

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

Hemodiafiltración: ¿Elección u obligación en la diálisis de alta eficacia?

E. Junco y J. Luño

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

El planteamiento entre obligación o elección de una determinada técnica de diálisis debería basarse al menos en el principio de una diálisis adecuada, entendiendo como tal una modalidad de depuración extrarrenal que permita una suficiente eliminación de solutos al menos en la misma cuantía que la cantidad de solutos generada durante el período interdialítico. Además, debería corregir adecuadamente la acidosis y ser capaz de extraer al menos un volumen de ultrafiltrado igual a la ganancia de peso interdialisis, y de ello en un período de tiempo razonable, con buena tolerancia clínica, garantizando una adecuada supervivencia del paciente junto a una menor yatrogenia y morbilidad posibles.

Desde el año 1960, en que se comienza a generalizar el tratamiento con diálisis a los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han ido emitiendo diversas hipótesis para intentar obtener la diálisis más adecuada de acuerdo a los conocimientos que en cada período se tuvieron de las diferentes toxinas urémicas. En 1971 Babb y cols.¹ recomendaron un número mínimo de horas de tratamiento dialítico con el fin de eliminar las denominadas medias moléculas presuntamente implicadas en desarrollo de la neuropatía periférica de los pacientes en diálisis. Poco más tarde estos mismos autores² describieron un «índice de diálisis» para cada paciente basándose fundamentalmente en el aclaramiento de vitamina B₁₂ como marcador de medias moléculas con p.m. de 1.355 daltons, debiendo ser aquél de al menos 30 litros/semana.

Pocos años más tarde³⁻⁷ el desarrollo de un modelo matemático de cinética de la urea y los resultados del National Cooperative Dialysis Study (NCDS) han dado lugar a la introducción del Kt/V como índice de diálisis adecuada, siendo K el aclaramiento de urea en diálisis, t el tiempo en minutos y V el volumen de distribución de la urea. En este nuevo concepto de diálisis adecuada es la urea el marcador de referen-

cia, asumiéndose que la producción de diversos solutos en la uremia y su eliminación por medio de la diálisis corre paralela a la de la propia urea.

Desde los inicios de la diálisis uno de los objetivos fundamentales ha sido la búsqueda de un sistema que permitiera la reducción del tiempo de diálisis preservando una adecuada depuración de solutos junto a buena tolerancia clínica, sin incrementar a largo plazo la morbilidad y mortalidad del procedimiento. Cambi⁸ presentó su experiencia durante un plazo de más de seis años con diálisis de cuatro horas (12 horas/semana) en 256 pacientes, sin objetivar mayor incidencia de complicaciones que con métodos de diálisis más prolongados. Simultáneamente, Laurent y cols. presentaron una buena experiencia durante quince años con diálisis largas, demostrando baja morbilidad durante este prolongado período de seguimiento⁹. Desde entonces hasta la actualidad la tendencia de reducir la duración de la diálisis ha sido prácticamente generalizada. Basándose en el modelo cinético de la urea, puede teóricamente reducirse el tiempo de diálisis incrementando la eficacia de la misma, bien sea aumentando la superficie de la membrana, el flujo sanguíneo o del líquido de diálisis.

La utilización de dializadores con membrana de cuprofán y líquido de diálisis con acetato como buffer continúa en la actualidad siendo el método habitual de tratamiento en hemodiafiltración, en base fundamentalmente a su bajo costo y demostrada eficacia, en cuanto a depuración de pequeñas moléculas, estando la eliminación de medianas moléculas en relación con la duración de la diálisis. Los efectos secundarios de la diálisis con membrana de cuprofán y baño de acetato son bien conocidos, destacando la hipoxia, neutropenia y activación del complemento¹³. Junto a ello el efecto depresor del acetato sobre el músculo cardíaco y resistencias periféricas hacen que su empleo pueda ser problemático en pacientes con mala función ventricular^{10, 17}, persistiendo controversia sobre la incidencia de intolerancia al acetato¹¹ con deficiente corrección de la acidosis y pérdida de bicarbonato a través del dializador cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad y flujos sanguíneos elevados¹². Por último, la nula eliminación de β_2 -microglobulina a través de la membrana de cuprofán

Correspondencia: Dr. D. E. Junco Petrement.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

y su posible implicación en la génesis de la amiloidosis en diálisis hace cuestionable el empleo de dicha membrana a largo plazo¹⁴⁻¹⁶.

La hemodiafiltración (HDF) es un procedimiento de depuración extrarrenal que combina simultáneamente transporte difusivo y transporte convectivo, obtenidos ambos gracias a la utilización de membranas de alta permeabilidad y elevado volumen de ultrafiltración, siendo necesario reponer una parte del volumen ultrafiltrado con una solución de reinfusión. Desde la descripción de esta técnica han sido múltiples las estrategias utilizadas, variando el tipo y superficie de membrana, el volumen y composición de la solución de reinfusión, así como el tipo de baño de diálisis¹⁸. Inicialmente la introducción de la HDF se realizó en base a un acortamiento del tiempo de diálisis, mejorando la corrección de la acidosis gracias a la solución de reinfusión, así como la tolerancia hemodinámica y eliminación elevada de medias moléculas por el elevado transporte convectivo. Leber, en 1980¹⁹, presentó sus primeros resultados a largo plazo con HDF en tres horas, demostrando eficacia adecuada, menor frecuencia de complicaciones y mejor tolerancia clínica en relación a la hemodiálisis convencional con acetato. La implantación de membranas especiales de alta permeabilidad hidráulica (AN 69, polisulfona, etc.) en HDF ha permitido igualmente una elevada depuración por transporte convectivo de medias moléculas y β 2-microglobulina, manteniendo simultáneamente una depuración adecuada de pequeñas moléculas, de acuerdo con los parámetros establecidos por el National Cooperative Dialysis Study²⁰, todo ello en tratamientos de tres horas por sesión. La peculiaridad de permitir cambios cualitativos y cuantitativos en el líquido de reinfusión, así como en la superficie y calidad de la membrana empleada, hacen que en las técnicas de HDF pueda individualizarse con facilidad el balance de sodio, la cuantía de eliminación de determinados solutos y el grado de corrección de la acidosis metabólica.

La descripción de la amiloidosis en diálisis por depósito de β 2-microglobulina^{16, 21}, la importante eliminación de esta proteína a través de membranas de alta permeabilidad, fundamentalmente por transporte convectivo²², y la baja incidencia de síndrome de túnel carpiano en pacientes tratados a largo plazo con este tipo de membranas, podrían llegar a justificar su empleo profiláctico para evitar la amiloidosis en diálisis.

Recientemente se ha llamado la atención sobre la importancia de la generación de Interleukina 1 (IL 1) en diálisis²³ por sensibilización de monocitos en relación con factores de complemento, presencia de endotoxinas, paso de lipopolisacáridos desde el baño de diálisis, etc. Esta generación de IL 1 se ha puesto de manifiesto no sólo con membranas de cuprofan,

sino incluso con membranas biocompatibles²⁴ en hemodiálisis. No se ha demostrado en el momento actual si la producción de IL 1 está incrementada con técnicas convectivas, como la hemodiafiltración.

Después de la descripción original de la HDF se han desarrollado algunas variantes de la técnica. La biofiltración (BF) es una simplificación de la HDF con utilización de una membrana de alta permeabilidad y baño de acetato, utilizando como solución de reinfusión tres litros de bicarbonato sódico (100 mEq/l)²⁵, y más recientemente, en 1985, Bene²⁶ ha desarrollado el concepto de biofiltración sin acetato (AFB), que mediante una reinfusión de bicarbonato sódico (166 mEq/l) a un ritmo de 1,5-2,0 litros/hora consigue elevado transporte convectivo, evitando los efectos secundarios del baño de acetato en la BF convencional²⁷. Otra de las técnicas de HDF recientemente implantadas, la PFD, utiliza separadamente transporte convectivo por medio de un filtro de polisulfona y transporte difusivo a través de un filtro de hemofán con baño de acetato o bicarbonato, utilizando una solución de lactato como líquido de reinfusión²⁸.

El fenómeno de retrofiltración descrito en técnicas de hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad, por paso de líquido de diálisis al torrente sanguíneo con posibilidad de endotoxemia²⁹⁻³¹, no se observaría en casos de HDF gracias a la elevada ultrafiltración realizada.

En resumen, pues, cabría concluir que la HDF con membranas de alta permeabilidad biocompatibles es un método de depuración extrarrenal que ofrece como ventajas:

- Posibilidad de modular individualmente el balance de sodio y la eliminación de diferentes solutos mediante cambios en el volumen de ultrafiltración y cantidad y composición de la solución de reinfusión.
- Acortamiento del tiempo de tratamiento garantizando una suficiente eliminación de pequeñas moléculas y elevada depuración de β 2-microglobulina.
- Buena tolerancia hemodinámica, más aún cuando se utiliza baño de bicarbonato.
- Ausencia de retrofiltración al obtenerse elevados índices de ultrafiltración.

Sin embargo, la complejidad técnica al necesitar monitores con doble bomba, la necesidad de estricto control de ultrafiltración, el importante volumen de soluciones de reinfusión, y por tanto el elevado costo de este tipo de técnica, hacen que su implantación no sea generalizada.

Por otra parte, los resultados de la hemodiálisis convencional también pueden mejorarse claramente reemplazando las membranas de celulosa por membranas de alta permeabilidad, biocompatibles y de alta eficacia utilizando sistemas de control volumétrico de ultrafiltración con ajuste variable de la concentración de sodio y baño de bicarbonato. La prescrip-

ción del tiempo de diálisis debe hacerse en relación con la eficacia de diálisis requerida y las necesidades individuales^{4, 7}, teniendo en cuenta que la reducción del tiempo de diálisis requiere paralelamente la utilización de elevados flujos sanguíneos y dializadores de alta eficacia para que al aumentar la capacidad difusiva de la membrana se pueda incrementar significativamente el aclaramiento tanto de moléculas pequeñas como de mayor tamaño^{6, 7}.

Actualmente existen suficientes datos, al menos a corto y medio plazo, que demuestran que se puede obtener una adecuada eficacia clínica y bioquímica con buena tolerancia mediante distintas técnicas de hemodiálisis de alta eficacia, en tres sesiones semanales de duración no superior a tres horas³³⁻³⁵. Estas técnicas de «diálisis de alta eficacia» utilizando dializadores de alta permeabilidad y gran superficie con altos flujos sanguíneos pueden proporcionar niveles de depuración iguales al menos a los obtenidos con las técnicas de HDF con respecto a todo tipo de solutos, tanto de pequeño como de mayor tamaño, incluida β 2-microglobulina, únicamente con pequeñas modificaciones en la técnica de hemodiálisis convencional sin emplear la complicada tecnología de la HDF.

Un problema todavía no resuelto es la posibilidad de retrofiltración en hemodiálisis con paso retrógrado de endotoxinas desde el líquido de diálisis a la sangre del paciente, pudiendo originarse cuadros patológicos severos cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad y escasa ultrafiltración²⁹⁻³². Sin embargo, en diálisis de alta eficacia la retrofiltración puede reducirse, al menos en gran parte, mediante la obtención de volúmenes de ultrafiltrado superiores a 15 ml/min y con estrictos controles bacteriológicos de agua de diálisis. La necesidad de líquido de diálisis estéril permanece todavía como tema a debatir.

Aun cuando los resultados obtenidos con estas técnicas de alta eficacia necesitan ser confirmados en relación a la morbilidad y mortalidad en estudios a largo plazo en los próximos años, las posibilidades actuales y las presumiblemente futuras hacen pensar que las limitaciones para reducir el tiempo de diálisis no van a depender de la eficacia de la diálisis «per se», sino de la tolerancia a la extracción de volumen en un corto espacio de tiempo. Por ello; la generalización de la diálisis corta, cualquiera que sea la técnica empleada, hace necesario incidir en los factores que condicionan la tolerancia a la ultrafiltración en diálisis.

Las predicciones de Gotch en relación con las posibilidades futuras del tratamiento con hemodiálisis³⁶ pueden ser aceptadas y servir como defensa de la hemodiálisis como método clásico y futuro en el tratamiento de la de la insuficiencia renal crónica. En ellas se apuesta por una progresiva reducción del tiempo de hemodiálisis hasta aproximarse a las dos

horas por sesión. Sin embargo, para que el tiempo de tratamiento se pueda reducir del tiempo de hemodiálisis hasta aproximarse a las dos horas por sesión. Sin embargo, para que el tiempo de tratamiento se pueda reducir con seguridad y eficacia, hasta dos horas por sesión tres veces por semana, es necesario el empleo de dializadores de alta eficacia, flujos de sangre y de líquido de diálisis elevados, baño de bicarbonato, control volumétrico de ultrafiltración y concentración de sodio variable, membranas de alta permeabilidad, biocompatibles y líquido de diálisis libre de contaminación bacteriana.

Podríamos concluir que la diálisis con membranas de celulosa, aunque dista mucho de ser una técnica ideal, todavía continúa siendo la técnica de tratamiento dialítico más utilizada debido a la facilidad de empleo, bajo costo y buenos resultados confirmados a lo largo de más de veinte años de experiencia. El desarrollo en los últimos años de nuevas membranas de alta permeabilidad y mayor grado de biocompatibilidad ha permitido un mejor tratamiento en menor tiempo y ha generado un progresivo desarrollo de nuevas técnicas de mayor complejidad, destacando entre ellas las diferentes posibilidades de la HDF como método de reducir el tiempo de tratamiento, permitiendo la depuración de solutos de elevado tamaño gracias al transporte convectivo al utilizar membranas de alta permeabilidad. Sin embargo, su complicada tecnología y elevado costo han limitado su empleo generalizado. Por otra parte, las posibilidades de la hemodiálisis clásica no se han desarrollado totalmente y ya puede conseguirse, con las nuevas membranas de gran permeabilidad, un nivel de depuración y eficacia al menos similar al de las técnicas de HDF actuales. En este sentido los esfuerzos encaminados a reducir todavía más el tiempo de diálisis deben dirigirse fundamentalmente a mejorar la tolerancia a la extracción de volumen, que es el factor limitante del tiempo de diálisis con los altos niveles de eficacia que permite la tecnología actual.

Bibliografía

1. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG y Scribner BH: The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 17:81, 1971.
2. Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovic J y Scribner BH: Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int* (suppl 2):S23, 1975.
3. Sargent JA y Gotch FA: Mathematic modelinfg of dialysis therapy. *Kidney Int* 18 (Suppl 10):S2, 1980.
4. Lowrie EG y Teehan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23(suppl. 13):S113, 1983.
5. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526, 1985.
6. Henderson LW: Of time TAC urea, and treatment schedules.. *Kidney Int* 33(suppl 24):S105, 1988.

7. Lindsay RM y Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 33(suppl 24):S92, 1988.
8. Cambi V, Garini G, Savazzi G, Arisi L, David S, Zanelli P, Bono F y Gardini F: Short dialysis. *Proc. EDTA* 20:111, 1983.
9. Laurent G, Calemard E y Charra B: Long dialysis: A review of fifteen years experience in one center 1968-1983. *Proc EDTA* 20:122, 1983.
10. Leunissen KML y Van Hooff JP: Acetate or bicarbonate for hemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 3:1, 1988.
11. Vinay P, Cardoso M, Tejedor A, Prud'home M, Levelillee M, Vinet B, Courteau M, Gougoux A, Rengel M, Lapiere L y Piette Y: Acetate metabolism during hemodialysis: Metabolic considerations. *Am J Nephrol* 7:337, 1987.
12. Danielsson A, Gutiérrez A, Hultman E y Bergström J: Patient-related factors influencing the plasma acetate concentration during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2:526, 1987.
13. Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS, Schmidt B, Holtz M, Baurmeister U, Gurland H y Klinkmann H: Aclinal study on different cellulosic dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2:537, 1987.
14. Martín Malo A: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología* 8:98, 1988.
15. Querada C: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología* 8:101, 1988.
16. Campistol JM: Patogenia de la amiloidosis asociada a hemodiálisis. *Nefrología* 8:297, 1988.
17. Mansell MA, Morgan SH, Moore R, Kong CH, Laker MF y Wing AJ: Cardiovascular and acid-base effects of acetate and bicarbonate hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1:229, 1987.
18. Schmidt M: Hemodiafiltration. In Hemofiltration. Ed. Bergstrom LW, Quellhorst EA, Baldamus CA y Lysaght MJ, 266-301 (Springer Verlag, 1986).
19. Leber HV, Wizemann V y Techer F: Simultaneous hemofiltration-hemodialysis: short and long term tolerance. Introduction of a system for automatic fluid replacement. *Artif Organs* 4:108, 1980.
20. Surian M, Malberti F, Corradi B, Orlandini G, Varini E, Colussi G y Minetti L: Adequacy of hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 4:32, 1989.
21. Kleinman KS y Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. Editorial review. *Kidney Int* 35:567, 1989.
22. Junco E, Franco A, Luño J, Pérez R, Robles R, Rengel M, Caballero A, Niembro E, Madero R y Valderrábano F: Beta2-microglobulina en hemodiálisis. Valoración de diferentes técnicas y membranas. En amiloidosis y hemodiálisis. *Ed Hospal* p. 143, 1989.
23. Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnemann G y Dinarello ChA: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrología* 7(suppl. 3):21, 1987.
24. Haeffner-Cavillon N, Cavillon JM, Cianconi C, Bacle F, Delons S y Kazatchkine MD: In vivo induction of Interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 35:1212, 1989.
25. Zucchelli P, Santoro A, Fusaroli M y Borghi M: Biofiltration in uremia. *Kidney Int* 33(suppl. 24):S141, 1988.
26. Bene B, Beruard M, Perrone B y Simon P: Simultaneous dialysis and filtration with buffer-free dialysate. *Blood Purification* 2:217, 1985.
27. Man NK, Ciancioni C, Perrone B, Chauveau P y Jehenne G: Renal biofiltration. *ASAIO Transactions* 35:8, 1989.
28. Botella J, Sanz Moreno C, Sanz D, Fernández J, Fernández Girón F, Armada E y Baamonde E: Depuración sanguínea ultracorta: 150 minutos, siete horas y media por semana. Un año de experiencia con la técnica de dos cámaras. *Nefrología* (suppl 1):59, 1989.
29. Schmidt M, Baldamus CA y Schoeppe W: Backfiltration in hemodialyzers with highly permeable membranes. *Blood Purification* 2:108, 1984.
30. Ronco C: Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis. *Int J of Artif Organs* 11:69, 1988.
31. Man NK, Ciancioni C, Faivre JM, Diab N, London G, Maret J y Wambergue FP: Dialysis-associated adverse reactions with highflux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr Nephrol* 62:24, 1988.
32. Martín García J, Alvarez de Lara MA, Ortega O, Ferreras I y Gómez Gómez A: Contaminación de monitores de hemodiálisis por «Pseudomonía aeruginosa». Consecuencias clínicas. *Nefrología* 9:187, 1989.
33. Ronco C, Fabris A, Brendolan A, Feriani M, Chiamonte S, Milan M, Deel'Aquila R, Biasioli S, Pisani E y La Greca G: High flux haemodialysis with 1.5 m² modified cuprammonium rayon membrane: Technical and clinical evaluation. *Nephrol Dial Transplat* 3:440, 1988.
34. Collins A, Ilstrup K y Hanson G: Rapid high efficiency hemodialysis. *Artif Organs* 10:185, 1986.
35. Luño J, Ahijado F, G. de Vinuesa MS, Junco E, Pérez R, Valderrábano F, Martínez MT y Rengel M: Nueva perspectiva en el tratamiento con dialisis: Hemodialisis rápida de alta eficacia. *Nefrología* 9(suppl. 1):60, 1989.
36. Gotch FA: Dialysis of the future. *Kidney Int* 33(suppl. 24):100, 1988.