

Comparación de la eficacia de dos modalidades de hemodiafiltración en línea: mixta frente a posdilucional

Patricia de Sequera¹, Marta Albalate¹, Rafael Pérez-García¹, Elena Corchete¹, Marta Puerta¹, Mayra Ortega-Díaz¹, Roberto Alcázar¹, Tamar Talaván², María J. Ruiz-Álvarez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

² Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Nefrología 2013;33(6):779-87

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12223

RESUMEN

Introducción: La hemodiafiltración (HDF) con altos volúmenes de reinfusión es la técnica más eficaz en la depuración de toxinas urémicas. Existen distintas modalidades dependiendo del lugar donde se administra el volumen de sustitución en el circuito extracorpóreo: predilucional, mixta o mid-dilucional y posdilucional, en las que la infusión se realiza pre, de forma simultánea pre y pos, y posdilucional, respectivamente. **Objetivo:** Comparar la depuración de moléculas pequeñas, medianas y unidas a proteínas y el volumen convectivo administrado en HDF en línea (HDF-OL) con infusión posdilucional y mixta (pre-posdilucional). **Material y métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, comparando HDF-OL posdilucional y mixta. Los pacientes (n = 8) fueron asignados aleatoriamente para recibir 6 sesiones en cada técnica. Se realizaron 89 sesiones, de las cuales 68 fueron a tiempo programado (TP) y 21 a tiempo efectivo (TE). Se determinaron los porcentajes de reducción (RR) de distintas sustancias y los volúmenes de infusión. El estudio de los RR se realizó con TE. **Resultados:** El KT obtenido fue mayor con HDF-OL posdilucional [68 (8,1) frente a 64,9 (8,8) litros] (p = 0,009) cuando los pacientes se dializaron a TP. Esta diferencia desaparecía cuando la diálisis se realizaba a TE. La diferencia entre el TP-TE fue mayor en la HDF mixta con respecto a la HDF posdilucional [10,3 (7,4) frente a 6,5 (3,1) minutos, p = 0,02]. No encontramos diferencias en los RR de las sustancias analizadas. **Conclusión:** La HDF-OL mixta no es inferior a la posdilucional ni en la depuración de moléculas pequeñas y medianas ni en las unidas a proteínas a igual TE.

Palabras clave: Hemodiafiltración. Hemodiálisis. Posdilucional. Mixta. Volumen convectivo. Toxinas urémicas. Beta2 microglobulina.

A comparison of the effectiveness of two online haemodiafiltration modalities: mixed versus post-dilution

ABSTRACT

Introduction: Haemodiafiltration (HDF) with high reinfusion volumes is the most effective technique for clearing uraemic toxins. There are various modalities depending on the location where the replacement volume is administered in the extracorporeal circuit: pre-dilution, mixed or mid-dilution and post-dilution, in which the infusion is carried out pre-dilution, pre- and post-dilution simultaneously and post-dilution, respectively. **Objective:** Compare the clearance of small, medium-sized and protein-bound molecules and the convective volume administered in online HDF (OL-HDF) in post-dilution and mixed (pre-post-dilution) infusion. **Material and method:** A prospective, randomised, crossover study comparing post-dilution and mixed OL-HDF. Patients (n=8) were randomly assigned to receive 6 sessions in each technique. We conducted 89 sessions, of which 68 were at a scheduled time (ST) and 21 at an effective time (ET). We determined the reduction rate (RR) percentages for various substances and the infusion volumes. The RR study was performed using ET. **Results:** The KT value obtained was greater with post-dilution OL-HDF [68 (8.1) compared to 64.9 (8.8) litres] (P=.009) when patients were dialysed at ST. This difference disappeared when dialysis was performed at ET. The difference between ST and ET was greater in mixed HDF than in post-dilution HDF [10.3 (7.4) compared to 6.5 (3.1) minutes, P=.02]. We found no differences in the RR of the substances analysed. **Conclusion:** Mixed OL-HDF is not inferior to post-dilution OL-HDF either in the clearance of small and medium-sized molecules or in the clearance of protein-bound molecules at the same ET.

Keywords: Haemodiafiltration. Haemodialysis. Post-dilution. Mixed. Convective volume. Uraemic toxins. Beta2 microglobulin.

INTRODUCCIÓN

La hemodiafiltración (HDF) con altos volúmenes de reinfusión es la técnica más eficaz en la depuración de toxinas uré-

Correspondencia: Patricia de Sequera

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

psequerao@senefro.org

micas, en especial las moléculas medias, cuya eliminación es significativamente superior con las técnicas convectivas. Diversos estudios han mostrado que la HDF mejora algunas de las complicaciones de los pacientes en hemodiálisis (HD) como la hiperfosforemia¹, la desnutrición², el crecimiento en los niños³, la respuesta a la eritropoyetina⁴ y a la vitamina D⁵ y la amiloidosis asociada a la diálisis, entre otras⁶. También en el momento actual existen evidencias que demuestran una mejor supervivencia de los pacientes que son sometidos a diálisis con HDF en línea (HDF-OL) respecto a los que lo hacen en HD⁷⁻¹⁰, como se comentará más adelante. Los buenos resultados obtenidos en estos estudios quedan condicionados por el volumen de transporte convectivo alcanzado, en general por encima de 20-24 l por sesión.

Existen diferentes modalidades de HDF-OL, dependiendo del lugar donde se administra el volumen de sustitución en el circuito extracorpóreo. En la HDF predilucional el líquido es infundido antes de la entrada de la sangre en el dializador, lo que conlleva una hemodilución y una disminución del transporte difusivo. En la HDF posdilucional el líquido de sustitución es administrado después del dializador, de forma que no interfiere en el transporte difusivo, pero produce una hemoconcentración en el dializador que puede aumentar las presiones y producir problemas de coagulación. La HDF posdilucional se considera la forma más eficiente. Además de estas dos modalidades más habituales, encontramos otras dos formas de HDF-OL en las que la infusión se realiza simultáneamente pre y posdilucional: la HDF-OL mixta y la HDF-OL mid-dilución. En la HDF-OL mixta el líquido de sustitución se infunde de forma simultánea pre y posdilución, regulándose el porcentaje de infusión pre y posdilución de forma automática mediante un *feedback* presión transmembrana (PTM) y ultrafiltración (UF). La mid-dilución requiere de un dializador especial, donde la sangre entra por un haz de fibras centrales y regresa, en sentido contrario, por fibras

periféricas. El líquido de reinfusión se incorpora en la mitad de los dos tramos del dializador; así, en el primer tramo se produce una HDF posdilucional y en el segundo tramo una HDF predilucional. Estas formas mixtas de HDF-OL son una buena alternativa, ya que en teoría evitan las desventajas descritas para la HDF-OL pre- y posdilucional. La elección entre una y otra modalidad va a depender de las características hemorreológicas y del flujo sanguíneo con que se dialice al paciente.

Los beneficios citados de la HDF están basados en resultados de la HDF-OL posdilucional. La cantidad de volumen convectivo administrado parece ser decisiva en la mejora de la supervivencia. Dicho volumen por sesión fue de 15 l en el European Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS)⁷, 17,4 l en el estudio turco⁸, 21,9 l en el Convective Transport Study (CONTRAST)⁹ y 23,1 l en el Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On line (ESHOL)¹⁰ (tabla 1). Estos estudios ponen en evidencia la necesidad de alcanzar volúmenes convectivos altos para reducir la mortalidad.

A pesar de la importancia de la cantidad de volumen convectivo mostrada en estos estudios, no se conoce la equivalencia del volumen de infusión entre las diferentes modalidades de HDF-OL. Recientemente el grupo EUDIAL¹¹ ha aconsejado utilizar un factor de dilución en la HDF-OL cuando el volumen sea total o parcialmente infundido antes del dializador (modalidades predilucional, mid-dilucional y mixta). También insisten en la importancia de la medida del volumen convectivo efectivo ajustado a la superficie corporal para cuantificar la eficacia de la HDF-OL.

La cantidad de volumen convectivo administrado se ha relacionado de forma directa con la depuración de moléculas medias^{12,13}. Los estudios que han analizado la eficacia en la eliminación de solutos comparando las técnicas convectivas muestran que la infusión posdilucional es la forma más efi-

Tabla 1. Principales estudios que analizan el efecto de la hemodiafiltración en línea sobre la mortalidad de los pacientes en diálisis

| Estudio | DOPPS ⁷ 2006 | Estudio turco ⁸ 2012 | CONTRAST ⁹ 2012 | ESHOL ¹⁰ 2013 |
|---------------------|----------------------------|---|---|-----------------------------|
| Diseño | M, O | M, P, R | M, P, R | M, P, R |
| Técnicas comparadas | HD frente a HDF | HF-HD frente a HDF | LF-HD frente a HDF | HF-HD frente a HDF |
| N.º pacientes | 2165 | 782 | 714 | 906 |
| Objetivo | Supervivencia | | | |
| Duración | 4 años | 2 años (máx. 39 m) | 3 años (0,4-6,6 años) | 3 años |
| Resultados | ↓↑ 35 % si > 15 l | Análisis <i>post hoc</i> ↓↑ 46 % si > 20 l | Análisis <i>post hoc</i> ↓↑ 39 % si > 22 l | ↓↑ 40 % si > 23 l |

DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study; CONTRAST: Convective Transport Study; ESHOL: Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On line; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HF: alto flujo; LF: bajo flujo; M: multicéntrico; O: observacional; P: prospectivo, R: aleatorizado.

caz para depurar moléculas tanto pequeñas como medianas y grandes¹⁴⁻¹⁶. Solo Pedrini¹⁷ ha estudiado la infusión mixta pre-posdilucional, y ha encontrado un mayor porcentaje de reducción de la β_2 -microglobulina (β_2m) con HDF mixta en comparación con la infusión predilucional y resultados similares a la infusión posdilucional (72,1 % en mixta, 69,2 % en pre y 74,7 % en HDF posdilucional).

OBJETIVO

Comparar la depuración de moléculas pequeñas, medianas y unidas a proteínas y el volumen convectivo administrado de la HDF-OL con infusión posdilucional y mixta (pre-posdilucional) en pacientes en tratamiento con HDF-OL, para determinar los litros de volumen convectivo requeridos con ambas técnicas para lograr igual eficiencia depurativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, comparando HDF-OL posdilucional y mixta (figura 1). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 6 sesiones consecutivas en HDF-OL posdilucional, seguida o precedida por otras 6 sesiones de HDF-OL mixta.

Cada paciente sirvió como control de sí mismo y no se realizaron modificaciones de la pauta de diálisis ni del tratamiento farmacológico durante el estudio.

Dado que los monitores modernos de diálisis interrumpen el procedimiento por autochequeos que incrementan la seguridad haciendo que el tiempo efectivo (TE) o real de tratamien-

to sea inferior al tiempo programado (TP) o prescrito por el médico, se tuvieron en cuenta estas variables. Se siguió la pauta habitual de trabajo dializando a TP en las sesiones 1, 3, 4 y 6, mientras que las sesiones 2 y 5 se realizaron a TE, prolongándose lo necesario para que el tiempo real fuera el programado.

Para evaluar la eficacia de la técnica se midieron la depuración de moléculas mediante el porcentaje de reducción de dichas sustancias y la cantidad de volumen convectivo administrado.

Pacientes y técnica de diálisis

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años en tratamiento con diálisis trisemanal y con un mínimo de tres meses en tratamiento con HDF-OL.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de inestabilidad hemodinámica con hipotensiones frecuentes, contraindicación para el uso de heparina, presencia de función renal residual (FRR) definida como un aclaramiento medio de urea y creatinina mayor de 1 ml/min o tener un flujo sanguíneo (Qs) inferior a 250 ml/min.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el momento de la inclusión.

Se realizaron todas las sesiones con un monitor de diálisis: ST5008 (Fresenius, FMC, Bad Homburg, Germany) y utilizando el dializador FX_{CorDiax} 1000 (Fresenius, FMC, Bad Homburg, Germany).

Características del dializador: membrana de helixona, superficie de 2,3 m² y coeficiente de UF: 76 ml/h/mmHg.

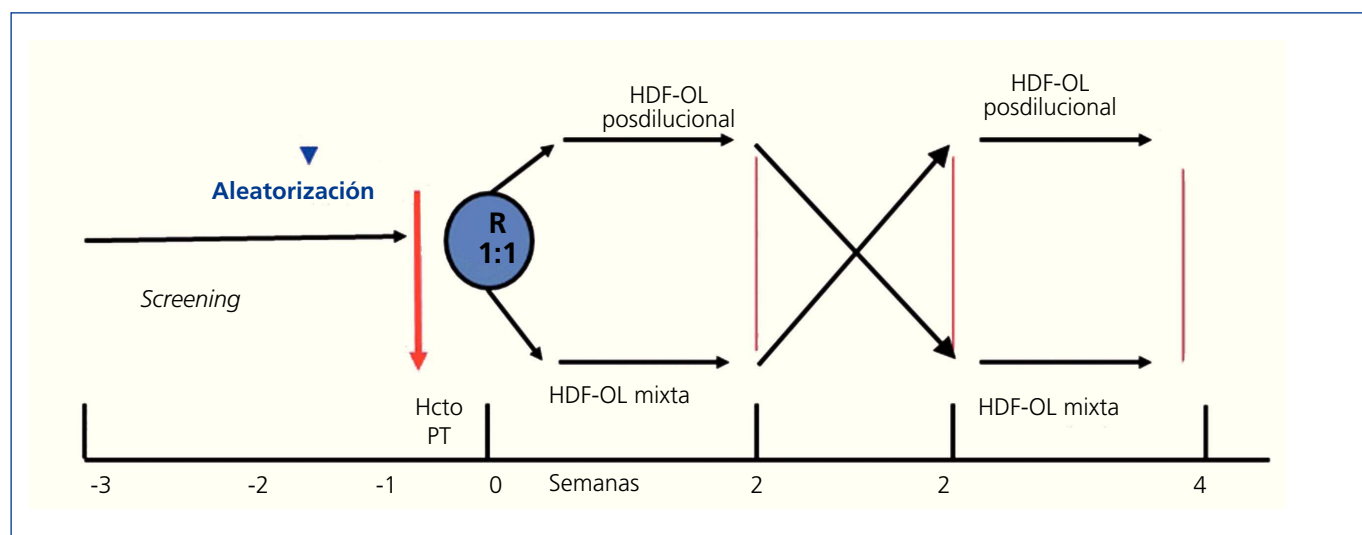


Figura 1. Diseño del estudio.

En la unidad de diálisis se utiliza líquido de diálisis ultrapuro¹⁸ definido por unos niveles de unidades formadoras de colonias/ml inferiores a 0,1 y niveles de endotoxinas inferiores a 0,03 UE/ml.

El modo de infusión posdilucional fue controlado por el monitor teniendo en cuenta los valores de proteínas totales, el hematocrito y la permeabilidad hidráulica del dializador.

El modo de infusión mixta es controlado por *feedback* PTM-UF. Este *feedback* ajusta de forma automática la tasa y el lugar de infusión (pre/posdilucional) a la máxima fracción de filtración teniendo en cuenta las condiciones del flujo, las presiones internas y la permeabilidad hidráulica del dializador y sus interacciones. El sistema regula el grado de infusión pre/pos por medio de dos bombas de infusión independientes cuya velocidad de infusión es modulada por un *software* interno en función del valor de PTM, con el objetivo de mantener la PTM entre 250-300 mmHg^{19,20}. La PTM se calcula instantáneamente según las presiones en cuatro puntos mediante la fórmula:

$$PTM_m = 0,5 \times \left[\frac{(P_{\text{entrada sangre dializador}} + P_{\text{salida sangre dializador}})}{(P_{\text{entrada líquido diálisis}} + P_{\text{salida líquido diálisis}})} \right] -$$

Determinaciones analíticas

Setenta y dos horas antes del inicio del estudio (última sesión previa al inicio del estudio) se determinaron el hematocrito y las proteínas totales (valores que se introdujeron en el monitor en la HDF-OL posdilucional).

El día intermedio de la semana (sesiones 2 y 5) los pacientes se dializaron a TE y se obtuvieron muestras de sangre prediálisis extraídas de la línea arterial inmediatamente antes de iniciar la técnica y posdiálisis de la línea arterial después de disminuir el Q_s a 50 ml/min durante 60 segundos.

En sangre se determinaron distintas toxinas urémicas, que en función de la clasificación²¹ se definen como moléculas pequeñas (peso molecular [PM] inferior a 500 Da): urea (60 Da), fósforo (95 Da), creatinina (113 Da) y ácido úrico (168 Da); como moléculas medias (PM superior a 500 Da): β_2m (11 818 Da), mioglobina (17 200 Da), y moléculas unidas a proteínas: proteína transportadora del retinol (PTR) (21 200 Da).

En el dializado se determinó la concentración de albúmina, recogiéndose las muestras a los 30, 60 y 120 minutos de iniciada la sesión de HDF-OL mediante un dispositivo colocado en el tubo de drenaje.

La β_2m se determinó mediante inmunoturbidimetría utilizando el inmunoensayo Immulite® 2000 (Siemens), y la PTR por inmunonefelometría, utilizando el método BN ProSpec® System (Siemens). El hematocrito se determinó mediante el autoanalizador ADVIA 2120/2120, y el resto de las determinaciones bioquímicas, incluida la albúmina en el dializado, se determinaron con un autoanalizador (ADVIA® 2400 Chemistry System, Bayer).

Parámetros demográficos y de diálisis recogidos

Se recogieron una serie de parámetros demográficos: edad, enfermedad de base, tiempo en HD y HDF-OL, el tipo de acceso vascular: fístula y catéter.

Los parámetros de diálisis: Q_s , flujo del líquido de diálisis, tiempos: TP y TE, conductividades de sodio y bicarbonato, temperatura del líquido, tipo y dosis de heparina, volúmenes de infusión (total, pre y posdilución), PTM media, el KT medido automáticamente por el biosensor OCM (*on-line clearance monitoring*), la UF por sesión y la tensión arterial (TA) pre y pos-HDF.

Cálculos

Los porcentajes de reducción (RR) se calcularon con la fórmula:

$$RR (\%) = [(C_{pre} - C_{pos})/C_{pre}] \times 100.$$

Donde C_{pre} y C_{pos} son las concentraciones de las sustancias analizadas pre y posdiálisis.

Para las sustancias unidas a proteínas y la β_2m las concentraciones al finalizar la sesión fueron corregidas para la hemoconcentración por un factor de corrección (FC) basado en la concentración de proteínas plasmáticas (PT):

$$FC = PT_{pre}/PT_{pos}^{22}$$

Donde PT_{pre} y PT_{pos} son las concentraciones de proteínas totales prediálisis y posdiálisis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 (SPSS INC., Chicago IL, USA). Los datos descriptivos se presentan como la media y la desviación estándar (DE).

Para la comparación de dos variables continuas independientes se utilizó el test de la t de Student para muestras apareadas. Para la comparación de más de dos variables cuantitativas se utilizó el ANOVA. La $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se incluyeron 8 pacientes en el estudio, 5 varones y 3 mujeres; edad media: 66 (14) [39-83] años; con un tiempo medio en tratamiento renal sustitutivo de 14,5 (10) [3-28] años; tiempo medio en HDF-OL de 30,8 (30,9) [4-99] meses. La etiología de la enfermedad renal crónica fue glomerulonefritis (3 pacientes), poliquistosis (2 pacientes), nefritis intersticial (1 paciente) y desconocida (2 pacientes). Un paciente no finalizó el estudio, pues completó únicamente las primeras 6 sesiones. Se incluyeron los datos de un total de 89 sesiones de HDF.

En la tabla 2 se muestran las características de los parámetros de diálisis. La dosis de anticoagulación no se modificó a lo largo del estudio, se utilizó enoxaparina en 2 pacientes (dosis media por sesión: 60 [28,2] mg) y heparina sódica al 1 % en 6 pacientes (dosis media por sesión: 53,7 [25,6] mg).

En la tabla 3 se muestran los valores prediálisis y posdiálisis de las distintas moléculas analizadas, entre las que no encontramos diferencias significativas.

En la figura 2 están representados los RR de las sustancias analizadas, no habiendo encontrado diferencias significativas en las moléculas analizadas entre la HDF-OL posdilucional y la HDF-OL mixta.

En la tabla 4 se muestran los volúmenes de infusión obtenidos con ambas técnicas, siendo como era de esperar la diferencia entre ellos estadísticamente significativa para todos los volúmenes salvo para el volumen de UF.

En la tabla 5 se muestran los resultados del KT obtenido a TP y TE en función de la técnica. Como puede observarse, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el KT obtenido en ambas técnicas ($p = 0,009$) cuando los pacientes se dializaron a TP. Sin embargo, esta diferencia desaparecía cuando la diálisis se realizaba a TE.

La diferencia entre el TP-TE fue mayor en la HDF mixta con respecto a la HDF posdilucional (10,3 [7,4] frente a 6,5 [3,1] minutos), alcanzado significación estadística ($p = 0,02$).

No encontramos diferencias en los valores de TA sistólica ni diastólica antes y después de la realización de ambas técnicas (TA sistólica prediálisis: 139,7 [14,4] frente a 140,7 [20,4] mmHg, TA diastólica prediálisis: 66,5 [11,5] frente a 63,8 [14,7] mmHg, TA sistólica posdiálisis: 128 [15] frente a 132,1 [17,1] mmHg y TA diastólica posdiálisis: 64,7 [11,8] frente a 62,9 [1,9] mmHg para la HDF-OL posdilucional y mixta, respectivamente).

La PTM media en ambas técnicas fue diferente: 188,3 (37,3) frente a 229,6 (26,7) mmHg en la HDF-OL posdilucional y mixta, respectivamente ($p = 0,002$) (la medida de la PTM se realiza de forma diferente). No encontramos diferencias en la concentración de albúmina en el dializado en los tiempos analizados (30, 60 y 120 minutos) (tabla 6).

DISCUSIÓN

Este estudio compara la eficacia de depuración de toxinas urémicas de dos modalidades de HDF-OL, la posdilucional y la mixta (pre-posdilucional), y encontramos que en el RR de las moléculas analizadas no existen diferencias significativas en ninguna de ellas. La mayoría de los estudios han comparado la eficacia de la HDF posdilucional con la HDF predilucional y han mostrado que la HDF-OL posdilucional es más eficaz en la depuración de moléculas tanto pequeñas como medianas^{14,23}. Esto se atribuye al hecho de que en la HDF predilucional se disminuye el transporte difusivo. Por ello, la HDF posdilucional se considera el tratamiento conectivo más eficiente y nuestro trabajo muestra por primera vez, midiendo la eliminación de múltiples moléculas, la no inferioridad de la HDF-OL mixta frente a esta, cuando el TE es idéntico con ambas técnicas.

Pedrini et al.¹⁷ han comparado la eficacia de la HDF mixta con otras formas de HDF, observando una mayor depuración de solutos con esta modalidad en comparación con la infusión predilucional y, al igual que nosotros, tampoco encontraron diferencias con infusión posdilucional, aunque su estudio solo muestra resultados de β_2 m. Los RR de β_2 m fueron inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, 85,3 % y 85,4 % en HDF posdilucional y mixta, respectivamente, debido posiblemente a las distintas características de los dializadores y flujos utilizados.

Tabla 2. Características de la hemodiálisis

| TP (min) | Qs (ml/min) | Qd (ml/min) | σ total (mS/cm) | σ NaHCO ₃ (mS/cm) | Temperatura (°C) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 241,9 (5,3) [240-255] | 406,2 (46) [330-450] | 708,7 (11) [540-800] | 13,8 (0,2) [13,7-14,1] | 30,1 (2,1) [27-32] | 35,9 (0,4) [35,5-36,5] |

TP: tiempo programado; Qs: flujo sanguíneo; Qd: flujo del líquido de diálisis; σ : conductividad; NaHCO₃: bicarbonato. Los resultados se muestran como media (DE) [rango].

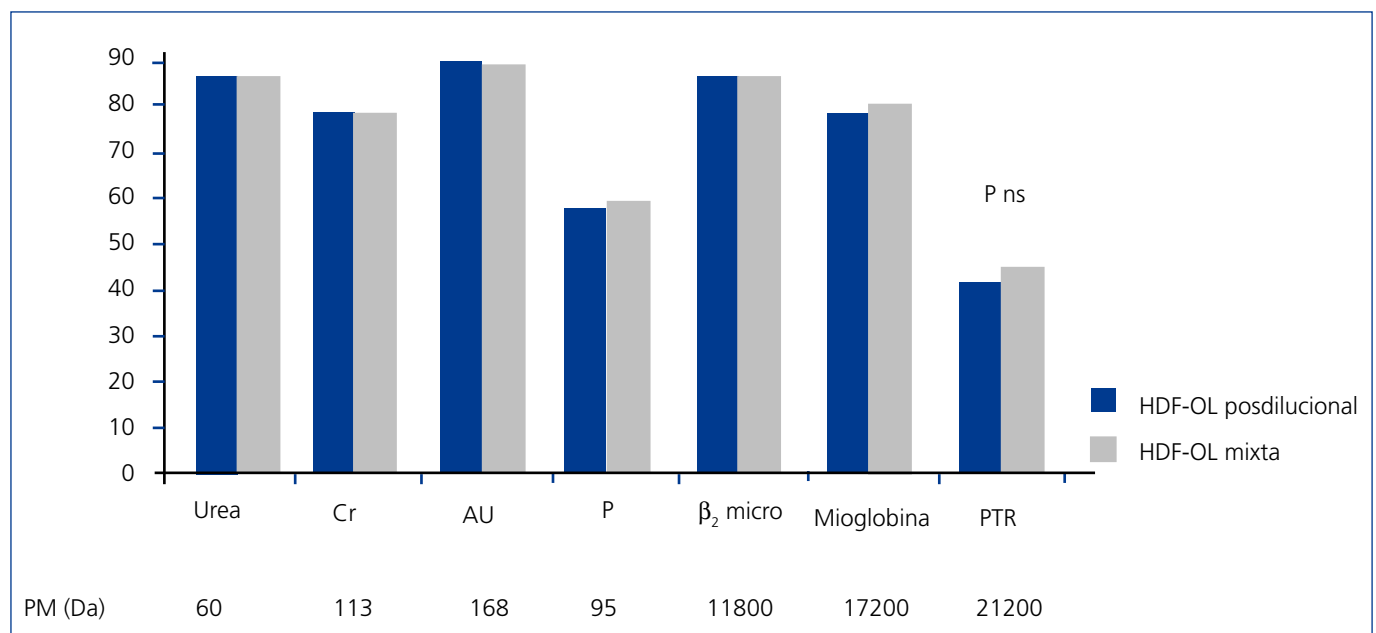
Tabla 3. Valores prediálisis y posdiálisis de las sustancias analizadas en ambas técnicas

| | Urea mg/dl | Cr mg/dl | AU mg/dl | P mg/dl | Miogl ng/ml | β_2 m mg/l | PTR mg/dl |
|---------------------------------|---------------|-------------|-------------|------------|----------------|---------------------|--------------|
| HDF-OL POS prediálisis | 106,1 | 7,9 | 5,4 | 4 | 305,1 | 22,2 | 15,8 |
| Media (DE) | (20) | (1,6) | (1) | (1,3) | (136) | (4,9) | (4,3) |
| HDF-OL MIXED prediálisis | 107,3 | 8,1 | 5,3 | 3,9 | 353,6 | 22,0 | 15 |
| Media (DE) | (23,1) | (1,5) | (1,1) | (1,5) | (235) | (3,6) | (4,0) |
| HDF-OL POS posdiálisis | 16,5 | 1,8 | 0,6 | 1,7 | 78,5 | 3,3 | 10,5 |
| Media (DE) | (4,6) | (0,6) | (0,2) | (0,3) | (44,2) | (1) | (4,6) |
| HDF-OL MIXED posdiálisis | 16,6 | 1,9 | 0,6 | 1,5 | 83,7 | 3,3 | 9,0 |
| Media (DE) | (6,8) | (0,6) | (0,2) | (0,3) | (66,3) | (0,6) | (3,4) |

AU: ácido úrico; β_2 m: β_2 microglobulina; Cr: creatinina; DE: desviación estándar; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; Miogl: mioglobina; P: fósforo; PTR: proteína transportadora del retinol.

Estudios que comparan la eficacia de la HDF-OL posdilucional con otra forma de infusión pre-posdilucional, la mid-dilución^{24,25}, aunque realizadas con distintas membranas y superficies, encuentran que los porcentajes de reducción de moléculas pequeñas como la urea y la creatinina son ligeramente superiores en HDF-OL posdilucional, mientras que moléculas de mayor tamaño como la β_2 m, mioglobina, prolactina y PTR presentaron un porcentaje de reducción mayor con mid-dilución. Queremos destacar que los RR de PTR que hemos conseguido (del 39 % y del 43,2 % en HDF-OL posdilucional y mixta, respectivamente) son muy superiores a los de otros estudios (inferiores al 31 %). Este es un hallazgo de gran interés, ya que la PTR es una molécula unida a proteínas²⁶ y es-

tas moléculas han sido identificadas como unas de las toxinas urémicas responsables de las complicaciones crónicas de los pacientes con ERC, y caracterizadas por ser difíciles de eliminar con HDF, ya que solo se elimina la fracción libre de ellas²⁷. Los buenos resultados obtenidos en nuestro trabajo pueden explicarse por las características de la membrana utilizada que obtiene aclaramientos elevados, gracias a su mayor superficie (2,3 m²) y los altos Qs utilizados. En la práctica clínica, para medir la eficacia de la HDF-OL se analiza la β_2 m, considerada representativa de las moléculas medias y que además se relaciona con algunas de las complicaciones, como la amiloidosis dialítica. El volumen de transporte convectivo se ha relacionado con la tasa de reducción de β_2 m²⁸, ya que su depuración

**Figura 2.** Porcentajes de reducción de las sustancias analizadas en hemodiafiltración en línea posdilucional y mixta.

AU: ácido úrico; β_2 micro: β_2 microglobulina; Cr: creatinina; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; P: fósforo; PM: peso molecular; PTR: proteína transportadora del retinol.

Tabla 4. Volúmenes en ambas técnicas

| Volúmenes (l) | Convectivo total | Infusión | Posdilución | Predilución | UF neta |
|---------------------|------------------|----------|-------------|-------------|---------|
| HDF-OL POS | 29,8 | 28,3 | 28,3 | 0 | 1,5 |
| Media (DE) | (3,9) | (4,0) | (4,0) | | (0,9) |
| HDF-OL MIXED | 45,9 | 44,4 | 24,2 | 20,2 | 1,5 |
| Media (DE) | (6,6) | (6,4) | (3,2) | (5,1) | (0,5) |
| p | 0,000 | 0,000 | 0,012 | 0,000 | ns |

DE: desviación estándar; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; l: litros; UF: ultrafiltración.

Volumen convectivo total: volumen infusión total (pre + post) + UF neta.

es significativamente mayor en las técnicas con alto transporte convectivo, como la HDF-OL²⁹.

Recientemente, Sakurai³⁰ ha sugerido la conveniencia de utilizar para evaluar la eficiencia de la HDF un biomarcador o sustancia de PM más elevado que la β_2 m. Basa su recomendación en que esta molécula puede ser depurada de forma eficaz mediante difusión si se utilizan dializadores de alto flujo, y por ello propone la $\alpha 1$ microglobulina ($\alpha 1$ -MG), que tiene un PM de 33 000 Da y se elimina por convección, como más representativa de la HDF. Lamentablemente nosotros no hemos analizado la $\alpha 1$ -MG, pero sí la PTR, que también tiene un PM alto (21 200 Da), obteniendo unos RR elevados.

En relación con los resultados obtenidos con los volúmenes de infusión, en nuestro estudio hemos conseguido volúmenes de infusión elevados con ambas técnicas, una cantidad muy superior a la que los distintos estudios mencionados han mostrado que disminuye la mortalidad. El volumen medio de infusión alcanzado fue de 28,3 y 44,4 litros en las HDF-OL posdilucional y mixta, respectivamente. En HDF-OL mixta se obtuvieron 24,2 litros en posdilución (4 litros menos que con la HDF-OL posdilucional) y 20,2 litros en predilución. Aunque los litros en posdilución no son equivalentes en ambas técnicas, habiendo obtenido RR similares podríamos inferir de nuestro estudio que se necesitan unos 5 litros de volumen de infusión predilucional por cada litro de menos de infusión posdilucional

que se consiguen con la HDF-OL mixta respecto a la HDF-OL posdilucional, o que al menos el volumen en posdilución de la HDF-OL mixta sea un 54 % del volumen total alcanzado.

El Qs, el hematocrito y la concentración de proteínas son importantes determinantes de la cantidad de volumen de infusión en la HDF posdilucional. De forma que en la HDF posdilucional se recomienda que la tasa de infusión en relación con el Qs real no sea superior al 25-30 %, ya que proporciones más altas pueden conllevar una hemoconcentración elevada que provoque complicaciones. En pacientes con Qs limitados, como en el caso de portadores de catéter, esta tasa máxima puede comprometer la consecución de volúmenes de infusión elevados en un tiempo limitado. La HDF-OL mixta es una técnica más versátil, que puede ser utilizada en pacientes en los que la HDF-OL posdilucional no consigue alcanzar volúmenes de infusión adecuados, bien por tener hematocritos o proteínas elevadas o un acceso vascular que no permita un Qs apropiado. Esto tiene especial relevancia en el momento actual debido al progresivo aumento de la proporción de pacientes portadores de catéteres permanentes³¹.

El tercer resultado para distinguir en nuestro trabajo es la importancia de tener en consideración el TE o real de diálisis. El tiempo de diálisis es un parámetro fundamental que determina no solo la adecuación, sino también otros aspectos como el control del fósforo, la presión arterial y, más impor-

Tabla 5. KT a tiempo programado y efectivo en función de la técnica

| Total sesiones: 89 | KT a TP | KT a TE | Diferencia TP-TE |
|---------------------|----------------------|----------------|------------------|
| | Sesiones 1, 3, 4 y 6 | Sesiones 2 y 5 | minutos |
| HDF-OL POS | 68,0 | 68,9 | 6,5 |
| Media (DE) | (8,1) | (8,3) | (3,1) |
| [MÍN-MÁX] | [51-82] | [55-83] | [0-15] |
| HDF-OL MIXED | 64,9 | 68,2 | 10,3 |
| Media (DE) | (8,8) | (11,1) | (7,4) |
| [MÍN-MÁX] | [48-79] | [47,5-83] | [0-23] |
| p | 0,009 | 0,593 | 0,020 |

DE: desviación estándar; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; TE: tiempo efectivo; TP: tiempo programado.

Tabla 6. Diferencias en función de la técnica

| | Alb 30 min µg/l | Alb 60 min µg/l | Alb 120 min µg/l | PTM 60 min mmHg | PTM 120 min mmHg | PTM media mmHg |
|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| HDF-OL POS | 16 902,4 | 9263,5 | 6067,2 | 205,80 | 208,9 | 188,0 |
| Media (DE) | (12 435,8) | (5828,9) | (3666,4) | (28,3) | (27,2) | (24,6) |
| HDF-OL MIXED | 11 884,5 | 6648,6 | 7610,9 | 242,0 | 257,1 | 228,9 |
| Media (DE) | (8368,2) | (5213,5) | (3464,89) | (26) | (25,8) | (15,9) |
| p | ns | ns | ns | 0,057 | 0,002 | 0,001 |

Alb: albúmina; DE: desviación estándar; HDF-OL; hemodiafiltración en línea; ns: no significativa; PTM: presión transmembrana.

tante aún, la mortalidad³²⁻³⁴. En un estudio previo realizado sobre 2162 sesiones de diálisis que incluía tanto HD como HDF-OL, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el TP y el TE ($p < 0,001$). Esta diferencia era proporcional al TP; en concreto, para las sesiones de 240 minutos fue de 9,7 (12,7) minutos³⁵. Por ello, en el diseño del estudio consideramos necesario dializar a TE para poder comparar con mayor rigor ambas modalidades de HDF-OL. De hecho, el KT a TP fue superior en la HDF-OL posdilucional, resultado que no se mantuvo al dializar a TE. Esto se explica por la diferencia encontrada entre TP y TE en ambas técnicas, ya que en la HDF-OL mixta cuando se dializa a TP el TE era menor, perdiéndose 10,3 (7,4) frente a 6,5 (3,1) en mixta y posdilucional, respectivamente. Ello se debe al mayor número de interrupciones del procedimiento por autochequeos o controles realizados por el monitor de diálisis. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que compara la eficacia de la HDF-OL teniendo en cuenta el TE de diálisis. De no haber sido así, nuestra conclusión sería que la HDF-OL posdilucional consigue KT superiores, y sí es así cuando dializamos a TP. No podemos afirmar que el porcentaje de reducción de las sustancias analizadas también hubiera sido superior, ya que solo se realizaron sus determinaciones en las cuatro sesiones hechas en el día intermedio de la semana (sesiones 2 y 5 de ambas modalidades posdilucional y mixta), y en estas los pacientes se dializaron a TE. En cambio, sí podemos concluir que es muy importante individualizar el tiempo de diálisis no solo a la superficie corporal, existencia de FRR, TA, etc., sino también al tipo de técnica. Más aún, en la práctica clínica diaria deberíamos conocer cuál es el tiempo real que se dializan nuestros pacientes y adecuar la prescripción a él.

Por último, es importante recalcar que la mejor depuración de moléculas de mayor tamaño no debe ser en detrimento de la pérdida excesiva de sustancias útiles como la albúmina. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en las concentraciones de albúmina en las muestras del ultrafiltrado analizadas entre ambas técnicas. Aunque el coeficiente de cribado del dializador utilizado no permite un gran paso de albúmina al ultrafiltrado para poder aseverar que no existen

diferencias entre ambas técnicas, deberíamos haber realizado la medición en el volumen total de ultrafiltrado. Esta es una limitación de nuestro estudio.

La principal limitación de nuestro estudio es el escaso número de pacientes incluidos, pero el hecho de tener un diseño cruzado reafirma los resultados.

En conclusión, la HDF-OL mixta a igual TE no es inferior a la HDF-OL posdilucional ni en la depuración de moléculas pequeñas y medianas ni en las unidas a proteínas. Esta modalidad de HDF-OL, al administrar el líquido de infusión pre- y posdilucional de forma simultánea, obvia algunas desventajas presentes en otras formas de HDF-OL y puede utilizarse en pacientes con problemas de flujo y/o hemoconcentración.

Agradecimientos

Al personal de enfermería de la Unidad de Diálisis del Hospital Universitario Infanta Leonor, por su colaboración en el estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran conflictos de interés potenciales.

Honorarios por ponencias: La Dra. P. de Sequera, la Dra. M. Albalate y el Dr. R. Pérez García han participado como ponentes en reuniones organizadas por Gambro® y Fresenius®.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penne EL, Van der Weerd NC, Van den Dorpel MA. Short term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: results from the randomized controlled CONvective TRANsport STudy (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010;55:77-87.
2. Savica V, Ciolino F, Monardo P, Mallamace A, Savica R, Santoro D, et al. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr* 2006;16:237-40.

3. Fischbach M, Terzic J, Menouer S. Daily on line haemodiafiltration promotes match-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:867-73.
4. Vaslaski L, Major L, Berta K. On line haemodiafiltration versus haemodialysis; stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24:163-73.
5. Pérez-García R, Albalade M, de Sequera P, Alcázar, Puerta M, Ortega M, et al. On-line haemodiafiltration improves response to calcifediol treatment. *Nefrología* 2012;32:459-66.
6. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-8.
7. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
8. Ok E, Ascí G, Sevinc-Ok E, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, et al. Comparison of postdilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192-202.
9. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of on-line hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087-96.
10. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1-11.
11. Tattersall JE, Ward RA, EUDIAL Group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:542-50.
12. Maduell F, Arias M, Fontseré N, Vera M, Masso E, Garro J, et al. What infusion flow should be used for mid-dilution hemodiafiltration? *Blood Purif* 2010;30:25-33.
13. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-83.
14. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:562-70.
15. Ahrenholz P, Winkler E, Ramlow W, Tiess M, Müller W. Online hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997;20:81-90.
16. Maduell F, García H, Hernández-Jaras J, Calvo C, Navarro V. Comparación de la infusión predilucional versus postdilucional en HDF en línea. *Nefrología* 1998;18(Supl 3):49.
17. Pedrini L, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58:2155-65.
18. European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association. European best practice guideline: dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:45-62.
19. Pedrini LA, Zerbi S. Mixed-dilution hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007;158:123-30.
20. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, Mercieri A, Ruggiero P, Zerbi S, et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006;69:573-9.
21. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-43.
22. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50-7.
23. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the proteinbound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:278-85.
24. Maduell F, Arias M, Vera M, Fontseré N, Blasco M, Barros X, et al. Mid-dilution hemodiafiltration: a comparison with pre- and postdilution modes using the same polyphenylene membrane. *Blood Purif* 2009;28:268-74.
25. Krieter DH, Canaud B. New strategies in haemodiafiltration (HDF)-prospective comparative analysis between online mixed HDF and mid-dilution HDF. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1465-6.
26. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-43.
27. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. *Semin Dial* 2009;22:334-9.
28. Le Roy F, Hanoy M, Bertrand D, Freguin C, Grange S, Godin M. Dépuración de la Beta2-microglobulina et pertes d'albumine en HDF post-dilution: Effect membrane. *EDTA* 2009.
29. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-83.
30. Sakurai K. Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration. *Blood purification* 2013;35:64-8.
31. Rayner HC, Pisoni RL. The increasing use of hemodialysis catheters: evidence from the DOPPS on its significance and ways to reverse it. *Semin Dial* 2010;23:6-10.
32. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4180-8.
33. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222-8.
34. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int* 2013;83:104-13.
35. Albalade M, Pérez García R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Mossé A, et al. ¿Cuál es la duración real de la sesión de hemodiálisis (HD)? Comunicación oral presentada en la VII Reunión de la Sociedad Madrileña de Nefrología Alcalá de Henares, 10 y 11 de junio de 2011.