



¿Es el Kt/V el mejor indicador de la dosis de diálisis?

S. Barroso

*Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

¿ES EL Kt/V EL MEJOR INDICADOR DE LA DOSIS DE DIÁLISIS?

Desde que Pierre Poirry en 1840 designara el término «urémie» (de donde posteriormente surgió el término uremia) como la contaminación de la sangre por orina en los pacientes con enfermedad renal, pasando por los hallazgos del químico inglés Thomas Graham al observar la capacidad de una membrana semipermeable de permitir el paso de ciertas sustancias —entre ellas la urea— acuñando el término de diálisis, hasta las modernas técnicas dialíticas y las sofisticadas membranas de la actualidad, han pasado por casi 2 siglos. No fue hasta principios del siglo pasado durante la primera guerra mundial cuando se comenzó a utilizar la diálisis en humanos de mano de Georg Haas; desde este momento la medición de cuánta diálisis es la adecuada para un paciente se convirtió en un tema de debate a lo largo de los años.

DOSIS DE DIÁLISIS

Cuando administramos cualquier otro tratamiento indicamos unas dosis y una duración del mismo, que es reflejo de los distintos ensayos clínicos realizados con ese tratamiento y cuyo resultado es la resolución del cuadro o la atenuación de sus síntomas. En los inicios de la diálisis esta fue la manera de monitorizar la dosis de diálisis, es decir, la desaparición o la atenuación de los síntomas; la dosis de diálisis se definió como aquella que conseguía la rehabilitación completa del paciente, proporcionaba un estado nutricional satisfactorio, permitía una producción adecuada de células rojas hemáticas, mantenía normal la presión arterial y prevenía la neuropatía¹, o como aquella que era eficaz y suficiente, conseguía una buena tolerancia, mejoraba la calidad de vida y prolongaba

la supervivencia de los pacientes²; no cabe duda que esta manera de monitorizar la dosis de diálisis era muy subjetiva con riesgo añadido de un diagnóstico retardado de situación de infradiálisis. La necesidad de conocer una dosis mínima objetivo y cuantificable de diálisis que permitiera una evolución clínica favorable de los pacientes dio lugar a los posteriores estudios a tal efecto.

LA UREA COMO MARCADOR DE DAÑO RENAL Y DE DOSIS DE DIÁLISIS

En 1821 Jean Louis Prevost y Jean Baptiste Dumas observaron una acumulación de urea en sangre de animales a los cuales se les hacía nefrectomía conduciendo finalmente a la muerte. Esta sustancia descrita en 1773 por Rouelle le Cadet como una sustancia jabonosa presente en la orina, fue la primera sustancia tóxica conocida acumulada en la insuficiencia renal.

La urea, sustancia de 60 Da, fácilmente medible, eliminable por diálisis, acumulable durante la insuficiencia renal y distribuida por todo el agua corporal total por su facilidad para la difusión se convirtió en el primer marcador de función renal y de dosis de diálisis³. A principio de los años 80, a partir del estudio National Cooperative Diálisis Study (NCDS)⁴, se relacionó la cinética de la urea con la evolución clínica de los pacientes determinando unos niveles mínimos de dosis de diálisis observando que un $Kt/V > 0,8$ se asociaba a una mayor supervivencia de los pacientes estableciéndose así el Modelo Cinético de la Urea como la manera de cuantificar la dosis óptima mínima de diálisis⁵. Eran tiempos de las membranas celulósicas, donde la depuración de sustancias de mayor tamaño que la urea y la consecución de grandes volúmenes convectivos eran difíciles de lograr; lo primordial era conseguir membranas con la mayor porosidad y el menor espesor posibles que permitieran una alta difusión y así una mayor depuración de sustancias de pequeño tamaño. Sin embargo, se hacía poco hincapié en el transporte convectivo donde la ultrafiltración sólo tenía la misión de extraer el sobrepeso hídrico de los pacientes. El transporte

Correspondencia: Dr. Sergio Barroso Hernández
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina
Avda. de Elvas, s/n
06080 Badajoz (España)
E-mail: sbarrosoh@senefro.org

convectivo se convertiría posteriormente en un componente fundamental en el tratamiento de diálisis con la fabricación en la actualidad de membranas que ofrecen grandes coeficientes de ultrafiltración.

Contemporáneo con el estudio NCDS comenzó la fabricación de membranas sintéticas, con mayor porosidad consiguiendo así una mayor depuración de moléculas pequeñas con la difusión, pero además con un grosor de pared mayor otorgando la resistencia necesaria para soportar las altas tasas de ultrafiltración empleadas en los tratamientos convectivos permitiendo la posibilidad de depuración de moléculas de mayor tamaño que la urea. Estas nuevas membranas junto a la incorporación de sistemas de control de ultrafiltración de las máquinas de hemodiálisis que comenzaron a introducirse por la misma fecha, proporcionaban la posibilidad de realizar grandes volúmenes convectivos durante las sesiones de diálisis sin alteraciones hemodinámicas en los pacientes y con mayor depuración de moléculas de mediano y gran tamaño^{6,7}.

A principios de los 90 tras un análisis posterior del propio NCDS⁸, se modificó la dosis mínima de diálisis sugiriendo los beneficios de conseguir un Kt/V mayor de 1,2 independientemente del tiempo utilizado para conseguirlo, cayendo en el error de las diálisis cortas. Esa mayor depuración de urea como representación del resto de sustancias tóxicas acumuladas en la insuficiencia renal reflejada de manera numérica en el Kt/V, otorgaba una mayor supervivencia de los pacientes. En 1996 Held y cols. Analizando 2.311 pacientes de 347 unidades de diálisis de los EE.UU. encontraron una reducción del 7% por cada 0,1 punto de aumento del Kt/V tomando como partida un Kt/V de 1,33⁹. Posteriores estudios mostraban las ventajas de conseguir Kt/V cada vez más elevados¹⁰.

¿A MAYOR Kt/V MAYOR BENEFICIO?

Sería lógico pensar por tanto que a mayor Kt/V conseguido, mayor beneficio se ofrece al paciente. Pero, ¿existe una dosis máxima de diálisis por encima de la cual no aportamos beneficio al paciente? La contestación surgió del estudio HEMO¹¹. Este estudio, que ha sufrido multitud de críticas, fue llevado a cabo para ver el beneficio o no de conseguir dosis altas de diálisis —Kt/V monocompartimental de 1,65—, cuando se comparaba con pacientes a los cuales se les administraba una dosis mínima de diálisis, entendida ésta como un Kt/V monocompartimental de 1,25. Cual fue la sorpresa para el mundo de la nefrología cuando al publicar los resultados mostraron que una dosis elevada de diálisis no aportaba supervivencia a los pacientes cuando se comparaba con aquellos a los que se les administraba una dosis mínima.

DIFUSIÓN VS CONVECCIÓN

Conocidos los resultados del estudio HEMO, ¿significa que hemos llegado al techo de la dosis de diálisis que le podemos administrar a un paciente? Seguramente no; aunque si lo medimos como Kt/V probablemente sí. ¿Significa que conseguir un Kt/V elevado en un paciente no mejora la supervivencia? Probablemente no la mejora y no estemos aportando ningún beneficio porque la mayor parte de la diálisis va a ser tratamiento difusivo.

Cuando medimos la dosis de diálisis mediante Kt/V estamos prácticamente sólo midiendo una parte de la diálisis. La diálisis consta de 2 principios físico-químicos: la difusión y la convección. Estos 2 principios no son sumatorios sino que interactúan entre sí, de tal manera que si queremos conseguir un mayor transporte convectivo vamos a perder transporte difusivo y viceversa¹². Con el Kt/V básicamente vamos a medir el transporte difusivo y muy poco el convectivo. Cuando comenzó a utilizarse el modelo cinético de la urea, las membranas existentes prácticamente sólo permitían transporte difusivo y muy poco el convectivo. A medida que la calidad de las membranas iba mejorando se conseguía una mayor depuración de moléculas pequeñas como la urea gracias a un mayor transporte difusivo por la mayor porosidad y a la aportación al respecto del transporte convectivo, modificándose la cifra de Kt/V diana como dosis mínima de diálisis. Pero, ¿la supervivencia de los pacientes era mayor porque se conseguía un Kt/V más alto al depurar más moléculas pequeñas, o realmente la mejoría en la supervivencia era consecuencia de una mayor depuración de moléculas de mayor tamaño conseguida con el transporte convectivo y simplemente estos pacientes tenía un mayor Kt/V merced a la mayor depuración de moléculas pequeñas conseguida con la mejoría de las membranas? Un Kt/V más alto no aporta mejoría en la supervivencia probablemente porque se pierde eficacia convectiva, y hoy sabemos que la convección es probablemente el componente más importante de la diálisis. ¿O acaso un paciente que se dializa con técnicas de Hemodiafiltración, como por ejemplo la HDF On-Line con un Kt/V de 1,3 va a tener una peor supervivencia que un paciente con diálisis estándar que tiene un Kt/V de 1,7? La respuesta es fácil; las membranas utilizadas para alto transporte convectivo son más biocompatibles, eliminan mayor cantidad de b2-microglobulina y se genera menor cantidad de la misma por su mayor biocompatibilidad, eliminan mayor cantidad de mediadores inflamatorios (IL-6, IL-8, TNF), mayor cantidad de productos finales de la glicosilación avanzada, mejoran la anemia y el estado de nutrición por la depuración de leptina, se consigue mejoría de la dislipemia y por tanto del riesgo cardio-

vascular, mejor tolerancia hemodinámica, etc.¹³⁻¹⁶, logros que no se pueden conseguir con técnicas y membranas de bajo flujo donde el transporte difusivo es el principal.

La urea, por su bajo peso molecular que le otorga gran capacidad de difusión, es fácilmente eliminable con las membranas hoy existentes; además son las sustancias de mayor tamaño las que están tomando un mayor interés como determinantes de la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal, por tanto la tendencia futura es a conseguir la mayor depuración posible de grandes moléculas y a dejar en un segundo plano las pequeñas moléculas como la urea que son fácilmente eliminables con las membranas hoy existentes sin ningún tipo de esfuerzo.

CONCLUSIÓN

La tendencia actual es a conseguir el mayor transporte convectivo posible en virtud de la mayor depuración de moléculas de mayor tamaño que la urea implicadas en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de diálisis. Por tanto, ¿debemos seguir usando el Kt/V como medidor de la dosis de diálisis? Con las tendencias actuales donde la convección tiene un peso muy importante durante la diálisis, probablemente el Modelo Cinético de la Urea no sea el mejor medidor de la dosis que estamos administrando y necesitamos investigar nuevos marcadores como pueden ser la tasa de eliminación de moléculas de mayor tamaño que reflejen de manera cuantitativa qué dosis de diálisis estamos administrando a un paciente. Mientras tanto seguiremos usando el Kt/V. ¿O tenemos que volver a los métodos clásicos de valoración subjetiva de la dosis de diálisis?

BIBLIOGRAFÍA

1. De Palma JR, Bolton CF, Baltzan MA, Baltzan RB: Adequate hemodialysis schedule. *N Engl J Med* 285: 353-354, 1971.
2. Lindsay RM, Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 23(Supl. 13): S42-S49, 1983.
3. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML: Individualized, quantified dialysis therapy of uremia. *Proc Clin Dial Transpl Forum* 1: 27-37, 1974.
4. Lowrie E, Laird N: Cooperative dialysis study. *Kidney Int* 23(Supl. 13): S1-S122, 1993.
5. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
6. Streicher E, Schneider H: Polysulphone membrane mimicking human glomerular basement membrane. *Lancet II*, 1136, 1983.
7. Göhl H, Konstantin P, Gullberg C: Hemofiltration membranes. *Contrib Nephrol* 32: 20-30, 1982.
8. Keshaviah P: Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 43(Supl. 40): S28-S38, 1993.
9. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carrol CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakiçm RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
10. Shinzato T, Nakai S, Akiba T y cols. Survival in long-term haemodialysis patients; results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12: 884-888, 1997.
11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusec JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002.
12. Abel JJ, Rowntree LC, Turner BB: On the removal diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 5: 275-316, 1914.
13. Lornoy W, Becauss Y, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P: Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 18(2): 105-108, 1998.
14. Blankestijn PJ: Hemodialysis using high flux membranes improves lipid profiles. *Clin Nephrol* 42 (Supl. 1): 48-51, 1994.
15. Lee Wc, Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Goehl H, Mogera S, Neumayer HH, Bellomo R: Super high flux hemodialysis at high dialysate flows: an *ex vivo* assessment. *Int J Artif Organs* 27: 24-28, 2004.
16. Takenaka T, Kobayashi, Suzuki H: Warning of high-flux hemodialysis. *Ren Fail* 23: 819-825, 2001.