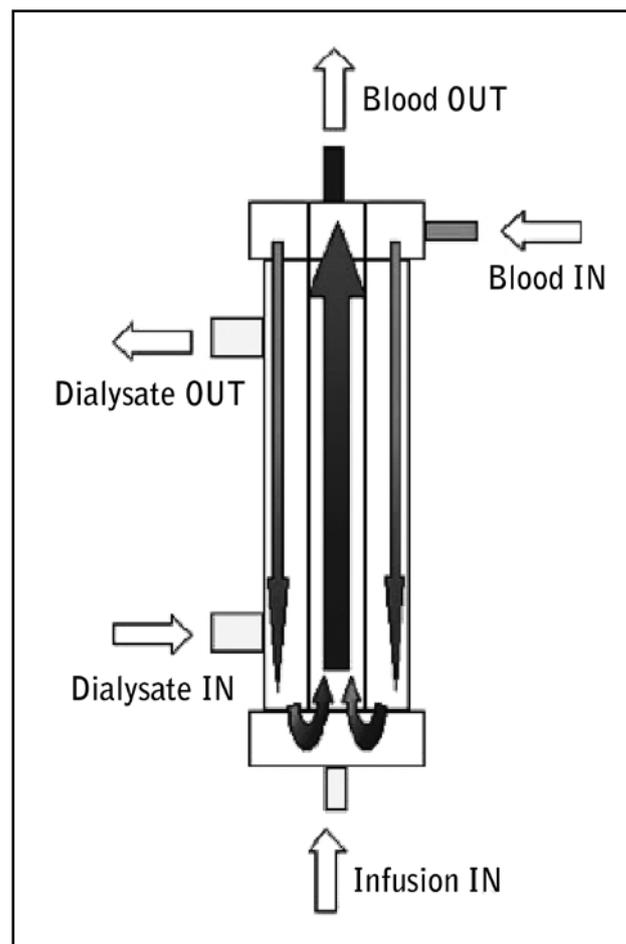


Figura 1: Esquema mid-dilution standard

Un estudio preliminar ha demostrado, tanto in vitro como in vivo, que Mid-dilution presentaba un mayor aclaramiento de sustancias de mediano y alto peso molecular (beta-2-microglobulina, Cistatina C, retinol unido a proteínas) manteniendo una eficacia similar en el aclaramiento de moléculas de pequeño peso molecular que la HDF-OL post-dilución. El gran inconveniente de este estudio inicial, en el que en la primera fase de postdilución la sangre recorría las fibras del anillo periférico y en la segunda fase de predilución la sangre recorría las fibras del anillo central, fue las elevadas cifras de presión que se encontraron tanto en los diferentes puntos del

circuito sanguíneo como en los diferentes puntos del dializador. Santoro et al. mediante una sencilla modificación en el sistema, en el que la sangre en la primera fase de postdilución recorría las fibras centrales y en la segunda fase de predilución recorría las fibras periféricas, consiguieron una eficacia depuradora similar con unas presiones significativamente menores²²⁻²⁴. A esta modificación se le denominó Mid-Dilution reverse (figura 2).

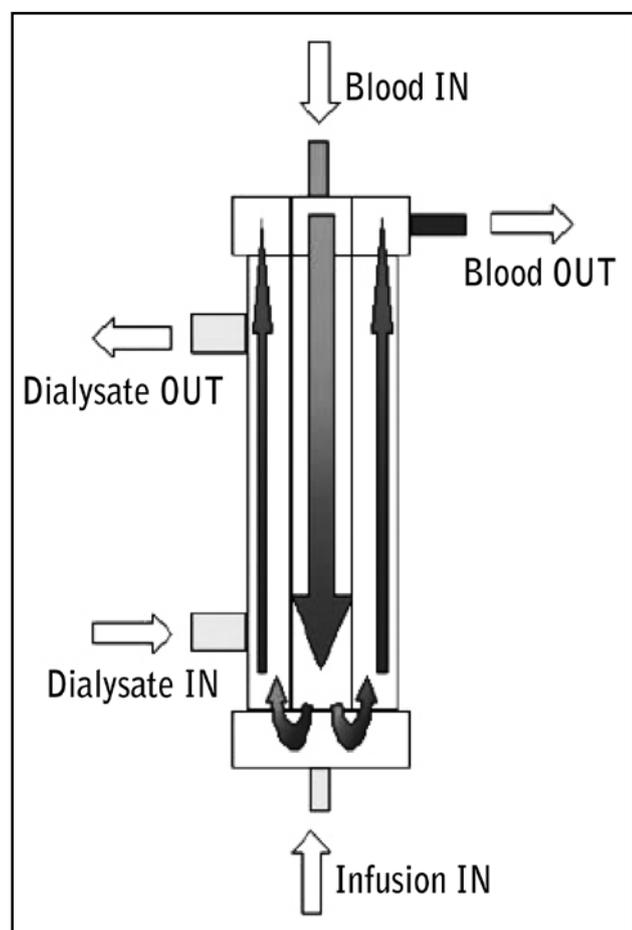


Figura 2: Esquema de mid-dilution reverse

La literatura existente nos pone de manifiesto que el uso del dializador de Mid-Dilution en cualquier máquina de hemodiálisis que pueda hacer técnica on-line, tanto en su versión de 1.9 m² o de 2.2 m², con unos flujos de sustitución de en torno a 200 ml/min^{25,26} y usando la modalidad reverse, consigue unos aclaramientos similares de toxinas urémicas de bajo peso molecular pero superiores de toxinas de mediano y alto peso molecular cuando la comparamos con el

“gold Standard” de las técnicas on-line que es la HDF-OL postdilución.

Es una técnica que consigue una muy buena estabilidad hemodinámica en el paciente así como unas aceptables presiones en el circuito y en dializador (siempre hablando de la modalidad reverse).

Por lo tanto, parece lógico pensar que el uso de Mid-dilution es una buena alternativa más a la hora de pensar en una técnica convectiva eficaz.

Bibliografía

1. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 48:341-60, 2006.
2. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 70:26-33, 2006.
3. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, Zoccali C. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16: 459-468, 2001.
4. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 22 (Suppl 2) ii5-ii21, 2007.
5. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 80:115-20, 2002.
6. F Locatelli, A Martin-Malo, T Hannedouche, A Loureiro, M Papadimitriou, V Wizemann, SH Jacobson, S Czekalski, C Ronco, R Vanholder. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 20:645-654, 2009.
7. Cheung AK, Greene T. Effect of Membrane Permeability on Survival. *J Am Soc Nephrol* 20:506-512, 2009.

8. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010, 2002.
9. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 14:3251-3263, 2003.
10. Feliciani A, Riva MA, Zerbi S, Ruggiero P, Plati AR, Cozzi G, Pedrini LA. New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF. *Nephrol Dial Transplant*. 22:1672-9, 2007.
11. Maduell F, Navarro V, Carmen MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, Ferrero JA. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40: 582-589, 2002.
12. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum B2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J. Am. Soc. Nephrol* 17: 546-555, 2006.
13. Ramirez R, Martin-Malo A, Aljama P. Inflammation and hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 58:210-5, 2007.
14. Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Carretero D, Berdud I, Ramirez R, Tetta C, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 17: 2315-21, 2006.
15. Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, Martín-Malo A, Tetta C, Aljama P. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 72:108-13, 2007.
16. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, Ladanyi E, Fodor B, Stein G, Pischetsrieder M, Zima T, Wojke R, Gauly A, Passlick-Deetjen J. On-Line Haemodiafiltration versus Haemodialysis. stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters *Blood Purif* 24:163-173, 2006.
17. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, Di Iorio BR, Conte G, De Nicola L.J. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am. Soc. Nephrol*. 13:1046-1054, 2002.
18. Carracedo J, Ramírez R, Madueño JA, Soriano S, Rodríguez-Benot A, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. Cell apoptosis and hemodialysis-induced inflammation. *Kidney Int* 80:89-93, 2002.
19. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, Ledebro I, Vanholder R. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial *Nephrol Dial Transplant* 24:562, 2009.
20. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 64:1505-13, 2003.
21. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS *Kidney Int* 69: 2087-2093, 2006.
22. 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* 67:349-56, 2005.
23. Krieter DH, Collins G, Summerton J, Spence E, Moragues HL, Canaud B. Mid-dilution on-line hemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 20:155-60, 2005.
24. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Sereni L, Wratten M. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle mo-

lecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant*. 22: 2000-5, 2007.

- 25.** Maduell F, Arias M, Fontseré N, Vera M, Masso E, Garro J, Barros X, Martina MN, Elena M, Bergadá E, Cases A, Bedini JL, Campistol JM. What infusion flow should be used for mid-dilution hemodiafiltration? *Blood Purif*. 2010;30(1):25-33. Epub 2010 Jun 24.
- 26.** Sánchez M, Vallvé M^a R, López M^a T, Gispert N, Mayordomo A, Lage S, Vives A. Comparación de hemodiafiltración "mid-dilucional" respecto a hemodiafiltración pre y postdilucional. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2009; 12 (1): 6/10