



**Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**

**Hemodiafiltración on line versus hemodiálisis
convencional: estudio cinético y su implicación en la
cuantificación de la diálisis**

**Juan García-Valdecasas Bernal
Granada 2006**

BLAS GIL EXTREMERA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta a la consideración del Tribunal D. Juan García-Valdecasas Bernal bajo título “Hemodiafiltración on line versus hemodiálisis convencional: estudio cinético y su implicación en la cuantificación de la diálisis” ha sido realizada con mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el referido Tribunal.

Granada, a 29 de Mayo de 2006

Fdo. D. Blas Gil Extremera

JUAN GARCIA-VALDECASAS VALVERDE, PROFESOR ASOCIADO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta a la consideración del Tribunal D. Juan García-Valdecasas Bernal bajo título “Hemodiafiltración on line versus hemodiálisis convencional: estudio cinético y su implicación en la cuantificación de la diálisis” ha sido realizada con mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el referido Tribunal.

Granada, a 20 de Mayo de 2006

Fdo. D. Juan García-Valdecasas Valverde

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes históricos	3
1.1.1 Bases científicas de la diálisis	3
1.1.2 Primeros pasos	4
1.1.3 Aceptación de la diálisis como tratamiento de la insuficiencia renal terminal	5
1.1.4 La diálisis moderna	7
1.2 Fundamentos de la técnica	11
1.2.1 Mecanismos de transporte	11
1.2.2 Elementos de una máquina de diálisis	17
1.2.3.1 Membranas de diálisis	17
1.2.3.2 Líquido de diálisis	21
1.2.3.3 Monitores de diálisis	27
1.3 Técnicas de hemodialisis	28
1.4 Modelo cinético de la urea	38
1.4.1 Concepto	38
1.4.2 Modelos empleados	40
1.4.2.1 Modelo simplificado	40
1.4.2.2 Modelo monocompartmental de volumen fijo	40
1.4.2.3 Modelo monocompartmental de volumen variable	40
1.4.2.4 Modelo bicompartmental	40
1.4.3 Utilización clínica del modelo cinético de la urea	44
1.4.3.1 Concentración media de la urea	44
1.4.3.2 Tasa de catabolismo proteico normalizado	45
1.4.3.3 Índice de diálisis o Kt/V	46
1.4.3.4 Dosis de diálisis adecuada	49
1.4.4 Limitaciones y críticas al modelo cinético de la urea	51
2. OBJETIVOS	55

3. PACIENTES Y MÉTODOS	59
3.1 Tipo de diseño	61
3.2 Muestra	61
3.2.1 Población de referencia	61
3.2.2 Criterios de inclusión	61
3.2.3 Muestra de estudio	62
3.3 Variables clínicas del estudio	62
3.3.1 Edad y sexo	62
3.3.2 Volumen de agua corporal y de distribución de los solutos	62
3.3.3 Hematocrito-hemoglobina	64
3.4 Metodología secuencial del estudio. Recirculación de la sangre intradiálisis y rebote de solutos postdiálisis.	65
3.4.1 Flujos de ultrafiltración y flujos sanguíneos	71
3.5 Estudio de aclaramiento y dosis de diálisis recibida	76
3.5.1 Aclaramientos	76
3.5.2 Dosis de diálisis recibida	78
3.5.2.1 Dosis de diálisis de la urea	78
3.5.2.2 Dosis de diálisis de creatinina, fósforo y beta 2 microglobulina	80
3.6 Análisis estadístico	80
4. RESULTADOS	81
4.1 Hemodiálisis convencional de alto flujo baja eficacia	83
4.2 Hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia	91
4.3 Hemodiálisis convencional de alto flujo alta eficacia	99
4.4 Hemodiafiltración “on line” de alto flujo – alta eficacia	108
4.5 Cinética de la urea con las diferentes técnicas estudiadas	116
4.6 Aclaramientos de urea, creatinina, fósforo y b2- microglobulina en las diferentes modalidades de reinfusión del líquido ultrafiltrado	125
4.6.1 Hemodiafiltración “on-line” predilucional	125

4.6.2 Hemodiafiltración “on-line” postdilucional	129
4.6.3 Hemodiafiltración “on-line” pre-postdilucional	133
4.7 Cinética de la urea con las diferentes técnicas de reinfusión estudiadas	137
5. DISCUSION	147
5.1 Cinética de la urea	149
5.2 Cinética de la creatinina y del fósforo	154
5.3 Cinética de la beta-2 microglobulina	157
6. CONCLUSIONES	159
7. BIBLIOGRAFÍA	163

1. Introducción

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

1.1.1 BASES CIENTÍFICAS DE LA DIÁLISIS

La hemodiálisis (HD) consiste en la depuración de solutos mediante la difusión de los mismos a través de una membrana semipermeable, como consecuencia de la diferencia de concentración que existe entre los compartimentos que separa dicha membrana. Esta técnica surge sustentada en dos conceptos previos: 1) La pérdida de función renal determina de alguna manera, en la sangre y otros fluidos del cuerpo, el acúmulo de sustancias normalmente excretadas por el riñón, lo que contribuye y/o causa la enfermedad renal; 2) Los solutos acumulados pueden ser eliminados de la sangre, y consecuentemente de los tejidos, por un proceso de difusión o diálisis¹.

El término uremia, descrito como un desequilibrio químico, ha sido objeto de estudio de numerosos científicos desde el siglo XVIII, en el que Rouelle le Cadet la definió como una sustancia jabonosa presente en numerosas especies animales, incluyendo al ser humano. Pero es en el siglo XIX cuando Bostock y Prout, trabajando de forma independiente en sus laboratorios londinenses, demostraron la presencia de urea en la sangre de pacientes con enfermedad de Bright, con disminución de la excreción de orina, y también demostraron la presencia de pequeñas cantidades de urea en la sangre de individuos sanos. Estos datos fueron corroborados por Robert Christison en 1828, al lanzar la hipótesis de la insuficiencia renal como un estado tóxico debido a la retención de sustancias químicas.

El padre intelectual de la diálisis, René Dutrochet (1776-1847), fue aclamado como tal por sus estudios sobre la ósmosis, que describió como el paso de agua a favor de gradiente de concentración de las sales, sus estudios sobre el paso de agua hacia y desde el interior de las

células y sobretodo por postular que la orina se formaba por un proceso de filtración química².

Pasaron más de dos décadas hasta que el medico escocés Thomas Graham, se convirtiera por sus celebres trabajos en el padre de la diálisis clínica. Para ello, enunció las leyes de la difusión de los gases, investigó la naturaleza de la fuerza osmótica y estudió la separación de las sustancias a través de membranas^{3,4,5}, demostrando que un parche vegetal podía actuar como membrana semipermeable. Graham dio un paso adelante al pensar que la “osmosis química parece ser un medio que de forma adecuada se encuentra bien adaptado para formar parte de la economía animal” y realizar la diálisis de la urea a través de membranas semipermeables, lo que suponía la aplicación clínica de la difusión de las moléculas y la semilla de las futuras técnicas de diálisis.

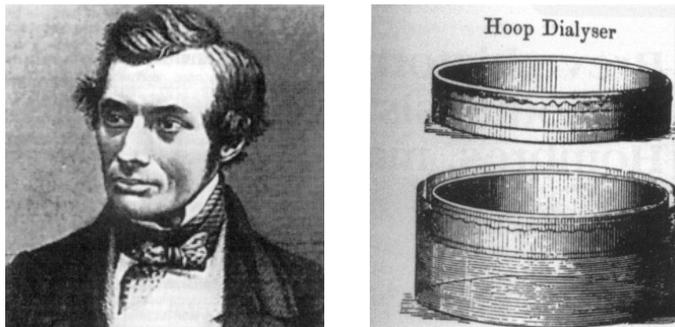


Figura 1. Thomas Gram. y uno de sus dializadores

1.1.2 PRIMEROS PASOS

Tras los primeros descubrimientos que dieron cuerpo físico y científico a la diálisis, pasaron más de 50 años hasta que en 1913 John J. Abel desarrollara el primer riñón artificial con una membrana de nitrocelulosa. Abel aseguraba así, en un artículo publicado en 1913, que se había ideado un método por el cual la sangre de un animal vivo se sometía a diálisis fuera

del cuerpo y se devolvía a la circulación general. No obstante, para lograr la inclusión del primer paciente en un programa de “hemodiálisis periódica” en la Universidad de Seattle (Washington) no bastó con el conocimiento de las fuerzas osmóticas, de la difusión y de las membranas semipermeables, sino que fue preciso el desarrollo y perfeccionamiento de los distintos componentes de los aparatos de diálisis. De este modo, el desarrollo de las técnicas de diálisis se ha sustentado no sólo en los avances tecnológicos, en la creación de nuevas y mejores membranas de diálisis y de los líquidos empleados, sino también en la intuición científica e imaginación de los médicos especialistas en la materia. Además, estos avances aislados no habrían aportado todo su potencial sin la aparición de otros elementos, como la creación del primer acceso vascular permanente de teflón por Scribner y Quinton⁶, el descubrimiento de los primeros anticoagulantes, como la hirudina⁷ (Friedrich Franz 1903) y el posterior descubrimiento de la heparina por Jay MacLean en 1916⁸⁻¹¹.

1.1.3 ACEPTACIÓN DE LA DIÁLISIS COMO TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

No todo fue un “camino de rosas” para la nueva técnica. La hemodiálisis tuvo grandes detractores que proponían un tratamiento dietético para la insuficiencia renal terminal, limitando la ingesta proteica y de líquidos y asumiendo como tratamiento más agresivo y excepcional la exanguinotransfusión¹²⁻¹⁴. La aceptación de la hemodiálisis por parte de

la sociedad científica se debió a dos factores fundamentales. En primer lugar al afán investigador y generosidad de Kolff, quien en 1936 decepcionado tras no poder ayudar a pacientes jóvenes con uremia crónica se puso en contacto con el doctor Brinkman, quien le habló y actualizó sobre el uso de las membranas de celofán en las diálisis de laboratorio. Kolff experimentó in vitro esta técnica, demostrando la eliminación de la urea mediante el movimiento de grandes cantidades de líquido salino. Con esta experiencia y con la heparina a su alcance, ideó y desarrolló, junto al ingeniero Hendri Berk, un dializador de gran superficie, compuesto por celofán y con movimiento rotatorio, modelo que ha llegado a ser uno de los símbolos de la nefrología ¹⁵⁻¹⁹ y usado en la práctica clínica hasta los años 60. Los dos primeros pacientes sometidos a tratamiento por Kolff en 1943, fueron un varón con insuficiencia prostática y una mujer con riñones retraídos por hipertensión arterial maligna. Los primeros resultados fueron desalentadores debido al estado terminal de ambos pacientes. Pero el afán de superación y constancia de Kolff propició las mejoras necesarias para un programa de diálisis periódica. Así, rápidamente se percató de que el uso de las agujas y cánulas de cristal, que insertaba para obtener la vía sanguínea, no eran una solución duradera, pues tras cada sesión de diálisis tenía que ligar la arteria y por lo tanto anular ese tramo vascular para las siguientes sesiones. De esta forma, tras algunas sesiones, perdían el acceso vascular y por tanto toda posibilidad de tratamiento dialítico²⁰. Esto daría lugar a la creación y perfeccionamiento de las fístulas arteriovenosas.

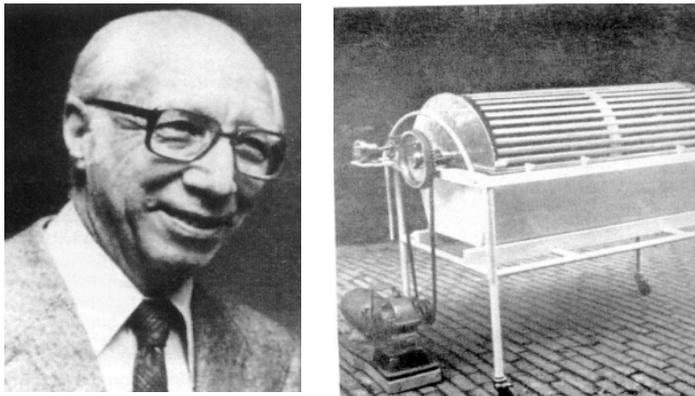


Figura 2. Kolff y su riñón de diálisis.

El otro factor de vital importancia para la aceptación de la hemodiálisis, sobretodo por parte de la sociedad científica estadounidense, fue el uso dado por EEUU en la guerra de Corea (1950-1953), siendo aplicada a los combatientes heridos por arma de fuego y que padecían insuficiencia renal aguda. En ellos se demostró la eficacia de la hemodiálisis, pues permitió reducir la mortalidad de estos pacientes de un 91% registrado en la primera guerra mundial a un 50%²¹. Marril, en 1956, revisando los diversos métodos de tratamiento disponibles para la insuficiencia renal terminal, concluyó que la hemodiálisis era efectiva para salvar vidas²². Esto supuso la apertura hacia el tratamiento no sólo de la insuficiencia renal aguda, que ya era la indicación de tratamiento, sino también para los casos de reagudizaciones en insuficiencias renales crónicas y para el tratamiento preoperatorio de intervenciones quirúrgicas²³. Además supuso un impulso en la credibilidad, ya avalada en la guerra de Corea, que permitió el desarrollo de la técnica, mejorando su calidad y eficacia. En el mismo año, 1956, apareció el primer dializador desechable y de mayor capacidad, por su disposición en bobina (coil), el Twin Coil de Travenol. Este hecho junto al perfeccionamiento de la fistula arteriovenosa por Cimino-Brescia, han acelerado los avances y perspectivas de la hemodiálisis. En España y Latinoamérica,

exceptuando Brasil, la diálisis llegó tarde. Desde un punto de vista histórico y teniendo en cuenta los efectos de la guerra civil española²⁴, es lógico pensar en un retraso en el desarrollo tanto de la nefrología como de la diálisis. La primera diálisis fue realizada por Emilio Rotellar en 1957 en el hospital de la Santa Cruz y S. Pablo de Barcelona^{25,26}. Posteriormente se comienzan sesiones de diálisis en la Fundación Jiménez Díaz (Madrid) y en otras ciudades españolas como Bilbao y Canarias.

1.1.4 LA DIALISIS MODERNA.

Tras unos primeros años de intenso desarrollo y gran avance en las perspectivas de la hemodiálisis, tuvieron que pasar casi 30 años hasta que Von Albertini ensayara una nueva pauta de tratamiento²⁷, convirtiéndose en el padre de la diálisis moderna. En la década de los 80, los nefrólogos habían aprendido que la eliminación de solutos no solo se podía conseguir a través de la difusión, sino que de igual forma el paso de agua a través de la membrana del dializador permitía el arrastre de solutos a través del movimiento convectivo (hemofiltración), mecanismo que utiliza el riñón nativo para conseguir la orina primitiva en el espacio urinario glomerular. Para que la hemofiltración consiga una eficacia similar a la diálisis convencional (basada en la difusión), requiere grandes eliminaciones de agua plasmática, la cual debe ser restituida por idéntico volumen de infusión. Así pues, el gran problema de esta técnica venía dado por los elevados costes económicos, consecuencia de los elevados volúmenes de reposición de volumen a los que sometía la hemofiltración. Beat von Albertini, bajo las directrices de su maestro John Muller, aplicó los conocimientos presentes en el momento para realizar una técnica de hemodiálisis más eficaz, empleando flujos sanguíneos elevados (600-800 ml/min), membranas de alta permeabilidad (high-flux) y la asociación de movimientos difusivos y convectivos (hemodiafiltración, HDF). De esta forma la diálisis dio un paso al frente al entrar en la era de las diálisis de

alto flujo o también conocidas como diálisis de alta eficacia^{28,29,30}. El concepto de “alto flujo” (high flux) se aplicó al elevado paso de agua a través de la membrana dializante, en contraposición al de “alta eficacia” que se reservó a los elevados aclaramientos que se obtenían como consecuencia de los elevados flujos sanguíneos (high flow) aplicados. Realmente su modificación empleaba ambos términos: high flux y high flow. Su gran aportación consistió en utilizar el propio líquido de diálisis como líquido de sustitución de forma simultánea a la difusión (técnicas “on line”), el cual precisaba ser depurado para estar exento de bacterias y pirógenos (líquido ultrapuro). Por el contrario, su gran inconveniente consistía en que precisaba de la utilización de dos dializadores en serie y por lo tanto mayor coste económico (*Figura 3*).

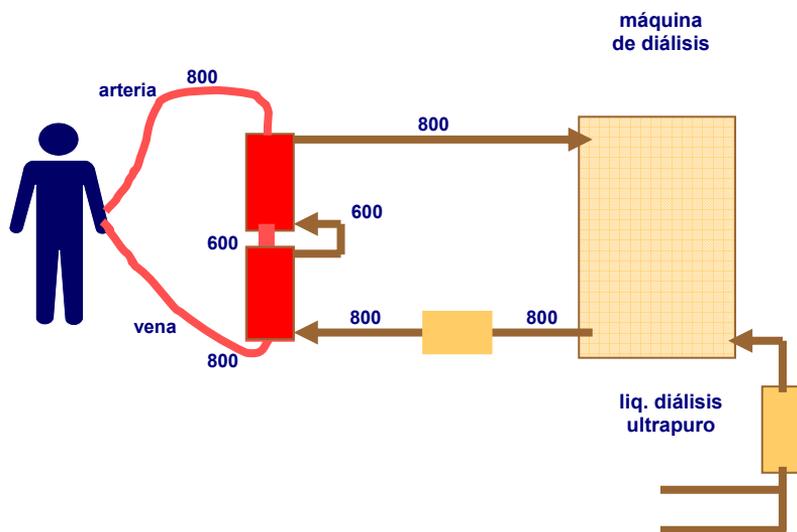


Figura 3. Representación esquemática de la hemodiafiltración “on line” de alto flujo diseñado por von Albertini (números en ml/min).

Casi simultáneamente, Bernard Canoud en 1988³¹, comenzó a realizar la llamada hemodiafiltración (HDF) “on line” con un solo dializador (*Figura 4*).

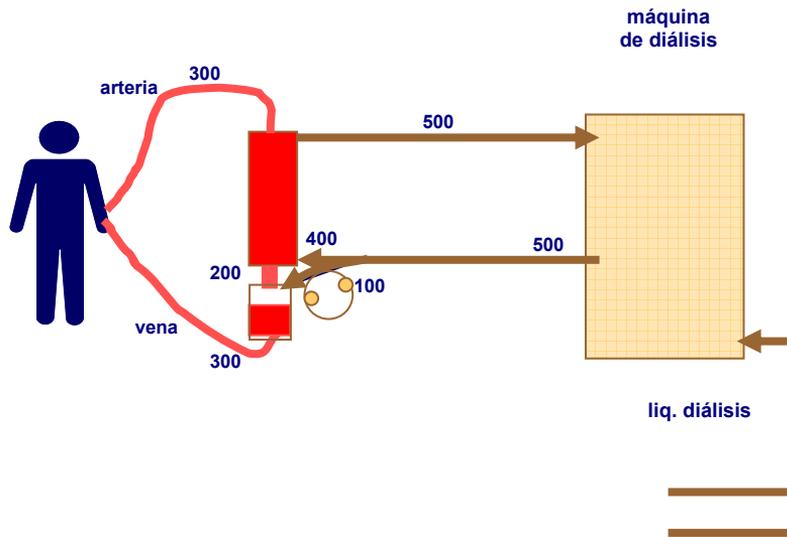


Figura 4. Representación esquemática de la hemodiafiltración "on line" de bajo flujo diseñada por Bernard Canaud (números en ml/min).

El gran inconveniente de esta modalidad de Canaud, consistía en la utilización de líquidos de diálisis no exentos de pirógenos, lo que le provocó grandes problemas con el paso de endotoxinas desde dicho líquido al paciente, quedando esta técnica prácticamente en el olvido.

En 1993, García-Valdecasas puso en práctica la técnica de Canaud pero con las aportaciones realizadas por Albertini en lo que concierne a la obtención de líquidos de diálisis ultrapuros y a la aplicación de altos flujos sanguíneos³²⁻³⁴ (Figura 5).

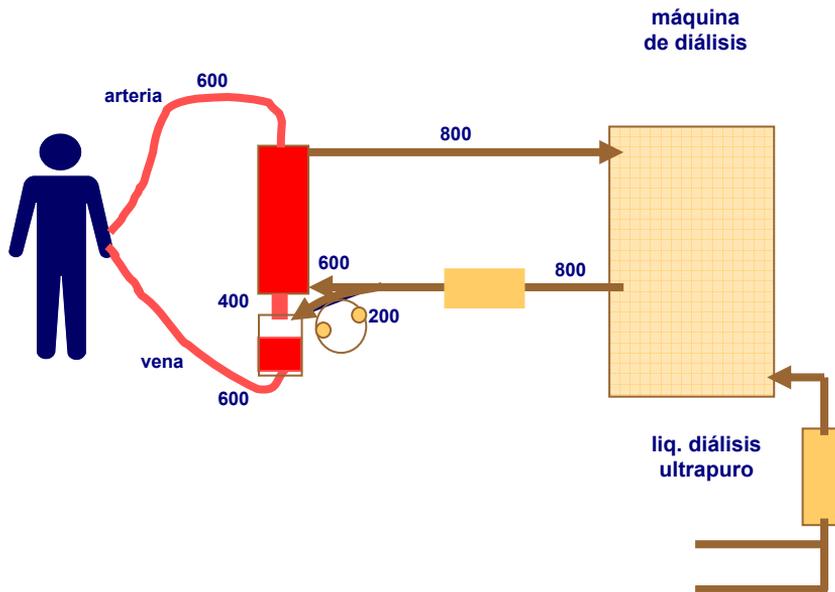


Figura 5. Representación esquemática de la hemodiafiltración "on line" de alto flujo aplicada por García-Valdecasas (números en ml/min). Se puede apreciar que asocia los conceptos de Albertini y Canaud.

Tras esta posterior consecución de líquidos de diálisis ultrapuros, se ha consolidado como el tratamiento actual de mayor eficacia, eficiencia y mejor tolerabilidad clínica.

Así, desde que Graham demostrará en 1861 que un parche vegetal (papel de escribir almidonado) puede actuar como una membrana semipermeable hasta nuestros días, la diálisis ha sufrido numerosas innovaciones y cambios, convirtiéndola en la piedra angular y eje del tratamiento de la insuficiencia renal terminal (IRT). Tal es su importancia que del millón de pacientes a nivel mundial en tratamiento sustitutivo por insuficiencia renal terminal, el 70% están bajo un programa de Hemodiálisis (HD), dejando el 10% en diálisis peritoneal y el 20% con transplantes renal funcional^{35,36}. A pesar de esto, la diálisis representa el arquetipo de una tecnología intermedia, puesto que solo mitiga un

problema clínico, y acarrea problemas sociales, éticos, políticos y económicos, paradigma que afronta la medicina del siglo XXI.

1.2 FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA

1.2.1 MECANISMOS DE TRANSPORTE.

Como ya se definió al inicio de la introducción, la hemodiálisis es la depuración de solutos tras la difusión de los mismos a través de una membrana semipermeable, como consecuencia de la diferencia de concentración que existe entre los dos compartimentos que separa dicha membrana (la sangre por un lado y el líquido de diálisis por el otro). Así pues, debemos conocer los tipos de membrana existentes y las fuerzas o mecanismos de transporte que intervienen en el paso transmembrana para poder abordar las distintas técnicas empleadas en la hemodiálisis.

Los principales mecanismos de transporte implicados en el paso de sustancias a través de la membrana del dializador son:

- 1) **Difusión** a favor del gradiente de concentración desde la sangre al líquido de diálisis.
- 2) **Ultrafiltración** o transporte acuoso por convección a favor de gradiente de presiones.
- 3) **Retrodifusión** o paso de solutos por difusión desde el líquido de diálisis a la sangre.

4) **Retrofiltración** o paso de agua proveniente del líquido de diálisis hacia la sangre, a través del movimiento convectivo retrógrado.

De este modo, la difusión, ultrafiltración, retrodifusión y retrofiltración son cuatro mecanismos de transporte que actúan de forma simultánea, interactuando entre sí, variando en diferente proporción según los pesos moleculares de los diferentes solutos.

a) **Difusión:** como ya se dijo con anterioridad, la hemodiálisis (HD) consiste en la depuración de solutos de pequeño tamaño, restringiendo el paso de proteínas y células, tras la difusión de los mismos a través de una membrana semipermeable, como consecuencia de la diferencia de concentración entre ambos compartimentos que separa dicha membrana. Existe por lo tanto una tendencia a alcanzar un equilibrio dinámico, donde el soluto tendrá igual concentración en todo el espacio ocupado por el disolvente (*Figura 6*).

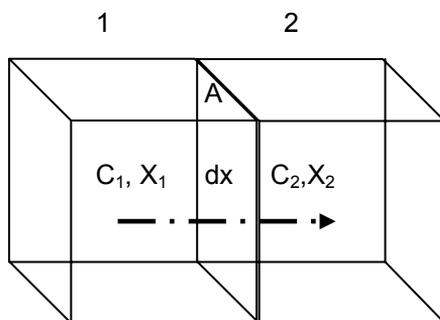


Figura 6. Esquema de la difusión.

Pero el flujo de soluto por difusión (J_x) no solo depende del gradiente de concentración (ΔC), sino también de la temperatura (t), de la superficie (A) y espesor de la membrana (dx) y del coeficiente de difusión del soluto en este disolvente y a esta temperatura (D), debido en parte al peso molecular³⁷. Así, la difusión se expresa, según la ley de Fick, como:

$$J_x = D * t * A * \Delta C / dx$$

El método más común para valorar la eficacia difusiva de un dializador es el aclaramiento (K). El aclaramiento se define como el flujo neto de un soluto a través del dializador³⁸, o bien como el número de ml de sangre que han sido totalmente depurados de un soluto determinado en un minuto. Así, el aclaramiento del dializador se obtiene multiplicando el flujo sanguíneo por el porcentaje de descenso de la concentración de soluto a su paso por el dializador:

$$Kd = [(Ca - Cv) / Ca] \times Qb.$$

Siendo:

Kd = aclaramiento del dializador.

Ca = concentración sanguínea a nivel arterial o línea extracorpórea que sale del paciente hacia el dializador.

Cv = concentración sanguínea a nivel venoso o línea extracorpórea que sale del dializador y retorna al paciente.

Qb = flujo sanguíneo.

El aclaramiento no es un concepto nuevo creado a raíz del empleo de la hemodiálisis, sino que es un concepto utilizado en el estudio del riñón humano. El riñón no funciona con difusión sino con convección. Esta característica diferenciadora de la diálisis, hace que el concepto más exacto a utilizar en diálisis sea el de dialisancia, puesto que en el líquido de diálisis, en la entrada, puede tener una cantidad de soluto distinta a 0. Este concepto se refiere a la velocidad de intercambio entre la sangre y el líquido de diálisis, en función del gradiente del líquido de dializante. Se expresa en unidad de volumen de sangre por la unidad de tiempo:

$$Di = [(Ca - Cv) / (Ca - Cb)] \times Qb$$

Siendo:

D_i = dialisancia

C_a = concentración arterial

C_v = concentración venosa

C_b = concentración en el baño

Q_b = flujo sanguíneo

b) **Convección**: la aplicación de presiones transmembrana elevadas provoca el paso de agua bien desde la sangre al líquido de diálisis (ultrafiltración) o bien en sentido inverso (retrofiltración). La salida de este agua arrastra por movimiento convectivo los solutos que tiene disueltos, a la misma concentración que se encuentran, con la única limitación de los límites del tamaño del poro de la membrana. Este movimiento es de gran importancia cuantitativa cuando nos referimos a solutos de peso molecular superior a 500 daltons (las denominadas moléculas medias), las cuales pasan con dificultad la membrana dializante cuando se aplica difusión.

En un principio, la ultrafiltración solo se empleó para obtener una sustracción de agua del paciente; realmente ello venía motivado por la utilización de membranas de diálisis de baja permeabilidad hidráulica (menos de 12 ml/min de agua por cada mmHg de presión y metro cuadrado de superficie, membrana "low flux", LF). Sin embargo, la utilización de membranas con mayor permeabilidad hidráulica (membranas "high flux", HF) permitió considerar el efecto de arrastre de los solutos de mayor peso molecular por el agua empleada en el proceso de ultrafiltración³⁹⁻⁴¹. El empleo de la convección ha permitido transformar las clásicas técnicas de HD en otras más eficaces y de mayor tolerancia: la hemofiltración (solo movimiento convectivo) y la hemodiafiltración (técnica que asocia la hemofiltración a la diálisis difusiva convencional).

El flujo convectivo de un soluto (J_x) depende de la cantidad de líquido ultrafiltrado (uf), de la concentración de soluto en el agua plasmática (C_b), y de las características de cribado de la membrana con respecto a ese soluto (sieving coefficient: Sc).

$$J_x = uf \times C_b \times Sc$$

El flujo acuoso o de ultrafiltración (uf) se puede determinar por la siguiente función:

$$uf = Kuf \times PTM; \text{ siendo:}$$

Kuf: es el coeficiente de permeabilidad hidráulica, o también llamado coeficiente de ultrafiltración. Se define como el volumen de ultrafiltrado por unidad de tiempo y de presión transmembrana siendo sus unidades ml/h x kPa (13'3 kPa= 100 mmHg). Así un *Kuf* de 2 significa que para ultrafiltrar 1000 ml por hora se necesita una presión transmembrana de 500 mmHg. Se deberá tener en cuenta que los valores in vivo son 5-30% inferiores a los expresados por el fabricante *in vitro*, ya que los factores intrínsecos del paciente (hematocrito, proteínas séricas, presión arterial media, etc.) alteran con intensidad la depuración y la ultrafiltración, ya que en realidad la *presión transmembrana* es el resultado de la presión hidrostática de la sangre menos la presión hidrostática del líquido de diálisis y la presión oncótica de la sangre.

PTM: la presión transmembrana (Presión hidrostática de la sangre – Presión hidrostática del dializado – Presión oncótica de la sangre).

La depuración de solutos a través de la convección se calcula a través del coeficiente de cribado. Este coeficiente es la relación entre las concentraciones de un soluto determinado en el dializado y en el plasma, cuando la depuración se realiza mediante transporte convectivo. El coeficiente de cribado se considera indicador indirecto de la porosidad de la membrana. Cuando este coeficiente es igual a 1 indica que el soluto

traspasa la membrana con total facilidad, mientras que si es igual a 0, la membrana impide el paso del soluto al compartimiento dializado.

c) **Retrodifusión:** la retrodifusión es el paso de solutos desde el líquido de diálisis hacia la sangre, como consecuencia de una diferencia de concentración inversa. Por lo general es utilizada para los solutos que se deseen aportar a la sangre: ión bicarbonato, calcio, etc. Debe temerse la no esterilidad del líquido de diálisis y el paso de pirógenos a la sangre, lo que pone en marcha mecanismos inmunológicos indeseables. Las membranas de baja permeabilidad hidráulica (membranas LF) suelen permitir retrodifusión de pirógenos de forma intensa, no así las de alta permeabilidad hidráulica (membranas HF), que adsorben estos pirógenos en su superficie, lo que les ha permitido ser definidas como más biocompatibles.

d) **Retrofiltración:** La retrofiltración es el paso de agua desde el líquido de diálisis hacia la sangre. Esta retrofiltración se debe a un mecanismo hidráulico de sentido contrario a la ultrafiltración. Se produce por lo tanto cuando la presión en el flujo del líquido de diálisis es superior a la existente en la sangre. Su importancia en las membranas LF es mínima; por el contrario, en las membranas HF es muy intensa.

1.2.2 ELEMENTOS DE UNA MAQUINA DE DIALISIS

1.2.2.1 Membranas de diálisis

La membrana de diálisis es el elemento fundamental del proceso, y para ello debe cumplir unas características básicas que permitan su empleo⁴²:

1. Capacidad de eliminar agua plasmática.
2. Capacidad de eliminar solutos de pequeño y gran tamaño, con permeabilidad nula o casi nula para la albúmina y otras moléculas mayores. Es decir, semipermeables.
3. Biocompatibilidad o hemocompatibilidad.
4. Fiabilidad o la resistencia mecánica y capaces de aportar prestaciones constantes y repetitivas.

Con el desarrollo tecnológico y la aparición de nuevos materiales, se están fabricando alrededor de 200 tipos de membranas con al menos 30 materiales distintos, confiriendo a estas características diferenciales tanto en su transferencia de masa como en sus propiedades biológicas que afectan a su biocompatibilidad. En estas condiciones es primordial clasificarlas, proponiéndose diversos modelos de clasificación, de entre los que destaca la clasificación por características estructurales⁴³⁻⁴⁵:

1. Celulósicas o derivadas de productos naturales (cuprofán).

2. Celulósicas modificadas o semisintéticas (acetato de celulosa o hemofán). En éstas la estructura polisacárida natural se modifica con radicales en lugares específicos.

3. Sintéticas: su principal cualidad es la escasa interacción entre la sangre y la membrana. Se distinguen dos tipos en función de su interacción con el agua:

a. Hidrofilicas: Policarbonato, etilvinilalcohol, etc.

b. Hidrofóbicas: polisulfona, poliamida, poliacrilonitrilo (PAN) etc. Son membranas más porosas, permitiendo más ultrafiltración. Adhieren proteínas a su pared, entre las cuales se encuentran los productos de la activación del complemento, lo que permite que la sangre circule sobre un material proteico antológico, confiriéndoles cierto grado de biocompatibilidad.

Esta clasificación no es indicativa de la efectividad de una membrana sino que debe valorarse en conjunto con otros parámetros que caracterizan una determinada técnica de diálisis. Pero conocer el tipo de membrana a emplear es indispensable para la realización de una determinada técnica de diálisis⁴⁶ pues su estructura le confiere unas características únicas. Así las membranas sintéticas permiten un mayor control de diversos parámetros, como la fiabilidad de la resistencia mecánica, permitiendo mayor permeabilidad hidráulica y coeficiente de cribado, elementos indispensables para la técnica de hemodiafiltración. Así pues, no es de extrañar que en tan solo 10 años⁴⁷ los porcentajes de utilización de las membranas celulósicas, que presentan baja permeabilidad hidráulica, hayan llegado incluso a plantear su erradicación de la práctica clínica a medio plazo.

Además de la clasificación estructural de las membranas, se pueden utilizar otros criterios que combinados dan lugar a los diferentes tipos de membranas³⁸. Los diferentes criterios y sus categorías son expuestos en la siguiente tabla descrita por Ronco (*Tabla I*).

TABLA I
Clasificación de las membranas de diálisis

Origen	Celulósicas Sintéticas
Estructura	Hidrogel o microsporas Simétricas o asimétricas
Características físico-químicas	Hidrofóbicas o hidrofílicas Con o sin carga eléctrica de superficie
Prestaciones	Alta o baja permeabilidad hidráulica Alto o bajo coeficiente de cribado
Interacciones con la sangre	Grado de hemocompatibilidad

Se ha visto cómo la membrana dialítica es el elemento básico en la hemodiálisis pues sus características intervienen en las distintas fuerzas implicadas en la hemodiálisis. Este modelo simplificado de la diálisis, muestra que tanto la difusión como la convección vienen determinadas por la porosidad de la membrana, es decir, por las dimensiones, distribución y número de poros por unidad de superficie. Estos poros, tienen unas dimensiones de decenas de Ångstroms y sólo son visibles a microscopía electrónica. Por este motivo, la porosidad se mide a través de métodos indirectos, como la termoporometría o la permeabilidad a sustancias de peso molecular conocido. Pero la permeabilidad final de la membrana es el resultado de una serie de factores que incluyen, el material, los procedimientos de fabricación, el uso de aditivos y los mecanismos de precipitación del polímero. Una vez obtenida la membrana, la biocompatibilidad, la interacción con proteínas plasmáticas o la presencia de potenciales electroquímicos serán factores

determinantes para evaluar las prestaciones in vivo de la membrana. De este modo, y aunque sus características pueden ser conocidas en el laboratorio, deben ser evaluadas en su configuración definitiva³⁸:

1) Espesor: una membrana puede ser más fina cuanto mayor es su resistencia. El grosor es inversamente proporcional al aclaramiento (K_o) y al coeficiente de ultrafiltración (K_{uf}). Las membranas modernas tienen un grosor mínimo de 5μ y un máximo de 100μ . A pesar de que el grosor es inversamente proporcional a la permeabilidad, esto solo es verdad al considerar una membrana en sí, ya que las membranas más finas son las celulósicas simétricas, siendo las sintéticas asimétricas las más gruesas. Es decir, las de menor permeabilidad hidráulica son las más finas, y las de mayor permeabilidad hidráulica las más gruesas. Por ello, al hablar de membranas de diálisis es preferible hablar de transferencia de masas más que de grosor. Por otro lado, la configuración capilar de las membranas permite la elaboración de membranas más finas y más resistentes a la presión transmembrana que las planas, ofreciendo mayor superficie.

2) Superficie: Es importante conocer el valor real pues los fabricantes utilizan métodos diferentes de cálculo y de expresión de la misma. Unos la expresan como superficie total y otros como efectiva, unos como superficie difusiva en húmedo y otros como la superficie en contacto con la sangre.

3) Esterilización: una membrana no puede utilizarse en la clínica sin haber sido esterilizada, pero este proceso es diferente según los materiales empleados en la fabricación de la misma. No todos los métodos pueden utilizarse para esterilizar todas las membranas puesto que pueden alterar sus características físicas. Por lo general se evita el esterilizar con radiaciones gamma, por la posibilidad de alterar la composición de las membranas. En general, se esterilizan por óxido de

etileno o por vapor de agua, según pueda o no la membrana exponerse a temperaturas elevadas.

4) Volumen de cebado: Es la cantidad de sangre empleada para cebar el circuito de circulación extracorpórea al iniciar la diálisis. Un gran volumen de cebado puede ser perjudicial para aquellos pacientes con bajo volumen sanguíneo (anemias y edad pediátrica) así como para pacientes con inestabilidad hemodinámica.

5) Coeficiente de ultrafiltración (K_{uf}): expresa la permeabilidad hidráulica del dializador y condiciona tanto la pérdida de peso como el tipo de técnica depurativa a realizar. La fiabilidad y la reproductibilidad de los valores de K_{uf} son frecuentemente problemáticas, debido a que muchos de los métodos empleados para su determinación son incorrectos. Con los actuales monitores de diálisis, dotados de programación y control de uf , la determinación, el mantenimiento y las posibles variaciones de la presión transmembrana para obtener la pérdida de peso adecuada, se obtienen automáticamente, aunque no eviten por completo problemas relacionados con estos parámetros.

6) Aclaramiento (k): es el parámetro, junto a la K_{uf} , más importante a la hora de elegir un dializador. Los fabricantes las determinan fácilmente *in vitro*, utilizando soluciones acuosas sin células y proteínas, condiciones muy distintas a las experimentadas *in vivo*.

7) Permeabilidad difusiva (K_{oA})

1.2.2.2 Líquido de diálisis.

La membrana semipermeable separa dos fases líquidas, la sangre y el líquido de diálisis. Con los nuevos avances científicos en la forma de administrar la diálisis conseguimos una mejor calidad de tratamiento, que no debe ser perjudicada por elementos adversos introducidos en la técnica. En este punto, la biocompatibilidad debe ser asegurada, siendo el líquido de diálisis un elemento importante en la biocompatibilidad. De ahí la importancia de tratar adecuadamente el agua utilizada en su fabricación⁴⁸⁻⁵²

El agua potable de consumo en las ciudades no es un buen precursor del líquido de diálisis puesto que contiene diversos contaminantes que los individuos sanos eliminan gracias a una doble barrera: gastrointestinal y renal. En los enfermos renales esta segunda barrera queda debilitada o inutilizada y por lo tanto los criterios de pureza del agua a emplear deben ser superiores. Por otro lado, el líquido de diálisis (que utiliza agua en su composición) se pone en contacto con la sangre a través de la membrana semipermeable, transfiriendo por retrodifusión los contaminantes que lleve disueltos. Los contaminantes más frecuentes del agua son:

1. **Partículas:** minerales y coloides. Dan turbidez al agua.
2. **Solutos disueltos** en el agua:
 - a. Inorgánicos: iones (Na, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Pb, Cl, F, nitratos, sulfatos y bicarbonatos).
 - b. Orgánicos: naturales como la lignina o tanino y artificiales como los insecticidas, hidrocarburos, etc.
 - c. Endotoxinas procedentes de microorganismos.
3. **Microorganismos:** bacterias, virus, hongos, levaduras, protozoos.

4. **Sustancias añadidas por las autoridades:** cloro, flúor, sulfato de aluminio, cloraminas o incluso sulfato de cobre como algicida.

.Con el avance en las técnicas de diálisis y los estudios de sus complicaciones, se ha conseguido evitar la hemólisis provocada por cloraminas⁵³ y la encefalopatía y osteomalacia provocada por el aluminio^{54,55}. También se ha estudiado y evitado en gran medida la existencia de endotoxinas, responsables de reacciones inflamatorias agudas y crónicas, que repercuten de forma negativa en la supervivencia a largo plazo⁵⁶⁻⁵⁸.

Al realizar una diálisis, tanto los dializadores como los monitores de diálisis están garantizados en su pureza por las empresas suministradoras, que deben seguir unas normas de calidad internacionales. Pero el líquido de diálisis es generado en la propia unidad y es responsabilidad directa del médico y del técnico encargado. Así, la calidad del agua empleada depende del agua suministrada, del diseño de la planta de tratamiento, de su sistema de distribución, de la calidad de los concentrados para diálisis empleados, de las máquinas de diálisis a emplear y del método de desinfección de los monitores y circuitos.

El agua es tratada mediante diversos sistemas, adecuados a cada tipo de agua suministrada, entre los que se incluyen filtros, descalcificadores, desionizadores, sistemas de osmosis inversa, destiladores, filtros de carbono activo o reacciones de bisulfito de sodio (para eliminar cloro y cloraminas), ultrafiltradores, germicidas etc. Actualmente en España se sigue la norma UNE 111-301-90⁵⁹, que es una reproducción literal de la norma norteamericana AAMI de 1981, que establece la resistividad mínima del agua, las concentraciones máxima admisibles de sustancias y electrolito y el número máximo de colonias bacteriana por ml de agua (*Tabla II*). Esta norma no debe ser la norma a

seguir en el siglo XXI, cuando han pasado más de dos décadas de la publicación de las mismas y no se tenían en cuenta las citoquinas y endotoxinas. Con este objetivo, la Real Farmacopea española publicó sus recomendaciones sobre la cifra de colonias y endotoxinas, situándose como una de las más estrictas a nivel internacional. La cantidad de UFC debe ser inferior a 100 y de endotoxinas a 0,25UI/ml. Pero tampoco serviría de nada esta norma sin un sistema de control continuo y mantenimiento periódico de la instalación.

TABLA II

Norma UNE-111-301-90 sobre composición del líquido de diálisis y concentraciones máximas permitidas de contaminantes.

	CONTAMINANTES	Mg/l o ppm
SUSTANCIAS INCLUIDAS EN EL LIQUIDO DE DIALISIS	Calcio	2
	Magnesio	4
	Sodio	70
	Potasio	8
SUSTANCIAS TOXICAS	Arsénico	0,005
	Bario	0,1

REGULADAS PARA EL AGUA POTABLE	Cadmio	0,001
	Cromo	0,014
	Plomo	0,005
	Mercurio	0,0002
	Selenio	0,09
	Plata	0,005
OTRAS SUSTANCIAS TOXICAS	Aluminio	0,01
	Cloraminas	0,1
	Cloro libre	0,5
	Cobre	0,1
	Flúor	0,2
	Nitrato	2
	Sulfatos	100
	Zinc	0,1
BACTERIAS	UFC	≤200

Una vez asegurada la esterilidad, debe obtenerse un líquido de diálisis similar al líquido extracelular o intersticial, como se detalla en la *Tabla III*⁶⁰.

TABLA III
Composición electrolítica del líquido de diálisis

	LÍQUIDO EXTRACELULAR		LÍQUIDO DE DIÁLISIS		
	AGUA PLASMÁTICA	PLASMA	BICARBONATO	ACETATO	HABITUAL
Na	152	142	130-145	136-145	138-140
K	4,5	4,3	0-3	1-3	1,5
Ca	1,5	1,25	0-2	1,25-1,75	1,5
Mg	0,5	0,5	0-1,2	0,5-0,75	0,5
Cl	109	104	90-120	100-110	Ajuste
Bicarbonato	30	24	32-38	0	34
Acetato	0	32-45	2-4	30-35	0-2

Glucosa	5	4,5	0-12	0-10	5
---------	---	-----	------	------	---

Aplicando el concepto de la difusión, cuando queremos hacer un balance negativo de un ion, utilizaremos un líquido de diálisis con menor concentración de ese ion que la sangre del paciente. Aunque como ya hemos visto con anterioridad, la convección produce un movimiento de solutos por ultrafiltración que debe ser calculado sobretodo para iones con gran concentración en el suero como el sodio. El sodio debe ser calculado y ajustado por su importancia tanto sobre el control de la volemia como de la tensión arterial, y estos parámetros deben ser tenidos en cuenta evaluando de manera global al paciente sometido a diálisis. No olvidemos que la concentración de sodio en el plasma es aproximadamente de 140 mEq/l, y que el someter al paciente a una pérdida de 2-3 litros durante la sesión le permite que se pierdan 280-420 mEq de sodio, lo que suponen el consumo de sal de dos o tres días (280-420 mmol).

Cada elemento supone un caso particular, pues hay elementos que no podemos eliminar de forma brusca debido a los efectos adversos de sus ausencia, como el potasio, otros a los que su eliminación brusca no produce ningún efecto perjudicial como el fósforo, por lo que no añadimos nada al líquido de diálisis y otros en los que buscamos el equilibrio como el calcio o el magnesio pues el aumento y el descenso en sus concentraciones sanguíneas son perjudiciales. Así, por ejemplo, un exceso de magnesio producirá prurito, polineuropatía y osteodistrofia, y su defecto producirá arritmias cardíacas y calambres musculares.

Actualmente la hemodiálisis con buffer bicarbonato ha desplazado de la práctica clínica al acetato. Ambas técnicas utilizan un líquido de diálisis similar salvo en sus valores de bicarbonato y acetato. La diálisis con bicarbonato tiene algunos problemas en el origen. En

primer lugar, se debe evitar la precipitación del bicarbonato cálcico y magnésico, para lo que se añaden pequeñas cantidades de ácido acético. El ácido acético reacciona con el bicarbonato produciendo CO₂, que evita la precipitación del bicarbonato. Actualmente se cree que las pequeñas cantidades de acético añadido, pueden producir un aumento de óxido nítrico y contribuir a una peor tolerancia de la técnica^{61,62}. Por otro lado, el bicarbonato varía su concentración enormemente en el dializador y por lo tanto debe ser determinado en numerosos controles. Por último el bicarbonato constituye la mayor fuente de contaminación bacteriana para las máquinas.

El bicarbonato es suministrado bien líquido, en polvo, en sistemas de distribución del líquido con bicarbonato realizado en un baño central y posteriormente tratado con luz ultravioleta, y por último en perfusión estéril a través de la línea venosa. Esta última técnica es la llamada AFB (acetate free bicarbonate) que es la única que asegura un bicarbonato estéril y una mejor tolerancia, debido a la ya comentada ausencia de acetato.

1.2.2.3 Monitores de diálisis.

El monitor de diálisis está compuesto por un circuito sanguíneo extracorpóreo y por otro circuito para el líquido de diálisis. El circuito sanguíneo está compuesto por la línea arterial, que comprende desde el acceso vascular hasta el dializador, una bomba sanguínea y la línea venosa, que devuelve la sangre a la vena a través del acceso vascular. De esta forma, la sangre obtenida a través del acceso vascular es

impulsada mediante una bomba de rodillos, controlada por el monitor, hasta su llegada al dializador. Esta bomba crea una presión negativa, por succión de la sangre en la línea arterial, que se transforma en presión positiva, por empuje, en la línea venosa. La presión sobre la línea arterial debe ser -100 mmHg para garantizar un correcto flujo efectivo de sangre. Además la fuerza generada por los rodillos de la bomba debe ser superior a 200 ml/min para obtener una dosis de diálisis adecuada⁶³. Por otro lado, es también importante controlar la presión en la línea venosa para evitar alteraciones de la coagulación en la línea venosa, para controlar la presión transmembrana y para la obtención de la ultrafiltración adecuada. Todas estas presiones son controladas por el monitor, que ante cualquier anomalía en el circuito, pone en marcha una alarma tanto acústica como visual.

El circuito hidráulico para el líquido de diálisis va en sentido contrario al circuito sanguíneo y es de paso único. Este circuito se origina en el suministro de agua, previamente tratada por procesos físicos y químicos⁶⁴. El procedimiento de purificación del agua consiste en:

1. Filtración de las partículas en suspensión⁶⁵⁻⁶⁷.
2. Descalcificación.
3. Desionización de resinas de intercambio iónico.
4. Osmosis inversa. Este procedimiento consiste en la aplicación de una presión sobre el agua, haciéndola pasar a través de una membrana semipermeable y perdiendo así contaminantes orgánicos⁶⁸⁻⁶⁹.
5. Decloración.

Este tratamiento del agua debe ser minucioso, más aún con el empleo de la hemodiafiltración. Si bien es de tener en cuenta el riesgo de retrofiltración en las membranas de alta permeabilidad y el consecuente contacto con toxinas bacterianas, no menos importante es la retrodifusión de estas endotoxinas, que apenas ocurre en las membranas HF (la

mayoría de estas membranas adsorben en su superficie las partículas proteicas), y que alcanzan su máxima expresión en las membranas LF, donde apenas tiene lugar el fenómeno de la adsorción proteica. Todo ello obliga en la actualidad a considerar como imprescindible el “agua ultrapura”, sin contaminantes químicos ni biológicos. Una vez obtenida el agua de su suministro, ésta es impulsada hacia el monitor, que la calienta hasta la temperatura corporal para facilitar la desgasificación y su mezcla con el concentrado de electrolitos. Una vez que el líquido de diálisis ha realizado su función, se elimina.

1.3 TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS

Las diferentes técnicas van encaminadas a proporcionar una mayor cantidad de tratamiento con mejor calidad de diálisis, representando en la actualidad el enfoque terapéutico idóneo para los pacientes con insuficiencia renal terminal¹. La evolución y progreso de las membranas de hemodiálisis, de la tecnología y de la formación científica de los investigadores, ha permitido el desarrollo de diversas técnicas de diálisis más eficaces, eficientes y mejor toleradas.

a) Hemodiálisis convencional: es la forma más habitual de tratamiento⁷⁰, también llamada diálisis de bajo flujo o diálisis de baja eficacia. Como su nombre indica, es la técnica que habitualmente se viene realizando desde los comienzos de la diálisis, evidentemente con los avances tecnológicos habidos a lo largo del tiempo. En ella se emplean membrana de baja permeabilidad hidráulica (Low Flux o LF como el cuprofano), en el momento actual con superficie de membrana no inferior a 1'6 m², con flujos sanguíneos no superiores a 300 ml/min. Con esta técnica solo se emplea la difusión como mecanismo de transporte. La ultrafiltración utilizada es mínima ya que el paciente solo pierde el agua acumulada en el período interdialis; por ello, la

convección de solutos está muy limitada. Estas técnicas tienen una limitación en el paso de sustancias de mediano tamaño molecular (MM)⁷¹. Como consecuencia de las membranas utilizadas, la retrodifusión de pirógenos existe, por lo que se han considerado responsables de amiloidosis en tiempos de tratamiento relativamente cortos, sobre todo por la mínima generalización de líquidos de diálisis ultrapuros.

b) Hemodiálisis de alto flujo: es el paso evolutivo de la hemodiálisis convencional, que busca la mejor depuración de las toxinas urémicas⁷². Su objetivo es la mejora de la calidad de diálisis. Utiliza membranas de alta permeabilidad hidráulica (high flux o HF) con gran capacidad difusiva para moléculas de mediano y gran peso molecular (1000 daltons). Los flujos utilizados no tienen que ser necesariamente elevados; si son inferiores a 300 ml/min, se denominan diálisis de alto flujo y baja eficacia. Si por el contrario se utilizan flujos sanguíneos superiores a 300 ml/min y del líquido de diálisis ($Q_d \geq 500$ ml/min), la hemodiálisis de alto flujo se denomina diálisis de alta eficacia. Teóricamente utiliza solo mecanismos de difusión, pero en la práctica aparece un componente de ultrafiltración - convección en la parte del dializador más próxima al lado arterial. Este componente queda anulado por un componente de retrofiltración, de igual magnitud, desde el líquido de diálisis hacia el lado sanguíneo^{73,74} (*Figura 7*). La permeabilidad hidráulica inherente a estas membranas es la responsable de este doble mecanismo de ultrafiltración-retrofiltración, confiriendo a estos dializadores una "hemodiafiltración intrínseca". Debido a esta ultrafiltración, aparece un componente de adsorción de proteínas plasmáticas a la membrana del dializador, influida por la interacción de cargas eléctricas, interacciones iónicas, características hidrofóbicas y enlaces de hidrogeno, que permite que la sangre atraviese el dializador en contacto con proteínas autólogas (gran biocompatibilidad) y que los posibles pirógenos del líquido de diálisis queden retenidos en su interior por adsorción.

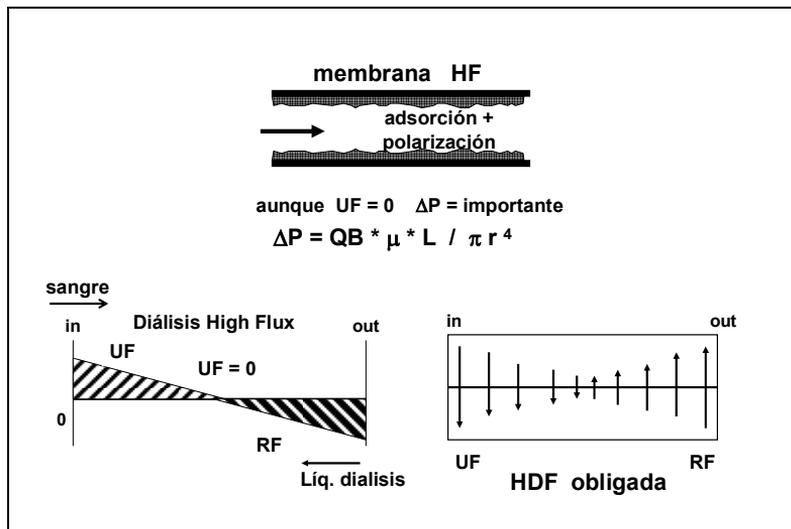


Figura 7.- Representación esquemática de la ultrafiltración y retrofiltración obligada existente en las membranas de alta permeabilidad hidráulica (membranas high flux, HF).

Dentro de las técnicas de hemodiálisis de alto flujo, alta eficacia ($Q_b > 300$ y $Q_d \geq 500$) se incluyen:

1. **Hemofiltración (HF):** es cronológicamente la primera variación a la hemodiálisis convencional. En ella la peculiaridad es la ausencia de líquido de diálisis y por tanto de la difusión. En esta técnica se ultrafiltra la sangre a través de una membrana HF, por un mecanismo de ultrafiltración puro, y por convección se eliminan toda clase de solutos con tal de que atraviesen la membrana. Se repone el volumen perdido con una solución salina, lo que requiere una tecnología que asegure un adecuado y estricto control de la UF e infusión inmediata de volumen. Como solo existe convección, la depuración final dependerá del volumen ultrafiltrado y del coeficiente de cribado de cada uno de los

solutos implicados. Es una técnica costosa (repone elevados volúmenes con un líquido estéril), compleja, que exige un riguroso control de balances y con escasa eliminación de pequeñas moléculas, por lo que actualmente su uso queda restringido a fines investigadores⁷⁵. Es la base a la variante que se utiliza actualmente en las unidades de cuidados intensivos: la hemofiltración continua veno-venosa.

2. **Hemodiafiltración (HDF):** es una hemodiálisis de alto flujo, utilizando tanto la difusión como la convección. Se necesitan membranas sintéticas, HF y de gran superficie, así como un control automático de la ultrafiltración^{75,76}. Esta técnica produce una ultrafiltración de 4-12 litros, cantidad superior a la necesaria para alcanzar el peso seco, por lo que se reponen con líquido de reinfusión (ello la hace costosa y discreta su relación coste/beneficio).

Con esta técnica se consiguen unos aclaramientos mayores tanto para moléculas de pequeño (por difusión) como de mayor tamaño molecular (por convección) y una mayor estabilidad cardiovascular, gracias a la interacción de los fenómenos de difusión y convección^{77,78}.

Existen varias técnicas que se engloban dentro de la HDF:

* **Biofiltración y biofiltración sin acetato (AFB):** La biofiltración normal es una modificación de la HDF con el fin de conseguir un adecuado control del equilibrio ácido-base en pacientes dializados con acetato. En ella se ultrafiltran 3 litros, que son repuestos por idéntico volumen de una solución con 100 mEq/l de bicarbonato. No emplea una convección alta.

La biofiltración sin acetato permite utilizar un líquido de diálisis sin buffer, bien sin acetato (evitando así la inestabilidad hemodinámica), bien bicarbonato (evitando los problemas técnicos de su utilización). Esta técnica tiene unos niveles adecuados de difusión y convección, lo que permite ultrafiltrar al menos 1.5-2 l/hora (6 litros en total), que son

repuestos por una solución 40 mEq/l de ión bicarbonato en igual magnitud al volumen ultrafiltrado. Además permite controlar la acidosis de forma personalizada, al poder variar el ritmo de infusión del bicarbonato.

* **Técnicas de dos cámaras:** Fueron diseñadas para evitar las interferencias entre el transporte convectivo y el difusivo, separándolas en dos cámaras colocadas en serie. La idea es que ambos fenómenos desarrollen al máximo su capacidad depuradora⁷⁰. En la primera cámara, compuesta por polisulfona HF, no llega el líquido de diálisis y por tanto no tiene difusión sino solo convección de 8-10 litros por sesión. En la segunda cámara, compuesta por una membrana de hemofán, llega el líquido y solo se produce difusión. La reinfusión se realiza entre las dos cámaras, con líquido de reinfusión normal o con bicarbonato. Su inconveniente radica en que no evita la retrodifusión y las teóricas ventajas quedan minimizadas.

Existe una variante, la conocida como técnica de dos cámaras con carbón activo. El líquido de reinfusión es el propio ultrafiltrado producido en la primera cámara y pasado por un cartucho de carbón activado, colocado entre los dos filtros. De esta manera simplificamos el procedimiento y evitamos los riesgos de utilización de los líquidos de reinfusión. Sigue manteniendo el mismo inconveniente que la anterior, al no poder evitar la retrodifusión en el hemofán.

* **HDF con doble filtro y alta eficacia:** Surge ante la búsqueda constante de una mejora cuantitativa en el proceso de diálisis. Dicho de otra forma, el objetivo es conseguir un aclaramiento superior sin incremento económico. Para ello se define el Kt/V , que no es más que el aclaramiento de un soluto en un tiempo determinado, partido por el volumen de distribución. Su valor mínimo es actualmente motivo de controversia.

Para alcanzar un mayor aclaramiento, se puede incidir en dos aspectos de la diálisis: 1) Emplear altos flujos ($Q_B=500-800$ ml/min y $Q_d=800-1000$ ml/min); 2) Aumentar la superficie del dializador, mediante dos filtros con membranas HF de alta superficie ($1.7-2$ m²)^{77,78}. Debemos emplear bicarbonato como buffer y control automático de la ultrafiltración (Figura 8).

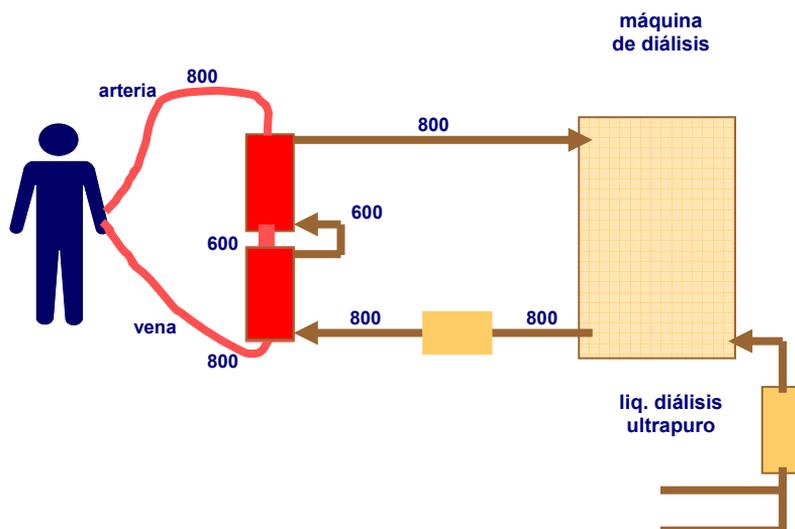


Figura 8. Hemodiafiltración con doble filtro y alta eficacia (números en ml/min).

Se utilizan, por lo tanto, mecanismos de difusión y de convección, pero de forma diferente en cada filtro. En el primero la difusión y convección van desde la sangre hacia el líquido de diálisis, mientras que en el segundo, la convección produce un retrofiltrado desde el líquido de diálisis hacia la sangre, sirviendo como líquido de reinfusión. Como ya se ha visto en apartados anteriores, cuando existe retrofiltración o infusión de líquido de diálisis, este debe ser ultrapuro. En esta técnica el líquido, antes de llegar a los dializadores, pasa por un filtro de polisulfona o poliamida, que adsorbe todo tipo de pirógenos. El volumen ultrafiltrado es de 100-200 ml/min, permitiendo unos aclaramientos elevados de moléculas pequeñas y medias, lo que ha llevado a reducir el tiempo de

diálisis hasta incluso los 90 minutos por sesión⁷⁹. Las técnicas de alta eficacia se basan en el concepto de dosis de diálisis o Kt/V , desarrollado por el grupo norteamericano Estudio Cooperativo Nacional de Diálisis (NCDS)⁸⁰. Este grupo elaboró el modelo cinético de la urea y basado en él, los parámetros necesarios para cuantificar la diálisis adecuada. Surge así el concepto de Kt/V . El Kt/V es la proporción entre el volumen de distribución de la urea o volumen que debe ser depurado, y el aclaramiento por el tiempo que dura cada sesión. Empíricamente, concluyeron que puesto que la urea a eliminar es la total acumulada, el volumen aclarado (Kt) debería ser igual al volumen de distribución de la misma (V), y por tanto Kt/V debería ser igual a 1.0. Esta idea empírica fue posteriormente corroborada de forma clínica, estableciendo como diálisis adecuada, entendiéndola como tal la que produce menor morbilidad, aquella con $Kt/V=1.0 \pm 0.1$. Pero este modelo está basado en un modelo monocompartimental de los solutos, lo que no se ajusta a la realidad. De esta forma, en los 30-60 minutos postdiálisis, se produce un efecto rebote como consecuencia del reequilibrio de concentraciones de la urea entre los distintos compartimentos del organismo. Este rebote es directamente proporcional a la eficacia de la técnica dialítica^{81,82,83}. De la misma manera que el modelo anterior no se ajusta a la realidad de forma exacta, las fórmulas anteriormente enunciadas tampoco se ajustan. Así, las fórmulas han sido reemplazadas: eKt/V (Kt/V equilibrado). Entre las diferentes fórmulas caben destacar las de Daugirdas 2ª generación bicompartimental^{84,85}, Maduell y cols^{86,87} o la de Tattersall y cols⁸⁸. En todas ellas, la diálisis adecuada se establece como $eKt/V=1.20$.

* **Hemodiafiltración “on line” (HDF on-line):** Es una variante de la anterior, en la que el líquido de reinfusión se fabrica y utiliza según se desarrolla la sesión con el propio líquido de diálisis, obtenido a través de una membrana de alta permeabilidad y con gran capacidad de adsorción de endotoxinas como la poliamida y la polisulfona (*Figura 9*). De esta forma, los 500 u 800 ml/min de flujo del líquido de diálisis (según apliquemos alta eficacia o no), es pasado previamente a su entrada en el

dializador por esta membrana, donde se va a producir un líquido con garantías de esterilidad y apirógeno para ser reinfundido en el paciente. El líquido puede ser infundido de forma independiente en la cámara del segmento arterial (segmento predilucional) o venoso (postdilucional), método este último más utilizado por su mayor efectividad. Esto se debe a que la reinfusión predilucional diluye los solutos y disminuye la concentración sérica de los mismos, disminuyendo así el transporte difusivo. Por el contrario, la infusión postdilucional aumenta la presión del segmento arterial y por tanto aumenta el transporte convectivo hasta el límite que permite el monitor (12 l/h), lo que favorecerá la eliminación de solutos con gran peso molecular como la Beta-2-microglobulina. Es por tanto un procedimiento con gran transporte convectivo, en el que el líquido de reinfusión procede del líquido de diálisis (lo que disminuye el coste de la técnica) con garantía de líquido ultrapuro⁸⁹⁻⁹⁵. Realmente, estos estudios han sido realizados en condiciones de isovolumetria, no habiendo sido estudiado en condiciones de isobarometria. Por último, los avances tecnológicos están permitiendo realizar (al menos en condiciones de investigación clínica) la asociación de la reinfusión pre y postdilucional (hemodiafiltración “on-line” pre-postdilucional, habiéndose obtenido datos que permiten presumir una mejora en la depuración de los solutos.

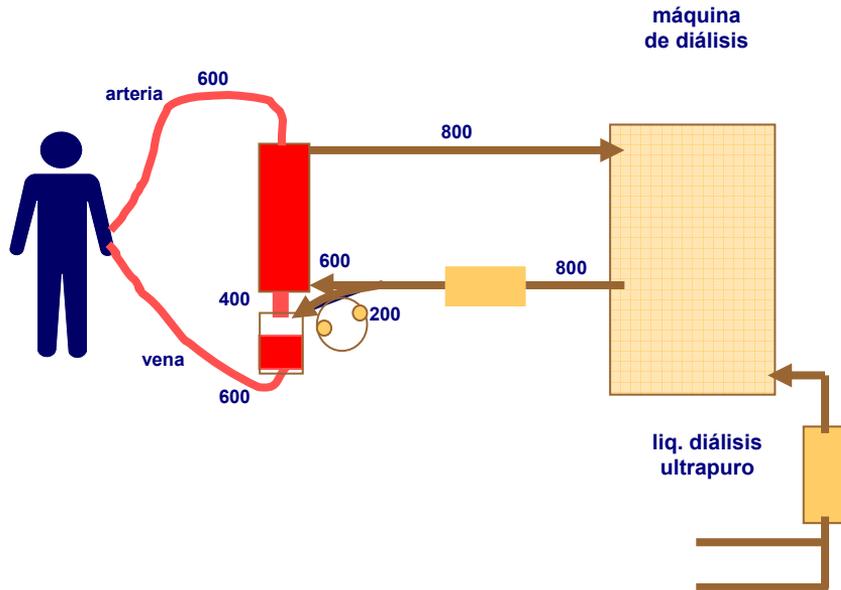


Figura 9. Hemodiafiltración “on line” (números en ml/min).

Ya en 1992, se encontraron diferencias con las técnicas de hemodiálisis convencional^{92,93}:

- El Kt/V mejoraba a valores superiores a 1'40 vs 1.20.
- La depuración de moléculas pequeñas con PRU del 70.0% vs. 65.0%.
- La depuración de beta-2-microglobulina con PRU 65% vs. 25%. La eliminación de ésta se produce por difusión, convección y adsorción a la membrana, siendo esta eliminación directamente proporcional al flujo de infusión.

Una vez vistas las diferentes modalidades de hemodiálisis de alto flujo-alta eficacia, resumiremos los requisitos fundamentales para la realización de las mismas:

1 - Eficacia de los dializadores: el aclaramiento de urea aumenta conforme lo hace el Q_b , pero no de una forma constante, sino que es mayor cuando empleamos flujos sanguíneos superiores a 200 ml/min. Hasta estos flujos señalados, existe poca diferencia entre dializadores convencionales y los dializadores de alta eficacia, sin embargo a flujos de 350-400 ml/min, la diferencia se hacen significativas. Si aun queremos mayor eficacia del dializador, deberemos aumentar el flujo del liquido de diálisis (Q_d) hasta incluso 700 o 1000 ml/min, con lo que conseguiremos aumentar los aclaramientos 8-12%^{96,97}.

2 - Altos flujos de sangre: flujos mayores de 300 ml/min permiten obtener el máximo rendimiento del dializador. Para ello necesitamos accesos vasculares adecuados, bombas de sangre, líneas y agujas efectivas.

3 - Control de la ultrafiltración: Existen diversos sistemas de control de extracción de fluido, basados en sensores y controlados por sistemas hidráulicos o por ordenadores capaces de conseguir un buen control^{89,98}. Es importante que la ultrafiltración no sea superior a un tercio del flujo sanguíneo circulante para evitar fenómenos de coagulación dentro del dializador o la rotura de membranas debida a las altas presiones transmembranas alcanzadas. De igual manera, aquellos pacientes con fístulas arteriovenosas en malas condiciones (no aporten flujos de sangre superiores a 250 ml/min) y los portadores de catéteres permanentes no-splitz, no son buenos candidatos para estas técnicas⁹⁸.

4 - Buffer de bicarbonato: numerosos estudios han demostrado que el empleo de acetato como buffer aumenta la frecuencia de complicaciones sobretodo en pacientes con menos capacidad de metabolizarlo, ancianos, mujeres, pacientes de pequeño volumen corporal, desnutridos, etc. y en pacientes tratados con técnicas de alto flujo con membranas de alta permeabilidad^{99,100}, llegando a transferir 300mM/hora, superando la capacidad máxima de metabolización del acetato. Para ello y con la intención de evitar la precipitación del calcio en el líquido de diálisis, Mion en 1964, sustituyó el acetato por bicarbonato¹⁰¹.

5 -Adecuado control y tratamiento del líquido de diálisis: es obligado por el riesgo de ultrafiltración, la permeabilidad de las membranas a las toxinas bacterianas, la contaminación de los monitores y conducciones y la contaminación del bicarbonato.

1.4 MODELO CINÉTICO DE LA UREA

1.4.1 CONCEPTO

Se entiende por modelo un esquema teórico de un sistema o realidad compleja que se elabora para facilitar su comprensión y estudio. De esta forma, la utilización de un modelo obliga a asumir postulados que no responden de manera exacta con la realidad. Se toma la urea como

elemento fundamental de estudio pues muchos de los síntomas urémicos desaparecen al eliminar la urea, lo que se consigue mediante diálisis con extracción de sustancias de bajo peso molecular. Otro argumento para elegir la urea en el estudio simplificado de la diálisis es que la urea es un producto nitrogenado que debe ser eliminado por la orina. Además, en condiciones estables, el catabolismo neto de proteínas es equivalente al contenido proteico de la dieta¹⁰² y por último, que la urea es fácilmente medible, de bajo peso molecular y rápida difusibilidad, por lo que puede ser aplicado un modelo cinético monocompartimental^{103,104}. De este modo, los cuatro criterios que debe cumplir una sustancia para ser considerada como toxina urémica:

1. Identificable y medible en los fluidos biológicos.
2. Que en el estado urémico sus niveles plasmáticos o titulares sean más altos.
3. Que se demuestre una correlación entre sus concentraciones elevadas y los síntomas urémicos.
4. Que sus efectos tóxicos sean demostrables experimentalmente (in vivo o in vitro).

El modelo cinético de la urea es el estudio simplificado y matemático de los movimientos de urea en el interior y hacia el exterior del organismo, englobando la ingesta, generación, distribución y eliminación de la misma¹⁰⁵. Este modelo ha sido elaborado a partir de conceptos previos de la farmacocinética. Así pues, se interpreta que la urea es una sustancia de producción endógena constante (G), con unas concentraciones variables en un volumen de distribución (V), en íntima relación con el agua corporal total, y con diferentes vías de eliminación: aclaramiento renal y aclaramiento del dializador (Kd).

El modelo cinético de la urea se conoce desde hace tiempo como método científico de comprensión del comportamiento de la urea de pacientes dializados⁴³. Sin embargo, su utilidad clínica surgió tras la publicación del NCDS (National Cooperative Dialysis Study)⁸⁰, donde se describió el índice Kt/V de la urea como parámetro de medición de la dosis de diálisis. Tras ser publicado fue aceptado internacionalmente por ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible de la monitorización de la diálisis. A pesar de estas ventajas y gracias al aumento de los conocimientos en diálisis, cada día se muestran más críticas que pueden hacer modificar el concepto en el futuro.

El NCDS realizó un primer estudio prospectivo en 160 pacientes, en los que comprobaron que el grupo de enfermos con menor concentración promedio de urea (TAC) tenían un mejor estado nutricional y una menor morbimortalidad. Posteriormente en 1985 Gotch y Sargent¹⁰⁶, responsables del grupo de investigación NCDS, expresaron la dosis de diálisis como Kt/V, observando que la probabilidad de fracaso de la diálisis era alta cuando el Kt/V era inferior a 0,8 y baja cuando ascendía a 0,9, pero resaltó que dosis de diálisis superiores a 1 no tenían relevancia clínica. Estos postulados fueron posteriormente revisados por el Estudio Multicéntrico Americano¹⁰⁷ y los de la guía práctica para hemodiálisis de la National Kidney Foundation (DOQI-NKF)¹⁰⁸. Por otro lado, se están analizando las premisas de diálisis adecuada establecidas en aquel momento, y las aplicadas con las técnicas actuales, puesto que tanto las técnicas, los líquidos y tampones, los controles de ultrafiltración y las membranas han evolucionado en gran medida.

1.4.2 MODELOS EMPLEADOS

Existen diversos modelos cinéticos de la urea en función de unas premisas iniciales. Los diversos modelos han sido evaluados

clínicamente, aportando valores diferentes. Cuanto más se aproxima el modelo a la realidad, este se convierte en más complejo matemáticamente, pero adquiere una mayor precisión.

1.4.2.1 Modelo simplificado.

Considera nula la generación de urea y el descenso del volumen durante la diálisis. El Kt/V es subestimado.

1.4.2.2 Modelo monocompartimental de volumen fijo

El volumen es igual al volumen corporal total y no tiene en cuenta las variaciones intra ni interdialisis. Al sobreestimar el volumen, la generación de urea y el nPCR son infraestimados.

1.4.2.3 Modelo monocompartimental con volumen variable.

Es el modelo usado por el NCDS en sus estudios. Considera la disminución del volumen en la diálisis y su aumento en el periodo interdialítico. Por lo tanto precisa conocer la ganancia ponderal. Es un modelo fiable y muy utilizado en publicaciones científicas.

1.4.2.4 Modelo bicompartimental.

El uso de dializadores cada vez más eficaces hace que se produzcan gradientes de concentración intra-extracelulares, así como gradientes entre los diferentes órganos y tejidos corporales, consecuencia de su diferente vascularización. Este modelo intenta medir el grado de difusión de la urea mediante el coeficiente de transferencia de

masas intra-extracelular. Es el modelo más complejo de los existentes y puede ser simplificado al asumir el volumen intracelular como constante.

El modelo monocompartmental asume que la urea se equilibra en su volumen de distribución instantáneamente durante la diálisis, sin embargo, en la extracción rápida de la urea durante la hemodiálisis se crean desequilibrios intercompartmentales, de forma que al final de la misma se produce un aumento brusco de la urea, llamado efecto rebote, como expresión del reequilibrio. Este nuevo equilibrio se alcanza a los 30 a 60 minutos de finalizar la diálisis^{92,109}.

El rebote de la urea se correlaciona inversamente con V (a mayor V menor rebote), lo que implica una variabilidad individual. Tenemos que tener en cuenta que el tiempo de diálisis no modifica el rebote. Lo más significativo es que el rebote se correlaciona directamente con la eficacia de la diálisis (K/V): a mayor eficacia, mayor rebote¹¹⁰.

$$\text{Rebote (\%)} = 100 * (\text{urea R} - \text{urea 2}) / \text{urea2}$$

Donde:

urea R = urea tras rebote (30-60 min después de finalizar la diálisis)

urea 2 = urea al finalizar (0 min al finalizar la diálisis)

Los avances tecnológicos que han modificado la HD hacia modalidades de tratamiento de mayor eficacia, ponen de manifiesto la gran importancia de este rebote de solutos post-diálisis. Actualmente se utilizan parámetros impensables hace unos años, como el uso generalizado del bicarbonato, Qb mayores a 300 ml/min (350-600ml/min), Qd elevados (mayores a 500 ml/min), dializadores con KoA elevados

(entre 800-1.000 ml/min), UF controlada y técnicas de HDF entre las que se combina la difusión y la convección. De esta manera, las técnicas de diálisis de alta eficacia hacen más potente el comportamiento bicompartimental de la cinética de la urea a través del aumento del efecto rebote. Este hecho implica una disminución en la validez de las fórmulas del modelo cinético monocompartimental, ya que el efecto rebote que era inferior al 10% en la diálisis de los años 80 y que se consideraba despreciable, ha aumentado entre el 15 y 50 % al utilizar técnicas de alta eficacia¹¹⁰. Algunos autores han atribuido el fenómeno de rebote al catabolismo aumentado por el contacto de la sangre con un material extraño (dializador) y otros al reequilibrio entre el espacio intracelular y extracelular. En el momento actual, se cree que existen al menos dos componentes que contribuyen a la formación de éste fenómeno:

1- La recirculación: La recirculación del acceso vascular es el paso de sangre de la línea venosa (ya dializada) a la línea arterial con la consiguiente pérdida de eficacia dialítica. Las causas más frecuentes son la proximidad de las agujas (factor que puede ser evitado), y la disfunción del acceso vascular, siendo la estenosis venosa lo más característico. Este fenómeno debe ser sospechado ante una disminución de la dosis de diálisis y/o excesivas presiones venosas. La recirculación se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Recirculación} = 100 * (\text{CP} - \text{CA}) / (\text{CP} - \text{CV})$$

Siendo:

CA: concentración de urea arterial

CV: concentración de urea venosa

CP: concentración de urea periférica

Las concentraciones arteriales y venosas se extraen de las líneas correspondientes. La extracción periférica se realizaba en un principio en una vena periférica, por ejemplo en el brazo contralateral, al unísono con

las muestras arteriales y venosas “método de las tres agujas”. Posteriormente, y con el fin de evitar un pinchazo adicional al paciente, se propuso realizar la toma periférica en la línea arterial tras bajar el Qb a 50 ml/min durante 30 segundos, “método de las dos agujas”. Se observaron diferencias significativas entre ambos métodos y se ha considerado que el “método de las dos agujas” refleja mejor la recirculación del acceso, mientras que con las “tres agujas” intervienen, además de la recirculación del acceso, otros fenómenos como la recirculación cardiopulmonar o desequilibrio intercompartimentales. Una recirculación del acceso vascular entre el 10 al 15% o inferior se considera aceptable. Actualmente, se ha propuesto una variante del método de “dos agujas”, que evita los cambios en las presiones detectadas por la máquina, consecuencia de disminuir Qb a 50 ml/min: consiste en poner el líquido de diálisis en by-pass, con lo que cesa la depuración de solutos¹¹¹. La recirculación cardiopulmonar es el paso de sangre recién dializada hacia las venas centrales, corazón derecho, circuito pulmonar, corazón izquierdo y regresa directamente al acceso vascular sin pasar por otros tejidos con mayor concentración de urea. La recirculación global, periférica más cardiopulmonar, es la responsable del efecto rebote en los 2 primeros minutos de finalizar la HD, tiempo en el que se reequilibra el espacio vascular¹¹².

$$K_{\text{real}} = K - (0.85 \times \text{recirculación} \times K) / 100$$

2- La diferencia de perfusión de los tejidos corporales: los estudios de Schneditz¹¹³, muestran que el mayor componente de este rebote se debe a reequilibrio entre las diferentes concentraciones que existen en los tejidos corporales. En este sentido, la piel, el hueso y los músculos (órganos peor perfundidos) tendrían mayor concentración de urea que el corazón, pulmón o cerebro, que están mejor perfundidos.

1.4.3 UTILIZACION CLÍNICA DEL MODELO CINÉTICO DE LA UREA

Como ya se publicó en el primer estudio del NCDS y posteriormente refrendaron Gotch y Sargent, el modelo cinético de la urea permite aportar objetivamente un tratamiento dialítico adecuado a cada paciente, conocer la dosis de diálisis recibida, valorar los cambios nutricionales inducidos o no por el tratamiento aplicado, y por lo tanto controlar la calidad de la diálisis. Así, una vez estimados los parámetros básicos de generación y volumen de distribución de la urea, podremos simular todas las pautas dialíticas que deseemos y poder aplicar de forma definitiva la pauta que mejor se adapte a los requerimientos del paciente.

El modelo cinético de la urea aporta cuantiosa información para la valoración de la dosis de diálisis adecuada. Entre toda esta información destacamos:

1.4.3.1 Concentración media de la urea.

La concentración media de la urea en el tiempo interdiálisis, o en ingles descrita como time average concentración (TAC), representa la toxicidad urémica al aportar la exposición media a esta toxina.

Es sabido, desde los estudios de Christison en 1882, que la urea representa la principal toxina responsable del estado urémico y de los síntomas del enfermo renal. Sargent y Gotch, indicaron que no bastaba con una única cuantificación de la urea en sangre, ya que puesto que la urea tiene unos picos, justo al inicio de la diálisis, y un valle, justo al terminar la diálisis, era necesario hacer una estimación de la

concentración media de la urea interdialisis. Por este motivo, los autores aportaron la ecuación:

$$TAC = (((urea1+urea2)*Td) + ((urea2+urea3)*Tid)) / (2*(Td+Tid))$$

siendo:

Urea1: urea predialisis.

Urea2: urea postdialisis.

Uera3: urea predialisis de la próxima sesión.

Td: tiempo de diálisis en minutos

Tid: Tiempo interdialisis en minutos.

Puesto que las concentraciones de urea van a ser similares de una diálisis a otra, se puede utilizar una fórmula más sencilla, que actualmente esta siendo utilizada por numerosos autores:

$$TAC = (Urea 1 + Urea 2) / 2.$$

La principal ventaja que ofrece el TAC con respecto al Kt/V es que el TAC incluye los dos componentes del modelo cinético de la urea, extracción y acumulación, mientras que el Kt/V sólo mide la extracción de urea. Por el contrario, su principal inconveniente para su empleo como parámetro de diálisis adecuada, es que en estados de déficit nutricional (generalmente debidos a diálisis insuficiente) la urea pre-diálisis esta descendida y consecuentemente el TAC, lo que puede ser erróneamente interpretado como una diálisis suficiente. Por este motivo se aconseja que el TAC se evalúe siempre en consonancia con el nPCR, que estima la ingesta proteica.

1.4.3.2 Tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR).

Los autores integrados en el NCDS se dieron cuenta que la concentración de la urea depende tanto de la generación como de la eliminación de la urea. De este modo, sin conocer alguno de estos parámetros, no podemos saber si una concentración adecuada de urea se debe a un correcto tratamiento o al déficit en la producción de urea. De este modo se estudió la producción de nitrógeno ureico por el organismo.

Un sujeto, de forma fisiológica, tiene una producción de nitrógeno ureico (BUN), igual al catabolismo de las proteínas previamente ingeridas. En un paciente en diálisis es preciso tener en cuenta que existe un periodo interdialisis, de esta forma, $BUN = \text{urea} / 2.146$, expresándose el resultado en mg/dl.

El catabolismo proteico es normalizado según el peso del paciente, obteniendo así el concepto de nPCR:

$$nPCR = [(G + 1.7) / 0.154] * P.$$

siendo:

G: generación de urea =

$$= [(urea_3 * (P + GP) * V) - (urea_2 * P * V)] / (Tid / 1440) + Gr.$$

P: peso postdialisis.

GP: ganancia de peso interdialisis.

V: volumen de distribución de la urea

Tid: tiempo interdialisis.

Gr: urea residual en orina = urea orina * vol orina / Tid.

De esta forma el estudio del catabolismo proteico da una idea del estado nutricional del paciente, causa y consecuencia de la morbimortalidad del paciente dialítico. En el paciente estable, la ingesta proteica es igual al nPCR, aportando información valiosa sobre su dieta, mientras que en el enfermo inestable por causa de enfermedad aguda grave, el nPCR nos permite calcular el balance nitrogenado y ajustar el

contenido proteico de la dieta para minimizar sus perdidas. Un tratamiento dialítico satisfactorio requiere un nPCR>1mg/kg/día, pues se mantendrá un balance nitrogenado positivo.

1.4.3.3 Índice de diálisis o Kt/V.

El índice de diálisis (Kt/V), permite cuantificar la dosis de diálisis. Este concepto implica el aclaramiento de un soluto, distribuido en un volumen, por unidad de tiempo. Parece ser en la actualidad el mejor parámetro y el más utilizado para calcular la dosis o cantidad de diálisis administrada. Existen numerosas fórmulas para el cálculo del mismo, que difieren en sus resultados, pues están basados en conceptos diferentes.

De este modo existen fórmulas aplicables a modelos monocompartimentales y otras aplicables a modelos bicompartimentales.

Dentro de los monocompartimentales podemos distinguir:

1. Basados en el porcentaje de reducción de la urea:

(PRU= 100 x (1-urea post/urea pre)

- Jindal¹¹⁴: $Kt/V = 0,04 \times PRU - 1,2$
- Ijely¹¹⁵: $Kt/V = 0,018 \times PRU$
- Basile¹¹⁶: $Kt/V = 0,023 \times PRU - 0,284$
- Kerr¹¹⁷: $Kt/V = 0,042 \times PRU - 1,48$
- Daugirdas-90¹¹⁸: $Kt/V = 0,26 \times PRU - 0,460$
- Lowrie-92¹¹⁹: $Kt/V = 0,024 \times PRU - 0,276$
- Calzavara¹²⁰: $Kt/V = (urea\ pre - urea\ post) / [(urea\ pre + urea\ post) / 2]$

2. Basados en el logaritmo natural urea pre/urea post-diálisis.

- Lowrie-83¹²¹: $Kt/V = \ln (urea\ pre / urea\ post)$

- Keshaviah ¹²²: $Kt/V = 1,162 \times \ln(\text{urea pre/urea post})$
- Daugirdas-93 ¹²³, también conocida como ecuación de Daugirdas de segunda generación: $Kt/V = -\ln(\text{urea post/urea pre}) - 0,008 T + (4 - 3,5 \times \text{urea post/urea pre}) \times Uf/\text{peso}$

Modelos bicompartimentales:

El cálculo de Kt/V evitando el efecto rebote, bicompartimental o equilibrado, exige que la extracción final de urea se realice a los 30-60 minutos de finalizar la misma, lo que hace que sea poco práctico y problemático tanto para el paciente como para el personal médico encargado de esta labor. Esta preocupación ha motivado a varios investigadores a realizar estudios y a analizar fórmulas para la estimación del Kt/V corregido para el rebote, para así obviar algunos inconvenientes como los citados. Smye y cols.¹²⁴ mediante la obtención de una muestra intradiálisis, han propuesto una fórmula bicompartimental para el cálculo de un Kt/V equivalente al estado de equilibrio. Daugirdas y cols.⁸⁵ han desarrollado un cálculo empírico del Kt/V , un Kt/V bicompartimental estimado a partir de la fórmula monocompartimental del Kt/V y del tiempo: $Kt/V = Kt/V$ Daugirdas-93 $\times [(1 - (0,6/T))] + 0,03$

Maduell y cols.⁸⁶, basados en estudios sobre rebote, han desarrollado fórmulas para la estimación del rebote, del PRU y del Kt/V corregidos para el rebote en función del Kt/V monocompartimental y el K/V :

$$Kt/V = 0,906 \times Kt/V \text{ Daugirdas}^{93} - 0,26 \times Kt/V \text{ Daugirdas}^{93}/T + 0,007.$$

Un análisis comparativo de estas fórmulas permite observar una mejor precisión y correlación con el Kt/Vr medidos a los 45 min. post-diálisis utilizando

las fórmulas de estimación del Kt/Vr propuestas por Daugirdas bicompartimental y/o Maduell y cols., además de que solo precisan determinar la urea inicial y final.

Posteriormente, Tattersall y cols.⁸⁸ propusieron el método del tiempo fisiológico del paciente en el cual se alcanza el equilibrio y observaron que la medición de urea intradiálisis a los 35 minutos antes del final de la sesión era similar a la urea post-diálisis en equilibrio en la mayoría de pacientes, aunque aconsejaba que era recomendable medir el tiempo fisiológico del paciente mediante el cual se alcanza el equilibrio individual para cada paciente: $Kt/V = \ln(\text{urea pre}/\text{urea 35 min})$

En estas formulas, los elementos que las componen son:

Urea pre = Concentración plasmática de urea (mg/dl) antes del inicio de la diálisis

Urea post = Concentración plasmática de urea (mg/dl) al finalizar la sesión de diálisis (muestra de sangre extraída inmediatamente antes de iniciar la reinfusión de sangre contenida en el circuito extracorpóreo, tras haber bajado el flujo de la bomba a 50 ml/min durante 2 minutos).

Urea 35 min = concentración plasmática de urea en una muestra de sangre obtenida de la rama arterial del circuito extracorpóreo al flujo habitual de la sesión, 35 min antes de finalizar la hemodiálisis.

T = duración de la diálisis (en horas).

Peso = peso seco del enfermo (en kg)

UF = ultrafiltración realizada durante la sesión de diálisis (en litros).

K/V = Kt/V horario (Kt/V dividido por el número de horas de la sesión de diálisis).

1.4.3.4 Dosis de diálisis adecuada.

Debido a la diversidad de fórmulas matemáticas que se utilizan para calcular los diferentes índices que aporta el modelo cinético de la urea, los resultados obtenidos por cada uno de estos métodos difiere sensiblemente de los demás¹²⁵. En busca de un consenso, la National Kidney Foundation publicó en 1997 el informe DOQI que aconseja la utilización del modelo monocompartimental para cuantificar la dosis de diálisis¹⁰⁸. El motivo fundamental para la recomendación fue la larga experiencia en la utilización del mismo, que ha derivado con el paso de los años en numerosos estudios clínicos tanto de dosis de diálisis como de morbi-mortalidad. El informe resalta así la necesidad de consenso y la utilización de las formulas del Kt/V por MCU formal o la formula de Daugirdas de segunda generación (Daugirdas-93), que pretende ser la fórmula estándar para las publicaciones científicas.

A pesar de ese consenso en la utilización de fórmulas matemáticas desde el año 1997, no existe un acuerdo sobre los valores de diálisis adecuada. Mientras el Estudio Multicéntrico Americano aporta como datos un Kt/V (Daugirdas 2ª generación) igual o superior a 1,3 y del PRU de un 70% (en enfermos sin función renal residual), la guía práctica para hemodiálisis, DOQI de 1997 de la National Kidney Foundation, recomienda un Kt/V (Daugirdas 2ª generación) igual o superior a 1,2 y del PRU del 65%.

Por otro lado, y para una adecuada comparación entre los tipos de hemodiálisis de baja, media o alta eficacia, estos mismos aconsejan utilizar el Kt/Vr (corregido para el rebote) y PRUr (corregido para rebote), siendo las recomendaciones del Kt/V del 1,3 equivalente a un Kt/Vr de 1,1, y PRU del 70% sería equivalente a un PRUr del 64% respectivamente¹¹⁰.

Otros parámetros a tener en cuenta son mantener: nPCR igual a 0.9 g/Kg/día; y un TAC urea inferior a 100 o entre 50 a 70 mg/dl.

TABLA IV.

Valores de referencia de la dosis de diálisis adecuada promulgados por la guía DOQI y el Estudio Multicéntrico Americano (HEMO).

	DOQI	ESTUDIO HEMO
Kt/V	≥ 1,2	≥ 1,3
PRU	≥ 65%	≥ 70%
Kt/Vr		1,3
PRUr		64%
nPCR		0.9
TAC		<100 o 50-70

A pesar de todas las recomendaciones realizadas, es importante tener en cuenta que la dosis óptima de diálisis, aquella que por encima de la cual no se evidencia mejoría clínica, todavía no ha sido establecida. No obstante, se han ido proponiendo que las exigencias de niveles de Kt/V requeridos para optimizar la HD, sean cada vez más elevados. En este sentido, están en curso algunos estudios como el estudio HEMO^{126,127} que lleva a cabo National Institute of Health (I.N.H) de los EE.UU., en el momento actual está realizando nuevas valoraciones, valoraciones randomizadas y multicéntricas, con la finalidad de acercarse a la dosis óptima de diálisis.

1.4.4 LIMITACIONES Y CRITICAS AL MODELO CINÉTICO DE LA UREA.-

A pesar de la aceptación general en el uso del modelo cinético de la urea y en especial del cálculo de la dosis de diálisis mediante el Kt/V , es necesario conocer sus inconvenientes y críticas¹²⁸.

1. No dejan de ser una cuantificación numérica, que obvia el resto de parámetros clínicos, como la tolerancia a la ultrafiltración o a la situación cardiovascular.

2. Pueden obtenerse distintos valores según se considere un modelo cinético uni, bi o multicompartimental. Se suele considerar la existencia de un solo compartimento de distribución, pues proporciona suficiente aproximación clínica e importante simplificación en el caso de sustancias como la urea, que difunde libremente a través de las membranas biológicas. Pero en realidad, el cuerpo humano es anatómicamente multicompartimental, y por lo tanto, existe resistencia al paso de solutos a través de estas membranas, lo que da lugar a desbalances.

3. El cálculo del volumen de distribución puede oscilar entre 35 y 75% según la metodología empleada. Esta estimación, aún teniendo en cuenta sexo, edad, grasa corporal, etc. conlleva a un porcentaje de error elevado.

4. Todos los modelos que han sido aplicados por los clínicos tienen algún error al valorar la dosis de diálisis, bien subestimándola o bien sobreestimándola, como se ha ilustrado anteriormente.

5. Los errores en la estimación de parámetros, aunque sean pequeños, van a condicionar grandes variaciones en los resultados, como veremos a continuación:

a) Aclaramiento del dializador: la utilización de los datos del fabricante, aun ajustados por el Q_b y Q_d , sobreestiman el aclaramiento del dializador, debido a la recirculación del acceso vascular, al error en la calibración de la bomba sanguínea, o a coagulación parcial del filtro. Si se va a usar este valor para determinar el Kt/V , influye poco el error en el resultado, ya que como también se sobreestima el volumen, los errores quedan compensados.

b) Duración de la diálisis: error en la contabilización del tiempo de la sesión, siendo la mayoría de las causas el permanecer en situación de by-pass en el momento del funcionamiento de las alarmas.

c) Determinación de urea post-diálisis: es uno de los puntos en los que la discrepancia de resultados se hace más notable. Si se retrasa la extracción de la muestra, debido al rebote de urea, el Kt/V calculado es inferior al real y si hay recirculación en grado significativo obtendremos el Kt/V superior al real. Por lo que es aconsejable seguir las pautas para la toma de muestras sanguíneas recomendada por el manual DOQI (que revisaremos posteriormente).

Depner¹²⁹ distingue entre la dosis prescrita y la realmente administrada, ya que el aclaramiento del dializador medido in vitro suele ser mayor al usar soluciones de menor viscosidad. Esta distinción es importante, ya que muchos estudios sobre todo retrospectivos consideran el Kt/V prescrito o esperado, en lugar del efectivo o realizado (hecho producido fundamentalmente por no disponer de datos analíticos recogidos), para hacer comparaciones y extraer conclusiones que pueden no ser válidas.

d) Causas de disminución del aclaramiento del dializador:

* Causas Reales⁴⁵.

- Malfunción de bombas:

Sangre o líquido de diálisis

Presión baja pre-bomba

No ajuste correcto de rodillos de la

bomba

Mala calibración de la bomba

- Alteraciones del dializador:

Dializador coagulado

Dializador defectuoso

Flujo del líquido de diálisis invertido

- Acceso vascular:

Recirculación central y periférica

* Causas aparentes:

- Datos in vitro no correctos

- Errores en: Muestras sanguíneas

Medidas del tiempo

Modelo matemático

A pesar de estas puntualizaciones, gran número de estudios confirman constantemente la excelente utilidad y prestaciones que facilita la determinación del Kt/V , motivo suficiente para que esta prueba y en general el MCU hoy en día siga siendo de gran ayuda para detectar alteraciones que puedan disminuir la efectividad de la HD.

En la introducción que antecede, hemos descrito los procesos físicos que intervienen en la depuración de los solutos durante la diálisis, con especial referencia a la difusión y convección. Las diferentes técnicas de diálisis varían según utilicen preferentemente un movimiento u otro (difusivo vs. convectivo). Así mismo, hemos repasado las diferencias existentes entre las distintas membranas, con el objeto de identificar la permeabilidad hidráulica de las mismas con el movimiento convectivo.

Tras haber desarrollado una técnica principalmente convectiva, *pionera en el mundo*, que utiliza la convección como principal mecanismo de depuración y aprovechando los conceptos aplicados por Beat von Albertini en USA y Bernard Canaud en Francia, que consiste en una hemodiafiltración con líquido de diálisis ultrapuro como líquido de reinfusión (es decir, hemodiafiltración “on line”), y cuya novedad radica en aprovechar los altos flujos sanguíneos y de líquido de diálisis para incrementar la transferencia de ultrafiltrado a través de una membrana de alta permeabilidad hidráulica (“hemodiafiltración on-line de alto flujo – alta eficacia”), hemos realizado el presente estudio para comparar su eficacia con las técnicas existentes.

El estudio de la cinética de la diálisis permite establecer que una técnica de diálisis es eficaz a través del estudio de los aclaramientos de moléculas de bajo peso molecular, tales como la urea, creatinina y fósforo, así como los aclaramientos de moléculas de mediano peso molecular, tomando la mayoría de autores a la beta-2 microglobulina (cuyo peso molecular es de 11.200 daltons) como referente de estas moléculas. Además, y con la finalidad de establecer si dichos aclaramientos son capaces de mantener la calidad del tratamiento de los pacientes a largo plazo, se estudia igualmente la “dosis de diálisis”

recibida, establecida por el índice Kt/V y además otros parámetros determinados en el modelo cinético de la urea mono y bicompartmental como PRU (porcentaje de reducción de la urea), Kt/V equilibrado a la recirculación y rebote de solutos postdiálisis, y el índice EKR (aclaramiento renal equivalente).

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio comparativo entre esta técnica pionera (hemodiafiltración “on-line” de alto flujo – alta eficacia) y la diálisis convencional de alto flujo, ambas en 2 modalidades, baja eficacia (flujos sanguíneos de 300 ml/min) y alta eficacia (flujos sanguíneos de 600 ml/min) de acuerdo con la siguiente pauta experimental:

1 - Estudio de los aclaramientos de moléculas de bajo peso molecular (urea, creatinina y fósforo) y de mediano peso molecular, tomando como referencia la beta-2 microglobulina (peso molecular 11.200 daltons).

2 - Estudio de la dosis de diálisis en las diferentes técnicas dialíticas evaluadas:

* Urea:

- Índice Kt/V monocompartmental (Kt/V Daugirdas 2^a generación spKt/V).
- Índice Kt/V bicompartimental (eKt/V, o Kt/V equilibrado a recirculación y rebote de solutos postdiálisis).
 - Índice EKR (aclaramiento renal equivalente de urea).
 - Porcentaje de reducción de urea (PRU).

* Creatinina: Kt/V y porcentaje de reducción de creatinina.

* Fósforo: Kt/V y porcentaje de reducción de fósforo.

* Beta-2 microglobulina: Kt/V y porcentaje de reducción de la beta-2 microglobulina

3 - Valorar a través del aclaramiento de pequeñas moléculas (urea, creatinina y fósforo) y de medianas moléculas (beta-2 microglobulina) si la hemodiafiltración on-line aporta diferencias entre la

reinfusión del líquido ultrafiltrado en posición pre-dializador, post-dializador o utilizando ambos (pre-post) en condiciones de isobarometría.

4 - Valorar si existen diferencias en la "dosis de diálisis" de las diferentes moléculas, según el modelo de reinfusión del líquido ultrafiltrado en posición pre-dializador, post-dializador o utilizando ambos (pre-post) en condiciones de isobarometría.

* Urea:

- Índice Kt/V monocompartimental (Kt/V Daugirdas 2ª generación spKt/V).
- Índice Kt/V bicompartimental (eKt/V, o Kt/V equilibrado a recirculación y rebote de solutos postdiálisis).
 - Índice EKR (aclaramiento renal equivalente de urea).
 - Porcentaje de reducción de urea (PRU).

* Creatinina: Kt/V y porcentaje de reducción de creatinina.

* Fósforo: Kt/V y porcentaje de reducción de fósforo.

* Beta-2 microglobulina: Kt/V y porcentaje de reducción de la beta-2 microglobulina

3. Pacientes y Métodos

3.1. TIPO DE DISEÑO

Para poder cumplir los objetivos del presente estudio, se ha realizado un diseño experimental cruzado, cruce latino, en pacientes con insuficiencia renal crónica y deterioro irreversible de su función renal, mediante la recogida de datos clínicos y analíticos realizados durante las diferentes técnicas de hemodiálisis.

3.2. MUESTRA

3.2.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

Pacientes en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis en la unidad del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada.

3.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, valorado mediante la correspondiente exploración clínica, electrocardiográfica, radiológica y ecocardiográfica. Con la finalidad de evitar distorsiones analíticas en los parámetros de estudio, se seleccionaron pacientes con diuresis residual prácticamente nula (considerando así a pacientes con menos de 100 ml de diuresis a las 24 horas) y con fístulas arterio-venosas nativas y funcionantes en buenas condiciones, entendiéndose por tales a las fístulas nativas con flujos sanguíneos internos determinados por eco-doppler superiores a 1.200 ml/min de sangre, y en las que los estudios de recirculación eran siempre inferiores al 8-10% a flujos sanguíneos de 300 ml/min e inferiores al 15% cuando se aplicaban flujos sanguíneos de 600 ml/min.

3.2.3 MUESTRA DEL ESTUDIO

Se ha realizado el estudio en 18 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión referidos.

3.3 VARIABLES CLINICAS DEL ESTUDIO

3.3.1. Edad y Sexo.

La muestra seleccionada está constituida por 10 hombres y 8 mujeres, con una edad media de 59,7 y desviación típica de 14,0 años (máximo 76 años, mínimo 29 años, rango 47 años) (*Tabla V*).

3.3.2. Volumen de agua corporal y de distribución de los solutos.

El estudio del volumen de agua corporal, en el cuál se distribuye homogéneamente la urea, se calculó mediante las fórmulas antropométricas:

Hombres: $2'447 - (0'09516 \times \text{edad}) + (0'1074 \times \text{talla}) + (0'3362 \times \text{peso})$

Mujeres: $- 2'097 + (0'1069 \times \text{talla}) + (0'2466 \times \text{peso})$

Como es lógico comprender, al tratarse de pacientes con mínima diuresis residual, su "peso seco" (definido como el máximo peso que puede tener el paciente sin presentar morbilidad interdiálisis) es difícil de establecer. No se puede considerar el peso al inicio de la diálisis, ya que el paciente llega a la misma en situación de sobrecarga hidrosalina. Por ello, se establece que es el peso post-diálisis el que más se acerca a su peso real. Los datos relativos a este peso seco, talla y volumen acuoso vienen referidos en la *Tabla V*. La media del peso seco fue de 61'1 Kg. y desviación típica de 7,3 Kg. (rango 50,5 – 76,5 Kg.), con una pérdida media de peso durante la diálisis de 2'90 Kg. y desviación típica de 0,52 kg. El volumen de agua corporal estuvo comprendido entre 26,6 y 40,6 litros (media de 33,0 y desviación típica de 5,0 litros), que representaba globalmente (sin distinción de sexos) el 54% del peso corporal. Los hombres presentaron un volumen acuoso de 37,1 litros y desviación típica de 2,2 litros (56,6 % del peso corporal) vs. 28,01 y 1,0 litros (51,5 % del peso corporal) las mujeres.

TABLA V
Datos antropométricos de los pacientes.

PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	TALLA (cm)	PESO (kg)	PERDIDA DE PESO (kg)	HT° %	Hemoglobina (g/dl)
1	H	36	165	71,0	2,20	32,8	12,9
2	M	68	156	57,0	2,70	35,5	11,2
3	M	59	154	60,5	3,65	36,3	11,6
4	H	64	168	68,5	2,10	36,8	12,3
5	M	70	158	59,0	3,30	38,1	12,5
6	H	76	172	76,5	3,50	34,9	13,0
7	H	69	164	66,5	2,60	33,6	12,1
8	H	29	166	62,0	2,10	35,8	11,6
9	M	72	160	50,5	3,80	37,2	11,0

10	M	35	150	51,5	3,10	36,5	12,8
11	H	54	162	68,5	2,75	32,9	11,1
12	M	68	152	54,0	2,30	34,4	11,8
13	H	70	168	59,0	2,85	36,2	12,3
14	H	51	165	56,5	3,10	37,3	11,7
15	H	56	165	63,0	2,80	35,8	11,1
16	H	58	170	66,5	3,35	34,6	12,6
17	M	67	148	56,3	2,75	34,4	11,4
18	M	72	154	52,5	3,20	36,5	12,5
Media		59,7	160,9	61,1	2,90	35,5	11,9
D.S		14,0	7,2	7,3	0,52	1,5	0,7

Durante la hemodiálisis, se procede a ajustar el peso corporal del paciente urémico, lo que obliga a someterle a presiones transmembrana elevadas con la finalidad de eliminar el acúmulo de agua interdialisis. Esta pérdida de peso se encontró entre 2.100 y 3.800 mg, media de 2.900 y desviación típica de 520 mg, hecho que se tuvo en cuenta al calcular la cantidad de diálisis administrada, ya que dicha pérdida origina consecuentemente una hemoconcentración con incremento de la concentración de solutos urémicos, fenómeno que si no se tiene en cuenta podría infravalorar la diálisis.

3.3.3. Hematocrito - Hemoglobina

El valor hematocrito se procuró que no fuese inferior al 30% (hemoglobina inferior a 11.0 g/dl) mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante, para evitar las manifestaciones cardiovasculares inherentes a una anemia grave, que al incidir en pacientes con patología cardiovascular avanzada (entre otras), incrementa la morbilidad intradiálisis de los pacientes. De igual forma que se ha establecido un límite inferior para el hematocrito y/o hemoglobina, el límite superior se sitúa en el 40% (hemoglobina superior a 13.0 g/dl), para evitar que se dificulten las condiciones hemodinámicas de la fístula arterio-venosa y ello sea causa de problemas de coagulación del dializador, ya que la extracción de la sobrecarga hídrica del paciente representa un incremento importante del hematocrito en el interior del mismo. Su valor se sitúa entre 32,8 y 38,1 % (rango 5,3 %), con una cifra media de 35,5 y desviación típica de 1,5 % (Tabla V). Este hematocrito condicionó el volumen de distribución de los solutos en estudio. La urea se distribuye, sin limitaciones, entre el espacio intra y extracelular, pero a diferente concentración dentro de las células (coeficiente de distribución intracelular de urea = 0.859). La creatinina sí tiene limitaciones a su movimiento intra – extracelular y además no se distribuye homogéneamente (coeficiente de distribución intracelular de creatinina = 0.731). Ambos hechos deben ser tenidos en cuenta cuando calculamos

los aclaramientos intradiálisis de ambos solutos. En cuanto al fósforo, es un soluto eminentemente intracelular (más del 95% se encuentra en el interior de las células, y además es el elemento más importante en el sistema óseo, junto al calcio) y está sujeto entre otros factores a su movilización por la hormona paratiroidea, lo que impide una adecuada valoración de su volumen de distribución. En lo referente a la beta-2 microglobulina, es una molécula de distribución casi exclusivamente extracelular.

34. METODOLOGÍA SECUENCIAL DEL ESTUDIO. RECIRCULACION DE LA SANGRE INTRADIÁLISIS Y REBOTE DE SOLUTOS POSTDIÁLISIS

Durante la diálisis se aprecian 3 fenómenos que distorsionan los valores sanguíneos observados: recirculación cardio-pulmonar, la recirculación de la fístula arterio-venosa y el rebote de solutos postdiálisis.

La recirculación cardio-pulmonar surge como consecuencia de la propia eficacia de la diálisis: la sangre que retorna desde el dializador al corazón, va prácticamente limpia, y al llegar al corazón se mezcla con sangre procedente del territorio venoso del organismo. Ello permite una diferente concentración sanguínea de los solutos urémicos según el territorio que estudiemos, sangre arterial, sangre venosa y la sangre en la vena de retorno desde el dializador al corazón. Es decir, la sangre que vuelve de nuevo vía arterial hacia la fístula, contiene un porcentaje inferior de solutos urémicos que el que tiene el resto del organismo a nivel venoso. Prácticamente, si consideramos que el volumen minuto cardíaco es de 5-6 litros, ante un flujo de sangre depurado por el dializador de 300 ml/min, obtendremos un 5% de diferencia entre el circuito arterial y el venoso, y ante un flujo de sangre depurado por el dializador de 600 ml/min, la diferencia será cercana al 10%. Este hecho permite al nefrólogo tener en cuenta dos consideraciones: que no es lo mismo obtener una muestra de sangre de cualquier lugar del organismo, y que esta recirculación se incrementa ante situaciones de insuficiencia

cardíaca durante la diálisis, ya que un incremento de la recirculación cardiopulmonar solo encontrará como motivo una reducción del volumen minuto cardíaco. La recirculación de la fístula arteriovenosa, que permitiendo que entre en el dializador sangre ya limpia, hace reducir la eficiencia de la diálisis. Está en relación directa con la calidad de la fístula, frecuentemente sometida a reducción de su calibre por estenosis intrínsecas y/o extrínsecas sobre la vena de retorno. Por último, el rebote de solutos post-diálisis es un fenómeno causado por el diferente flujo sanguíneo existente en los diversos tejidos y órganos corporales. Mientras que el cerebro, corazón y riñón son órganos de flujo elevado, y por ende cualquier cambio en la concentración arterial de cualquier soluto se traduce en el cambio inmediato en sus células, existen otros como el tejido celular subcutáneo, huesos, piel, etc, en donde la sangre circula con más lentitud y pueden tener en sus células diferente concentración de solutos que lo que en ese momento existe en las células cerebrales. Ello motiva que al finalizar la diálisis tenga lugar un reequilibrio entre las diferentes concentraciones de los solutos en los diferentes territorios corporales. Por ello, se aprecia un rebote importante e intenso en todos los solutos. Realmente este fenómeno es más intenso cuando se aplican diálisis de elevada eficacia. Por otro lado, y ante cualquier estudio cinético de “dosis de diálisis aplicada”, no es igual el momento de obtener la muestra de sangre durante la post-diálisis.

Teniendo en cuenta estas consideraciones previas, se realizó la siguiente metodología de estudio: los 18 pacientes fueron sometidos a tratamiento dialítico durante 8 semanas. Al estar los pacientes dializados en diferentes turnos (actualmente existen 6 turnos que engloban las 24 horas del día) y al ser prácticamente imposible realizar el estudio analítico en horario de tarde y noche, hubo de acondicionar y ajustar turnos matutinos en ellos, lo que motivó que la recogida de muestras sanguíneas se alargara durante 7 meses de forma continuada. Durante el estudio, 7 pacientes presentaron morbilidad interdiálisis: asociada a procesos gripales (3 pacientes), gastroenteritis aguda (2 pacientes) y alarma de trasplante (2 pacientes), lo que condicionó la salida temporal del estudio y su posterior reintroducción en el mismo al finalizar el orden establecido.

* **Primera semana:** una vez seleccionado el paciente de acuerdo a los criterios de inclusión, se procedió a estudiar la recirculación global, es decir, recirculación cardiopulmonar más recirculación en la fístula. Para este fin se utilizaron flujos sanguíneos de 300 y 600 ml/min en las sesiones. Tras 10 minutos del inicio de la diálisis, tiempo establecido por nosotros para considerar el ajuste entre el paciente y el tratamiento, se eliminó durante 5 minutos la ultrafiltración y se procedió a determinar simultáneamente la concentración de urea en línea arterial (Ca), línea venosa del dializador (Cv) y en una vena periférica (Cp):

$$\text{Recirculación (\%)} = (C_p - C_v) / (C_p - C_a) \times 100$$

Cp: concentración en vena periférica.

Cv: concentración en línea venosa del dializador.

Ca: concentración en línea arterial.

En las *Tablas VI y VII* hacemos referencia a los datos de recirculación obtenidos a los diferentes flujos sanguíneos usados:

TABLA VI
Recirculación intradiálisis de los pacientes a flujos sanguíneos de 300 ml/min.

Paciente (nº)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea periférica (mg/dl)	Recirculación (%)
1	138	28	142	3,5
2	142	22	150	6,3
3	136	27	144	6,8
4	132	20	139	5,9

5	136	24	144	6,7
6	144	26	148	3,3
7	132	12	138	4,8
8	136	22	140	3,4
9	136	27	144	6,8
10	140	28	146	5,1
11	136	20	144	6,5
12	136	26	140	3,5
13	134	27	138	3,6
14	140	32	146	5,3
15	138	20	145	5,6
16	140	33	146	5,3
17	144	26	149	4,1
18	136	28	142	5,3
Media	137,6	24,9	143,6	5,1
D.S.	3,5	5,0	3,6	1,3

siendo: **Urea línea arterial** = urea en la línea arterial del circuito extracorpóreo; **Urea línea venosa** = urea en la línea venosa del circuito extracorpóreo; **urea periférica** = urea en una vena periférica del organismo.

TABLA VII
Recirculación intradiálisis de los pacientes a flujos sanguíneos de 600 ml/min

Paciente (nº)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea periférica (mg/dl)	Recirculación (%)
1	117	23	131	13,0
2	106	14	120	13,2
3	118	18	134	13,8
4	120	20	137	14,5
5	109	21	124	14,6

6	120	12	138	14,3
7	113	16	126	11,8
8	115	18	130	13,4
9	120	20	134	12,3
10	108	22	121	13,1
11	103	18	116	13,3
12	98	15	112	14,4
13	104	15	118	13,6
14	114	18	126	11,1
15	103	16	115	12,1
16	111	14	123	11,0
17	105	18	119	13,9
18	109	16	122	12,3
Media	110,7	17,4	124,8	13,1
D.S.	6,8	3,0	7,8	1,1

* **Segunda, tercera, cuarta y quinta semana:** una vez confirmado que los pacientes seleccionados cumplían con todos los criterios de selección, se procedió al estudio de la cinética de la hemodiálisis en las distintas modalidades de tratamiento (HF-baja eficacia, HF-alta eficacia, HDF baja eficacia y HDF alta eficacia). Cada paciente fue tratado en cada una de las modalidades de diálisis motivo del estudio durante una semana; de las tres sesiones de tratamiento habituales en una semana, la primera servía para acomodar el paciente a la técnica, siendo la segunda sesión la que permitió obtener las muestras de sangre para el estudio. La tercera se reservó para ser utilizada ante posibles errores en la obtención de la muestra sanguínea o errores del laboratorio de la segunda sesión. De esta forma, el conjunto de los 18 pacientes fueron divididos en cuatro grupos (5, 5, 4 y 4 pacientes) que cada semana se dializaban en una técnica determinada y rotaban en las distintas modalidades cada semana: *diálisis convencional de alto flujo – baja eficacia* (membrana de alto flujo, flujo sanguíneo de 300 ml/min, flujo del líquido de diálisis de 500 ml/min), *diálisis convencional de alto flujo - alta eficacia* (membrana de alto flujo, flujo sanguíneo de 600 ml/min, flujo del líquido de diálisis de 800 ml/min), *hemodiafiltración “on line” de baja eficacia* (membrana de alto flujo, flujo sanguíneo de 300 ml/min, flujo del líquido de diálisis de 500 ml/min, volumen de ultrafiltración no superior a 100 ml/min) y *hemodiafiltración “on line” de alta eficacia* (membrana de alto flujo, flujo sanguíneo de 600 ml/min, flujo del líquido de diálisis de 800 ml/min, volumen de ultrafiltración cercano a 200 ml/min).

*** Sexta, séptima y octava semana:** en 8 pacientes se procedió al estudio de la cinética de la hemodiálisis utilizando HDF de alta eficacia en las diferentes modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador). Esta fase de la investigación se realizó con membranas de alto flujo, flujos sanguíneos de 450 ml/min y flujo de líquido de diálisis de 800 ml/min, siendo el volumen de ultrafiltración diferente según se tratase de reinfusión predilucional (275 ml/min), postdilucional (entre 100 y 125 ml/min) y reinfusión pre-postdilucional (200 ml/min), en situación de isobarometría (450 mmHg de PTM media).

En todos los pacientes y en todas las sesiones de diálisis se utilizó el mismo tipo de dializador (Fresenius HF 80: Polisulfona de alto flujo y 1'8m²) y tipo de máquina de diálisis (Fresenius 4008 E). El tiempo de tratamiento fue de 240 minutos en todos los casos.

3.4.1. FLUJOS DE ULTRAFILTRACION Y FLUJOS SANGUINEOS

En la técnica de hemodiafiltración “on line” postdilucional, la ultrafiltración estuvo limitada por la hemoconcentración que se alcanzaba en el interior del dializador, la cual se traducía en hematocritos cercanos al 60%. El sobrepasar dicho valor da lugar a fenómenos trombóticos en el interior del dializador, sobre todo en las fibras capilares de la periferia, ya que es en estas fibras donde el paso de la sangre está más enlentecido. Para evitar medir de forma constante el hematocrito en el interior del dializador, se tomaron las presiones transmembrana en el dializador, limitando la alarma de presión a un máximo de 500 mmHg, cifra que indicaba un hematocrito cercano al 60%. Evidentemente, estas cifras de presión transmembrana no permiten las mismas ultrafiltraciones en todos y cada uno de los pacientes tratados, sino que este parámetro depende del hematocrito inicial de cada paciente, nivel de proteínas séricas, nivel de lípidos, etc. Todo ello condicionó ultrafiltraciones distintas en cada paciente, y por ende, diferentes aclaramientos convectivos. De ahí que cada paciente fue sometido a cada una de las distintas técnicas para que sirviera de control de sí mismo.

De igual forma, la técnica pre-postdilucional esta también limitada en el volumen de ultrafiltración, el cual no es superior al 40-50% del flujo sanguíneo utilizado.

Por otro lado, en la técnica HDF predilucional, no existen las limitaciones achacadas al control del hematocrito, sino que su única limitación es el flujo de la bomba de infusión del líquido previamente extraído por movimiento convectivo.

Además, en el “sector arterial” del circuito extracorpóreo (entrada al dializador) se originan presiones negativas que traducen que el flujo real

es inferior al demandado; en la génesis de esta discordancia existen factores inherentes a la propia técnica (calibre de la aguja de punción, calibre de las líneas del circuito extracorpóreo, calibre del segmento de la bomba sanguínea) y factores del propio paciente, de los cuales el más importante es el flujo de la fístula arterio-venosa. Los flujos sanguíneos indicados por la máquina de diálisis se transformaron en flujos reales en función de la presión negativa de la línea sanguínea arterial, de acuerdo a las siguientes expresiones matemáticas:

$$\text{Si } Q_B \text{ máquina} < 400 \text{ ml/min: } Q_B \text{ real} = Q_B \text{ máquina} - 0.22 \times P_a$$

$$\text{Si } Q_B \text{ máquina} > 400 \text{ ml/min: } Q_B \text{ real} = Q_B \text{ máquina} - 0.31 \times P_a$$

Siendo:

QB: flujo sanguíneo.

Pa: presión negativa en el “sector arterial” del circuito extracorpóreo de diálisis, en valor absoluto.

En las *Tablas VIII y XIX* se muestran las presiones negativas del circuito extracorpóreo, el verdadero flujo de sangre utilizado y el volumen de ultrafiltrado conseguido en cada paciente, tanto cuando se sometió a diálisis con 300 ml/min de flujo sanguíneo como cuando se utilizaron flujos de 600 ml/min.

TABLA VIII

Flujos sanguíneos reales y ultrafiltraciones conseguidas en los pacientes a flujos sanguíneos notificados por el monitor de diálisis a 300 ml/min

PACIENTE (n°)	PRESIÓN ARTERIAL NEGATIVA (mm Hg)	FLUJO REAL (ml/min)	FLUJO DE ULTRAFILTRACIÓN (ml/min)
-------------------------	---	---	---

1	120	273,6	90
2	125	272,5	95
3	115	274,7	95
4	110	275,8	85
5	125	272,5	90
6	120	273,6	80
7	100	278,0	95
8	115	274,7	90
9	120	273,6	90
10	135	270,3	85
11	100	278,0	95
12	120	273,6	90
13	125	272,5	80
14	115	274,7	90
15	100	278,0	95
16	105	276,9	95
17	100	278,0	85
18	110	275,8	90
Media	114,4	274,8	89,7
D.S.	10,4	2,3	5,0

TABLA IX

Flujos sanguíneos reales y ultrafiltraciones conseguidas en los pacientes a flujos sanguíneos notificados por el monitor de diálisis a 600 ml/min

PACIENTE (nº)	PRESIÓN ARTERIAL NEGATIVA (mm Hg)	FLUJO REAL (ml/min)	FLUJO DE ULTRAFILTRACIÓN (ml/min)
-------------------------	---	---	---

1	350	491,5	180
2	320	500,8	185
3	240	525,6	190
4	280	513,2	185
5	260	519,4	190
6	310	503,9	170
7	330	497,7	170
8	270	516,3	190
9	260	519,4	185
10	330	497,7	160
11	340	494,6	175
12	280	513,2	190
13	290	510,1	185
14	350	491,5	165
15	300	507,0	180
16	310	503,9	170
17	280	513,2	165
18	250	522,5	180
Media	297,2	507,9	178,6
D.S.	34,6	10,7	9,8

En la *Tabla X* se muestran las presiones negativas del circuito extracorpóreo, el verdadero flujo de sangre utilizado y el volumen de ultrafiltrado conseguido en cada paciente cuando se sometió a hemodiafiltración on-line con 450 ml/min de flujo sanguíneo en las modalidades de reinfusión postdilucional, predilucional y pre-postdilucional.

TABLA X

Flujos sanguíneos reales y ultrafiltraciones conseguidas en los pacientes a flujos sanguíneos notificados por el monitor de diálisis a 450 ml/min, según la modalidad de reinfusión (predilucional=pre; postdilucional=post; pre-postdilucional=pre-post).

PACIENTE (nº)	PRESIÓN ARTERIAL NEGATIVA	FLUJO REAL (ml/min)	FLUJO DE ULTRAFILTRACION
--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

	(mm Hg)						(ml/min)		
	Pre	Post	Pre-Post	Pre	Post	Pre-Post	Pre	Post	Pre-Post
1	170	170	170	397,3	397,3	397,3	260	120	200
2	165	165	165	398,9	398,9	398,9	275	115	195
3	180	180	180	394,2	394,2	394,2	265	110	190
4	170	170	170	397,3	397,3	397,3	255	110	200
5	190	190	190	391,1	391,1	391,1	260	120	190
6	160	160	160	400,4	400,4	400,4	250	105	200
7	175	175	175	395,8	395,8	395,8	260	110	190
8	170	170	170	397,3	397,3	397,3	280	110	195
MEDIA	172,5	172,5	172,5	396,5	396,5	396,5	263,1	112,5	195
D.S	8,6	8,6	8,6	2,6	2,6	2,6	9,3	5	4,3

3.5 ESTUDIO DE ACLARAMIENTOS Y DOSIS DE DIALISIS RECIBIDA

Los estudios cinéticos se han realizado en dos tipos de grupos moleculares distintos: las moléculas pequeñas, marcadores de la morbi-mortalidad general de los pacientes (urea, creatinina y fósforo) y las moléculas medias, responsables de la morbilidad a largo plazo (estrés

oxidativo, amiloidosis, etc), eligiendo la beta 2 microglobulina (peso molecular de 11.200 daltons) como representativa de este grupo de moléculas. Estos estudios han consistido en calcular el aclaramiento de cada uno de los solutos obtenido por el dializador en cada una de las modalidades de tratamiento, y en segundo lugar, calcular las cantidades de diálisis a que fueron sometidos los pacientes para cada uno de los solutos, en cada una de las modalidades de tratamiento, a saber:

- 1 – Hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia (flujos sanguíneos de 300 ml/min)
- 2 – Hemodiálisis de alto flujo y alta eficacia (flujos sanguíneos de 600 ml/min)
- 3 – Hemodiafiltración “on line” de alto flujo (flujos sanguíneos de 300 ml/min)
- 4 – Hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia (flujos sanguíneos de 600 ml/min)

3.5.1. ACLARAMIENTOS

Para estudiar el aclaramiento de los solutos en cuestión, se obtuvieron muestras sanguíneas del circuito extracorpóreo pre (“sector arterial”) y post-dializador (“sector venoso”) simultáneamente. Dichas muestras fueron recogidas en la segunda diálisis semanal y siempre a los 30 minutos de iniciarse el tratamiento, habiendo eliminado la ultrafiltración previamente para obviar factores que complicaran el estudio. Tanto en las muestras de sangre “arterial” como en las muestras “venosas” se determinó la urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina. Posteriormente, y atendiendo al flujo sanguíneo real y hematocrito, se realizaron las siguientes expresiones matemáticas:

$$[QBr*UreaA(1-(Hct/100))+\beta urea*(Hct/100)]-[QBr*UreaV(1-(Hct/100))+\beta urea*(Hct/100)]$$

$$\text{K urea} = \frac{\text{UreaA}(1-\text{Hct}+\beta_{\text{urea}}*\text{Hct})}{\text{UreaA}(1-\text{Hct}+\beta_{\text{urea}}*\text{Hct}) - [\text{QBr}*\text{CreatA}(1-(\text{Hct}/100)+\beta_{\text{creat}}*(\text{Hct}/100))] - [\text{QBr}*\text{CreatV}(1-(\text{Hct}/100) + \beta_{\text{creat}}*(\text{Hct}/100))]}$$

$$\text{UreaA}(1-\text{Hct}+\beta_{\text{urea}}*\text{Hct})$$

$$[\text{QBr}*\text{CreatA}(1-(\text{Hct}/100)+\beta_{\text{creat}}*(\text{Hct}/100))] - [\text{QBr}*\text{CreatV}(1-(\text{Hct}/100) + \beta_{\text{creat}}*(\text{Hct}/100))]$$

$$\text{K creatinina} = \frac{\text{Creat}_A (1-\text{Hct}+\beta_{\text{creat}}*\text{Hct})}{\text{Creat}_A (1-\text{Hct}+\beta_{\text{creat}}*\text{Hct}) - \text{QBr}*(\text{FosfA} - \text{FosfV})}$$

$$\text{Creat}_A (1-\text{Hct}+\beta_{\text{creat}}*\text{Hct})$$

$$\text{QBr}*(\text{FosfA} - \text{FosfV})$$

$$\text{K fosforo} = \frac{\text{FosfA}}{\text{FosfA} - \text{QBr}*\text{Hct}(\text{Beta2m}_A - \text{Beta2m}_V)}$$

$$\text{FosfA}$$

$$\text{QBr}*\text{Hct}(\text{Beta2m}_A - \text{Beta2m}_V)$$

$$\text{K } \beta 2\text{-microglobulina} = \frac{\text{Beta2m}_A}{\text{Beta2m}_A - \text{QBr}*\text{Hct}(\text{Beta2m}_A - \text{Beta2m}_V)}$$

$$\text{Beta2m}_A$$

Siendo:

QBr: flujo sanguíneo real.

Hct: hematocrito.

solute A: soluto en línea arterial.

solute V: soluto en línea venosa.

β urea: concentración intracelular de urea = 0.859.

β creat: concentración intracelular de creatinina = 0.731.

Las muestras sanguíneas arteriales se tomaron al inicio de la diálisis (prediálisis) y 1-2 minutos postdiálisis, con el objetivo de equilibrar el fenómeno de recirculación cardiopulmonar, según las recomendaciones de las guías DOQI de la National Kidney Foundation¹⁰⁸.

3.5.2.- DOSIS DE DIÁLISIS RECIBIDA

3.5.2.1.- DOSIS DE DIALISIS DE UREA

La urea, aunque se trate de un soluto realmente no tóxico, se utiliza en la diálisis como representante de todos los solutos urémicos. Su determinación monitoriza perfectamente la diálisis. En la determinación de la dosis de diálisis aplicada a la urea, hemos estudiado los índices PRU (porcentaje de reducción de urea) y Kt/V. Para este último hemos seguido un modelo bicompartimental, adoptando el índice Kt/V de Daugirdas segunda generación¹²³ (de acuerdo a las Guías DOQI¹⁰⁸), el Kt/V equilibrado, más exacto que el anterior y de un valor inferior ya que considera el rebote de solutos postdiálisis (de acuerdo a las Guías Europeas¹⁰⁶). El índice EKR o aclaramiento renal equivalente de urea es el parámetro que, de acuerdo a las Guías Europeas, representa la realidad del paciente al valorar tanto la depuración obtenida en la diálisis como la depuración del riñón nativo por pequeña que esta sea, y que traduce el valor del Kt/V a ml/min de depuración:

*** PRU:**

Su cálculo se basa en la cantidad de urea plasmática aclarada durante la diálisis. Es el método más simple que se puede utilizar, reflejando un descenso lineal de la urea, lo cual no es real ya que este es logarítmico.

$$\text{PRU (\%)} = 100 \times (\text{urea prediálisis} - \text{urea postdiálisis}) / \text{urea prediálisis}$$

*** Kt/V:**

En la determinación del Kt/V se ha seguido el modelo cinético de la urea bicompartimental, aconsejado no solo por las Guías DOQI de la National Kidney Foundation norteamericana, sino también por las Europeas (European Best Practice Guidelines for haemodialysis). Para ello hemos estudiado este índice siguiendo el modelo matemático de Daugirdas de segunda generación⁷⁰ y el eKt/V o Kt/V equilibrado a toda la recirculación:

Kt/V Daugirdas segunda generación:

$$L(\text{ureapost}/\text{ureapre}) - 0.008 \times T_d + 3.5 \times \text{ureapost}/\text{ureapre} \times \text{UF}/\text{peso} \quad (4-$$

Siendo:

L: logaritmo natural o neperiano.

Ureapre y ureapost: urea al inicio de la diálisis y la obtenida entre 1-2 minutos postdiálisis respectivamente.

Td: tiempo de duración de la diálisis.

UF: ultrafiltración neta, o sea, la pérdida de peso a lo largo de la diálisis y peso = peso postdiálisis del paciente.

Kt/V equilibrado: $eKt/V = Kt/V - D - (0.6 \times (Kt/V - D)/T_d) + 0.03$
donde **Kt/V-D** = Kt/V de Daugirdas de segunda generación

*** EKR:**

Para determinar el EKR, exista o no diuresis residual valorable, se aplica la siguiente fórmula matemática:

$$1 + 10 \times e^{Kt/V} + D \times \text{ureaO}/T_{\text{interHD}} \times (0.75 \times \text{ureapre} + 0.25 \times \text{ureapost})$$

Donde:

eKt/V es el Kt/V equilibrado.

D: diuresis residual;

UreaO: urea en la orina;

TinterHD: tiempo entre diálisis

3.5.2.2. DOSIS DE DIALISIS DE CREATININA, FOSFORO Y BETA 2 MICROGLOBULINA

Por lo que respecta a estos solutos, el cálculo de su dosis (índice Kt/V) se valora en todas las Guías en modelo monocompartmental:

$$Kt/V = -L (\text{solute post} / \text{solute pre})$$

Donde L es el logaritmo natural o neperiano, soluto pre y post son la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (según el soluto en estudio) prediálisis y postdiálisis respectivamente.

3.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las determinaciones se expresan como media \pm desviación estándar (DS). Una vez demostrada la normalidad de las variables en estudio mediante el test de D'Agostino, se procede a la comparación de medias mediante el test de Student para muestras apareadas. Cuando se realizaron comparaciones de variables cuantitativas en más de 3 grupos se realizó el estudio del análisis de la varianza (test de ANOVA). Se consideró significación estadística una $p < 0.05$.

4. Resultados

4.1. HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL DE ALTO FLUJO BAJA EFICACIA

Este modelo de diálisis, habitualmente utilizada en el 40-50% de los pacientes de los centros de diálisis, se caracterizada por la utilización de membranas de alta permeabilidad hidráulica (membranas de alto flujo) y flujos sanguíneos de 300 ml/min. En las *Tablas XI, XII, XIII y XIV* se muestran los valores de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos antes y tras la diálisis, tanto en línea arterial como en línea venosa.

TABLA XI

Valores de urea obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Paciente	Urea Pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea Post-diálisis (mg/dl)
1	147	118	40	52
2	145	120	42	50
3	152	112	39	54
4	138	98	33	46
5	146	122	39	52
6	142	118	42	48
7	145	115	37	50
8	155	104	35	54
9	138	108	38	46
10	144	114	40	48
11	148	96	30	52
12	142	92	33	50
13	136	116	42	48
14	145	120	40	52
15	139	111	36	48
16	146	103	35	52
17	145	121	42	49
18	152	109	38	52

Media	144.7	110.9	37.8	50.2
D.S	5.1	9.1	3.6	2.5

TABLA XII

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	10.7	9.7	4.2	4.0
2	11.5	10.5	4.5	4.4
3	9.7	8.6	3.7	3.8
4	8.8	7.8	3.4	3.5
5	12.3	10.6	4.3	4.8
6	11.6	10.5	4.5	4.6
7	11.3	9.9	4.1	4.7
8	10.5	8.9	4.0	4.3
9	9.9	8.2	3.8	3.8
10	10.8	8.8	3.6	4.4
11	10.2	9.3	4.1	4.0
12	11.2	9.7	4.2	4.5
13	12.3	10.8	4.5	4.7
14	12.8	10.5	4.6	4.8
15	10.7	9.8	4.4	3.9
16	11.3	10.3	4.7	4.6
17	10.5	8.7	3.6	4.1
18	9.5	8.5	3.7	3.7
Media	10.9	9.5	4.1	4.3
D.S	1.0	0.9	0.4	0.4

TABLA XIII

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4.8	3.8	2.0	2.4
2	5.6	4.6	2.5	2.9
3	5.2	4.2	2.3	2.7
4	4.9	4.1	2.2	2.4
5	4.4	3.6	1.9	2.3
6	5.0	4.1	2.2	2.7
7	4.8	3.7	1.9	2.5
8	5.3	4.4	2.4	2.8
9	5.5	4.7	2.5	2.9
10	4.7	3.4	1.8	2.5
11	4.9	3.6	1.9	2.5
12	5.2	4.3	2.3	2.8
13	5.3	4.6	2.4	2.8
14	4.6	3.3	1.8	2.4
15	4.2	3.1	1.7	2.1
16	5.3	4.4	2.4	2.7
17	5.1	3.9	2.1	2.7
18	4.7	3.4	1.8	2.4
Media	5.0	4.0	2.1	2.6
D.S	0.4	0.5	0.3	0.2

TABLA XIV

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	37.1	33.4	27.5	15.3
2	33.4	28.9	23.2	14.2
3	28.9	23.4	19.1	12.5
4	33.9	27.5	22.1	13.7
5	26.5	21.9	17.9	11.4
6	34.1	27.9	22.9	14.8
7	29.5	22.4	18.3	12.7
8	26.4	20.7	16.9	10.9
9	32.7	26.8	21.8	13.5
10	36.8	31.5	25.4	15.7
11	29.5	23.1	19.1	12.3
12	22.8	18.6	15.3	9.8
13	27.0	22.6	18.4	11.3
14	35.8	29.2	23.6	15.5
15	32.6	26.6	21.7	14.0
16	35.2	28.1	23.2	15.8
17	30.2	24.9	20.2	13.2
18	32.4	25.2	20.8	13.4
Media	31.4	25.7	21.0	13.3

D.S	4.0	3.9	3.1	1.8
-----	-----	-----	-----	-----

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como la “dosis de diálisis” administrada, considerando los modelos cinéticos mono y bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *Tablas XV y XVI* respectivamente.

TABLA XV

Valores del aclaramiento de urea y dosis de diálisis administrada durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daugirdas 2 ^a -g	eKt/V	EKR
1	180.9	66.1	1.09	0.96	10.6
2	177.1	65.0	1.17	1.02	11.2
3	179.0	65.2	1.17	1.02	11.2
4	182.9	66.3	1.15	1.01	11.1
5	185.4	68.0	1.15	1.01	11.1
6	176.2	64.4	1.18	1.03	11.3
7	188.6	67.8	1.14	1.00	11.0
8	182.3	66.3	1.12	0.98	10.8
9	177.3	64.8	1.28	1.12	12.2
10	175.5	64.9	1.24	1.08	11.8
11	191.1	68.8	1.13	0.99	10.9
12	175.5	64.1	1.13	0.99	10.9
13	173.8	63.8	1.43	1.00	11.0

14	183.1	66.7	1.14	1.00	11.0
15	187.8	67.6	1.16	1.01	11.1
16	182.8	66.0	1.14	1.00	11.0
17	181.5	65.3	1.19	1.04	11.4
18	179.6	65.1	1.21	1.06	11.6
Media	181.1	65.9	1.16	1.02	11.2
D.S	4.9	1.4	0.04	0.04	0.4

TABLA XVI

Valores de los aclaramientos de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosificación de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2-microglobulina (ml/min)	Kt/V β2-microglobulina
1	155.1	0.98	129.6	0.69	48.3	0.89
2	155.7	0.96	124.4	0.66	53.7	0.86
3	156.5	0.94	124.3	0.66	50.5	0.84
4	155.6	0.92	127.8	0.71	54.2	0.91
5	162.0	0.94	128.7	0.65	49.8	0.84
6	156.3	0.92	126.8	0.62	49.0	0.83
7	162.9	0.88	135.2	0.65	50.9	0.84
8	151.2	0.89	124.9	0.64	50.4	0.88
9	146.8	0.96	128.1	0.64	51.0	0.88
10	159.7	0.90	127.2	0.63	52.3	0.85
11	155.4	0.94	131.3	0.67	48.1	0.87
12	155.1	0.91	127.3	0.62	48.5	0.84
13	159.0	0.96	130.3	0.64	50.6	0.87
14	154.4	0.98	124.9	0.65	52.7	0.84
15	153.2	1.01	125.5	0.69	51.2	0.85
16	150.5	0.90	125.9	0.67	48.3	0.80

17	163.0	0.94	128.3	0.64	52.5	0.83
18	155.7	0.94	129.8	0.67	48.2	0.88
Media	156.0	0.94	127.8	0.66	21.0	0.86
D.S	4.2	0.03	2.8	0.03	3.1	0.03

En la *Figura 10* se representan los valores medios de los aclaramientos conseguidos para los solutos estudiados con esta modalidad de tratamiento. Podemos apreciar que a medida que aumenta el peso molecular del soluto estudiado se reducen estos aclaramientos, siendo el de la creatinina un 13.8% inferior al de la urea aunque sin que existan diferencias estadísticamente significativas. El aclaramiento del fósforo es un 29.3% inferior al de la urea ($p < 0.001$) y un 17.9% inferior respecto al de la creatinina ($p < 0.001$) y por último el de la beta-2 microglobulina ha resultado ser un 88.4% inferior al de la urea, un 86.5% inferior al de la creatinina y un 83.6% inferior al del fósforo, siendo en todos los casos $p < 0.001$.

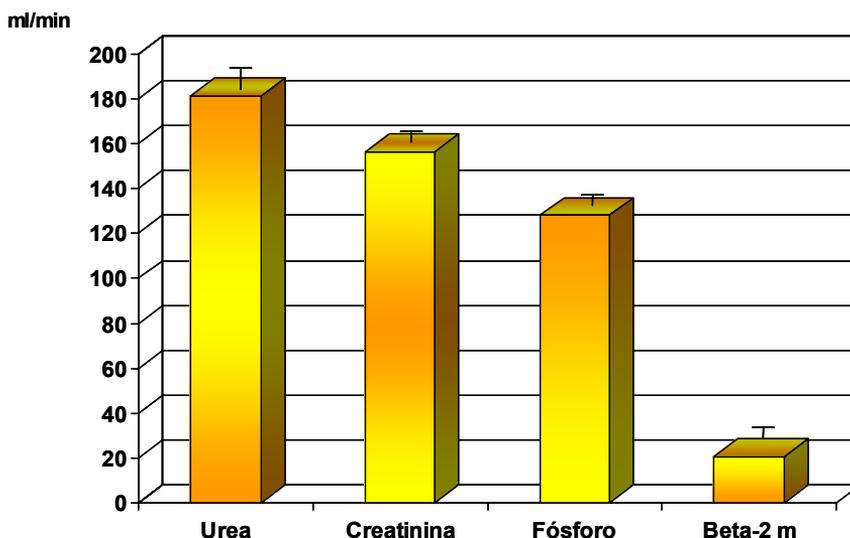


Figura 10. Valores medios y D.S de los aclaramientos conseguidos con la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

Cuando medimos la cantidad de soluto eliminado durante la hemodiálisis en relación con su volumen de distribución (índice Kt/V), podemos observar en la *Figura 11* que su comportamiento es diferente al aclaramiento, y ello como consecuencia del diferente volumen de distribución de cada soluto: mientras que la urea y creatinina se distribuyen de manera bastante uniforme en todos los compartimentos corporales (intracelular, intersticial y vascular), el fósforo es eminentemente intracelular y la beta-2 microglobulina lo es a nivel extracelular: el Kt/V de la urea es un 19.0% superior al de la creatinina ($p < 0.001$), la de ésta, un 29.8% superior al conseguido por el fósforo ($p < 0.001$) y el Kt/V conseguido por la beta2-microglobulina es un 23.3% superior al del fósforo aunque un 8.5% inferior al de la creatinina (n.s.) y 25.9% inferior al obtenido por la urea.

Kt/V

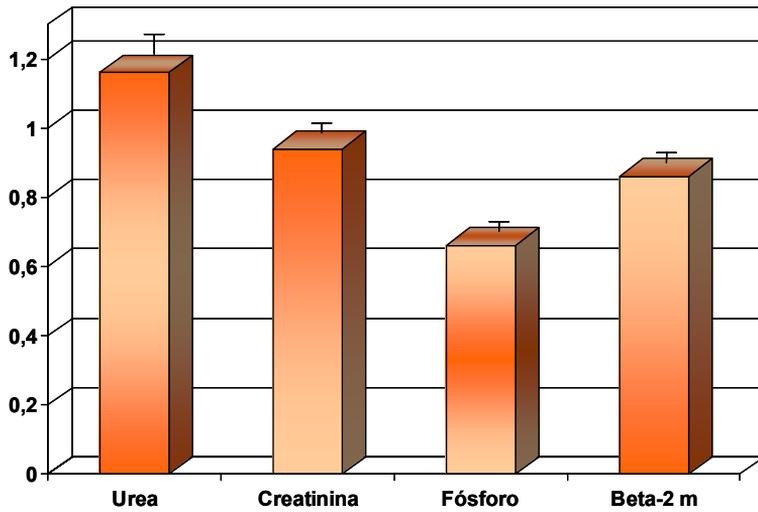


Figura 11. Valores medios y D.S. de los Kt/V de los diferentes solutos estudiados durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y baja eficacia.

4.2. HEMODIAFILTRACIÓN “ON LINE” DE ALTO FLUJO – BAJA EFICACIA

Esta técnica de diálisis utiliza la hemodiafiltración “on line” con flujos sanguíneos no superiores a 300 ml/min. En las *Tablas XVII, XVIII,*

XIX, XX se muestran los valores de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos antes y tras la diálisis así como en línea arterial y línea venosa.

TABLA XVII

Valores de urea obtenidos durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

Paciente	Urea pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea post-diálisis (mg/dl)
1	143	115	27	40
2	142	122	24	38
3	148	116	24	44
4	135	96	18	36
5	127	125	24	43
6	148	122	22	42
7	151	110	26	43
8	148	108	24	40
9	145	102	24	39
10	136	106	20	40
11	144	94	18	40
12	138	98	18	41
13	142	121	28	39
14	145	117	24	40
15	140	120	26	38
16	148	94	20	43
17	152	114	26	42
18	146	118	26	40
Media	144.3	111.0	23.3	40.4
D.S	4.8	10.4	3.2	2.1

TABLA XVIII

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	11.2	9.8	3.3	3.8
2	11.1	10.7	3.6	3.8
3	10.3	9.3	2.8	3.4
4	9.2	7.6	2.7	3.0
5	11.3	10.2	3.3	3.9
6	10.9	10.9	3.4	3.8
7	10.7	10.6	3.4	3.5
8	10.8	9.4	3.3	3.5
9	10.4	8.2	2.9	3.6
10	11.3	8.6	2.8	3.9
11	10.7	9.5	2.8	3.5
12	11.6	10.8	3.3	3.9
13	12.2	11.4	3.4	4.1
14	12.4	9.9	3.2	4.1
15	11.2	9.2	3.3	3.8
16	11.8	10.8	3.2	4.0
17	10.8	9.7	3.1	3.6
18	10.2	8.3	2.9	3.4
Media	11.0	9.7	3.2	3.7
D.S	0.8	1.1	0.3	0.3

TABLA XIX

**Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiafiltración "on line" de alto
flujo – baja eficacia**

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4.7	4.2	1.9	2.1
2	5.4	4.8	2.2	2.6
3	5.6	4.4	1.9	2.6
4	5.2	3.8	1.7	2.5
5	4.8	3.8	1.6	2.1
6	5.4	4.3	2.0	2.4
7	4.4	3.6	1.7	2.1
8	4.9	4.1	1.8	2.1
9	5.6	4.8	2.3	2.4
10	4.9	3.8	1.8	2.2
11	5.1	4.2	1.9	2.4
12	5.5	3.9	1.7	2.5
13	5.5	4.1	1.7	2.7
14	4.4	3.7	1.6	1.9
15	4.0	3.3	1.5	1.7
16	5.4	4.0	1.9	2.5
17	4.8	4.4	2.0	2.3
18	5.1	3.8	1.6	2.4
Media	5.0	4.1	1.8	2.3
D.S	0.5	0.4	0.2	0.3

TABLA XX

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	36.8	31.8	21.9	10.4
2	34.2	27.9	19.4	8.8
3	30.8	24.6	18.2	7.9
4	31.5	29.4	22.1	9.2
5	28.6	22.2	16.7	7.7
6	36.4	30.3	23.1	10.9
7	31.8	26.4	18.3	9.4
8	26.9	18.9	13.8	7.7
9	30.5	22.8	16.6	9.2
10	34.8	28.6	21.1	8.8
11	28.4	24.5	16.9	7.9
12	24.5	19.7	14.8	7.1
13	29.7	20.7	15.0	7.7
14	33.1	26.9	18.8	9.4
15	34.2	24.2	17.3	9.4
16	33.7	29.5	21.8	9.3
17	28.6	26.3	19.5	7.7
18	32.6	23.8	16.8	9.4
Media	31.5	25.5	18.5	8.8
D.S	3.3	3.7	2.7	1.0

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como los parámetros estudiados de “dosis de diálisis” administrada, considerando un modelo cinético mono y bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *Tablas XXI y XXII* respectivamente:

TABLA XXI

Valores del aclaramiento de urea y dosis de diálisis administrada durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daugirdas 2 ^a -g	eKt/V	EKR
1	209.4	71.5	1.34	1.17	12.7
2	218.9	70.3	1.43	1.25	13.5
3	217.9	69.3	1.36	1.19	12.9
4	224.1	71.3	1.38	1.21	13.1
5	220.2	70.8	1.36	1.19	12.9
6	224.3	72.0	1.37	1.19	12.9
7	212.3	69.4	1.34	1.17	12.7
8	213.7	68.8	1.38	1.20	13.0
9	209.2	68,5	1.51	1.31	14.1
10	219.3	71	1.37	1.19	12.9
11	224.8	70	1.37	1.19	12.9
12	223.3	71	1.31	1.14	12.4
13	209.4	66.6	1.41	1.23	13.3
14	218.4	69.5	1.42	1.24	13.4
15	217.8	68.3	1.41	1.23	13.3
16	218.0	68.7	1.35	1.18	12.8
17	214.6	70.2	1.40	1.22	13.2
18	215.0	71,0	1.45	1.26	13.6
Media	217.2	70,1	1.39	1.21	13.1

D.S	5.1	1.9	0.05	0.04	0.4
------------	------------	------------	-------------	-------------	------------

TABLA XXII

Valores de los aclaramientos de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosificación de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2-microglobulina (ml/min)	Kt/V β2-microglobulina
1	181.5	1.08	149.8	0.81	85.2	1.26
2	180.8	1.07	147.6	0.73	83.0	1.36
3	192.0	1.11	156.1	0.77	71.5	1.36
4	177.8	1.12	152.4	0.73	68.5	1.23
5	184.3	1.06	157.8	0.83	67.5	1.31
6	188.3	1.05	146.3	0.81	65.0	1.21
7	188.8	1.12	146.7	0.74	85.3	1.22
8	178.3	1.13	154.1	0.85	74.1	1.25
9	176.8	1.06	142.5	0.85	74.4	1.20
10	182.3	1.06	142.3	0.80	70.9	1.37
11	196.1	1.12	152.2	0.75	86.2	1.28
12	190.0	1.09	154.3	0.79	68.1	1.24
13	191.2	1.09	159.5	0.71	75.0	1.35
14	185.9	1.11	155.9	0.84	82.7	1.26
15	178.3	1.08	151.6	0.86	79.3	1.29
16	194.9	1.08	145.4	0.77	72.3	1.29
17	189.2	1.10	151.6	0.74	71.9	1.31
18	179.4	1.10	159.7	0.75	81.1	1.24
Media	185.3	1.09	151.4	0.78	75.7	1.28
D.S	6.2	0.02	5.4	0.05	6.9	0.06

En la *Figura 12* se representan los valores medios de los aclaramientos conseguidos para los solutos estudiados con esta modalidad de tratamiento. Podemos apreciar al igual que ocurría en la hemodiálisis convencional de alto flujo, que a medida que aumenta el peso molecular del soluto estudiado se reducen estos aclaramientos, siendo el de la creatinina un 14.7% inferior al de la urea aunque sin que existan diferencias estadísticamente significativas. El aclaramiento del fósforo es un 30.4% inferior al de la urea ($p < 0.001$) y un 18.4% inferior al de la creatinina ($p < 0.001$) y por último, el de la beta-2 microglobulina ha resultado ser un 65.0% inferior al de la urea, un 58.9% inferior al de la creatinina y un 49.7% inferior al del fósforo, siendo en todos los casos $p < 0.001$.

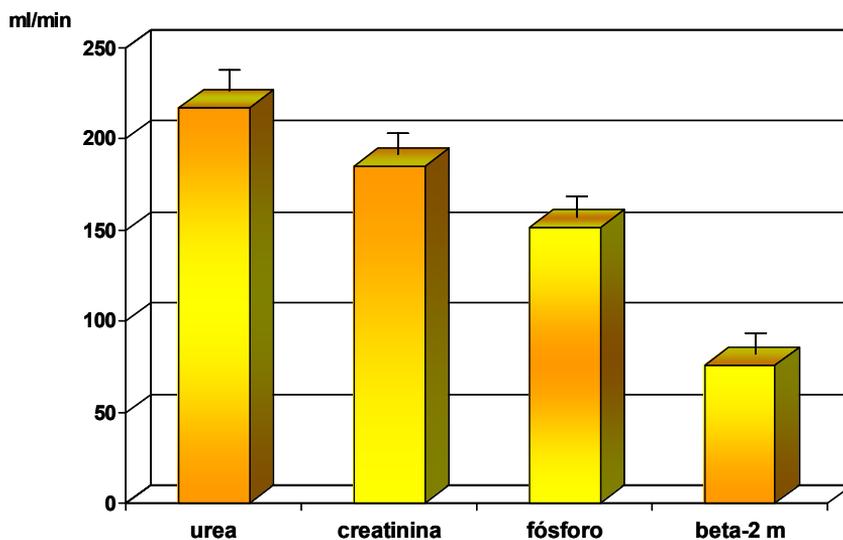


Figura 12. Valores medios y D.S. de los aclaramientos conseguidos con la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

Por lo que respecta a la cantidad de soluto eliminado durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y baja eficacia en relación con su

volumen de distribución (índice Kt/V), podemos observar en la *Figura 13* que su comportamiento es diferente al aclaramiento, consecuencia del diferente volumen de distribución de cada soluto: el Kt/V de la urea es un 21.6% superior al de la creatinina ($p<0.001$), la de ésta un 28.4% superior al conseguido por el fósforo ($p<0.001$) y el Kt/V conseguido por la beta2-microglobulina es un 39.1% superior al del fósforo ($p<0.001$) y un 14.8% superior al de la creatinina (n.s.) aunque un 7.9% inferior al obtenido por la urea (n.s.).

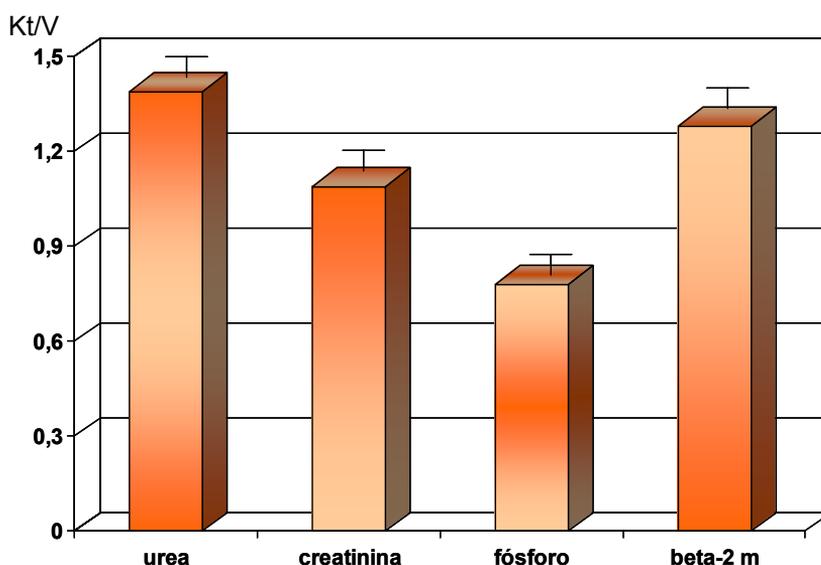


Figura 13. Valores medios y D.S. de los Kt/V de los diferentes solutos estudiados durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia

4.3. HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL DE ALTO FLUJO Y ALTA EFICACIA

Esta técnica de diálisis se caracteriza por utilizar membranas de alta permeabilidad hidráulica, de ahí su denominación de alto flujo, y flujos sanguíneos superiores a 300 ml/min. En nuestro estudio estos flujos han alcanzado valores cercanos a 600 ml/min, límite de los monitores de hemodiálisis. A pesar de ser 600 ml/min el límite de los monitores de diálisis, el flujo sanguíneo alcanzado nunca pudo ser de 600 ml/min como consecuencia de existir una presión arterial negativa que reduce estos volúmenes.

En las *Tablas XXIII, XXIV, XXV y XXVI* se muestran los valores de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos antes y tras la diálisis así como en línea arterial y línea venosa.

TABLA XXIII

Valores de urea obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Urea pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea post-diálisis (mg/dl)
1	144	118	52	24
2	146	112	44	28
3	138	103	45	25
4	138	105	45	29
5	126	117	53	23
6	141	128	54	27
7	128	120	50	25
8	132	122	56	26
9	142	128	57	27
10	128	116	50	24
11	126	109	48	24
12	128	106	44	22
13	130	110	49	23
14	138	118	50	27
15	128	112	46	25
16	133	120	54	25
17	130	108	48	27
18	135	117	51	27
Media	133.9	114.9	49.8	25.4

D.S	6.5	7.3	4.0	1.9
------------	------------	------------	------------	------------

TABLA XXIV

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	10.7	9.7	5.8	2.8
2	11.3	9.9	5.8	3.0
3	12.4	10.3	6.0	3.3
4	9.9	7.8	4.5	2.6
5	9.7	8.2	4.8	2.9
6	11.2	10.1	5.9	3.2
7	10.4	8.8	5.2	2.6
8	11.3	9.5	5.7	3.2
9	9.9	7.9	4.7	2.9
10	10.5	9.1	5.3	3.1
11	12.5	11.0	6.3	3.2
12	11.8	10.2	5.9	3.3
13	12.4	10.7	6.3	3.3
14	10.6	8.6	5.1	3.0
15	10.4	9.1	5.3	2.8
16	11.3	10.1	5.9	3.3
17	11.7	10.4	6.0	3.1
18	12.1	10.8	6.2	3.4

Media	11.1	9.6	5.6	3.1
D.S	0.9	1.0	0.6	0.2

TABLA XXV

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4.6	3.8	2.5	1.9
2	5.3	4.6	3.1	2.2
3	4.6	4.2	2.8	1.8
4	5.2	4.8	3.3	2.3
5	4.5	3.9	2.6	1.9
6	4.8	3.7	2.4	2.0
7	5.2	3.8	2.5	2.1
8	5.5	4.4	2.9	2.2
9	5.3	4.3	2.8	2.2
10	4.8	4.0	2.6	1.9
11	4.6	3.6	2.4	1.9
12	5.4	4.0	2.6	2.2
13	5.8	4.6	3.1	2.4
14	4.7	3.6	2.4	1.9
15	4.4	3.2	2.1	1.8
16	5.3	4.2	2.8	2.1

17	5.2	3.9	2.6	2.1
18	5.6	4.4	2.9	2.2
Media	5.0	4.1	2.7	2.1
D.S	0.4	0.4	0.3	0.2

TABLA XXVI

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	38.9	33.4	27.5	9.8
2	36.2	32.8	27.6	9.6
3	28.8	24.1	19.7	7.6
4	34.8	28.9	23.9	9.4
5	42.5	34.6	28.6	10.5
6	44.8	21.2	17.7	11.3
7	36.6	29.5	24.1	9.4
8	38.2	31.5	25.6	10.3
9	40.4	32.7	27.2	10.7
10	44.6	36.6	30.6	11.5
11	29.0	21.8	18.3	7.7

12	35.5	30.7	25.4	9.4
13	26.8	36.2	29.5	6.8
14	41.3	32.4	27.0	11.0
15	37.2	30.9	25.8	9.8
16	33.9	27.4	22.6	9.1
17	35.8	27.3	22.3	9.0
18	28.4	21.3	17.8	7.2
Media	36.3	29.6	24.5	9.8
D.S.	5.4	4.9	4.0	9.6

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como la “dosis de diálisis” administrada, considerando los modelos cinéticos mono y bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *Tablas XXVII y XXVIII* respectivamente:

TABLA XXVII

Valores de aclaramiento de urea y dosis de diálisis administrada durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daugirdas 2^a - g.	eKt/V	EKR
1	274.9	83.3	1.87	1.62	17.2
2	304.1	80.8	1.78	1.54	16.4
3	296.0	81.9	1.88	1.63	17.3
4	293.3	79.0	1.63	1.41	15.1
5	284.1	81.7	1.86	1.61	17.1

6	291.3	80.9	1.77	1.54	16.4
7	290.3	80.5	1.73	1.50	16.0
8	279.3	80.3	1.70	1.48	15.8
9	288.1	81.0	1.88	1.63	17.3
10	283.2	81.3	1.84	1.60	17.0
11	276.8	81.0	1.76	1.53	16.3
12	300.2	82.8	1.87	1.62	17.2
13	282.9	82.3	1.86	1.61	17.1
14	283.2	80.4	1.78	1.54	16.4
15	298.8	80.5	1.75	1.52	16.2
16	277.1	81.2	1.81	1.57	16.7
17	285.1	79.2	1.70	1.47	15.7
18	294.7	80.0	1.78	1.54	16.4
Media	288.0	81.0	1.79	1.55	16.5
D.S.	8.6	1.1	0.07	0.06	0.6

TABLA XXVIII

Valores de aclaramiento de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosificación de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiálisis convencional de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2-microglobulina (ml/min)	Kt/V β2-microglobulina
1	197.6	1.34	168.1	0.88	86.8	1.38
2	207.4	1.33	163.3	0.88	79.4	1.33
3	219.4	1.32	175.2	0.94	96.0	1.33
4	217.1	1.34	160.4	0.82	88.8	1.31
5	215.4	1.21	173.1	0.86	90.1	1.40
6	209.5	1.25	177.0	0.88	83.2	1.38
7	203.6	1.39	170.3	0.91	91.1	1.36
8	206.5	1.26	176.0	0.92	96.7	1.31
9	210.4	1.23	181.2	0.88	87.4	1.33

10	207.8	1.22	174.2	0.93	81.6	1.36
11	211.3	1.36	164.9	0.88	79.4	1.33
12	216.3	1.27	179.6	0.90	88.6	1.33
13	209.8	1.32	166.3	0.88	94.4	1.37
14	200.0	1.26	163.8	0.91	81.9	1.32
15	211.7	1.31	174.3	0.89	83.7	1.33
16	209.5	1.23	168.0	0.93	88.3	1.32
17	217.1	1.33	171.1	0.91	94.0	1.38
18	222.5	1.27	178.1	0.93	85.9	1.37
Media	210.7	1.29	171.4	0.90	87.6	1.35
D.S.	6.6	0.05	6.1	0.03	5.4	0.03

En la *Figura 14* se representan los valores medios de los aclaramientos conseguidos para los solutos estudiados con esta modalidad de tratamiento. Podemos observar que al igual que ocurría en la hemodiálisis convencional de alto flujo-baja eficacia y en la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – baja eficacia, que a medida que aumenta el peso molecular del soluto estudiado se reducen estos aclaramientos, siendo el de la creatinina un 26.7% inferior al de la urea ($p<0.001$). El aclaramiento del fósforo es un 40.6% inferior al de la urea ($p<0.001$) y un 18.9% inferior al de la creatinina ($p<0.001$) y por último el de la beta-2 microglobulina ha resultado ser un 69.4% inferior al de la urea, un 58.3% inferior al de la creatinina y un 48.5% inferior al del fósforo, siendo en todos los casos $p<0.001$.

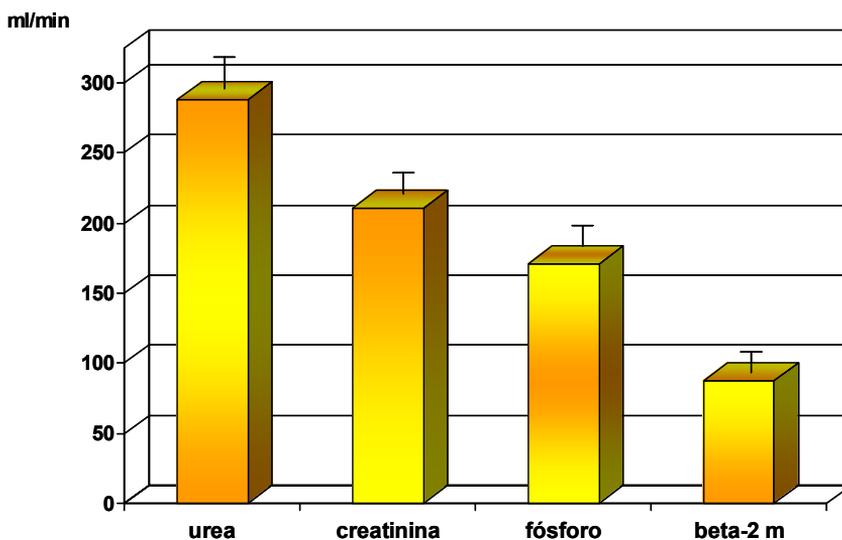


Figura 14. Valores medios y DS de los aclaramientos conseguidos con la hemodiálisis de alto flujo – alta eficacia

Por lo que respecta a la cantidad de soluto eliminado durante la hemodiálisis de alto flujo y alta eficacia en relación con su volumen de distribución (índice Kt/V), podemos observar en la *Figura 15* que su comportamiento es diferente al aclaramiento, consecuencia del diferente volumen de distribución de cada soluto: el Kt/V de la urea es un 27.9% superior al de la creatinina ($p < 0.001$), la de ésta un 30.2% superior al conseguido por el fósforo ($p < 0.001$) y el Kt/V conseguido por la beta2-microglobulina es un 33.3% superior al del fósforo ($p < 0.001$) y un 4.4% superior al de la creatinina (n.s.) aunque un 24.6% inferior al obtenido por la urea ($p < 0.001$).

Kt/V

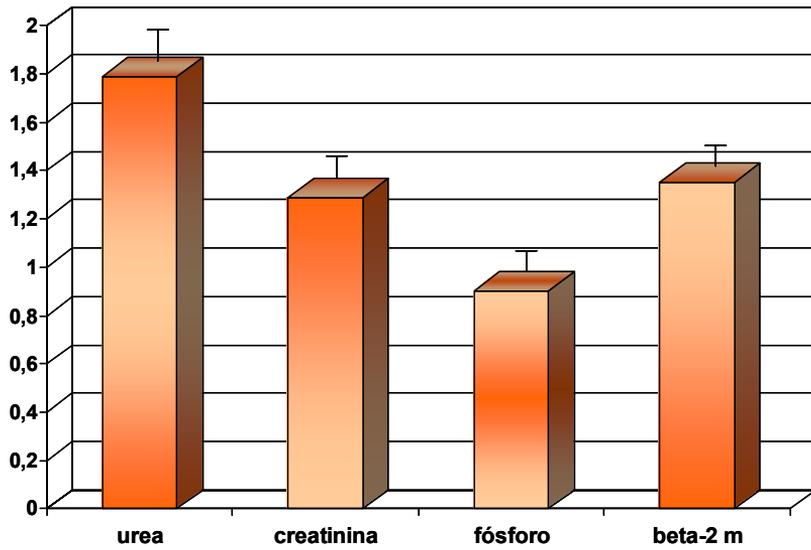


Figura 15. Valores medios y DS de los Kt/V de los diferentes solutos estudiados durante la hemodiálisis de alto flujo – alta eficacia

4.4. HEMODIAFILTRACIÓN “ON LINE” DE ALTO FLUJO Y ALTA EFICACIA.

Esta técnica de hemodiafiltración “on line” utiliza flujos sanguíneos superiores a 300 ml/min. En nuestro estudio los flujos sanguíneos han sido cercanos a 600 ml/min, límite de los monitores de diálisis. En las *Tablas XXIX, XXX, XXXI y XXXII* se muestran los valores de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos antes y tras la diálisis así como en línea arterial y línea venosa.

TABLA XXIX

Valores de urea obtenidos durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Urea pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea post-diálisis (mg/dl)
1	142	122	54	28
2	144	114	50	28
3	135	98	41	24
4	132	96	44	26
5	128	124	57	24
6	136	127	56	25
7	122	108	48	24
8	134	116	53	26
9	138	122	56	27
10	125	105	44	26
11	122	114	47	24
12	130	98	42	25
13	134	102	47	25
14	136	122	56	26
15	124	108	49	24
16	130	117	52	25
17	134	114	48	27
18	138	103	48	27
Media	132.4	111.7	49.6	25.6
D.S.	6.4	9.8	5.0	1.4

TABLA XXX

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	10.4	9.6	5.3	2.7
2	11.6	9.7	5.6	2.9
3	12.1	10.8	6.4	3.2
4	10.4	8.5	4.8	2.6
5	9.4	8.0	4.8	2.8
6	11.6	9.4	5.7	3.2
7	10.1	8.6	5.2	2.6
8	10.9	9.3	5.1	3.1
9	9.4	7.8	4.7	2.7
10	10.8	8.5	4.9	3.1
11	11.8	10.1	5.6	3.2
12	12.2	10.8	6.2	3.3
13	11.9	9.7	5.8	3.2
14	10.2	8.4	5.1	2.9
15	10.6	8.5	5.0	2.8
16	11.0	9.5	5.2	3.1
17	12.2	10.3	6.1	3.2
18	11.8	9.9	5.6	3.3
Media	11.0	9.3	5.4	3.0
D.S	0.9	0.9	0.5	0.2

TABLA XXXI

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiafiltración "on line" de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4.4	3.6	2.3	1.8
2	4.9	3.8	2.4	2.0
3	4.3	3.1	2.0	1.7
4	5.4	4.2	2.7	2.2
5	4.9	3.7	2.3	1.9
6	5.1	3.7	2.4	1.9
7	4.8	3.3	2.2	1.8
8	5.1	3.9	2.6	2.0
9	4.8	3.5	2.3	1.8
10	5.0	4.1	2.5	1.9
11	4.4	3.5	2.2	1.6
12	4.9	3.8	2.3	1.9
13	5.2	4.1	2.7	2.1
14	4.9	3.8	2.3	1.9
15	4.0	3.3	2.0	1.6
16	5.1	4.0	2.5	1.9
17	4.8	3.6	2.3	1.8
18	5.1	3.9	2.5	1.8
Media	4.8	3.7	2.4	1.9
D.S	0.4	0.3	0.2	0.2

TABLA XXXII

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia.

Paciente	Beta 2 Microglobulina Pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	33.5	29.8	23.5	5.9
2	32.2	26.5	21.0	5.2
3	26.5	22.9	17.7	4.4
4	34.2	25.2	19.3	5.5
5	38.8	30.9	23.1	6.7
6	35.7	25.5	19.2	6.0
7	32.0	24.7	19.4	5.2
8	38.4	30.4	22.8	6.5
9	34.7	26.8	20.4	5.4
10	41.8	32.1	25.5	7.3
11	33.4	25.6	19.1	6.1
12	36.8	29.3	23.3	6.6
13	29.3	22.2	17.2	4.7
14	37.7	28.6	21.4	6.0
15	33.8	24.8	18.8	5.7
16	34.2	28.4	22.5	5.8
17	31.8	25.9	19.5	5.0
18	27.5	21.4	16.6	4.9
Media	34.0	26.7	20.6	5.7
D.S.	3.9	3.1	2.5	0.8

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como los parámetros estudiados de “dosis de diálisis” administrada, considerando un modelo cinético mono y bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las Tablas XXXIII y XXXIV respectivamente.

TABLA XXXIII

Valores de aclaramiento de urea y dosis de diálisis administrada durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daugirdas 2^a-g	eKt/V	EKR
1	274.0	80.3	1.69	1.47	15.7
2	281.2	80.6	1.76	1.53	16.3
3	305.7	82.2	1.90	1.64	17.4
4	278.0	80.3	1.69	1.47	15.7
5	280.6	81.3	1.83	1.58	16.8
6	281.7	81.6	1.82	1.57	16.7
7	276.5	80.3	1.72	1.49	15.9
8	280.4	80.6	1.72	1.49	15.9
9	281.0	80.4	1.85	1.60	17.0
10	289.1	79.2	1.74	1.50	16.0
11	290.7	80.3	1.73	1.50	16.0
12	293.3	80.8	1.76	1.52	16.2
13	275.1	81.3	1.81	1.57	16.7
14	265.9	80.9	1.81	1.56	16.6
15	277.0	80.6	1.76	1.52	16.2
16	279.9	80.8	1.78	1.55	16.5
17	297.1	79.9	1.73	1.50	16.0
18	279.0	80.4	1.80	1.56	16.6
Media	282.6	80.7	1.77	1.54	16.4

D.S.	9.4	0.7	0.06	0.05	0.5
-------------	------------	------------	-------------	-------------	------------

TABLA XXXIV

Valores de aclaramiento de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosificación de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β-2 microglobulina (ml/min)	Kt/V β-2 microglobulina
1	220.2	1.35	177.5	0.89	103.9	1.74
2	211.7	1.39	184.5	0.90	103.9	1.82
3	214.1	1.33	186.5	0.93	119.4	1.80
4	223.4	1.39	183.3	0.90	120.2	1.83
5	207.8	1.21	196.5	0.95	131.1	1.76
6	198.3	1.29	177.0	0.99	124.5	1.78
7	196.8	1.36	165.9	0.98	106.8	1.82
8	233.2	1.26	172.1	0.94	129.1	1.78
9	206.4	1.25	178.1	0.98	124.0	1.86
10	210.8	1.25	194.2	0.97	102.3	1.75
11	220.4	1.30	183.7	1.01	125.6	1.70
12	218.6	1.31	202.6	0.95	105.1	1.72
13	205.1	1.31	174.2	0.91	114.9	1.83
14	193.1	1.26	194.0	0.95	123.7	1.84
15	208.8	1.33	199.7	0.92	122.7	1.78
16	228.1	1.27	189.0	0.99	104.7	1.77
17	209.3	1.34	185.3	0.98	126.8	1.85
18	226.9	1.27	187.6	1.04	117.2	1.72
Media	212.9	1.30	185.1	0.95	117.0	1.79
D.S.	11.2	0.05	9.9	0.04	9.9	0.05

En la *Figura 16* se representan los valores medios de los aclaramientos conseguidos para los solutos estudiados con esta modalidad de tratamiento. Podemos observar que al igual que ocurría en las anteriores técnicas estudiadas de hemodiálisis, tanto convencionales como de hemodiafiltración, que a medida que aumenta el peso molecular del soluto estudiado se reducen estos aclaramientos, siendo el de la creatinina un 24.5% inferior al de la urea ($p < 0.001$). El aclaramiento del fósforo es un 34.4% inferior al de la urea ($p < 0.001$) y un 13.1% inferior al de la creatinina (n.s.) y por último el de la beta-2 microglobulina ha resultado ser un 58.5% inferior al de la urea, un 45.1% inferior al de la creatinina y un 36.8% inferior al del fósforo, siendo en todos estos casos $p < 0.001$.

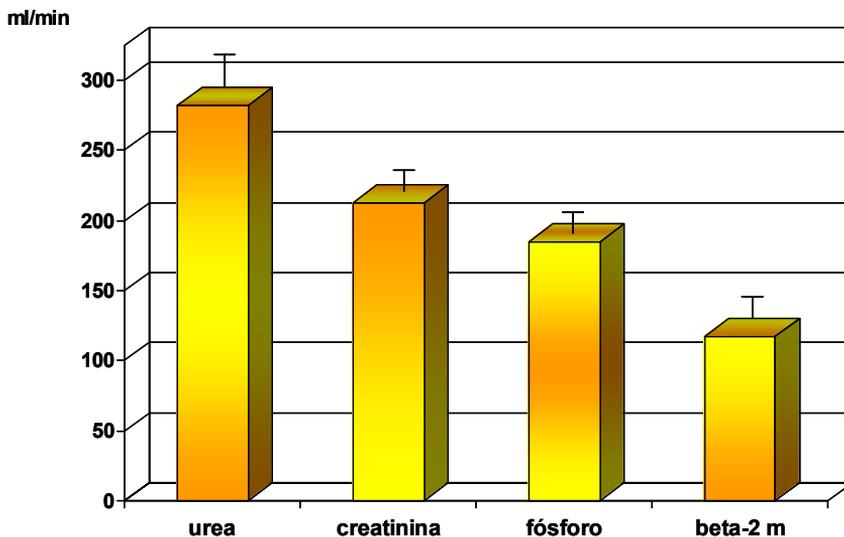


Figura 16. Valores medios y D.S. de los aclaramientos conseguidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo – alta eficacia.

Por lo que respecta a la cantidad de soluto eliminado durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo y alta eficacia en relación con su volumen de distribución (índice Kt/V), podemos observar en la *Figura 17* que su comportamiento es diferente al aclaramiento, consecuencia del diferente volumen de distribución de cada soluto: el Kt/V de la urea es un 26.6% superior al de la creatinina ($p<0.001$), la de ésta un 26.9% superior al conseguido por el fósforo ($p<0.001$) y el Kt/V conseguido por la beta2-microglobulina es un 46.9% superior al del fósforo ($p<0.001$) y un 27.4% superior al de la creatinina ($p<0.001$) e incluso 1.1% superior al obtenido por la urea (n.s.).

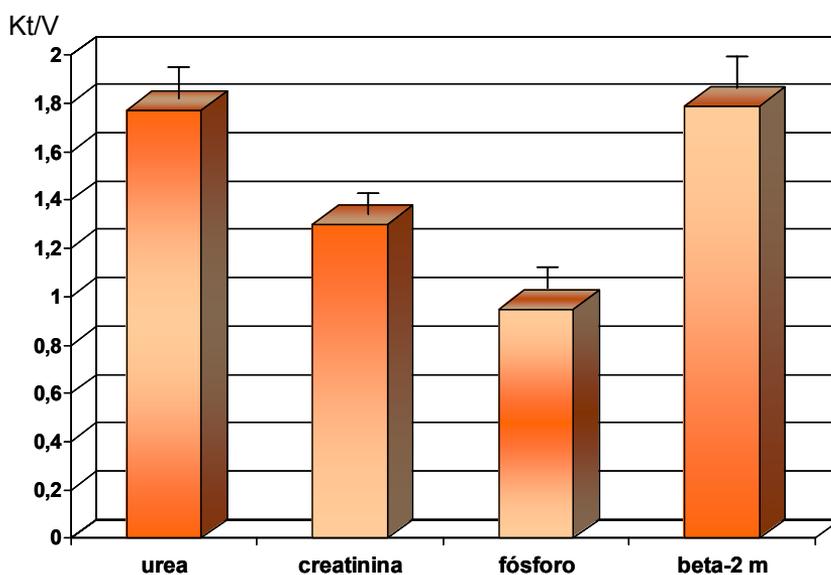


Figura 17.- Valores medios y DS de los Kt/V de los diferentes solutos estudiados durante la hemodiafiltración “on line” de alto flujo – alta eficacia.

4.5. CINÉTICA DE LA UREA CON LAS DIFERENTES TÉCNICAS ESTUDIADAS

En la *Figura 18* mostramos el aclaramiento de urea conseguido con el mismo dializador con las diferentes técnicas de diálisis y a diferentes flujos sanguíneos. En la *Figura nº 19* se indican los incrementos en % con respecto a la diálisis convencional con flujos de sangre menores a 300 ml/min. En ellas podemos apreciar que este aclaramiento de urea, tanto al cambiar de técnica (incremento del 19,9% sobre la diálisis de referencia) como al incrementar el flujo sanguíneo (HD-HF 600 y HDF "o-l" 600) se incrementa el aclaramiento en un 59.1% y 56,1% respectivamente.

K urea (ml/min)

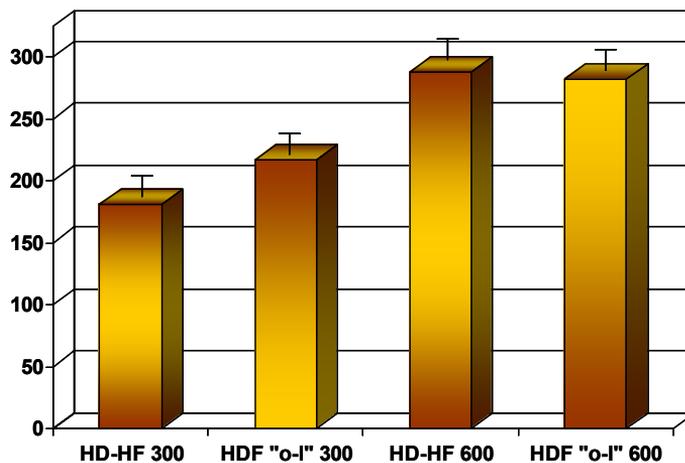


Figura 18.- Valores medios y DS de los aclaramientos de urea obtenidos con la diálisis de alto flujo–baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600).

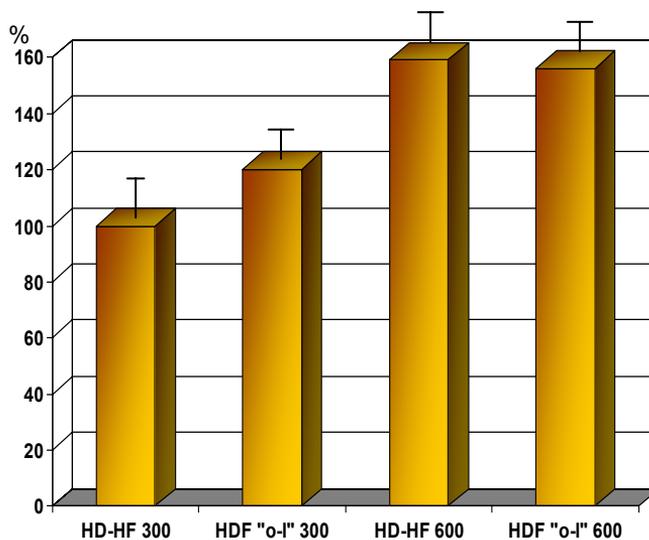


Figura 19. Incremento de los aclaramientos de urea obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo–baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

Este incremento conseguido por el mismo dializador, solo cambiando el flujo sanguíneo o bien añadiendo al movimiento difusivo el movimiento convectivo, es de gran trascendencia en el tratamiento de diálisis. Esto se traduce en mejora de la cantidad de diálisis administrada, como podemos valorar en las *Figuras 19 a 26*, donde se comparan el

porcentaje de reducción de urea (PRU), el índice Kt/V aplicando modelo monocompartimental (Kt/V – Daurgidas de 2ª generación), índice Kt/V con modelo cinético multicompartimental (eKt/V) y el aclaramiento renal equivalente (EKR), tanto sus valores absolutos como el porcentaje de incremento, tomando como base del 100% la hemodiálisis convencional de baja eficacia.

Podemos observar que el PRU (*Figura 19*) aumenta tanto al cambiar de técnica (incremento del 6.4% sobre la diálisis convencional) como al incrementar el flujo sanguíneo (HD-HF 600 y HDF “o-l” 600 incrementan ambas el PRU en un 22.9% y 22,5% respectivamente).

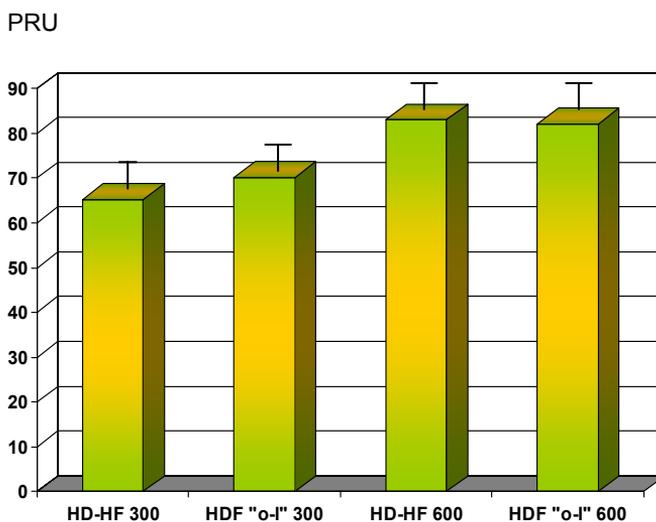


Figura 19. Valores medios y DS del porcentaje de reducción de urea (PRU) obtenidos con la diálisis de alto flujo–baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600).

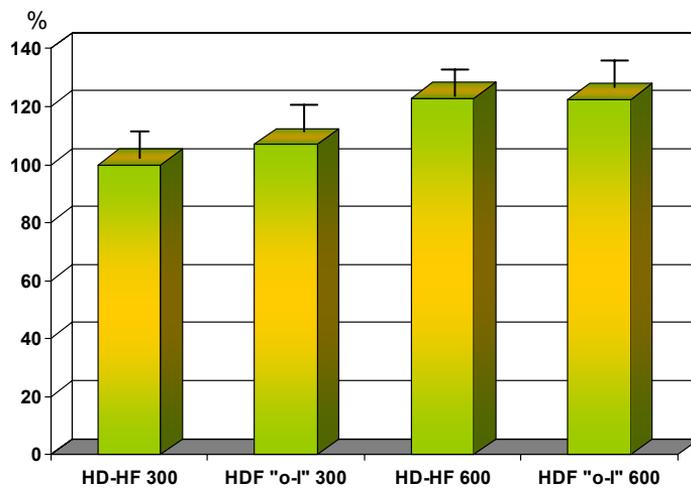


Figura 20. Incremento del porcentaje de reducción de urea (PRU) obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), la diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

Por lo que respecta a los índices Kt/V, observamos que se incrementan tanto al cambiar de técnica como al incrementar el flujo sanguíneo: el monocompartimental “Daugirdas 2^a generación” lo hace en un 19.8, 54.3 y 52.6 respectivamente; el multicompartimental eKTV lo

hace en un 18.6, 52.0 y 51.0 respectivamente y el EKR en un 17.0, 47.3 y 46.4 respectivamente.

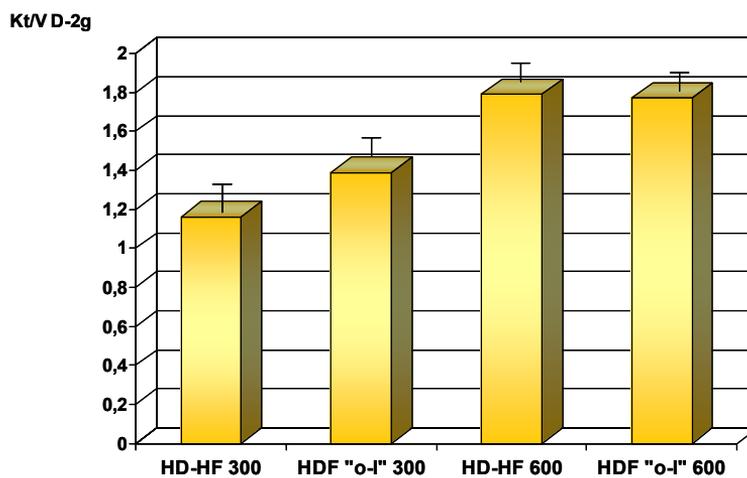


Figura 21. Valores medios y DS del índice Kt/V – Daugirdas 2^a generación obtenidos con la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600)

Kt/V D-2g (%)

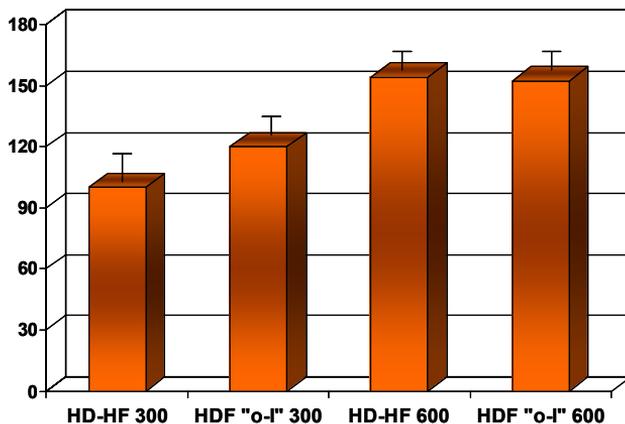


Figura 22. Incremento del índice Kt/V – Daugirdas 2ª generación obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), la diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

eKt/V

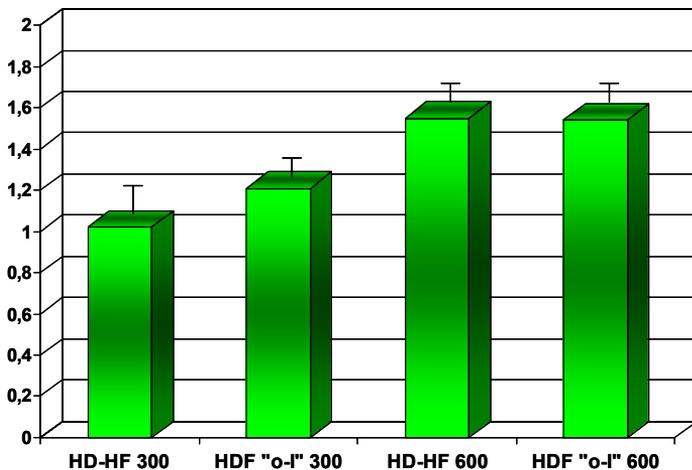


Figura 23. Valores medios y DS del índice eKt/V obtenidos con la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600)

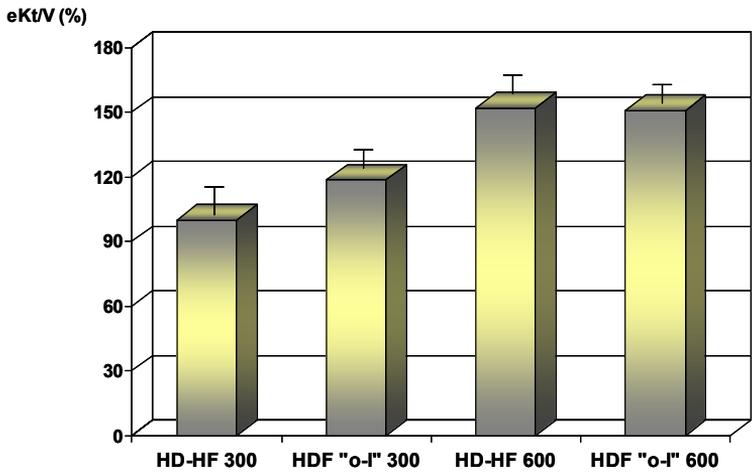


Figura 24. Incremento del índice eKt/V obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

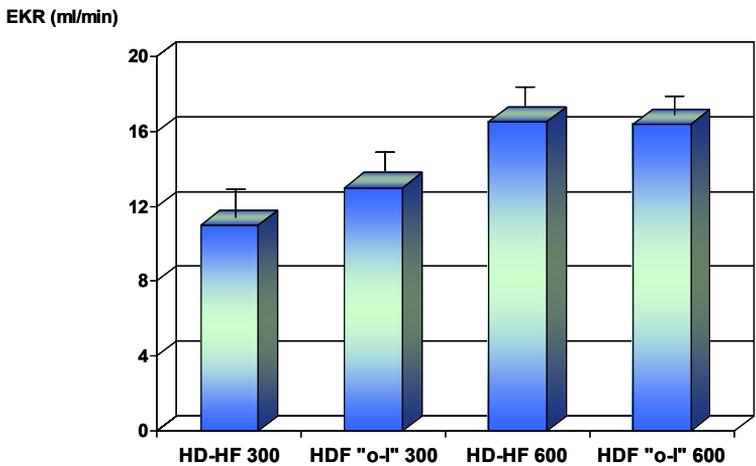


Figura 25. Valores medios y DS del EKR obtenidos con la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600)

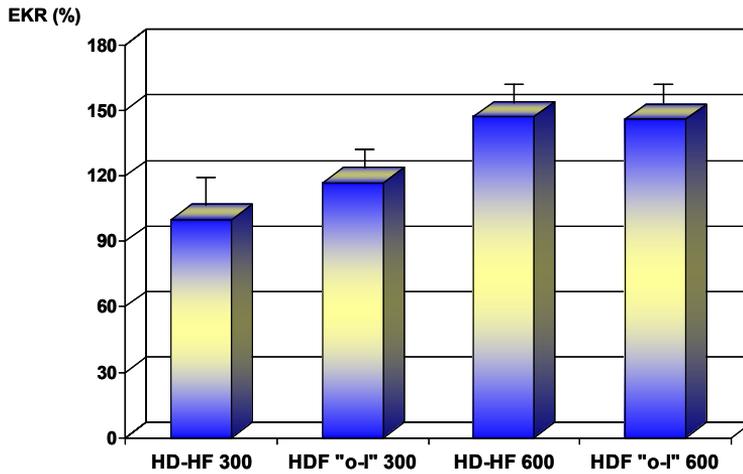


Figura 26. Incremento del EKR obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

Lo mismo se observa con las demás moléculas estudiadas (Figuras 27 y 28), en donde se incrementan los Kt/V al aumentar el flujo sanguíneo y al añadir movimiento convectivo al difusivo, aunque en estas

moléculas se puede distinguir la gran eficacia adquirida por el movimiento convectivo con respecto a la beta-2 microglobulina.

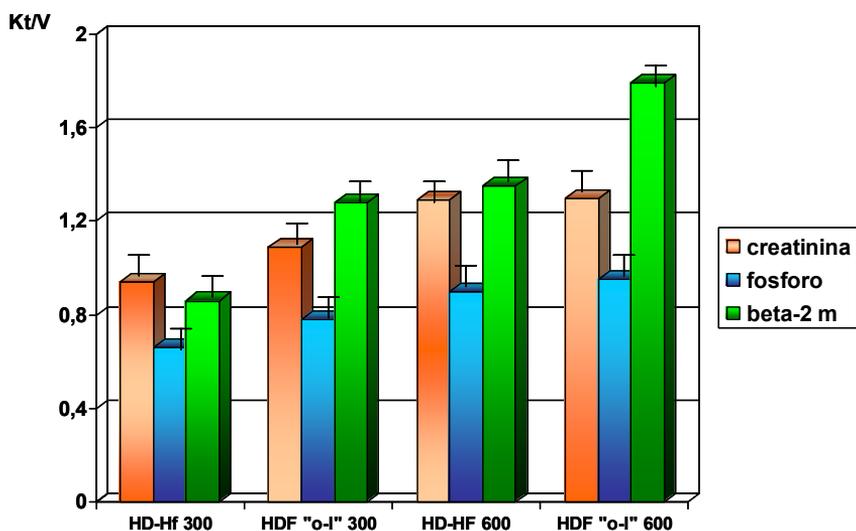


Figura 27. Valores medios y DS del índice Kt/V de la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos con la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300), hemodiafiltración "on-line" de alto flujo-baja eficacia (HDF "o-l" 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración "on-line" de alto flujo-alta eficacia (HDF "o-l" 600)

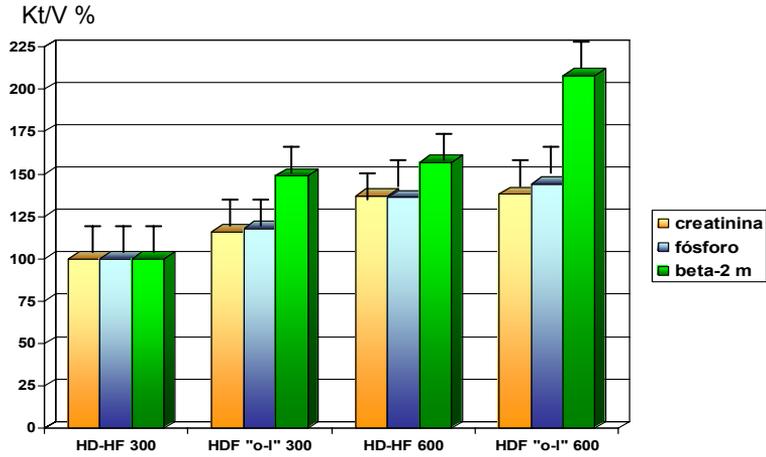


Figura 28. Incremento de los valores medios de KT/V de la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos con la hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-baja eficacia (HDF “o-l” 300), diálisis de alto flujo-alta eficacia (HD-HF 600) y hemodiafiltración “on-line” de alto flujo-alta eficacia (HDF “o-l” 600), tomando a la diálisis de alto flujo-baja eficacia (HD-HF 300) como estándar (valor 100%).

4.6. ACLARAMIENTOS DE UREA, CREATININA, FOSFORO Y B2- MICROGLOBULINA EN LAS DIFERENTES MODALIDADES DE REINFUSION DEL LÍQUIDO ULTRAFILTRADO.

4.6.1. Hemodiafiltración on-line pre-dilucional:

En las *Tablas XXXV, XXVI, XXXVII y XXXVIII* se presentan los valores de las diferentes moléculas (urea, creatinina, fósforo y beta2-microglobulina) conseguidos durante, la realización de la hemodiafiltración “on line” de alta eficacia mediante reinfusión del líquido de ultrafiltrado en posición predializador.

TABLA XXXV

Valores de urea obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	Urea Pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea Post-diálisis (mg/dl)
1	143	104	36	30
2	135	106	36	28
3	135	110	36	29
4	140	114	38	30
5	142	110	36	30
6	136	98	32	30
7	138	102	34	30
8	128	90	32	28
Media	137,12	104,25	35	29,37
D.S	4,79	7,66	2,13	0,91

TABLA XXXVI

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	14,1	9,8	4,8	4,3
2	11,0	6,7	3,3	3,2
3	8,6	5,2	2,5	2,6
4	10,1	7,0	3,4	3,0
5	12,3	6,2	2,9	3,6
6	12,8	5,7	2,8	3,8
7	10,8	7,1	3,4	3,2
8	12,7	6,8	3,3	3,8
Media	11,55	6,81	3,30	3,42
D.S	1,75	1,37	0,68	0,53

TABLA XXXVII

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	Fósforo Pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4,4	2,8	1,6	1,8
2	5,2	3,6	2,0	2,1
3	4,2	1,8	1,0	1,7
4	5,3	3,3	1,8	2,1
5	4,7	3,3	1,8	1,9
6	5,0	2,9	1,7	2,0
7	4,8	3,2	1,8	2,0
8	4,4	2,8	1,6	1,8

Media	4,75	2,96	1,66	1,93
D.S	0,40	0,54	0,29	0,29

TABLA XXXVIII

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	32,7	19,8	14,6	6,7
2	36,8	21,4	15,7	7,3
3	25,2	12,8	9,4	4,8
4	26,6	16,0	11,7	5,6
5	25,8	15,8	11,6	5,2
6	24,8	18,2	13,5	5,1
7	28,9	17,9	13,0	5,6
8	26,3	17,7	13,1	5,4
Media	28,38	17,45	12,82	5,71
D.S	4,25	2,62	1,94	0,85

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como los parámetros estudiados de “dosis de diálisis” administrada, considerando un modelo cinético bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina,

fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *TABLAS XXXIX* y *XL* respectivamente.

TABLA XXXIX

Valores del aclaramiento de urea y parámetros de dosificación de diálisis administrada durante la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daurgidas 2 ^a -g	eKt/V	EKR
1	259,8	79,0	1,73	1,50	16,0
2	263,4	79,3	1,64	1,43	15,3
3	265,2	78,5	1,69	1,46	15,6
4	264,9	78,6	1,66	1,44	15,4
5	263,1	78,9	1,65	1,43	15,3
6	269,7	77,9	1,59	1,38	14,8
7	263,8	78,3	1,74	1,51	16,1
8	256,0	78,1	1,68	1,46	15,6
Media	263,23	78,57	1,67	1,45	15,51
D.S	4,01	0,47	0,04	0,04	0,41

TABLA XL

Valores de los aclaramientos de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosificación de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiafiltración on-line pre-dilucional.

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2- microglobulina (ml/min)	Kt/V β2- microglobulina
1	203,9	1,20	166,1	0,89	104,3	1,59
2	203,6	1,23	176,6	0,91	106,2	1,61

3	207,3	1,21	168,9	0,90	104,7	1,66
4	206,3	1,23	177,9	0,92	106,8	1,56
5	206,3	1,22	177,8	0,91	104,0	1,60
6	204,8	1,23	165,7	0,92	103,4	1,58
7	206,8	1,23	173,1	0,88	108,3	1,64
8	205,1	1,22	170,3	0,89	103,3	1,58
Media	205,51	1,22	172,05	0,90	105,12	1,60
D.S	1,36	0,11	5,03	0,14	1,79	0,03

4.6.2.- Hemodiafiltración on-line post-dilucional:

En las *Tablas XLI, XLII, XLIII y XLIV* se presentan los valores de las diferentes moléculas (urea, creatinina, fósforo y beta2-microglobulina) conseguidas durante la realización de la hemodiafiltración “on line” de alta eficacia mediante reinfusión del líquido de ultrafiltrado en posición postdializador.

TABLA XLI

Valores de urea obtenidos durante la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	Urea Pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea Post-diálisis (mg/dl)
1	138	132	49	32
2	142	117	45	32
3	146	105	39	34
4	138	105	41	33
5	132	82	31	30
6	145	106	42	33
7	135	96	36	32
8	140	106	42	33
Media	139,50	106,12	40,62	32,37
D.S	4,78	14,51	5,47	1,18

TABLA XLII

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	12,5	7,0	3,5	4,0
2	11,8	8,3	4,3	3,9
3	13,7	8,6	4,2	4,4
4	10,4	5,6	2,9	3,1
5	12,4	7,7	3,9	3,8
6	10,7	6,7	3,4	3,4
7	11,1	7,0	3,5	3,6
8	14,1	8,3	4,3	4,5
Media	12,08	7,40	3,75	3,83
D.S	1,34	1,01	0,50	0,47

TABLA XLIII

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo Línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4,7	3,4	2,0	2,5
2	4,3	3,1	1,8	2,5
3	4,9	3,3	1,9	2,5
4	4,2	3,7	2,1	2,1
5	4,4	2,4	1,4	2,5
6	5,1	3,4	2,0	2,7
7	4,7	2,7	1,6	0,6
8	5,5	4,1	2,4	2,3
Media	4,72	3,26	1,90	2,21
D.S	0,43	0,53	0,30	0,67

TABLA XLIV

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	22,8	16,4	12,4	5,3
2	28,7	19,5	14,9	6,1
3	29,4	12,6	9,5	6,3
4	32,0	20,0	15,1	7,3
5	31,7	19,7	15,0	6,9
6	31,6	17,4	13,3	6,8
7	30,7	16,2	12,4	6,5
8	31,1	17,3	13,2	6,9
Media	29,75	17,38	13,22	6,51
D.S	3,03	2,44	1,87	0,61

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como los parámetros estudiados de “dosis de diálisis” administrada, considerando un modelo cinético bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *Tablas XLV y XLVI* respectivamente.

TABLA XLV

Valores del aclaramiento de urea y parámetros de dosificación de diálisis administrada durante la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daugirdas 2^a-g	eKt/V	EKR
1	249,8	76,8	1,62	1,41	15,1
2	245,4	77,5	1,56	1,35	14,5
3	247,8	76,7	1,60	1,39	14,9
4	242,2	76,1	1,54	1,34	14,4
5	243,2	77,3	1,57	1,37	14,7
6	241,8	77,2	1,56	1,35	14,5
7	247,3	76,3	1,65	1,43	15,3
8	239,9	76,4	1,60	1,39	14,9
Media	244,67	76,78	1,58	1,37	14,78
D.S	3,43	0,50	0,03	0,3	0,31

TABLA XLVI

Valores de los aclaramientos de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosis de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiafiltración on-line post-dilucional.

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2-microglobulina (ml/min)	Kt/V β2-microglobulina
1	197,0	1,14	163,6	0,63	96,9	1,46
2	193,9	1,11	167,3	0,54	94,1	1,55
3	198,7	1,14	167,2	0,67	97,0	1,54
4	192,6	1,19	168,7	0,69	97,3	1,48
5	193,0	1,18	163,0	0,57	93,3	1,52
6	196,6	1,15	167,6	0,64	94,3	1,54
7	196,2	1,12	164,7	2,15	92,8	1,55
8	194,6	1,14	164,7	0,87	94,2	1,51
Media	195,32	1,14	165,85	0,85	94,98	1,51
D.S	2,13	0,02	2,10	0,53	1,79	0,03

4.6.3.- Hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

En las *Tablas XLVII, XLVIII, XLIX y L* se presentan los valores de la urea obtenidos durante, la realización de la hemodiafiltración mediante reinfusión del líquido de ultrafiltrado en posición pre-postdializador.

TABLA XLVII

Valores de urea obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	Urea Pre-diálisis (mg/dl)	Urea línea arterial (mg/dl)	Urea línea venosa (mg/dl)	Urea Post-diálisis (mg/dl)
1	142	108	37	30
2	136	132	45	30
3	138	106	36	30
4	128	96	33	28

5	138	106	34	30
6	142	92	32	30
7	146	96	32	31
8	138	110	38	29
Media	138,50	105,75	35,87	29,75
D.S	5,31	12,48	4,32	0,88

TABLA XLVIII

Valores de creatinina obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	Creatinina pre-diálisis	Creatinina línea arterial	Creatinina línea venosa	Creatinina post-diálisis
1	14,4	8,6	4,2	4,0
2	16,6	10,5	5,0	4,9
3	12,2	5,7	2,7	3,7
4	11,8	6,0	2,9	3,4
5	12,3	8,0	3,8	3,5
6	11,6	8,2	4,0	3,3
7	11,3	9,3	4,5	3,2
8	12,4	9,0	4,3	3,6

Media	12,82	8,16	3,92	3,70
D.S	1,79	1,62	0,78	0,54

TABLA XLIX

Valores de fósforo obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	Fósforo pre-diálisis	Fósforo línea arterial	Fósforo línea venosa	Fósforo post-diálisis
1	4,5	2,0	1,1	1,8
2	4,1	2,8	1,5	1,7
3	4,6	2,9	1,6	1,8
4	4,5	2,7	1,5	1,8
5	4,7	2,9	1,6	1,9
6	4,6	2,7	1,5	1,8
7	4,4	3,0	1,6	1,8
8	4,8	3,3	1,8	1,9
Media	4,53	2,78	1,52	1,81
D.S	0,21	0,37	0,19	0,38

TABLA L

Valores de beta-2 microglobulina obtenidos durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	Beta 2 Microglobulina pre-diálisis	Beta 2 Microglobulina línea arterial	Beta 2 Microglobulina línea venosa	Beta 2 Microglobulina post-diálisis
1	34,6	21,8	15,8	6,8
2	32,2	18,7	13,6	6,3
3	34,1	18,8	13,4	6,3
4	26,9	14,1	10,1	4,9
5	27,2	15,7	11,2	5,0

6	31,7	19,3	13,9	5,9
7	33,5	22,2	16,1	6,4
8	28,6	18,9	13,7	5,5
Media	31,10	18,68	13,47	5,88
D.S	3,10	2,73	2,03	0,69

Los valores del aclaramiento de urea, creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina, así como los parámetros estudiados de “dosis de diálisis” administrada, considerando un modelo cinético bicompartimental para la urea (PRU, porcentaje de reducción de la urea; TAC, concentración media de urea; Kt/V según la ecuación de Daugirdas de segunda generación; eKt/V, Kt/V equilibrado al rebote de urea y EKR, aclaramiento renal equivalente) y un modelo monocompartimental para la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina (Kt/V), se muestran en las *Tablas LI y LII* respectivamente.

TABLA LI

Valores del aclaramiento de urea y dosis de diálisis administrada durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	K urea (ml/min)	PRU (%)	Kt/V Daurgidas 2^a-g	eKt/V	EKR
1	261,2	78,9	1,72	1,49	15,9
2	262,9	77,9	1,58	1,37	14,7
3	260,3	78,3	1,68	1,45	15,5
4	260,7	78,1	1,64	1,42	15,2

5	265,7	78,3	1,62	1,41	15,1
6	261,1	78,9	1,63	1,42	15,2
7	263,8	78,8	1,76	1,53	16,3
8	260,1	79,0	1,72	1,50	16,0
Media	261,97	79,52	1,69	1,47	15,9
D.S	1,97	0,42	0,06	0,05	0,53

TABLA LII

Valores de los aclaramientos de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina y dosis de diálisis administrada (Kt/V) durante la hemodiafiltración on-line pre-postdilucional.

Paciente	K creatinina (ml/min)	Kt/V creatinina	K fósforo (ml/min)	Kt/V fósforo	K β2- microglobulina (ml/min)	Kt/V β2- microglobulina
1	203,1	1,28	175,5	0,91	109,3	1,63
2	209,9	1,22	185,2	0,88	108,8	1,63
3	208,9	1,21	174,4	0,94	113,2	1,69
4	203,9	1,24	172,4	0,91	112,7	1,70
5	206,1	1,26	175,3	0,91	112,1	1,69
6	204,9	1,26	178,0	0,94	112,0	1,68
7	205,6	1,26	184,7	0,89	108,7	1,66
8	204,6	1,23	180,6	0,93	109,3	1,65
Media	205,87	1,24	178,26	0,91	110,76	1,66
D.S	2,38	0,2	4,79	0,16	1,90	0,02

4.7. CINÉTICA DE LA UREA CON LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE REINFUSION ESTUDIADAS

En la *Figura 29* mostramos el aclaramiento de urea conseguido con el mismo dializador pero con las diferentes técnicas de reinfusión comentadas. Los resultados demuestran diferencias significativas entre los valores obtenidos por cada una de las modalidades de reinfusión ($p < 0,05$), siendo el grupo con mejores resultados los de reinfusión pre-

postdializador. En la *Figura 30* se indican los incrementos en % con respecto a la diálisis con peores resultados, la reinfusión postdializador.

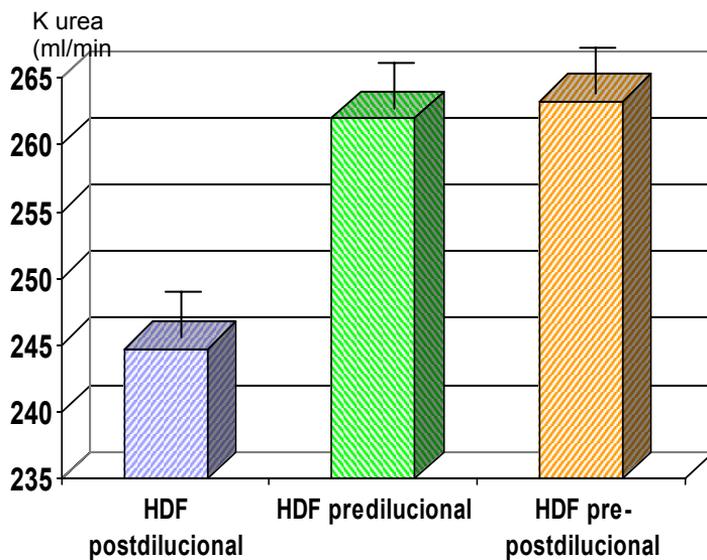


Figura 29. Valores medios de los aclaramientos de urea obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

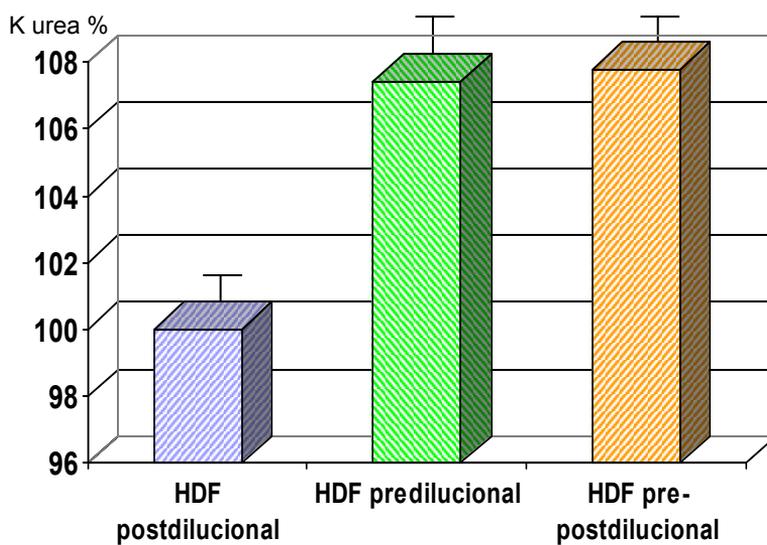


Figura 30. Incremento de los aclaramientos de urea obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

En las *figuras 31, 32, 33 y 34* se representan los resultados del porcentaje de reducción de urea (PRU), Kt/V, eKt/V y EKR en las distintas modalidades de reinfusión. Los resultados demuestran diferencias significativas entre los valores obtenidos por cada una de las modalidades de reinfusión ($p < 0,05$), siendo el grupo con mejores resultados el de reinfusión pre-postdializador

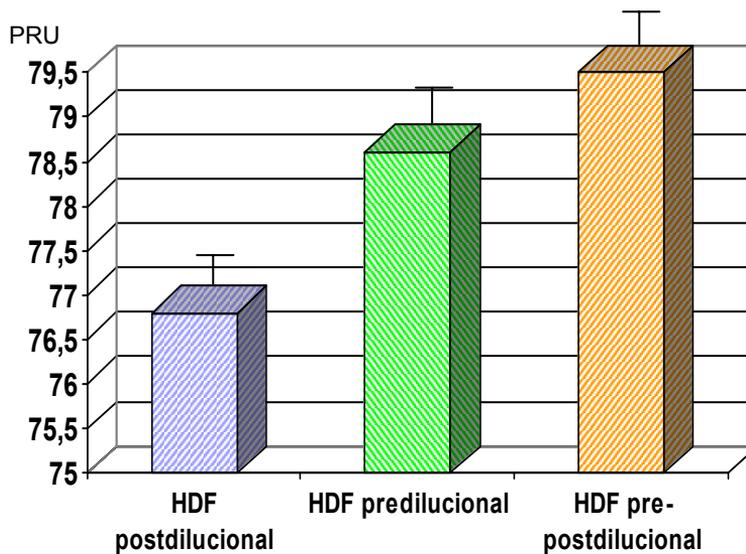


Figura 31. Valores medios de reducción de urea (PRU) obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

Kt/V

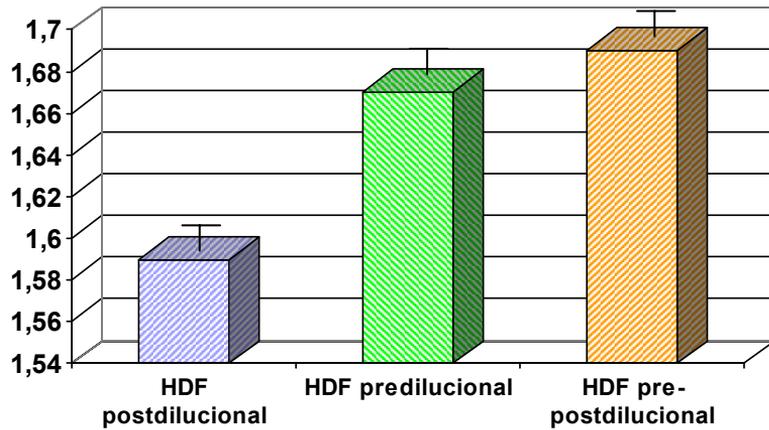


Figura 32. Valores medios de Kt/V monocompartimental obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

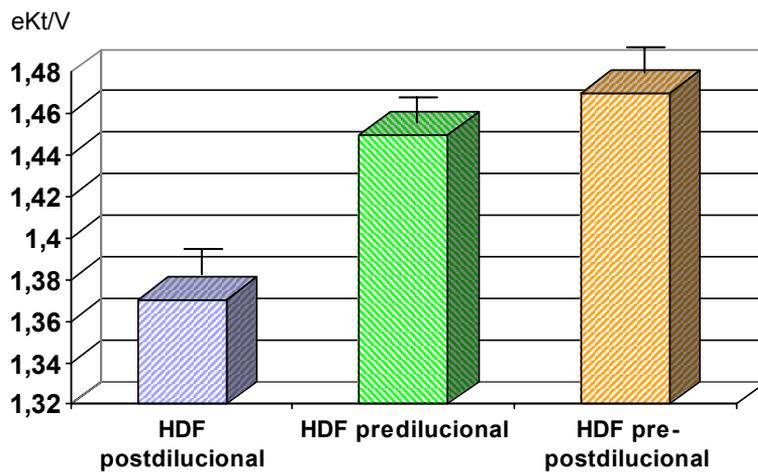


Figura 33. Valores medios de eKt/V obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

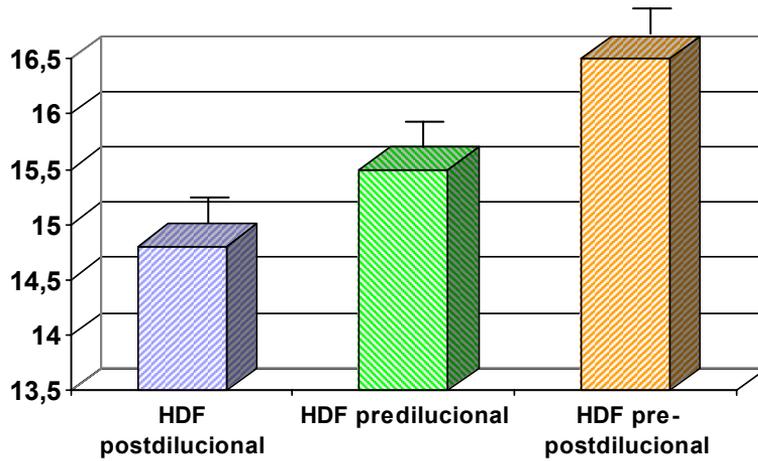


Figura 34. Valores medios de EKR obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador, postdializador y pre-postdializador).

En las *figuras 35, 36, 37 y 38* se presentan las mejoras porcentuales del porcentaje de reducción de urea, Kt/V, eKt/V y EKR de las técnicas de reinfusión predilución y pre-postdilución tomando como referente a la técnica de reinfusión postdializador, por tener esta peores resultados.

PRU %

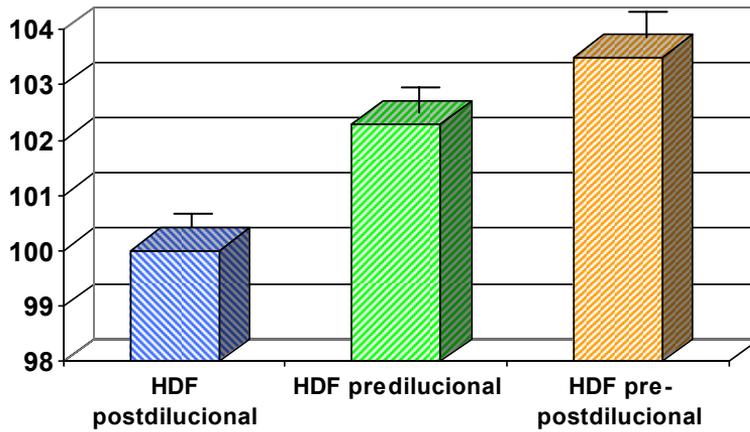


Figura 35. Incremento del porcentaje de reducción de la urea (PRU) obtenidos con la hemodiafiltración on-line de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador y pre-postdializador) respecto a la reinfusión postdializador.

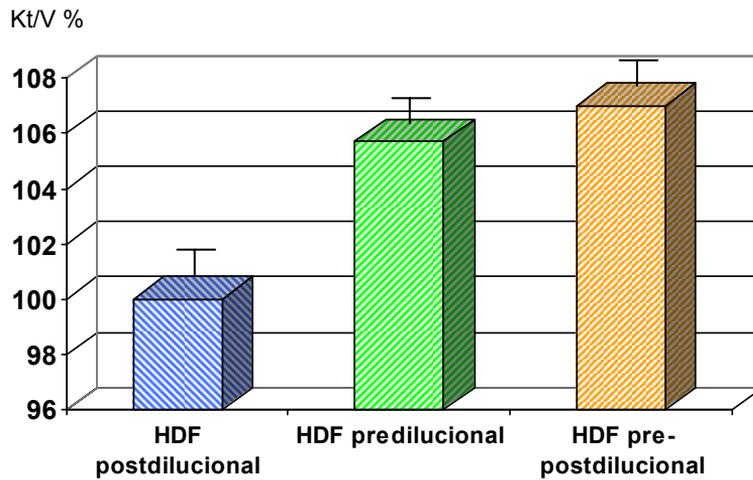


Figura 36. Incremento del Kt/V monocompartimental obtenidos con la hemodiafiltración on-line de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador y pre-postdializador) respecto a la reinfusión postdializador.

eKt/V %

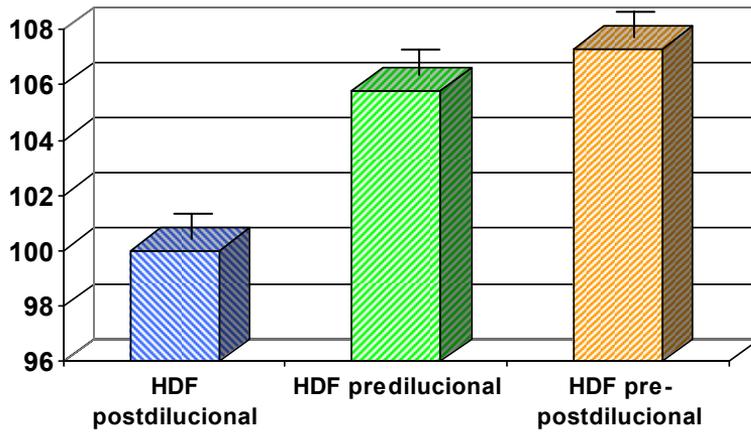


Figura 37. Incremento del eKt/V obtenidos con la hemodiafiltración on-line de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador y pre-postdializador) respecto a la reinfusión postdializador.

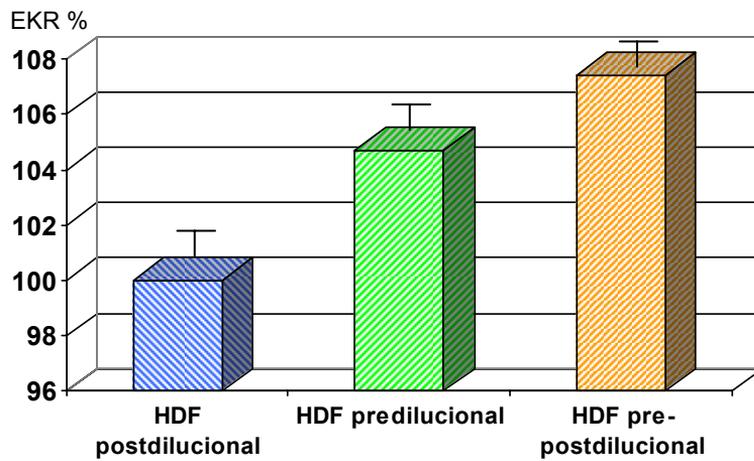


Figura 38.- Incremento del EKR obtenidos con la hemodiafiltración on-line de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión (predializador y pre-postdializador) respecto a la reinfusión postdializador.

Lo mismo se observa con las demás moléculas estudiadas. En las *figuras 39 y 40* se presentan los aclaramientos y Kt/V de las moléculas de

pequeño tamaño (creatinina y fósforo) así como de la beta2-microglobulina. Los resultados demuestran diferencias significativas entre los valores obtenidos por cada una de las modalidades de reinfusión ($p < 0,05$), siendo similares los resultados ($p > 0,05$) en los grupos de reinfusión predilucional y pre-postdilucional.

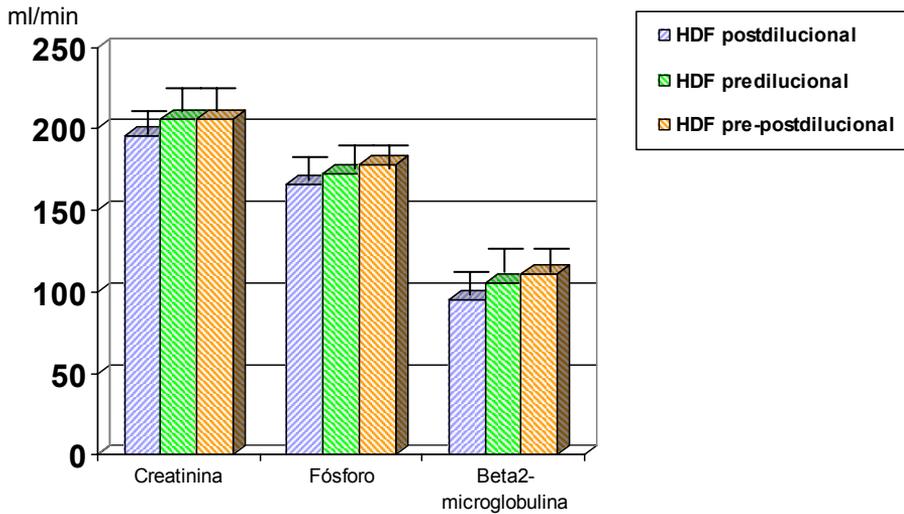


Figura 39. Valores medios del aclaramiento de la creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión.

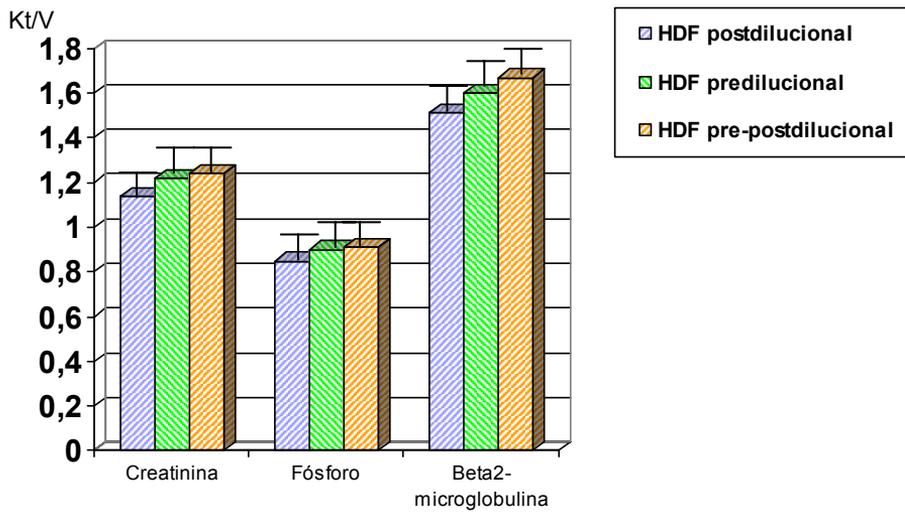


Figura 40. Valores medios del Kt/V de creatinina, fósforo y beta-2 microglobulina obtenidos con la hemodiafiltración de alta eficacia en las distintas modalidades de reinfusión.

En las *figuras 41 y 42* se presentan las mejoras porcentuales de los resultados de aclaramiento y Kt/V de la creatinina fósforo y beta2-microglobulina en las diferentes modalidades de reinfusión.

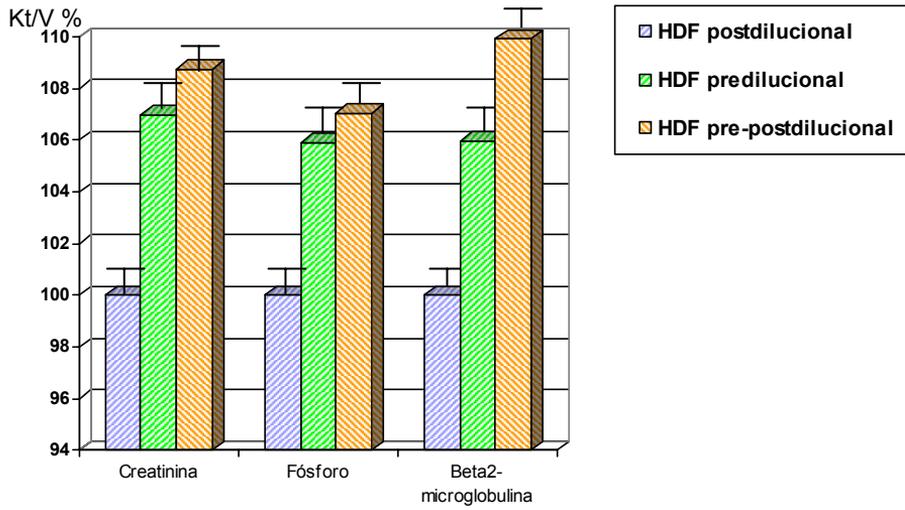


Figura 41. Incremento de los valores medios de Kt/V de la creatinina y beta-2 microglobulina obtenidos con la hemodiafiltración on-line de alta eficacia en las modalidades de reinfusión predializador y pre-postdializador frente a la reinfusión postdializador.

5. Discusión

5. 1.- CINÉTICA DE LA UREA

La urea es una molécula considerada en diálisis como la “molécula diana”, la cual reúne la particularidad de que aunque no es tóxica por sí misma y su distribución en los líquidos corporales es bastante homogénea, hecho que no ocurre con las demás, permite ser la molécula representante de todas las moléculas urémicas. Este concepto viene avalado por el hecho de que si observamos que un paciente presenta niveles inadecuados de urea, podemos predecir que presenta niveles inadecuados de otros muchos solutos urémicos. La afirmación contraria no siempre es verdadera. De ahí que numerosos autores siguen afanados en la búsqueda de otros parámetros, bien sean bioquímicos, bien clínicos, o bien a través de modelos matemáticos, que nos permitan valorar con mayor eficacia el tratamiento de diálisis que se administra a un paciente. Independientemente de si la urea puede ser tomada como representante o no de los demás solutos urémicos, y mientras se consigue consensuar nuevos marcadores, la disyuntiva actual está en qué situaciones consideramos el modelo cinético de la urea como monocompartimental o bicompartimental. Esta disyuntiva surge, no porque la urea se distribuya de diferente forma en los líquidos intra o extracelulares, que no lo hace, sino como consecuencia de que el modelo monocompartimental puede sobreestimar la dosis de diálisis administrada. Esta sobreestimación es debida al fenómeno de la recirculación intradiálisis y del diferente flujo sanguíneo en los órganos y tejidos corporales. Por este motivo, existe en el momento actual una gran controversia entre la aplicación de un modelo cinético de la urea monocompartimental (donde no se valoren estos factores indicados) y el modelo bicompartimental o multicompartimental, que se ajusta más a la realidad. De aquí que cuando se valora la dosis de diálisis administrada, unos autores consideran el Kt/V de Daugirdas de segunda generación (monocompartimental) y otros prefieren el Kt/V equilibrado (bicompartimental) que permite no sobrevalorar la dosis de diálisis administrada. Por último, el concepto de Kt/V es muy abstracto, ya que

representa la pendiente de eliminación del soluto en cuestión, siendo un parámetro logarítmico. De aquí que se intenta actualmente traducir este índice en ml/min de depuración, y más concretamente, traducirlo a “aclaramiento renal equivalente” (EKR).

En la diálisis realizada con membranas de alta permeabilidad (alto flujo) pero con flujos sanguíneos inferiores a 300 ml/min (baja eficacia), encontramos que la urea tiene un aclaramiento de 181.1 ± 4.9 ml/min, lo que aporta un porcentaje de reducción de la molécula en cuestión (PRU) del 65.9 ± 1.4 % y un índice de dosificación de la diálisis o índice Kt/V según ecuación de Daugirdas de 2ª generación de 1.16 ± 0.04 . El informe DOQI de la National Kidney Foundation de 1997 aconseja seguir con este índice de diálisis para cuantificar la misma, es decir, modelo cinético monocompartmental¹⁰⁸, recomendando un valor igual o superior a 1.20 de Kt/V y un PRU igual o superior al 65%. La principal argumentación del informe DOQI para aconsejar este modelo, se basa en que los estudios actuales que valoran la morbi-mortalidad de los enfermos en hemodiálisis se han realizado con el modelo monocompartmental y además es el que se ha utilizado en la mayoría de los estudios clínicos disponibles. Realmente, si deseamos que la cifra media de nuestros pacientes se encuentre en un Kt/V de 1.20 y un PRU del 65%, debemos intentar que el objetivo se encuentre en un Kt/V de 1.30 y un PRU del 70%; de lo contrario, difícilmente conseguiremos dicho objetivo medio. Resulta evidente que este tipo de diálisis cumple con estos requisitos en el límite, incluso claramente insuficiente en la mayoría de las diálisis realizadas en el presente estudio.

En el extremo opuesto, las “European Best Practice Guidelines for Hemodialysis”¹⁰⁶ publicadas en diciembre de 2002, notifican que el Kt/V debe ser superior a 1.40 si se considera el modelo monocompartmental ó 1.20 si se considera el modelo multicompartimental (eKt/V). Si tenemos en cuenta el aclaramiento renal equivalente (EKR), que traduce el Kt/V en ml/min, y valora el filtrado renal

residual, estas guías europeas consideran que una diálisis debe aportar un EKR mínimo de 15 ml/min si se considera el modelo monocompartimental, ó 13 ml/min si se considera el modelo multicompartimental. En éste sentido, y considerando a estas guías terapéuticas europeas, este tipo de diálisis es francamente insuficiente, ya que aportan un eKt/V de 1.02 ± 0.04 y un EKR multicompartimental de 11.2 ± 0.4 ml/min. Realmente, debemos considerar que la dosis de diálisis óptima es aquella por encima de la cual ya no debemos esperar una mejoría clínica, y ella todavía no ha sido establecida. Lo que sí se sabe en el momento actual es que a mayor dosis de diálisis se observa mayor calidad de vida, y que las opiniones que auguraban importantes pérdidas de albúmina, aminoácidos, vitaminas, enzimas, etc acompañando a la intensificación de la diálisis, y consecuentemente un deterioro de la calidad de vida, no han tenido su trascendencia. En este sentido están en curso algunas investigaciones multicéntricas, como el estudio HEMO^{126,127}, avalado por el National Institute of Health de Maryland (USA), que se encuentra en reevaluación con la finalidad de poder resolver la cuestión planteada.

Cuando nosotros mantenemos el flujo sanguíneo en el límite de los 300 ml/min, pero añadimos el efecto convectivo de la hemodiafiltración “on line”, observamos que el aclaramiento de urea mejora un 19.9%, alcanzando valores de 217.2 ± 5.1 ml/min, lo que se traduce en las 4 horas de tratamiento en un PRU del 70.1 ± 1.9 %, un Kt/V monocompartimental de 1.39 ± 0.05 , un eKt/V de 1.21 ± 0.04 y un EKR multicompartimental de 13.1 ± 0.4 ml/min. Estos valores superan con creces los criterios de las guías DOQI americanas, y consiguen los objetivos de las guías europeas. Esta observación es de extraordinaria importancia: en multitud de ocasiones nos encontramos con pacientes con problemas de acceso vascular, donde difícilmente podemos obtener flujos sanguíneos superiores a los 300 ml/min y cuya solución vascular no siempre está en nuestras manos; en igual circunstancia encontraríamos a aquellos pacientes que reciben diálisis con catéteres colocados en una

vía central, con fenómenos trombóticos intracateter que limitan sustancialmente la obtención de flujos adecuados. En estos casos, basta con cambiar de técnica, de una hemodiálisis convencional a una hemodiafiltración “on-line”, para conseguir los objetivos clínicos aconsejados.

Por otro lado, cuando solo se emplea el incremento de los flujos de sangre (alcanzándose los 600 ml/min), la mejoría de estos índices es francamente llamativo: el aclaramiento de urea asciende un 59.1%, situándose en los 288.0 ± 8.6 ml/min, lo que significa tras 4 horas de diálisis un PRU del $81.0 \pm 1.1\%$, un Kt/V monocompartmental de 1.79 ± 0.07 , un eKt/V de 1.55 ± 0.06 y un EKR multicompartmental de 16.5 ± 0.6 ml/min, parámetros que superan con creces los criterios más exigentes. Estos datos coinciden con la mayoría de los autores que han estudiado comparativamente la hemodiálisis de alto flujo con la hemodiafiltración “on line”^{94,130,131,132}. Cuando además de incrementar el flujo de sangre a través del dializador, incrementamos el movimiento convectivo con la hemodiafiltración “on line”, no se aprecia mejora del aclaramiento de urea (282.6 ± 9.4 ml/min) y que se traduce igualmente en la no mejoría del PRU ($80.7 \pm 0.7\%$), Kt/V monocompartmental (1.77 ± 0.06), eKt/V (1.54 ± 0.05) y EKR (16.4 ± 0.5 ml/min) sobre lo ya conseguido con el incremento del flujo sanguíneo. Este hecho, no descrito anteriormente en la bibliografía, está justificado por la interferencia que el movimiento convectivo ejerce sobre el movimiento difusivo, interferencia que limita la depuración de las moléculas eminentemente difusivas como la urea. Podemos decir por tanto, que si deseamos mejorar la diálisis de las pequeñas moléculas, disponemos de dos medidas: o bien cambiamos de técnica de diálisis, utilizando la hemodiafiltración “on line”, la cual nos sitúa la diálisis en niveles óptimos de acuerdo a las guías europeas (más estrictas que las americanas), o bien incrementamos el flujo de sangre que pasa por el dializador (sin necesidad de realizar hemodiafiltración “on line”), lo que permitirá alcanzar niveles de “dosis de diálisis” superiores a las mínimas exigidas por las actuales guías terapéuticas.

El estudio del lugar de reinfusión del líquido de sustitución en la hemodiafiltración “on line”, es decir, en posición pre, post o pre-post, nos permite conocer cuál de estas modalidades ofrece mejor cinética de la urea. En la bibliografía médica existen hasta el momento algunos estudios muy aislados e inconexos. Por un lado Ahrenholz y cols⁹⁴, notifican que en condiciones de isovolumetría la hemodiafiltración pre-dilucional depura menos moléculas pequeñas que la hemodiafiltración post-dilucional, e incluso que la hemodiálisis convencional. Por el contrario en estudios isobarométricos, Pedrini y cols¹³² realizan una valoración comparativa entre la hemodiálisis convencional, la hemodiafiltración post-dilucional y la pre-post dilucional, encontrando que ambas modalidades de hemodiafiltración superan a la diálisis convencional, siendo la pre-post dilucional superior incluso a la post-dilucional. En el mismo sentido, recientemente el grupo de B. Canaud¹³³, ha estudiado comparativamente la hemodiafiltración post-dilucional con una variedad de pre-post dilucional, la “mid-dilution”, en condiciones de isobarometría, encontrando una mejora de la depuración de la urea aunque no significativa estadísticamente. A pesar de todos estos datos, no existe aun en la literatura médica un estudio que compare la hemodiálisis convencional con la hemodiafiltración “on-line” predilucional, postdilucional y pre-postdilucional en las mismas condiciones de isobarometría. Nuestro estudio, realizado con estas condiciones de isobarometría, coincide con las observaciones realizadas tanto por Pedrini y cols¹³⁴ como con los de Krieter y cols^{133,135}, ya que ha permitido observar que la hemodiafiltración post-dilucional es superada tanto por la hemodiafiltración pre-dilucional como por la pre-post dilucional, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$), mejoras que van de un 5% a un 8% sobre valores post-dilucionales tanto de los aclaramientos de urea, como del Kt/V monocompartimental, Kt/V equilibrado y/o EKR, no existiendo diferencias estadísticas entre la pre y la pre-post dilucional, aunque ésta última es superior a la pre-dilucional.

5. 2 .- CINÉTICA DE LA CREATININA Y FÓSFORO

En el momento actual, la cinética de estas moléculas no está definida y aun no se ha establecido una dosis mínima de depuración de estas moléculas. Por lo que respecta a la creatinina, tampoco se conoce como molécula tóxica, y su determinación viene relacionada como le ocurre a la urea: puede ser utilizada como marcador de otras moléculas de similar peso molecular pero tóxicas, cuya metodología no es de uso cotidiano y su determinación resulta costosa en términos monetarios.

Su importancia radica en su valoración clínica distinta a la urea. Mientras la urea se acumula como consecuencia de ser un producto final del metabolismo nitrogenado⁹¹, la creatinina está producida por el metabolismo muscular. De tal manera que niveles elevados de creatinina pueden significar acúmulo importante de toxinas urémicas, o bien ser fiel reflejo de una excelente masa muscular del sujeto en cuestión. Y su diferencia es esencial, ya que una mala diálisis se traduce en mala nutrición y secundariamente pésimo "status" muscular, y viceversa, una excelente diálisis, con excelentes "dosis de diálisis" que permiten mantener en niveles óptimos las cifras de urea, condicionan una buena nutrición y por tanto excelente masa muscular, con niveles de creatinina

sérica elevada. De aquí la importancia de dosificar la creatinina, la cual aunque ya se ha dicho, no se ha establecido su relación con la morbi-mortalidad de los pacientes dializados (hecho bien relacionado con los niveles de urea), nos permite comprobar indirectamente no solo la masa muscular del paciente sino también el estado nutricional del mismo. En este sentido, la diálisis convencional con membrana de alto flujo, permite conseguir un aclaramiento de creatinina de 156.0 ± 4.2 ml/min y un Kt/V de 0.94 ± 0.03 . No existe referencia en la literatura sobre cuáles deben ser estos valores, pero si nos atenemos a que esta modalidad de diálisis no conseguía alcanzar los mínimos aconsejados por las guías terapéuticas europeas sobre la depuración de la urea, podemos sospechar que ocurre lo mismo con la creatinina. Cuando aplicamos movimiento convectivo, la depuración de éste soluto urémico mejora un 18.6% (hemodiafiltración “on-line” de baja eficacia), y un 35.2% cuando se incrementan los flujos de sangre (diálisis de alto flujo y alta eficacia). La asociación de ambos factores (hemodiafiltración “on-line” de alta eficacia) mejora su depuración un 36.5%, hecho similar al observado con la urea, en donde la asociación de flujos sanguíneos elevados y de movimiento convectivo simultáneamente apenas mejora los resultados conseguidos solo con los flujos de sangre. Por ello, podemos decir que en el caso de desear mejora la depuración de creatinina en pacientes en los que no podemos incrementar los flujos de sangre, es suficiente con realizar hemodiafiltración “on line”, pero que en caso de disponer de buenas fístulas arterio-venosas, es preferible incrementar estos flujos sanguíneos. Es decir, al ser la creatinina una molécula con elevada depuración difusiva, el movimiento convectivo queda limitado por el difusivo.

Con respecto al fósforo, en el momento actual se considera una toxina urémica de gran importancia en la morbi-mortalidad de los pacientes sometidos a hemodiálisis. El exceso de fósforo es responsable directo del hiperparatiroidismo secundario de estos pacientes, y esta alteración del metabolismo óseo es responsable de graves

complicaciones cardiovasculares, al provocar calcificaciones vasculares que comprometen la morbi-mortalidad, siendo la patología cardiovascular la principal causa de muerte de estos enfermos^{92,93}. Al ser prácticamente imposible el eliminar por diálisis todo el fósforo que se ingiere por la dieta, el nefrólogo se ve obligado a administrar quelantes intestinales del fósforo (acetato cálcico, carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, sevelamer, carbonato de lantano, etc). La gran dificultad en la eliminación del fósforo radica en que ésta molécula es eminentemente intracelular (más del 95% está en esta situación) y su depuración se ve limitada por los intercambios intra – extracelulares. En este sentido, se están centrado todos los esfuerzos en encontrar una técnica de diálisis y/o modalidad que permita mejorar la depuración del fósforo, siendo las técnicas de larga duración y/o diarias las que hasta ahora aportan los mejores resultados. El aclaramiento de fósforo con la diálisis convencional es de 127.8 ± 2.8 ml/min, lo que aporta un Kt/V de 0.66 ± 0.03 ; el incremento de movimiento convectivo sin modificar el flujo sanguíneo (hemodiafiltración “on-line” de baja eficacia) mejora la depuración un 18.0% y el Kt/V un 18.2%; el incremento del flujo sanguíneo (hemodiálisis de alto flujo y alta eficacia) puede elevar esta depuración en un 25.1% y el Kt/V en un 36.4%. A diferencia de lo que ocurría con la urea y con la creatinina, asociar ambos parámetros (hemodiafiltración “on line” de alta eficacia) incrementa el aclaramiento en un 44.5% y el Kt/V en un 44.0%, datos nada desdeñables a la vista de de la toxicidad de este soluto. No existe en la literatura nefrológica ninguna técnica tan eficaz como la descrita. Estos resultados coinciden con los aportados por Lornoy cols¹³⁶ y Pedrini y cols¹³⁷.

La mayor eficacia observada en el Kt/V de fósforo conseguido con la hemodiafiltración “on-line” de alta eficacia frente a lo conseguido por la hemodiálisis de alto flujo y alta eficacia, y a diferencia de lo que ocurría con la urea y creatinina, nos traduce que el fósforo es un soluto menos dependiente de la difusión y sobre el cual el movimiento convectivo ejerce un papel importante en su depuración.

El estudio comparativo de la depuración de éstas moléculas (creatinina y fósforo) atendiendo al lugar de aplicación del líquido de sustitución en la hemodiafiltración on-line (pre, post ó pre-post), permite observar que la reinfusión postdilucional es la modalidad de hemodiafiltración “on-line” que peor depuración de creatinina y fósforo obtiene cuando trabajamos en condiciones de isobarometría, consiguiéndose mejoras del 6% y 10% en la depuración de estos solutos cuando se utiliza la reinfusión predilucional y pre-postdilucional ($p < 0,001$), no existiendo diferencias significativas entre estas dos modalidades, pre y pre-postdilucional, a pesar de se la hemodiafiltración “on-line” pre-postdilucional la que consigue mejores niveles de depuración.

5.3. CINÉTICA DE LA BETA-2 MICROGLOBULINA

Por último, la beta-2 microglobulina, molécula con un peso molecular de 11.200 daltons, es el principal componente encontrado en la enfermedad amiloide ósea y en el síndrome del túnel carpiano observados en los pacientes hemodializados⁹⁴. Los depósitos de beta-2 microglobulina y de sustancia amiloide se describen a los 1-2 años de diálisis⁹⁵⁻⁹⁸. Por otro lado, la beta-2 microglobulina, por su peculiar peso molecular, se considera como molécula marcadora de otros solutos en el rango molecular de “moléculas medias”. Aun no está establecida la cantidad de beta2-microglobulina que debe ser depurada en la sesión de diálisis, ni tampoco el nivel sérico óptimo de la misma. Existen

controversias sobre si se trata de una molécula marcadora de riesgo o si por el contrario es un factor de riesgo.

Cuando medimos su aclaramiento en la diálisis convencional de alto flujo, obtenemos un valor 21.0 ± 3.1 ml/min y un Kt/V de 0.86 ± 0.03 , valores que se incrementan con el movimiento convectivo sin modificar el flujo en un 260% y 48.8% respectivamente. Con el incremento del flujo sanguíneo estos valores se incrementan un 317% y 57% respectivamente, mientras que si modificamos ambos parámetros, incremento de flujo y movimiento convectivo, el aclaramiento se incrementa en un 457% y 108% respectivamente. Estos excelentes resultados conseguidos con el movimiento convectivo aisladamente, y con éste más el incremento del flujo sanguíneo, no tienen similar en la literatura nefrológica. Ello se debe a que las moléculas medias apenas se depuran por difusión, siendo eminentemente depuradas por convección. Estos datos son coincidentes con los obtenidos por Arenholz⁹⁴, Canoud¹³⁵, Lornoy¹³⁶ y Pedrini¹³⁷.

El estudio comparativo de la depuración de ésta molécula atendiendo al lugar de aplicación del líquido de sustitución en la hemodiafiltración on-line (pre, post ó pre-post), permite observar que la reinfusión postdilucional es la modalidad de hemodiafiltración "on-line" que peor depuración de beta-2 microglobulina obtiene. La hemodiafiltración predilucional mejora el aclaramiento un 10.5% y el Kt/V un 6% ($p < 0,001$), mejora también observada con la hemodiafiltración pre-postdilucional 17% para el aclaramiento y 9,9% el Kt/V ($p < 0,001$), pero a diferencia de lo que ocurre con las otras moléculas, la hemodiafiltración pre-postdilucional si ofrece diferencias estadísticas frente a la predilucional (3.7% superior, $p < 0,01$), datos no descritos anteriormente en la literatura.

6. Conclusiones

1. La diálisis convencional realizada con membranas de alto flujo durante 4 horas alcanza con dificultad los mínimos de Kt/V monocompartimental y PRU exigidos por las guías K-DOQI de la Nacional Kidney Foundation, ya que obtiene valores de Kt/V 1.16 ± 0.04 y de PRU $65.9\% \pm 1.4\%$, en lugar del 1.20 y 65% exigidos por estas guías. Respecto a las guías europeas (European Best Practice Guidelines for Hemodiálisis) mas exigentes en sus planteamientos que las americanas, los valores obtenidos quedan aun mas lejos de los estándares exigidos (Kt/V 1.4 y PRU 70%).

2. La hemodiafiltración “on-line” de baja eficacia permite alcanzar los objetivos de diálisis notificados por las guías K-DOQI pero alcanzando con dificultad los exigidos por las guías europeas al obtener valores de Kt/V de 1.39 ± 0.05 y PRU $70.1\% \pm 1.9$. Estos objetivos son alcanzados de forma satisfactoria por la hemodiálisis de alto flujo-alta eficacia, al alcanzar valores de Kt/V de 1.79 ± 0.07 y PRU $81.0\% \pm 1.1\%$ y por la hemodiafiltración “on-line” de alta eficacia al conseguir valores similares de Kt/V (1.77 ± 0.06) y PRU ($80.7 \pm 0.7\%$).

3. El comportamiento cinético de la creatinina es superponible a lo observado por la urea en cada una de las modalidades de diálisis descritas.

4. El incremento del flujo sanguíneo (alta eficacia vs. baja eficacia) y/o la aplicación de movimiento convectivo (hemodiafiltración “on-line”) permite mejorar la depuración (Kt/V) del fósforo un 36% y 44% respectivamente, indicando la importancia del movimiento convectivo en su depuración.

5. El incremento del flujo sanguíneo (alta eficacia vs. baja eficacia) y/o la aplicación de movimiento convectivo (hemodiafiltración “on-line”) permite mejorar la depuración (Kt/V) de la beta-2microglobulina un 57% y 108% respectivamente, lo que confiere a esta molécula un carácter eminentemente convectivo.

6. El estudio en condiciones de isobarometría permite demostrar que la hemodiafiltración “on-line” predilucional y pre-postdilucional superan a la hemodiafiltración “on-line” postdilucional en la depuración tanto de moléculas de pequeño (urea y creatinina), intermedio (fósforo) y medio peso molecular (beta-2microglobulina). Aunque no existen diferencias entre la reinfusion pre y pre-postdilucional en la depuración de urea, creatinina y fósforo, si existen en la depuración de la beta-2microglobulina, siendo la modalidad pre-postdilucional superior en 3.7% a la predilucional.

7. Bibliografía

1. Cameron J.S. Breve historia de la hemodiálisis (1850-1970). Hombres, materiales e ideas. In: Valderrabano F eds. Tratado de hemodiálisis. Barcelona: Ed Medica JIMS;1999:1-30.
2. Richet G. La naissance de l'urémie. *Nephrologie* 1987;8:277-282.
3. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J nephrol* 1997;17:289-298.
4. Gottschalk CW. Thomas Graham 1805-1869. *Nephrol Dial Transplant* 1998;4:211-216.
5. George CRP. The early development of clinical dialysis: the importance of symbolism in successful scientific endeavours. MSC Thesis, University of Sidney, 1996.
6. Álvarez-Ude F. Hemodiálisis: Evolución histórica y consideraciones generales. *Nefrología* 1996;16:25-36.
7. Jacoby C. Ubre hirudin. *Dtsch Med Wschr* 1904;30:1786.
8. Lam CR. The strange story of Jay MacLean, the discoverer of heparin. *Henry Ford Hosp J* 1985;33:18-23.
9. MacLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 1959;19:75-78.
10. Couch NP. About heparin, or whatever happened to Jay MacLean? *J Vascular Surg* 1989;10:1-8.
11. Baird RJ. The story of heparin as told by sketches from the lives of William Howell, Jay MacLean, Charles Best and Gordon Murray. *J Vasc Surg* 1990;11:4-18.
12. Kolff WJ. Treatment of uremia. Use and indications for high caloric, low protein diet, dialysis methods and replacement transfusion. *Cleveland Cli Quart* 1951;18:145-158.
13. Kolff WJ. Forced high calorie, low protein diet in the treatment of uremia. *Am J Med* 1952;12:667-679.
14. Bull GM, Joeke AM, Lowe KG. Conservative treatment of anuric uremia. *Lancet* 1949;2:229-234.
15. Kolff WJ, Berk HThJ. De kunsmatige nier: en dialysator met groot oppervlak. *Nedrl T Greeneesk* 1943;46/47:1684.
16. Kolff WJ et al. The artificial kidney: a dialyses with great area. *Acta Med Scand* 1994;117:121-134.

17. Kolff WJ, Berk HThJ. Le rein artificiel: un dialyseur x grande surface. *Presse Med* 1944;7:103-104.
18. Kolff WJ. The artificial kidney. Thesis, University of Groningen, Jh Kok Nv, Kampen, 1946.
19. Kolff WJ. New ways of treating uraemia. The artificial kidney, peritoneal lavage and intestinal lavage. London: Churchill, 1947.
20. Drukker W. Hemodialysis: a historical review. In Maher JF eds. Replacement of renal function by dialysis. Ed JF Maher. Dordrecht: Kluwer;1989:19-86.
21. Teschan P. Haemodialysis in military casualties. *Trans ASAIO* 1955;2: 52-54.
22. Merrill JP. The treatment of renal failure. Grune and Stratton. New York: Churchill, 1956.
23. Merrill JP. Clinical applications of on arterial kidney. *Bull New Eng Med Center* 1949:11-111.
24. Botella J. Historia de la nefrología iberoamericana: España. *Nefrología* 1992;12:3-9.
25. Rotellar E. Riñón artificial de circulación continua. *Med Clin Barcelona* 1957;29:48-52.
26. Rotellar E. 13 casos de insuficiencia renal aguda grave, tratados con riñón artificial. *Med Clin Barcelona* 1959;32:327-336.
27. Von Albertini B, Miller J.H, Garder P.W, Shinaberger J.H. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1984;30:227-231.
28. Miller JH, Von Albertini B, Gardner P., Shinaverger JH. Technical aspects of high-flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. *Trans Am Soc Artiff Intern Organs* 1984;30:372-377.
29. Gotch FA. Dialysis of the future. *Kidney Int* 1988;32:100-106.
30. Farrell PC. Adequacy of dialysis: Marker molecules and kinetic modelling. *Artif. Organs* 1986;10:195-199.

31. Canaud B, Kerr P, Argiles A, Flavier JL, Stec F, Mion C. Is hemofiltration the dialysis modality on choice for the next decade? *Kidney Int.* 1993;43:296-299.
32. Garcia-Valdecasas J, Hornos C, Manjon M, Hervás JG, Barranco A, Garcia M, Cerezo S. Hemodiafiltración on-line postdilucional de alto flujo: estudio clínico y analítico Resultados preliminares. *Nefrología* 1995;15:506-508.
33. Garcia-Valdecasas J, Espigares MJ, Manjon M, Hervás JG, Molina J, Lopez M, et al. Diálisis inferior a 6 horas/semana: Hemodiafiltración on-line de alto flujo. *Nefrología* 1996;16:76-79.
34. Garcia-Valdecasas J, Cerezo S. Hemodiafiltración en línea de alto flujo: hemodialisis ultracorta. Curso de Actualización en diálisis adecuada. X Jornadas Nefrológicas Castrenses 1998; monografía: 52-7.
35. Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JH, Jones EH, Landais P, Loirat C, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:6-25.
36. Retting RA. Socioeconomic impact of the end stage renal disease program in the USA. Payment and quality of care. *Nefrología* 1994;16:14-17.
37. Thomas L. The technology of medicine. *N Engl J Med* 1971;285:1366-1368.
38. Ronco C, Ghezzi PM. Principios biofísicos de la diálisis. In: Valderrabano F eds. *Tratado de hemodiálisis*. Barcelona: Ed Medica JIMS;1999:41-60.
39. Hemodializadores, hemofiltros y hemoconcentradores. *UNE* 111:325-89.
40. Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1967;17:216-221.
41. Henderson LW, Colton CK, Ford C. Kinetics of hemodiafiltration. Clinical characterization of new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* 1975;85:372-375.

42. Colton CK. Analysis of membrane processes for blood purification. *Blood Purification* 1987;5:202-210.
43. Alvarez-Ude F. Hemodiálisis: evolución histórica y consideraciones generales. *Nefrología* 1996;16:25-36.
44. Martín de Francisco AL. Valoración clínica de las diferentes categorías de las membranas. *Nefrología* 1996;16:64-72.
45. Aljama P, Amate JM, Conde JL. Criterios de clasificación de las membranas. *Nefrología* 1996;16:50-63.
46. Kilinkmann H, Vienken J. Membranes for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;10:35-39.
47. Botella J. Evolución de la técnica y diálisis adecuada. *Nefrología* 1996;16:43-47.
48. Perez Garcia R, Anaya F, Chisvert J, Valderrabano F. Association of high flux dialysers and bacterial contamination of dialysate induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2164-2166.
49. Pegues DA, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Aguero SM, et al. A prospective study of pyrogenic reactions in hemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:1002-1007.
50. Urena P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man NK, Descamps-Latscha B, Drueke T. Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7:16-28.
51. Pertosa G, Gesualdo L, Bottalico D, Schena FP. Endotoxins modulate chronically tumoral necrosis factor alpha and interleukin 6 released by uraemic monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:328-333.
52. Ismail N, Becker BN, Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996;16:60-72.

53. Barril G, Perez R, Torres T, Barrio V, Valderrabano F. Acute anemia in a hemodiálisis program caused by the appearance of high chloramine levels in the water. *Med Clin* 1983;80:483-487.
54. Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O. Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 1990;55:375-379.
55. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. Consensus conference. Paris, France, 27 June 1992. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8:1-54.
56. Bárany P, Divino JC, Bergström J. High C-Reactive protein is a strong predictor of resistance to Erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:565-568.
57. Haverkate F, Thompson SG, Pype SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-466.
58. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. C-reactive protein as predictor of serum albumin and mortality in hemodialysis. *Gen Am Soc Nephrol* 1995;6:573-578.
59. Comité tecnico Aenor. Norma UNE 111-301-90. Características del agua utilizada en hemodiálisis. *Nefrología* 1991;11:7-8.
60. Real Farmacopea Española. Agua para la dilucion de disoluciones cocentradas para hemodiálisis. *Real Farmacopea Española* 1997; 1167:375-377.
61. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatallo D, Martina G, Minetti L, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:115-124.
62. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Bonaudo R, Gianoglio B, et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1431-1436.
63. Solozábal CA. Monitores de hemodiálisis. Desinfección. In: Valderrabano F eds. *Tratado de hemodiálisis*. Barcelona: Ed Medica JIMS;1999:91-104.

64. Solozábal Campos CA: Monitores, dializadores y líquidos de diálisis. In: Lorenzo Sellarés V eds. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. Madrid: Harcourt Brace;1997:387-400.
65. Cannaud BJM, Mion CM. Water treatment for contemporary hemodialysis. In: Jacobs C eds. Replacement of renal function by dialysis. Netherlands: Kluwer Academic Publishers;1996: 231-255.
66. Comty CM, Shapiro FL. Pretreatment and preparation of city water for hemodialysis. In: Druckker W eds. Replacement of renal function by dialysis. The Hague: Kluwer Academic Publishers;1983:142.
67. Keshaviah P, Luehmenn D. The importance of water treatment in haemodialysis and haemofiltration. Proc Eur Dial Transpl Assoc 1984;21:111-118.
68. Madsen RF, Nielsen B, Olsen OJ, Raaschou F. Reverse osmosis as a method of preparing dialysis water. Nephron. 1970;7:545-558.
69. Escallada Coteró R. Tratamiento del agua. In Lorenzo Sellarés V eds. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. Madrid:Harcourt Brace;1997:401-410.
70. Botella J. Evolución de la técnica y diálisis adecuada. Nefrología 1996; 16:43-48.
71. Scribner BH, Babb AL. Evidence for toxins of middle molecular weight. Kidney Int 1975;5:349-351.
72. Botella J, Traver JA, Sanz-Guajardo D. Hemodiálisis cortas: un nuevo esquema de tratamiento. In: Ed. Lectura y Estudio. Barcelona: Nefrología, 1976:316.
73. Di Raimondo CR, Pollack VE. Beta 2-m kinetics in maintenance hemodialysis. A comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. Am J Kidney Dis 1989;5:390-395.
74. Garcia-Valdecasas J, Cerezo S. Implicaciones clínicas del modelo cinético de la urea en diálisis de alta eficacia. Nefrología1994;16:45-54.
75. Baldamus CA, Fassbinder W, Ernst W. Differing haemodynamic stability due to differing sympathetic response. Comparison of

- ultrafiltration, hemodialysis and hemofiltration. Proc Europ Dial Transpl Assoc 1980;17:205-208.
76. Keshaviah P, Ebben J, Luhring D, Emmerson P, Collins A. Clinical evaluation of a new on-line monitor of dialysis adequacy. JASN 1992;4: 374-380.
 77. Sprenger KGB, Kratz W, Lewis A.E, Stadmuller U. Kinetic modelling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. Kidney Int 1983;24:143-149.
 78. Canaud B, Flavier J.L, Argilés A, Stec F, NGuyen Q.V, Bouloux Ch, et al. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long term safety and quantitative assessment of efficacy. Contrib Nephrol 1994;108:12-22.
 79. Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada. Evaluación de los parámetros de diálisis adecuada en la hemodiálisis y en tres diferentes técnicas de hemodiafiltración. Nefrología 1994;14:482-488.
 80. Sargent JA.. Control of dialysis by a single-pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int 1983; S13-23: S19-29.
 81. Garcia-Valdecasas J, Navas-Parejo A, Manjon M, Cerezo S. High-flux dialysis Impact of central and peripheral recirculation on post-dialysis solute rebound. Kidney Int 1995;48:284-288.
 82. Garcia-Valdecasas J, Hervas JG, Navas-Parejo A, Cerezo S. Kinetic factors involved in post-dialysis urea rebound. Kidney Int 1995; 48: 2289-292.
 83. Maduell F, Sigüenza F, Caridad A, López-Mechero R, Miralles F, Serrato F: Efecto rebote de la urea: influencia del volumen de distribución de la urea, tiempo de diálisis y aclaramiento del dializador. Nefrología 1994;14:189-194.
 84. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An análisis of error. J Am Soc Nephrol 1993;4: 1205-1213.

85. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow. *ASAIO* 1995;41:719-724.
86. Maduell F, García-Valdecasas J, García H, Hernández-Jaras J, Sigüenza F, Pozo C, et al. Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1928-1933.
87. Maduell F, García-Valdecasas J, García H, Hernández-Jaras J, Sigüenza F, Pozo C, et al. Urea reduction ratio considering urea rebound. *Nephrol* 1998;78:143-148.
88. Tattersall JE, De Takats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K. The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 1996;50:2094-2102.
89. Bosch JP, Barlee V, Garcia-Valdecasas J. Blood Flow measurement during hemodialysis. *Adv Ren Replace The* 1994;1:83-88.
90. Garcia-Valdecasas J, Barlee V, Bosch JP, Cerezo S, Albertini B. Effect of pre-pump arterial pressure on blood flow rate in high efficiency dialysis. *ASAIO J* 1994;40:87.
91. Maduell F, García H, Calvo C, Navarro V, Hernández J. Hemodiafiltración en línea de alto flujo: seguridad, tolerancia y eficacia. *Nefrología* 1997;17:335-339.
92. Von Albertini B, Garcia-Valdecasas J, Barlee V, Lew SQ, Bosch JP. Solute rebound in highly efficiency dialysis: impact on quantification of therapy. *Jam Soc Nephrol* 1993;4:393-400.
93. David S, Chambi V. Hemodiafiltration. predilution versus postdilution, in Karger, polyamide: The evolution of a synthetic membrane for renal therapy. *Contrib Nephrol* 1992;96:77-85.
94. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Müller W. On-line hemodiafiltration with pre and postdilution: a comparison of the efficacy. *Int J Artif Organs* 1997;20:81-90.
95. Ismail N, Becker BN, Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996;16:60-72.

96. Frinak S, Polaschegg HD, Levin NW, Pohlod DJ, Dumler F, Saravolatz LD. Filtration of dialysate using an on-line dialysate filter. *Int J Artif Organs* 1991;14:691-697.
97. Maduell F, García H, Navarro V, Calvo C. Influencia del flujo del líquido de diálisis y de hemodiafiltración sobre la eficacia de la diálisis. *Nefrología* 1996;16:347-352.
98. Maduell F, Navarro V. Medida de control de la eficacia. La hemodiálisis adecuada. Monitorización continua. In: Valderrabano F eds. *Tratado de hemodiálisis*. Barcelona: Ed Medica JIMS;1999:141-149
99. Vinay P, Prud'homme M, Vinet G, Courmoyer G, Degoulet P, Leveille M, et al. Acetate metabolism and bicarbonate generation during hemodialysis: 10 years of observation. *Kidney Int* 1987;31:1194.
100. Mastrangelo E, Rizzelli S, Corliano C, Montinaro AM, De Blasi V, Alfonso L, et al. Benefits of bicarbonate dialysis. *Kidney Int* 1985;28:188-195.
101. Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 1964;10:110-115.
102. Schreiner GE. The search for the uremic toxin(s). *Kidney Int* 1975;3:270-271.
103. Selgas R, Pérez-Fontán M. Aplicabilidad de los modelos matemáticos y cinética de transferencia de masas al proceso de la diálisis. *Nefrología* 1993;4:258-264.
104. Luño J, Castillo D. El modelo cinético de la urea. *Nefrología* 1990;10:126-131.
105. Sarach R, Martínez I, Aguirre R, Gonzáles O, Montenegro J. Modelos cinéticos de urea en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;16:14-24.
106. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526-534.

107. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carrol CE, Daugirdas JT, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996;50:550-556.
108. NKF-DOQI Hemodialysis Adequacy Work Group Membership. Guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S22-S63.
109. Pedrini LA, Zereik S, Rasmy S. Causes kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 1988;34:817-824.
110. Maduell F, García H, Giner R, Hernández J, Pozo C, Singüeza F, Moll R, Garrigós E. Métodos de estimación del Kt/V corregido para el rebote. *Nefrología* 1997;17:554-560.
111. Garcia-Valdecasas J, Espigares MJ, Navas A, Manjon M, Lopez M, Barranco A, Cerezo S. Nueva técnica bipunción en el estudio de la recirculación durante la hemodiálisis. *Nefrología* 1996;16:76-80.
112. Schneditz D, Kaufman AM, polaschegg HD, Levin NW, Daugirdas JT. Cardiopulmonary recirculation during hemodialysis. *Kidney Int* 1992;42:1450-1456.
113. Schneditz D, Van Stone JC, Daugirdas JT. A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling. *ASAIO J.* 1993;39:573-577.
114. Jindal KK, Manuel A, Goldstein MB. Percent reduction of the blood urea concentration during haemodialysis (PRU), a simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *ASAIO Trans* 1987;33:286-288.
115. Ijelu GK, Raja RM. Simplified calculation of per and Kt/V. Abs 24th Annual JASN Meeting 329, 1991.
116. Basile C, Casino F, López T. Percent reduction in blood urea concentratio during dialysis estimates Kt/V in asimple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 1990;15:40-45.
117. Kerr PG, Argilés A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Accuracy of Kt/V estimations high-flux haemodiafiltration using percent

- reduccion of urea: incorporation of urea reboud. *Nephrol* 1992;12:11.
118. Daugirdas JT. Rapid methods for estimating Kt/V: Three formulas compared. *ASAIO* 1990;36:362-364.
 119. Lowrie EG, Lew NL. The urea reduction ratio (URR). A simple method for evaluationg hemodialysis treatment. *Comtemp Dial Nephrol* 1992;12:11-16.
 120. Calzavara P, Vianello A, Da porto A, Gatti PL, Bartolone G, Caenaro G, Dalla Rosa C. Comparison between three mathematical models of Kt/V. *Int J Artif Organs* 1988;11:107-110.
 121. Lowrie EG, Teehan BP. Principles of prescribing dialysis the rapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983;23:113-122.
 122. Keshaviah PR, Hanson GI, Berkseth RO, Collins AJ. A simplified approach to monitoring in vivo therapy prescription. *Trans Am Soc Artif Organs* 1988;34:620-622.
 123. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4: 1205-1213.
 124. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will W. Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Nephron* 1994;67:24-29.
 125. Movilli E. Simplified approaches to calculate Kt/V. It's time for agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:24-27.
 126. Eknoyan G, Lavery AS, Beck GJ, Agodoa LY, Daugirdas JT, Kusec JW, et al.. Hemodialysis (HEMO) study: Rationale for selection on interventions. *Semin Dial* 1996;9:24-33.
 127. Daugirdas JT, Depner TA, Gotch F, Greene T, Keshaviah P, Levin NW, et al. Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO pilot study. *Kidney Int* 1997;52:1395-1405.
 128. Vanholder R, Ringoir S. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int* 1992;42:540-553.

129. Depner TA. Assessing adequacy of hemodialysis: Urea modeling. *Kidney Int* 1994;45:1522-1535.
130. Lornoy W, Becaus I, Billiow JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of beta-2microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-108.
131. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3-11.
132. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on the middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003; 64:1505-1513.
133. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005;67:349-356.
134. Pedrini LA, Mercieri A. Pre and post-dilution hemodiafiltration compared. *G Ital Nefrol.* 2004;21:12-16.
135. Canaud B, Lavesque R, Krieter D, Desmeules S, Chalabi L, Moragues H, Morena M, Cristol JP. On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif* 2004; 22:40-48.
136. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiow JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16:47-53.
137. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int.* 2003;64:1505-13.

