

Ver originales en páginas 227 y 232

## Dosis de aclaramiento en insuficiencia renal aguda

F.J. Gainza<sup>1</sup>, F. Liaño García<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Universidad del País Vasco. <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Consorcio de Investigación del FRA en la Comunidad de Madrid (CIFRA). Universidad de Alcalá

Nefrología 2010;30(2):147-50

En la última década se han concentrado esfuerzos para definir el umbral de dosis de tratamiento renal sustitutivo en la insuficiencia renal aguda (IRA) que permitiera reducir la elevada mortalidad de esta frecuente complicación en el ámbito hospitalario.

El primer problema con el que nos encontrábamos era poder medir de una manera fiable la dosis que realmente aplicábamos. El segundo, aproximarnos a una horquilla de dosis que resultase lo más beneficiosa en cuanto a supervivencia del paciente y recuperación de la IRA.

Podemos optar por tratar a nuestros pacientes que presentan IRA grave mediante hemodiálisis intermitente (HDI) o con técnicas de depuración continuas (TDC). La elección de la modalidad viene condicionada por dos factores: el primero y más importante es la gravedad de la enfermedad del paciente; así, los pacientes con inestabilidad hemodinámica suelen ser tratados con TDC y los más estables, con HDI. El segundo factor se encuentra determinado por criterios de ubicación del paciente o criterios logísticos. Los casos ingresados en plantas de hospitalización o en unidades de agudos de nefrología son tratados con HDI y los ingresados en unidades de críticos son sometidos a TDC. Así se ha evidenciado en el gran estudio epidemiológico de Uchino et al.<sup>1</sup>. Sin embargo, no es el objetivo de este «Comentario editorial» decantarse por una u otra modalidad terapéutica. Estudios recientes, como el multicéntrico francés<sup>2</sup>, nos han enseñado que cualquiera de las dos variantes aplicadas con esmero pueden equiparar los resultados en cuanto a supervivencia, y metaanálisis bien elaborados no consiguen decantarse claramente por una u otra modalidad<sup>3</sup>. Nada tiene que ver la HDI de hace tres décadas con la que se aplica actualmente. La utilización generalizada de bicarbonato en el líquido de diálisis, junto con un mejor

tratamiento del agua de red, el control de conductividad, pH y temperatura de los monitores de nuestros días, así como las membranas cada vez más biocompatibles y permeables, convierten a la HDI en una herramienta muy eficaz, incluso en el paciente con hemodinámica inestable.

Generalmente, para medir la dosis en HDI se ha utilizado, extrapolando el conocimiento adquirido a partir del paciente con IRC terminal o en estadio 5 (IRCT), el cálculo del Kt/V de urea (donde K es aclaramiento, t, tiempo eficaz de diálisis y V, volumen de distribución de la urea). Para su cálculo se ha extendido el empleo de la aproximación matemática de Daugirdas<sup>4</sup>.

En el completo trabajo de Schiffl et al.<sup>5</sup>, la HDI diaria, en comparación con la aplicada en el esquema clásico cada 2 días, mejoraba la supervivencia a las 2 semanas; ésta fue de un 72 frente a un 54%, respectivamente. En la primera, la dosis de aclaramiento ajustado al tiempo y al volumen de distribución de la urea (Kt/V) prácticamente duplicó a la pauta convencional, aunque en ambos grupos resultó ser claramente inferior a la programada.

Otro importante problema, aparte de no poder conseguir la dosis propuesta, radica en que la proporción del agua corporal total (volumen de distribución de la urea) varía de una manera mucho más amplia en el paciente agudo que en el crónico, fenómeno especialmente importante en el enfermo en estado crítico. Por otra parte, métodos para determinar el agua corporal (p. ej., bioimpedancia vectorial) utilizados cada vez con más frecuencia en el paciente con IRC terminal, raramente se aplican en el paciente en estado crítico. Es por esta razón, y con el objetivo primario de no introducir factores inexactos, por lo que se está recomendando el cálculo de Kt, es decir, «aclaramiento por tiempo» en valor absoluto no corregido al volumen de agua corporal. A partir de aquí se establecen unos valores de referencia únicamente diferenciados por sexos. La implementación en monitores de nueva generación del cálculo de dialisancia iónica permite, en tiempo real y de manera fiable, medir la dosis de diálisis en todo momento y

**Correspondencia:** Francisco Javier Gainza de los Ríos  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de Cruces. Barakaldo. Universidad del País Vasco.  
fco.javier.gainzadelosrios@osakidetza.net

## comentario editorial

la acumulada por cada sesión de HDI. En el presente número de la revista NEFROLOGÍA se publican dos trabajos<sup>6,7</sup> que nos muestran los resultados y la fiabilidad comparativa con otros cálculos. Anteriormente<sup>8,9</sup> otros dos trabajos de excelente diseño habían sentado las bases para estos dos estudios. El primer trabajo<sup>6</sup> incluye la evaluación del Kt por diálisis iónica, y demuestra una óptima correlación sin diferencias significativas de los valores obtenidos respecto de los métodos de referencia. En este estudio no se incluyó como objetivo evaluar la diferencia de la dosis obtenida en relación con la prescrita, pero los autores encontraron un valor más bajo de Kt de los que se toman como referencia en pacientes con IRC terminal.

El segundo trabajo<sup>7</sup> llega a la conclusión de que la medición de la dosis de diálisis mediante el Kt identificó un mayor número de sesiones no adecuadas que el método estándar del  $Kt/V_{\text{UREA}}$  siendo éstas de un 71 frente a un 31% de las detectadas con el método clásico.

Es cierto que, al introducir peso y volumen de distribución de urea (casi siempre desconocidos en el paciente grave), podemos aplicar un valor inexacto, pero también es evidente que al establecer valores absolutos para hombres (45-50 l) y para mujeres (40-45 l) estamos llevando a cabo una simplificación muy posiblemente exagerada. Un paciente de 50 kg nada tiene que ver con uno de 120 kg por lo que, a nuestro juicio, sería más sensato establecer escalas o intervalos que pudieran corregir estos desfases.

El cálculo de aclaramiento en TDC es más sencillo. Si nos ocupamos sólo de medir la depuración de moléculas pequeñas (cuyo exponente más sencillo es la urea) podemos equiparar el aclaramiento al volumen de efluente, sea éste ultrafiltrado del plasma (hemofiltración), líquido de diálisis (hemodiálisis) o una mezcla de ambos (hemodiafiltración continua). Los flujos que permiten los monitores de TDC para el líquido de diálisis consiguen prácticamente equiparar la concentración a la salida del efluente con la del paciente, por lo que el aclaramiento ( $K_D$ ) se igualará al flujo de diálisis ( $Q_D$ ). Lo mismo ocurre para el volumen de ultrafiltrado ( $K_F = Q_F$ ), donde el coeficiente de cribado (S) será la unidad para moléculas pequeñas e irá decreciendo para moléculas medias, hasta aproximarse al cero según crece el diámetro molecular de Einstein. El punto de corte (*cut off*) dependerá estrechamente del diseño de la membrana y de la distribución del tamaño de sus poros. Sin embargo, debemos recordar que las técnicas continuas no lo son tanto, ya que se aplican de una forma interrumpida<sup>10</sup> debido a problemas de coagulación de la sangre en el circuito, de tiempos sin tratamiento eficaz (puenteo o *bypass*), a causa de la necesidad de intervención por enfermería (p. ej., cambio de bolsas, vaciado de efluente), además de tiempos en los que el paciente es sometido a desconexión del circuito para realizar intervenciones quirúrgicas o exploraciones radiológicas. Es relativamente frecuente el tiempo que la máquina reclama la atención de



**Figura 1.** Ejemplo de lo molestas que pueden resultar las alarmas de los monitores de técnicas continuas. Resultado de la reacción de un familiar que resuelve acabar con el persistente sonido de las mismas mediante un puñetazo a la pantalla.

enfermería mediante alarmas que en ocasiones resultan molestas (figura 1). De esta forma, hay que programar una pauta superior a lo que creamos que realmente se deba alcanzar.

En el clásico trabajo de Ronco et al.<sup>11</sup> se analizó la supervivencia a los 14 días de finalizada la hemofiltración, utilizando membrana de polisulfona y reposición con líquido con lactato en posdilución (posfiltro) con 20, 35 y 45  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  y se alcanzó una supervivencia del 41, del 57 y del 58%, respectivamente. De esta manera surgió una «cifra mágica» de ultrafiltrado (convección) de 35  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . A partir de este nivel se definió la hemofiltración como de «alto volumen». Sin embargo, en este estudio unicéntrico se incluyeron pacientes afectados de sepsis en una proporción baja (11 al 14%, por grupos aleatorizados) e inferior a la de otros estudios de características similares, y el análisis en este subgrupo de pacientes no resultó estadística ni clínicamente significativo aplicando el cociente de riesgo (*hazards ratio*). Se consolidó el concepto de que la convección a esos niveles, e incluso a niveles muy superiores (defendido desde determinados grupos de investigadores influyentes), podía eliminar mediadores de la cascada inflamatoria y/o modular la respuesta desfavorable, inclinando la balanza a favor del paciente.

En el estudio de Saudan et al.<sup>12</sup> se demostró un aumento en la supervivencia cuando a una dosis de ultrafiltrado normal (no de alto volumen) se le añadía difusión (HDFVVC), y se llegó a la conclusión de que la supervivencia mejoraba, no ya con la convección, sino con la dosis de aclaramiento de pequeñas moléculas. El estudio se presentó con buen diseño y con un número de más de 100 pacientes por grupo aleatorizado (206 en total).

Merece la pena incidir en que en TDC utilizamos membranas de alta permeabilidad, por lo que aunque

trabajemos sólo en diálisis (anulando la hemofiltración) con presiones transmembrana (PTM) próximas a cero se va a producir un aclaramiento convectivo añadido al difusivo. El primero se produce por un juego de presiones dentro del cartucho del dializador: a la entrada de sangre la presión supera a la del compartimento dialítico por lo que se produce una filtración interna y a la salida ocurre lo contrario, y acontece una retrofiltración. De esta suerte, podemos obtener hasta 30 ml/min de aclaramiento convectivo, no controlado directamente al prescribir la pauta de tratamiento<sup>13</sup>. Éste es el mismo principio que el que se está utilizando para depurar cadenas ligeras en el tratamiento del riñón de mieloma<sup>14,15</sup>. En este mismo sentido, en un estudio llevado a cabo *in vitro* se ha demostrado que el aclaramiento de moléculas medias en TDC puede ser igual con hemofiltración que con diálisis e incluso pudiera ser superior cuando se emplean filtros de reducida superficie, fenómeno en parte atribuido a la polarización interna de las proteínas que tapan los poros en la ultrafiltración, lo que dificulta la salida de moléculas medias<sup>16</sup>.

Dos son los grandes estudios multicéntricos que han pretendido aproximarnos a una dosis óptima para el tratamiento del paciente con IRA. El estudio norteamericano, conocido con el acrónimo ATN<sup>17</sup> no ha conseguido demostrar ventajas con mayores dosis (20 frente a 35 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> en TDC con hemodiafiltración o con HDI 3 frente a 6 sesiones por semana), eligiendo una u otra modalidad en función de la estabilidad hemodinámica del paciente. Es decir, técnicas continuas para los inestables e intermitentes para los más estables (puntuación de gravedad en la escala SOFA cardiovascular 3 o 4 puntos para TDC e inferior a 3 para HDI). Esto ya ha sido rebatido por diferentes grupos, entre ellos por el grupo español, quienes recomiendan una aproximación dinámica que ajuste la dosis en cada momento de la situación evolutiva del paciente<sup>18</sup>.

Más recientemente se ha concluido el estudio australiano-neozelandés, llamado RENAL<sup>19</sup>, en el que las supervivencias a 60 y a 90 días resultaron ser idénticas si se aplicaba una dosis estándar (25 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>) frente a una dosis intensiva (40 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>), ambas con hemodiafiltración en proporción Q<sub>d</sub>:Q<sub>r</sub> de 1:1 y con reposición en posdilución. Los criterios de inclusión de pacientes consistían en, además de haber sido indicada la TDC por insuficiencia renal aguda (IRA), al menos uno de los siguientes: oliguria (diuresis inferior a 100 ml en un período de 6 horas) con falta de respuesta a las medidas de resucitación con sueros, potasio sérico superior a 6,5 mmol/l, acidemia importante (pH inferior a 7,2), nitrógeno ureico plasmático (BUN) superior a 70 mg/dl (25 mmol/l), creatinina sérica superior a 3,4 mg /dl (>300 μmol/l), o edemas clínicamente significativos (p. ej., edema de pulmón) y se incluyeron más de 700 pacientes en cada grupo (total 1.464 pacientes). La supervivencia resultó ser la misma en ambos grupos. El grupo de alta intensidad de tratamiento presentó más casos de hipofosfatemia, por lo que se incide en el concepto de evitar los problemas que acarrea

una excesiva dosificación, hilando con el concepto de reciente cuña de «dialtrauma»<sup>20</sup>.

En conclusión, y en lo que respecta a dosis de tratamiento en la IRA, creemos que medir es mejor que no medir, pero que más cantidad no es necesariamente mejor que menos. Mientras avanzamos en la búsqueda de la dosis ideal mínima, debemos centrarnos en el buen hacer, con cuidadoso esmero, sentido común, y adaptándonos al medio y a la disponibilidad tecnológica, humana y económica de nuestro ámbito. Intuitivamente cabe pensar que en fases iniciales del fallo multiorgánico se necesiten más dosis que en fases de recuperación o de parálisis inmunológica. A nuestro entender aún no tenemos respuesta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
2. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
3. Kellum J, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
4. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 1995;41:M719-M724.
5. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346(5):305-10.
6. Rosa Díez GJ, Pablo Bevione P, Crucelegui MS, Bratti G, Bonfanti W, Varela F, et al. La determinación del Kt por dialisancia iónica es una herramienta útil para la evaluación de la dosis de diálisis en pacientes críticos. *Nefrología* 2010;30(2):227-31.
7. Serra Cabañas N, Barros Freiria X, Garro Martínez J, Blasco Pelicano M, Maduell Canal F, Torras Rabasa A, et al. La medida de la dosis de diálisis mediante Kt por dialisancia iónica revela una menor adecuación que la medida del Kt/VUREA en el fracaso renal agudo de pacientes críticos. *Nefrología* 2010;30(2):232-5.
8. Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G, et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55(4):1501-8.
9. Ridet C, Osman D, Mercadal L, Anguel N, Petitclerc T, Richard C, et al. Ionic dialysance: a new valid parameter for quantification of dialysis efficiency in acute renal failure? *Intensive Care Med* 2007;33(3):460-5.
10. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit «down-time» on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-8.
11. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal

- failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
12. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.
  13. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2421-30.
  14. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745-54.
  15. Gainza FJ, Pérez R, Inza A, Porto M, Álvarez E, Balda S, et al. Membranas de alto poro o high cut off (HCO) para la eliminación de proteínas de bajo peso molecular (PBPM) en hemodiálisis en fracaso renal agudo (FRA) por cadenas ligeras (CL). *Nefrología* 2008;28(S4):P32 [abstract].
  16. Messer J, Mulcahy B, Fissell W. Middle-molecule clearance in CRRT: In vitro convection, diffusion and dialyzer area. *ASAIO J* 2009;55(3):224-6.
  17. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al., VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(1):7-20.
  18. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Herrera M. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(18):1961-2.
  19. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279-90.
  20. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Herrera ME, Gainza FJ. Dialtrauma y otras complicaciones relacionadas con los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. En: Roglán A, Net A (eds.). *Disfunción renal aguda en el paciente crítico*. Barcelona: Ars Médica; 2009;p.281-9.