**HEMODIÁLISIS INCREMENTAL**.

Autores: Sergio Liderman - Grupo de Trabajo en Hemodiálisis – Sociedad Argentina de Nefrología\*

\*Grupo de Trabajo en Hemodiálisis: Liderman S, Najun C, Tessey A, Pires L, Andrade L, Grizzo M, Cipres M, Pernas V, Avila H.

 El término “hemodiálisis incremental” se refiere a una pauta de prescripción de hemodiálisis en la cual se incluye dentro del cálculo de la dosis de diálisis a la función renal remanente. Esta forma de pautar el tratamiento ofrece, además de una mejor calidad de vida, una mejor preservación de la función renal remanente y una mejor sobrevida en pacientes seleccionados. Para su implementación es necesario efectuar determinaciones seriadas de la función renal residual, y calcular el Kt/V que debería lograrse en cada sesión dependiendo de la frecuencia de diálisis indicada. Existen dos modelos descritos para este cálculo, uno basado en el estándar Kt/V, y otro en el equivalente al clearence renal. En el presente artículo se describen las indicaciones, contraindicaciones, y la metodología para el cálculo, para la correcta implementación de esta pauta.

*The term "incremental hemodialysis" refers to a hemodialysis prescription regimen in which the remaining renal function is included in the calculation of the dialysis dose. This way of prescribing treatment offers not only a better quality of life, but also a better preservation of the remaining renal function and a better survival in selected patients. For its implementation, it is necessary to make serial determinations of residual renal function, and calculate the Kt/V that should be achieved in each session depending on the frequency of dialysis indicated. There are two models described for this calculation, one based on the Kt/V standard, and the other on the equivalent of renal clearance. This article describes the indications, contraindications, and methodology for the calculation for the correct implementation of this guideline.*

**INTRODUCCIÓN**

La prescripción “estándar” de tratamiento hemodialítico (HD) consiste en un esquema de 3 sesiones por semana, 240 minutos o más, y tratando de obtener un determinado objetivo de Kt/V, ya sea single pool (spKt/V) o equilibrado (eKt/V).

El modelo de HD trisemanal y con un determinado tiempo se remonta históricamente a lo considerado en los ´70s como estándar de cuidado por parte de Medicare, quienes consideraron motivos económicos y de riesgo de internación y mortalidad, basados en estudios seminales como el USNCDS (1), si bien otros estudios no mostraban los mismos resultados (2). Sobra decir que estos estudios abarcaban un número muy limitado de pacientes, además de no haber logrado demostrar en forma categórica los resultados que pretendían obtener, y excluyeron premeditadamente a los pacientes incidentes y/o con función renal residual (RRF), por lo que no serían del todo aplicables a este subgrupo.

En las décadas del 60-70 era una práctica habitual de los nefrólogos iniciar tratamientos con 1 o 2 sesiones por semana e ir incrementando según la necesidad del paciente; sin embargo, en la década del 80, a raíz de lo mencionado, la indicación de diálisis con un esquema trisemanal se convirtió en un dogma, que fue confutado por la primera versión de las guías KDOQI de 2002 (3), donde la diálisis incremental no fue ni siquiera mencionada como una opción a considerar.

Sin embargo, existe evidencia de que este esquema rígido y tan ampliamente utilizado podría tener un efecto deletéreo sobre la función renal residual (FRR), que a su vez tiene impacto en la eliminación de fósforo, potasio, manejo hidro-salino y eliminación de moléculas medias con potencial riesgo inflamatorio, impactando, por lo tanto, en múltiples factores que influyen en la sobrevida de los pacientes en diálisis. Una reducción de la función renal, y de la diuresis, generará incremento en la retención de potasio, fósforo, agua y sal con mayor riesgo de hipertensión, alteraciones del metabolismo mineral óseo, aumento de las tasas de ultrafiltración en las sesiones de HD, y mayor requerimiento de cuidados dietéticos que afectarán además la calidad de vida del paciente.

Las limitaciones generadas por la imprecisión en las formas de evaluar la FRR, y el foco casi exclusivo en las formas de medir la dosis de diálisis (ignorando el aporte de los riñones nativos) hicieron que este aspecto haya quedado relegado a unas pocas publicaciones, resurgiendo en los últimos años la jerarquización de la preservación de la FRR y reconsiderado en las guías de práctica clínica.

a- Preservación de función renal residual y sobrevida

Actualmente, existe abundante evidencia relacionada con la mejor preservación de la función renal

Zhang (4) en 2014 evaluó 85 pacientes prevalentes de Shanghai donde 30 dializaron 2 HD/sem durante 6 meses o más, y los restantes 55 continuaron con HD x 3/sem. A estos sumó luego una cohorte de 48 pacientes incidentes. Si bien no pudo evidenciar cambios en la mortalidad, observó que los pacientes en esquema bisemanal presentaban menor riesgo de pérdida funcional en especial durante el primer año. Del mismo modo, Hwuang (5) comparó mortalidad cardiovascular y por todas las causas tras un seguimiento de 3 años en 3 grupos de pacientes: con FRR con HD x 2/sem, con FRR y HD x 3/sem, y controles sin FRR. Los que presentaban FRR y HD 2/sem lograron mantener la misma igual o mejor que los que dializaban 3/sem. Los pacientes que preservaban FRR y dializaron 3/sem fueron los que presentaron la menor mortalidad. Sin embargo, este estudio fue muy criticado, ya que en el grupo de diálisis bisemanal hubo un elevado porcentaje de pacientes dializando por catéteres, y una menor tasa de uso de membranas de alto flujo, lo que limita la interpretación de los resultados.

El grupo de la Universidad de California de Kamyar Kalantar-Zadeh (6) comparó 351 pacientes en esquema incremental con 8068 pacientes con esquema convencional macheados según Clearance de urea, diabetes, sexo, edad y acceso vascular. Los pacientes en esquema incremental tuvieron 16% más preservación de la FRR y 15% de diuresis que el grupo de control. La mortalidad fue mayor en regímenes incrementales cuando el clearance de urea basal era inferior a 3 ml/min/1.73m, pero no cuando este valor era superior a 3, concluyendo que el esquema de diálisis incremental es seguro en tanto los pacientes presenten una FRR considerable al momento de su ingreso, y que un esquema incremental permite una mejor preservación de la FRR.

Un metaanálisis publicado por Garofalo abarcando, 75292 pacientes reveló que el pase de HD 2/sem a trisemanal puede demorarse hasta 12.1 meses, y que no impactó en la sobrevida (7)

Así pues, se puede afirmar que para pacientes que presentan valor de KRU > 3, diuresis residual considerable y descartándose otros factores de riesgo, los esquemas de diálisis incremental no exponen a los pacientes a un riesgo mayor, sino que, por el contrario, preservan durante más tiempo la FRR, permitiendo un mejor control de otras variables.

Cabe mencionar que algunos equipos utilizan altas dosis de diuréticos, resinas de intercambio, aporte de aminoketoácidos y bicarbonato por vía oral a fin de mantener la diuresis, la kaliemia, el estado nutricional y el medio interno en parámetros aceptables. De hecho, la implementación de esta modalidad debe ser acompañada de una restricción moderada a severa de proteínas, así como también restricción de sodio y un adecuado aporte de energía, bajo un continuo monitoreo nutricional periódico, asegurando la adherencia de la dieta (8) (9)

En opinión de este grupo de trabajo, quizás no sea conveniente mantener estos esquemas a través de maniobras clínicas forzadas, y cuando estas medidas son requeridas, tal vez sea el momento de convertir la prescripción a una pauta convencional.

También es justo comentar que algunos autores como Davenport atribuyen la buena evolución de este grupo de pacientes a las condiciones basales y patologías comórbidas más que a la preservación de la función renal. En todo caso, lo que podría parecer una crítica, no hace más que reforzar la idea de que el éxito de esta modalidad de adecuación está fuertemente relacionado con una correcta selección de los pacientes.

b- Modelos de prescripción de diálisis incremental y su evolución histórica

Si bien algunos autores utilizan esquemas relativamente simplificados para prescribir un esquema de 1 o 2 sesiones por semana basándose exclusivamente en ritmo diurético, clearance de urea y peso del paciente, el método más seguro de evitar dosis insuficientes de diálisis y adecuar el esquema a la FRR debe estar basado en el modelo cinético de la urea.

El concepto intrínseco fundamental relacionado con la prescripción de la diálisis incremental consiste en combinar aritméticamente el aporte depurativo de la diálisis (Kd) con el aporte depurativo de los riñones aún funcionantes (Kru).

Este concepto ampliamente utilizado en la diálisis peritoneal, fue extrapolado a la hemodiálisis, con una dificultad adicional que representa la suma de una depuración continua (Kru) con una intermitente (Kd).

Un enfoque posible es cuantificar esta sumatoria como un***equivalente al tratamiento sustitutivo***. Una primera aproximación matemática a este enfoque fue publicado por Keen y Gotch (10) en 1985, quien describió el llamado “Kt/V total” con la siguiente expresión 1:

| **KT/V = [spKt/V + *k* x Kru / V]**  |
| --- |
| *Formula 1:*  ***K Total****, normalizado por V, donde Kt/V = clearance fraccional de urea (componente intermitente), k\*Kru/V es el equivalente intermitente a un Kru continuo. V = volumen de distribución de urea (L). k = coeficiente que transforma Kru/V a Kt/V (k = 9.5 para 2HD/sem, k = 5.5 para 3HD/sem)* |

Prácticamente todas las estimaciones que se efectuaban derivadas del modelo cinético de la urea contemplaban la relación entre generación de urea, y el promedio de las concentraciones de urea en el tiempo (TACurea). Unos años más tarde Gotch, basándose en un nuevo concepto surgido la hipótesis de que los picos de concentración de las toxinas urémicas tienen mayor impacto en la mortalidad que los promedios, por lo que era necesario reemplazar TACurea por el promedio de los picos de urea prediálisis (MeanPre), e introdujo un nuevo concepto llamado clearance standard (stdK) (11). Este nuevo enfoque parecía lograr un paralelismo interesante entre los objetivos de diálisis peritoneal de Kt/V semanal = 2, con los de hemodiálisis, donde el objetivo a alcanzar era [stdK x 10080 min / V] = 2.

Este atractivo paralelismo entre ambos métodos lamentablemente se vio alterado por varios motivos.

Por un lado hay que considerar que cuando se utiliza KRu para los cálculos de adecuación, es necesario “normalizar” este valor (KRUn) para que sea comparable entre individuos de diferentes contexturas. Así, inicialmente la corrección se hacía multiplicando Kru x 40 L. Posteriormente, para lograr una mejor correlación con los valores obtenidos cuando se normaliza para 1.73 m2 de superficie corporal, este valor se modificó por 35 L. El resultado obtenido, por ende, dará un valor inferior, efecto conocido como “compresión del Kru”).

Por otro lado, el objetivo de DP de Kt/Vsem de 2 también fue modificado a partir de los resultados del estudio Adamex (12), que concluyó que pacientes con Kt/Vsem < 2 se encontraban igualmente bien dializados, por lo que el nuevo valor objetivo adoptado por las KDOQI 2015 pasó a ser 1.7(13)

Un enfoque diferente (y exactamente inverso) al de convertir la función renal en un equivalente intermitente fue el adoptado por el grupo de Casino y López en 1996 (14), quienes decidieron convertir la suma de la función renal y de la terapia sustitutiva en un equivalente a la función renal, acuñando el término ECC (equivalente a clearance continuo) o EKR (equivalente al clearance renal).

Como mencionamos previamente, el modelo cinético de urea se basaba en los valores semanales promedio de urea (TACurea), y la idea de que la relación entre la generación y las concentraciones de urea promedio debían mantenerse estables gracias a la depuración obtenida tanto por la función renal como por la diálisis.

| Así**: EKR = G / TAC**  | Fórmula 2: Equivalente al clearance renal |
| --- | --- |

Dado que estos valores debían ser normalizados a fin de poder comparar pacientes con diferentes estructuras corporales, este valor debía ser dividido por el volumen de distribución de urea, y multiplicado por 40 L (como se mencionó, actualmente se corrige por 35 L), dando como resultado “EKRn”.

| Así**: EKRn = EKR / V x 40 (actualmente 35)** | Fórmula 3: Equivalente al clearance renal normalizado |
| --- | --- |

A partir de la hipótesis de los picos de toxicidad el denominador se cambió por el promedio de las ureas pre diálisis (MeanPreurea), que obviamente es un valor mayor que el de TACurea que abarca toda la curva de urea tanto pre como post diálisis, — en efecto TACurea es aproximadamente el 70% de MeanPreurea —, por lo que el efecto de estos cambios contribuyó al mencionado efecto de compresión del KRUn, que previamente estaba sobreestimado.

Este nuevo parámetro, EKRn, es la resultante de la suma de la función renal (KRUn) y el componente aportado por la diálisis (EKRd).  **Casino y López** establecieron una sencilla fórmula para estimar EKRn.

| **EKRn = (1.0 + 10 x eKt/V ) + KRUn** | Fórmula 3: Fórmula de Casino y López de EKRn. Originalmente, el objetivo fue 11 ml/min/40L.  |
| --- | --- |

Asimismo, establecieron como objetivo para este parámetro un valor de 11 ml/min/40 L. Actualmente, con todos los cambios que se fueron efectuando en estas fórmulas mencionadas previamente, el objetivo pasó a ser de 12 ml/min/35L, y se estima que este objetivo es equivalente a un esquema de diálisis trisemanal en un paciente anúrico en el que se logra eKt/V 1.2 en cada sesión.

Sin embargo, **Casino y Basile** proponen en 2017 un nuevo enfoque al que denominan “target variable” (15). En la visión previa, cada ml/min de clearance de urea aportado por la diálisis tendría el mismo “peso” que el aportado por la función renal, de modo que cada pérdida de “x ml/min” de filtración glomerular puede ser reemplazado por un valor igual aportado a través de la terapia sustitutiva. Vale decir que el modelo fijo existente daba una equivalencia clínica al clearance sea que este provenga del riñón biológico o de la terapia sustitutiva. Estos autores, valorando la relevancia que tiene la función renal residual y su impacto en la eliminación de otras toxinas, propusieron un modelo al que denominaron de “target variable”. Basados en este nuevo modelo, propusieron una serie de fórmulas (tabla 1) que no solo permite la estimación del EKRn, sino también calcular qué dosis de diálisis (eKt/V) es preciso administrar en cada sesión, dependiendo de la frecuencia semanal de sesiones y del KRUn. En la tabla 1 extraída de la publicación original de Basile y Casino (19), se describen las fórmulas para calcular el eKt/V requerido para alcanzar los objetivos sea por el método de stdKt/V, del EKRu = 12 (modelos de target fijo), y para EKRu = 12 - KRU (modelo de target variable).

|  |
| --- |
| *Tabla 1: Fórmulas para calcular eKt/V requerido a fin de lograr los objetivos de adecuación por 3 métodos, para distintos regímenes dialíticos* |

Tal como recomiendan las KDOQI, estos cálculos deberían ser efectuados siempre, y repetidos periódicamente, a fin de obtener la dosis de diálisis adecuada a cada paciente a medida que la FRR decae.

Habida cuenta de que estos cálculos no son tan simples de efectuar, es necesario recurrir a alguna asistencia informática. Una herramienta online para efectuar estos cálculos es la llamada Solute-Solver publicada por Daugirdas y colaboradores.

Otra opción más amigable consiste en una hoja de cálculo Excel diseñada por Basile y Casino llamada “**Speedy”**, de la cual una versión simplificada y en español adaptada por este grupo de trabajo está disponible en la **página web de la Sociedad Argentina de Nefrología** (https://www.san.org.ar/guias/)

c- Selección de pacientes para diálisis incremental

Como se mencionó previamente, el éxito de esta modalidad es dependiente de una correcta selección de los casos a incluir.

La discusión respecto al momento de inicio de la terapia sustitutiva fue zanjada ya por el estudio IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late Study) (16), que demostró que no es posible establecer un punto de corte respecto al filtrado glomerular para decidir el ingreso, sino que dicha decisión debe basarse en parámetros clínicos como ser la sintomatología, el estado nutricional o el manejo hidrosalino.

Es indispensable conocer el volumen urinario (recomendado > 600 ml/día) y la FRR (>3 ml/min/35L). Independientemente del volumen urinario, el incremento de peso interdialítico es otro factor de peso. Varios autores ponen como valor de corte el incremento de 2.5 Kg entre tratamientos sucesivos, mientras que otros prefieren utilizar como parámetro la tasa de ultrafiltración requerida. Estudios previos en esquemas convencionales de 3HD/sem han sugerido como límite aceptable una tasa de ultrafiltración (KUF) ≤ 13ml/Kg/h (17), en tanto que en esquemas con menor frecuencia (1 o 2 sesiones semanales) el efecto parece ser exactamente el mismo (18).

Además del manejo de los volúmenes y de las mediciones de FRR, otros factores deben ser tenidos en cuenta, como ser hiperfosfatemia mal controlada con medicación oral, anemia con requerimiento de altas dosis de EPO – sobre todo cuando la administración depende de las sesiones de diálisis -, hipertensión mal controlada, e insuficiencia cardíaca.

Finalmente, otras potenciales indicaciones para utilizar esquemas incrementales en pacientes que no presenten otra contraindicación, podría ser la falta de maduración suficiente del acceso vascular, a fin de evitar el uso de catéteres, y punciones que pongan en riesgo la viabilidad del acceso, o bien pacientes muy frágiles o escasa expectativa de vida, en pos de priorizar la calidad de vida en relación con la carga de tratamiento.

 Conclusiones:

La hemodiálisis incremental parece ser una opción segura en pacientes correctamente seleccionados, si bien requiere un constante monitoreo para decidir cuál es el momento más adecuado para progresar a un esquema dialítico convencional. Existen herramientas online y hojas de cálculo ya diseñadas que permiten efectuar los cálculos necesarios para ofrecerle al paciente la dosis de diálisis que sea acorde a su función renal residual.

 BIBLIOGRAFÍA

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med 1981;305:1176-1181

2. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996;50:550-556

3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

4. Zhang M, Wang M, Li H, et al. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. Am J Nephrol. 2014;40(2):140–150. doi:10.1159/000365819

5. Hwang HS, Hong YA, Yoon HE, et al. Comparison of clinical outcome between twice-weekly and thrice-weekly hemodialysis in patients with residual kidney function. Medicine. 2016;95(7):e2767.

6. Obi Y, Streja E, Rhee CM, et al. Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: a cohort study. Am J Kidney Dis. 2016;68(2):256–265.

7. Garofalo C, Borrelli S, De Stefano T, et al. Incremental dialysis in ESRD: systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2019;32(5):823–836.

8. Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F, Caria S, Kalantar-Zadeh K. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. J Ren Nutr. 2016 Nov;26(6):352-359. doi: 10.1053/j.jrn.2016.01.015. Epub 2016 Feb 28. Erratum in: J Ren Nutr. 2017 Jan;27(1):74. PMID: 26936151.

9. Nakao T, Kanazawa Y, Takahashi T. Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure: a prospective observational study in Japanese patients. BMC Nephrol. 2018 Jun 28;19(1):151. doi: 10.1186/s12882-018-0941-2. PMID: 29954331; PMCID: PMC6022443.

10. Gotch FA, Keen ML. Care of the patient on hemodialysis. In: Cogan MG (ed). Introduction to Dialysis. New York, NY: Churchill Livingstone Inc., 1985, 73–143

11. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (Suppl 6): 10–14

12. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2002 May;13(5):1307-1320

13. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):884-930

14. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1574–1581

15. Casino FG, Basile C. The variable target model: a paradigm shift in the incremental haemodialysis prescription. Nephrol Dial Transplant 2017; 32:182–190

16. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med. 2010;363(7):609–619

17. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. Kidney Int. 2011;79(2):250–257

18. Lee YJ, Okuda Y, Sy J, et al. Ultrafiltration rate, residual kidney function, and survival among patients treated with reduced-frequency hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2020;75(3):342–350

19. Casino FG, Basile C. How to set the stage for a full-fledged clinical trial testing 'incremental haemodialysis'. Nephrol Dial Transplant. 2018 Jul 1;33(7):1103-1109. doi: 10.1093/ndt/gfx225. PMID: 28992335.