**Terapias de hemodiálisis**

*Autor : Najun C - Grupo de trabajo Hemodiálisis (SAN)\**

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

Introducción

HD (hemodiálisis) es un nombre genérico que involucra varias modalidades que comparten un circuito extracorpóreo de sangre, un fluido provisto por un tratamiento de agua, un dializador o filtro y un monitor o equipo de diálisis. Para analizar las diversas modalidades repasamos brevemente aspectos básicos

*HD (hemodialysis) is a generic name that involves several modalities that share an extracorporeal blood circuit, a fluid provided by a water treatment, a dialyzer or filter and a monitor or dialysis equipment. To analyze the various modalities we briefly review basic aspects*

**1. Aspectos básicos**

***1.1 Toxinas urémicas:***

Si se analiza el conjunto de toxinas urémicas, - se han descrito cerca de 2000 - veremos que tienen diferentes características.

Según su peso molecular (PM), pueden ser de bajo PM (menos de 500 Dalton) como la urea de rápida movilidad en los fluidos corporales, intermedio o medianas moléculas (MM) más pesadas y de más difícil movilidad (entre 500 y 60.000 Dalton) como la B2 microglobulina (11200) o alto, las que generalmente son partes (péptidos) de proteínas.

Estas toxinas pueden ser hidrosolubles (solubles en agua) y muchas veces, se unen a la albúmina, de modo que, el peso molecular del conglomerado será mucho mayor que el de la toxina sola (moléculas unidas a proteínas).

Puede haber moléculas no cargadas eléctricamente o cargadas, como los fosfatos; si se usara una membrana de diálisis (dializador o filtro) con la misma carga eléctrica de la toxina, se repelerían y la membrana de diálisis no sería útil para filtrar.

Por último, según su origen hay toxinas endógenas y exógenas; las primeras se producen simplemente por el contacto de la sangre con superficies extrañas - bioincompatibilidad -, como las interleuquinas (IL), las toxinas exógenas provienen del exterior a través de extractos de los materiales o compuestos remanentes por ejemplo del proceso de esterilización.

Las toxinas urémicas producidas y acumuladas en la insuficiencia renal causan varios síntomas y complicaciones clínicas.

| PEQUEÑAS HIDROSOL | MEDIANAS | UNIDAS A PROTEINAS |
| --- | --- | --- |
| Urea (60)  Guanidina (59)  Oxalato (90)  Creatinina (113)  Ácido úrico (168)  ADMA (202) | ß2 microglob (11818)  PTH (92225)  Leptina (16000)  Resistina (12500)  Factor D complem (23750)  IL-1 ß (32000)  IL-6 (24500)  TNF 𝜶 (26000) | Indoles  Fenoles  p-cresol sulfato (108000)  Indoxyl-sulfato (251000)  Ac indolacético (175000)  Homocisteína (135000)  Pentosidina (342000)  Neuropéptido Y (555000) |
| **0 500 60000**0 | | |
| *Tabla 1: Clasificación de toxinas urémicas según tamaño y unión proteica (adaptado de Valholder - Kidney Int 2003)* | | |

Es importante considerar cómo depura el riñón normal las toxinas. Como se aprecia en la Fig. 1, el riñón es capaz de remover (aclaramiento o clearance ) moléculas de muy diversos tamaños; si se compara el riñón con los dializadores habituales, sean de flujo alto o bajo, es evidente que existe una gran diferencia. Uno de los desafíos que enfrenta la diálisis es cómo reducir esa brecha.

|  |
| --- |
| *Figura 1: HDF y ampliación del área bajo la curva de toxinas de mayor peso molecular* |

**1.2 Las membranas de diálisis**:

Las membranas de diálisis sintéticas - las mejores y más biocompatibles con la sangre – y en especial la polisulfona o alguno de sus derivados, de acuerdo con el tamaño de sus poros, permitirán en forma total, parcial o no permitirán el pasaje de sustancias o de toxinas en relación directa a su peso molecular - para nosotros tamaño – en virtud del llamado coeficiente de cribado, Fig 2

Así de acuerdo con ello serán llamadas membranas cerradas - de bajo cribado - que no permiten pasar sustancias de PM mediano ni alto o abiertas - de alto cribado - que permiten su paso.

|  |
| --- |
| *Figura 2; Remoción de solutos y exclusión según tamaño molecular y su correspondiente coeficiente de tamizado (sieving ratio)* |

Debido a su capacidad de ultrafiltrar los líquidos, llamado coeficiente de UF, las membranas son de bajo flujo, en realidad bajo coeficiente de Uf - low flux - y las de alto flujo o sea alto coeficiente de Uf.

En resumen, High flux = alta UF + alto cribado para la mediana molécula.

|  |
| --- |
| *Figura 3: Diferencia en el tamaño de los poros: bajo flujo vs. alto flujo* |

***1.3 Procesos físicos de transporte:***

Hay dos formas de pasaje de los solutos/toxinas a través de las membranas de diálisis: la difusión y la convección :

En la difusión las sustancias pasan por diferencia - o sea gradiente - de concentración (diálisis propiamente dicho), en la convección (llamada también filtración) es el flujo de los fluidos que hace pasar secundariamente a las moléculas a través de la membrana; por eso, no es adecuado hablar de convección; es mejor llamar a este proceso arrastre por solvente, “como un río que arrastra a un bote, a un nadador, o a lo que sea que flote en él”.

La hemodiálisis estándar es la que se realiza casi totalmente por difusión debido al poro pequeño de las membranas que se utilizan y por ello solamente depuran – aclaran o limpian – las moléculas de pequeño tamaño con gran eficiencia y rapidez.

La diálisis de alto flujo (HF-HD) - high flux - permite, por el mayor tamaño de los poros de las membranas que se utilizan, agregar a la difusión la convección, y con ello depurar también, en forma parcial, las moléculas de mediano tamaño, ejemplo la beta 2 microglobulina .

“Nuestros riñones trabajan exclusivamente por convección = filtración”

**2. Variantes de modalidad**

Las opciones de terapia de HD para pacientes con ESRD se pueden clasificar en virtud de las siguientes características principales:

a) Mecanismo e intensidad del intercambio de solutos y de fluidos.

b) Especificidad de la membrana para la eliminación de solutos de diferentes rangos de tamaño.

c) Tiempo y frecuencia de tratamiento.

d) Ubicación e instalación del Centro diálisis.

e) Selección de opciones adicionales de tratamiento.

Hay tres variantes principales de la terapia: la HD convencional, la hemodiálisis High Flux (HF) y la hemodiafiltración (HDF).

***2.1 Hemodiálisis convencional (HD)***: se basa en procesos exclusivamente difusivos que transportan los solutos de acuerdo a su gradiente de concentración entre la sangre y los compartimentos del fluido de diálisis. El tamaño de los solutos (peso molecular) que se eliminarán, las tasas de permeabilidad de la membrana utilizada, las tasas de flujo de sangre y dializado y el tiempo de tratamiento definirán la eficiencia del proceso difusivo que podrá ser standard o de alta eficiencia.

Hoy en día la HD convencional - resulta el menos costoso - sigue siendo la opción globalmente más utilizada.

La HD dependiente de la difusión elimina exclusivamente los solutos de retención urémica de peso molecular pequeño (o toxinas urémicas) y es ineficiente para los compuestos de peso molecular mediano y grande. Debe tenerse en cuenta que la transferencia de masa de soluto es un proceso bidireccional y algunas sustancias se agregan a los fluidos de diálisis (es decir, electrolitos, glucosa etc) o se incorporan inadvertidamente (toxinas microbianas o productos contaminantes) y pueden así incorporarse al paciente, en particular con las llamadas membranas de high flux = alto flujo (HF).

En las figuras 4 y 5 se resumen las características de esta modalidad.

| **Hemodiálisis Standard (HDSt) o lowflux HD** sesión de 4 a 4:30 horas -siempre?-, usando un **transporte exclusivamente difusivo** - pequeños solutos hasta 500 A - con una membrana celulósica o sintética de **UF limitada.**“Low efficiency treatment” : clearances de urea -promedio- < 200 ml/min y KoA < 600 ml/minA pesar de los pequeños coeficientes de ultrafiltración utilizados (UF = a la ganancia de peso interdiálisis) ,siempre se deben usar equipos con control volumétrico de la UF |
| --- |
| *Fig 4: Características de la HD estándar* |

| **Hemodiálisis ST de alta eficiencia “ High efficiency dialysis”** sesión de 3:30 a 4:30 horas, usando un transporte **fundamentalmente difusivo** - de pequeños solutos hasta 500 A -, con una membrana de mayor superficie que las utilizadas en HDSt.Clearance de urea mayor de 200 ml/min y KoA > 600 ml/minQb > = 350 ml/min y/o Qd > 500ml/min ?Si se usa liq.diálisis con acetato : la > remoción de bicarbonato ( CO2 total) obliga a una metabolización > del acetato (límite de 2.5 - 3.5 mEq/Kg/hora - Renal Replacement function by dialysis - 590 - )En pacientes de 75 kg o mayores los tratamientos menores a 210 minutos (3: 30’) no brindan una adecuada terapéutica”. |
| --- |
| *Fig 5: Características de la HD de alta eficiencia* |

***2.2 Hemodiálisis High Flux (HF) :*** la hemodiálisis de alto flujo o high flux (HF-HD), se sitúa en una posición intermedia entre LF-HD y HDF aportando difusión y convección, pero en menor grado que la HDF.

La cantidad de convección (valorada en litros/sesión) en la LF-HD se limita a la pérdida de peso del paciente (2 a 3 ls/sesión), en la HF-HD llega a 6 a 7 Lts/sesión y por último en la HDF-OL es mayor a 20 ls/sesión.

En los últimos años HF-HD, por sus ventajas y en detrimento de la LF-HD es el tratamiento que se brinda en los Centros de países más desarrollados.

La fig 5 resume las características y requerimientos para esta modalidad.

El rendimiento clínico de una sesión de HD se puede evaluar mediante varios indicadores que incluyen la reducción del porcentaje de soluto por sesión [es decir, la tasa de reducción de urea (URR)], la eliminación de soluto fraccional (FSR, es decir, Kt/V de urea), índice de eliminación de soluto en masa (SRI) o tasa de filtración glomerular estimada (equiv GFR) . Todos estos indicadores reflejan la interacción entre el paciente y la diálisis y sirven para caracterizar la eficiencia difusiva de cada sesión de diálisis. Cualquiera que sea el valor de cada uno de estos indicadores, debe reconocerse que el indicador Kt/V de urea, a pesar de sus deficiencias, sigue siendo la base para cuantificar la eficiencia de la HD en una perspectiva de garantía de calidad.

El Kt/V semanal estandarizado se utiliza a menudo como referencia o comparación de la eficacia del programa de tratamiento con diferentes duraciones y/o frecuencias de tratamiento.

La diálisis de alto flujo - HF -, como la hemodiafiltración - HDF - , se basan en el proceso de convección, mediante el cual la eliminación de los solutos se extraen, por arrastre, empujadas y arrastradas por volumen del fluido a través de la membrana, la ultrafiltración se logra mediante la elaboración de una presión transmembrana (TMP).

La magnitud del transporte depende de la permeabilidad hidráulica [coeficiente de ultrafiltración (KUF)], así como del tamizado adecuado de la membrana [coeficiente de tamizado o cribado o sieving] la concentración de soluto del plasma y el tiempo de tratamiento o del volumen total ultrafiltrado.

En relación al HF, al igual que la HDF, son altamente efectivos gracias al tamaño de sus poros para la eliminación de compuestos principalmente de gran peso molecular, como la B2 microglobulina ya que las limitaciones impuestas por el obstáculo de la membrana son superadas por el tamaño de los poros y la presión hidráulica, TMP, aplicada.

Las membranas más nuevas para hemodiálisis, originalmente llamadas **membranas de corte medio (MCO),** se han utilizado en lo que se conoce como hemodiálisis expandida.

Promueven la eliminación de moléculas de mayor PM de medianas y grandes que la HD convencional no lograba.

Asimismo las membranas MCO eliminan solutos más grandes que las membranas de high flux, dando lugar a mejores resultados en algunos estudios.

La HD expandida o de mediano cutoff elimina especies moleculares aún más grandes que la HDF, sin embargo, en un pequeño estudio que comparó la hemodiálisis ampliada con la hemodiafiltración, los pacientes del grupo de hemodiafiltración tenían una calcificación de las arterias coronarias menos progresiva.

**HDx es más fácil de realizar porque no requiere equipos adicionales dado que no utiliza líquido de sustitución.**

La hemodiafiltración ha estado en uso clínico durante más tiempo que la hemodiálisis ampliada, su efectividad ha sido probada en numerosos trials y tiene un perfil de seguridad sólido durante el estricto cumplimiento de los principios de higiene y microbiológicos.

La figura 6 resume las características principales de esta modalidad.

| **Hemodiálisis “ High Flux” (High KUF + High Permeability)** Una sesión de 3:30 a 4:30 hs, usando ambos: el transporte **difusivo y el convectivo** con una membrana (más frecuentemente sintética) de gran permeabilidad para las moléculas medianas - hasta 15000 Da - (sieving para B2m > 0,6), 40000 Da en HDx (sieving para B2m de 0,8).🡪High flux HD con un alto coeficiente de Uf (> de 20 ml/mm Hg/hora/m2) |
| --- |
| *Fig 6: Características de la HD de alto flujo (High Flux)* |

***2.3 Hemodiafiltración (HDF)***

Concepto de HDF:

La HDF, una “terapia híbrida", se basa en procesos duales que combinan la eliminación difusiva por HD convencional y la eliminación convectiva (HF) con el mismo hemodializador.

HF y HDF aportan lo mejor de las modalidades al mejorar las depuraciones y el espectro del peso molecular de los solutos eliminados, tanto para peso molecular pequeño como grande .

La HDF es una modalidad de tratamiento que utilizando membranas de alto flujo (high flux), agrega a la difusión - pequeñas moléculas como la urea - un alto arrastre convectivo proporcionando este último una importante remoción de las MM lo cual se traduce en beneficios clínicos a largo plazo en los pacientes en hemodiálisis.

| **HEMODIAFILTRACIÓN DE ALTO VOLUMEN** Procedimiento difusivo y altamente convectivo proporcionando una dosis de diálisis convectiva adecuada realizada con una membrana de alta permeabilidad.El ALTO VOLUMEN DE ULTRAFILTRADO producido es reemplazado completamente o en parte por una solución estéril - esterilización fría - on line (fabricada por el propio equipo).La remoción de fluido resulta de la diferencia entre la filtración total y el líquido de sustitución suministrado.DEPENDIENDO DE LA VÍA DE REPOSICIÓN: Puede ser pre dilucional (del lado arterial) o post dilucional (del lado venoso)DEPENDIENDO DEL VOLUMEN DE SUSTITUCIÓN: Puede ser de baja eficiencia (< de 16 ls de sustitución) ó de alta eficiencia ( > de 16 ls de sustitución). -> High Volume HDF (HV-HDF)Puede ser intermitente ( trisemanal) ó diaria. |
| --- |
| *Fig 7: Características de la Hemodiafiltración* |

Por ello, es capaz de eliminar una importante cantidad de moléculas medias y grandes, a diferencia de la LF-HD en la que casi con exclusividad el transporte es difusivo (moléculas pequeñas)

La HDF on line se va consolidando como alternativa superior al HF-HD en Europa y Asia, siendo esta técnica, con gran volumen de convección (high volume HDF) un avance hacia el tratamiento renal sustitutivo lo más parecido al riñón nativo. La figura 7 resume las características de esta modalidad.

El equipamiento utilizado para este procedimiento controla la remoción de grandes volúmenes de líquidos que arrastran consigo, por convección, las toxinas urémicas (MM), restituyendo dicho volumen con una solución estéril (producida ON LINE) y apirógena con filtros especialmente diseñados que permiten la producción de una ilimitada cantidad de fluidos de diálisis estéril on line.

Es importante destacar que el impacto de esta técnica en términos de sobrevida sólo se logra cuando se obtienen altos volúmenes de sustitución (21 L o más), o expresado en vol.convectivo > de 23 L/sesión.

**3. El paciente con Insuficiencia Renal:**

(Enfermedad Renal Crónica estadío 5 = filtrado glomerular de <= 15 ml/min.)

A pesar de los importantes avances técnicos logrados – concentrado con bicarbonato, ultrafiltración controlada, materiales biocompatibles, calidad del agua, etc. se han considerado recientemente, en estos pacientes, factores de riesgo adicionales (factores no tradicionales) que explicarían los componentes del denominado síndrome urémico residual, presente en los pacientes en diálisis crónica y que contribuyen a una alta morbimortalidad, Los más representativos componentes de dicho síndrome residual son: la retención de las llamadas moléculas medianas , (MM),beta 2 microglobulina, AGEs y LDLCol -, el estado micro inflamatorio también llamado “estrés oxidativo” y por último, el daño del endotelio de los pequeños vasos sanguíneos, con acelerada arteriosclerosis.

convectivo (dosis convectiva) utilizada en los procedimientos de HDF.

En síntesis, las toxinas urémicas de mediano y gran PM contribuyen - entre otras - a la enfermedad cardiovascular (ECV), presente en la mayoría de los pacientes, no explicable solo por factores de riesgo tradicionales (sedentarismo, tabaco, hipertensión, obesidad y diabetes), de allí la importancia de la utilización de modalidades de las hemodiálisis predominantemente convectivas.