

CAPITULO III

Evolución de la técnica y diálisis adecuada

J Botella

Hospital Puerta de Hierro. Madrid

EVOLUCION DE LA TECNICA

La evolución y progreso de las membranas para hemodiálisis, así como de la tecnología, ha dado lugar a la aparición de distintas técnicas de «depuración sanguínea», todas ellas orientadas a proporcionar mejor calidad y mayor dosis de depuración a los pacientes con insuficiencia renal crónica; a continuación se describen de forma muy breve y sencilla las más utilizadas en Europa:

Hemodiálisis convencional

Es la hemodiálisis habitual; en ella se utiliza un dializador de cuprofán, de baja permeabilidad hidráulica, de una superficie inferior a 1,8 m² y flujo sanguíneo no superior a 300 ml/min. El buffer utilizado en el «líquido de diálisis» puede ser acetato o bicarbonato sódico. En ella sólo se utiliza la difusión como mecanismo físico-químico para la extracción de las «toxinas urémicas». En este tipo de diálisis, el aclaramiento obtenido no supera los 175 ml/min y, por tanto, en una persona de 70 kg, con un volumen de distribución de la urea de 42.000 ml, para obtener un Kt/V de 1,0, el tiempo de diálisis debe ser de 4 horas (240 min), ya que $175 \times 240 = 42.000$. No depura las grandes moléculas y lo hace de manera insuficiente con las medianas.

Hemodiálisis de alta eficacia

En este tipo de depuración sanguínea sólo se busca una mejora cuantitativa y así poder reducir el tiempo de diálisis. Para ello es imprescindible incrementar el aclaramiento. Usando el ejemplo anterior, si queremos reducir el tiempo de diálisis a 3 horas (180 min), debemos incrementar el aclaramiento a 234 ml/min ($234 \times 180 = 42.120$). Si quisiéramos reducir todavía más el tiempo de diálisis, deberíamos incrementar todavía más el aclaramiento. Tres son los factores sobre los que se puede actuar para mejorar el aclaramiento: aumentar la superficie del dializador, aumentar el flujo sanguíneo y aumentar el flujo del «líquido de diálisis»¹.

Al intensificar la eficacia de la hemodiálisis es imprescindible utilizar el bicarbonato como buffer en el «líquido de diálisis» y tener un control muy exacto de la ultrafiltración.

Hemodiálisis de alto flujo

El objetivo de estas técnicas es mejorar la calidad de la diálisis y, si es posible, reducir el tiempo de la se-

sión de hemodiálisis. En estas técnicas se utilizan membranas «abiertas», con alta permeabilidad, alto coeficiente hidráulico y gran capacidad difusiva para las medianas y grandes moléculas. Teóricamente en ellas sólo se utiliza la difusión para extraer los solutos de la sangre, pero en realidad siempre se produce un cierto grado de convección en la parte del dializador más cercana al lado arterial, compensada en el balance final por el mismo o parecido grado de retrodifusión del líquido de diálisis en la parte venosa del dializador².

En estas técnicas también es necesario utilizar flujos sanguíneos elevados, buffer con bicarbonato y control preciso de la ultrafiltración; pero además se utilizan membranas sintéticas y, por consiguiente, se obtienen las ventajas de la biocompatibilidad y la mejor depuración de todas las «toxinas urémicas», pequeñas, medianas y grandes.

Hemofiltración

Cronológicamente es la primera variación a la hemodiálisis, incluso antes que las anteriormente citadas. Esta técnica sólo usa la convección; no existe «líquido de diálisis» y, por tanto, no se produce difusión desde la sangre³.

En esta técnica se ultrafiltra un gran volumen de agua plasmática con todos sus solutos, y este volumen se repone con una solución salina, específica para esta técnica, en el lado venoso del dializador, es decir, postfiltración. La depuración final depende del volumen ultrafiltrado y del coeficiente de cribado de la membrana para los distintos solutos. Por tanto, para depurar adecuadamente las pequeñas moléculas debería tener, como mínimo, un volumen de 42 litros, que debería reponerse prácticamente en su totalidad con la solución de reinfusión.

Como puede adivinarse fácilmente, ésta es una técnica muy compleja, que casi nunca depura adecuadamente las pequeñas moléculas; por tanto, nunca alcanza un Kt/V de 1,0 y hoy día casi no se utiliza.

Hemodiafiltración

Esta técnica utiliza dos mecanismos de depuración sanguínea: difusión y convección. Básicamente es una hemodiálisis de alto flujo; por tanto, utiliza dializadores de membranas sintéticas, de alta permeabilidad, con altas superficies, altos flujos sanguíneos, buffer de bicarbonato y control de ultrafiltración. Pero, además, se realiza una ultrafiltración o con-

vección de unos 6 a 10 litros se reponen con el correspondiente líquido de reinfusión⁴.

Al usar esta técnica, difusión y convección, depura muy bien todo tipo de «toxinas urémicas», pequeñas, medianas y grandes, es muy biocompatible y, en general, evita la retrofiltración.

De esta técnica se han desarrollado distintas variedades. Las más utilizadas en Europa o Estados Unidos son las siguientes: hemodiafiltración «on-line», biofiltración y biofiltración sin acetato, hemodiafiltración de alto flujo, técnica de las dos cámaras (paired filtration dialysis, PFD) y PFD con regeneración con carbón.

Hemodiafiltración «on-line»

En esta técnica el líquido de reinfusión se fabrica y se utiliza instantáneamente según se desarrolla la sesión. El líquido de reinfusión está fabricado con «líquido de diálisis» adecuadamente tratado⁵.

Biofiltración y biofiltración sin acetato

En la *biofiltración normal* se ultrafiltran 3 litros, que se reponen con idéntico volumen de una solución con 100 mEq/l de bicarbonato. Esta técnica mejora el equilibrio ácido base, pero tiene una convección no demasiada alta⁶.

La *biofiltración sin acetato (AFB)* utiliza un «líquido de diálisis» sin ningún tipo de buffer; por tanto, sin acetato; crea una ultrafiltración de al menos 6 litros, 2 litros por hora, que es repuesta con otros tantos litros de una solución 1/6 molar de bicarbonato (166 mEq/l). Esta técnica no sólo tiene unos niveles muy adecuados de convección y difusión, sino que, además, controla muy bien el equilibrio ácido base⁷.

Hemodiafiltración de alto flujo

Utiliza dos filtros con membranas de alto flujo, de gran superficie; los filtros están colocados en serie, uno detrás de otro. En ambos filtros se produce difusión, pero en el primer filtro se produce la ultrafiltración y en el segundo, por retrofiltración, la reinfusión. Naturalmente el líquido de diálisis debe estar adecuadamente tratado⁸.

Técnica de las dos cámaras (PFD simple) y PFD con carbón

Estas técnicas también utilizan dos filtros en serie, pero al primer filtro no llega el «líquido de diálisis» y, por tanto, no tiene difusión, sino sólo convección, con un volumen de 8-10 litros por sesión, y en el segundo, al cual sí llega el líquido de diálisis, sólo se produce difusión. De esta forma, al realizarse por separado convección y difusión, ambos fenómenos físico-químicos utilizan al máximo su capacidad depuradora⁹.

En la *PFD simple*, la reinfusión se realiza entre los dos filtros, con líquido de reinfusión normal o con bicarbonato como buffer.

En la *PFD con carbón* se utiliza como líquido de reinfusión el propio ultrafiltrado, previo paso y depuración por un cartucho de carbón colocado entre los

dos filtros; eso simplifica el procedimiento y evita los riesgos de la utilización de líquidos de reinfusión¹⁰.

Bibliografía

1. Keshaviah P, Collins A: Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 32: 177, 1986.
2. Acchiardo S, Burk L, Banister D: Ibgf-flux hemodialysis. *Kidney Int* 31: 226, 1987.
3. Quelhorst E, Rieger J, Dohrt B, Beckmann H, Jacob I, Kraft B, Metzsch G, Scheler F: Treatment of chronic uraemia by an ultrafiltration kidney. First clinical experience. *Proc Dial Transp Nephrol* 13: 314, 1976.
4. Leber WW, Wizemann V, Goubeau G: Simultaneous hemodiafiltration-hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of the uremic patients. *Clin Nephrol* 9: 115, 1978.
5. Kerr PB, Argilés A, Flavier J, Canaud B, Mon CM: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 41 (4): 103-5, 1992.
6. Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G: Biofiltration in uremia: Preliminary observation. *Blood Purif* 2: 187, 1984.
7. Juncó E, Aljama P, Botella J, Martín de Francisco AL, Martín Malo A: Acetate Free Biofiltration: Spanish Cooperative Study. En: *Blood Purification in Perspective: New insights and future trends*. Editores: Man NK, Botella J, Zuccheni P. ICAOT Press, Cleveland, USA. Vol. 2, pág. 173, 1992.
8. Von Albertini B, Nfiller JH, Gardner PW, Schinberg J: High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30: 227, 1984.
9. Botella J, Ghezzi PM, Sanz Moreno C, Nfilan M, Conz P, La Greca G, Ronco C: Multicentric study on Paired Filtration Dialysis as short, highly efficient dialysis technique. *Nephrol Dial Transplant* 6: 715, 1991.
10. Sanz Moreno C, Botella J: Hemodiafiltration in Two Chambers without replacement fluid. *Artif Organs* 19: 407, 1995.

DIALISIS ADECUADA

La definición de «diálisis adecuada» es muy problemática. La palabra «adecuada» viene del latín «adecuare» y quiere decir «igualar»; por tanto, una diálisis adecuada sería aquella que restituye los valores normales a los pacientes. Pero ¿qué valores?, ¿Los bioquímicos?, ¿Los hematológicos?, ¿Los cardiovasculares?, ¿La calidad de vida?, ¿La cantidad de vida?

En este trabajo, de forma resumida, voy a analizar la adecuación de las diálisis en relación con dos conceptos: a) la depuración de las «toxinas urémicas», y b) la biocompatibilidad.

Depuración de las toxinas urémicas

Modelo cinético de la urea (UKM)

Sin duda, el estudio más completo y más objetivo, en busca de parámetros para cuantificar las diá-

lisis, fue el realizado por el grupo norteamericano Estudio Cooperativo Nacional de Diálisis (NCDS). Sargent y Gotch fueron los responsables de desarrollar las bases teóricas del mismo¹.

Estos autores aceptaron la validez de varios conceptos:

a) El organismo es como una maquinaria en la cual se producen o generan metabolitos; b) estos metabolitos se difunden en un espacio, el agua corporal, y c) estas sustancias se eliminan mediante el aclaramiento de los propios riñones y/o del dializador.

En consecuencia, la concentración de la toxina urémica en la sangre de los pacientes tenía que ser el resultado de su generación y de su eliminación y ella nos podría servir para conocer si el tratamiento es o no el adecuado.

Concentración media a lo largo del tiempo (TAC)

Este grupo aceptó que la urea era un buen marcador de las «toxinas urémicas». La urea es un metabolito del catabolismo proteico y, por tanto, nos indica la retención del resto de los catabolitos proteicos, de la producción de ácidos, etc.

Este grupo también pensó que no bastaba una cifra aislada de urea. Evidentemente, la cifra de urea está cambiando constantemente, tiene un pico antes de la diálisis y un mínimo inmediatamente después de la misma. Además, la cifra de urea más elevada es la de después del fin de semana, cuando han transcurrido 72 horas sin diálisis. La del viernes o el sábado es la más baja, y la del miércoles o jueves tiene una cifra intermedia.

Por esta razón, el grupo americano pensó que, quizá, lo más correcto era calcular la concentración media de urea a lo largo de la semana, para lo cual desarrollaron la siguiente ecuación, en la cual tienen en cuenta la concentración de la urea o BUN, en medio de la semana, comienzo C1, final C2 y comienzo de la diálisis siguiente C3; igualmente tiene en cuenta el tiempo total transcurrido en ambos intervalos, durante y entre las diálisis.

$$TAC = [(C1 + C2)t + (C2 + C3)T] / [(t + T) \times 2]$$

(C = concentración de BUN mg/dl 1 = comienzo HD 2 = final HD; 3 = comienzo siguiente HD; t = tHD (min); T = t interdiálisis (min))

Algunos autores consideran que las concentraciones de comienzo y final de todas la diálisis son muy semejantes y que, por tanto, se puede utilizar una fórmula más sencilla en la cual se calcula la media aritmética de la concentración pre y postdiálisis.

$$TAC = (C1 + C2) / 2$$

Veamos un ejemplo:

$$\begin{aligned} C1 = 100; C2 = 40; C3 = 90; t = 240; T = 2640 \\ [(100 + 40)240 + (40 + 90)2.640] / [(240 + 2.640) \cdot 2] \\ (33.600 + 343.200) / 5.760 = 65,4 \\ (100 + 40) / 2 = 70 \end{aligned}$$

Tasa de catabolismo proteico o «protein catabolic rate» (PCR)

Estos mismos autores comprendieron que si la concentración en sangre dependía de dos factores, producción y eliminación, no se podía juzgar sobre lo adecuado de las cifras de concentración de la urea si no se tenía en cuenta, al menos, uno de estos dos parámetros. El primer parámetro que analizaron fue la producción del nitrógeno ureico o, lo que es lo mismo, la tasa de *rate* del catabolismo proteico.

En una persona en situación estable, no en situación catabólica, la producción diaria de nitrógeno ureico, es decir, de BUN, representa la ingesta proteica y su posterior catabolismo. En un paciente en diálisis, el catabolismo proteico, o la ingesta proteica, se puede medir por las variaciones del BUN en esangre entre diálisis y diálisis.

Para calcular este dato, Gotch se sirvió de las siguientes fórmulas:

La generación de la urea se calcula mediante el aumento de la concentración de la urea en sangre entre dos diálisis, multiplicado por el volumen de distribución de la urea y dividido por el tiempo transcurrido entre las dos diálisis:

$$G = [(C3 - C2)V] / 2.646$$

En esta fórmula se expresa el BUN en g/l.

Conociendo la generación, el PCR se calcula por la siguiente fórmula:

$$PCR = (9,35 \times G) + (0,00028 \times V)$$

Combinando ambas fórmulas y sustituyendo G, se obtiene:

$$PCR = [0,0035 \times (C3 - C2) \times V] + (0,00028 \times V)$$

Si queremos normalizar el PCR (nPCR o pcr) en relación al peso corporal, el PCR se debe dividir por el peso, pero el peso es igual al volumen dividido por 0,58:

$$nPCR = PCR / (V / 0,58) = 0,58 (PCR / V)$$

En esta fórmula se expresa V en litros y el agua corporal el 58% del peso corporal.

Si se combinan las dos últimas ecuaciones tendremos:

$$nPCR = 2,03 (C3 - C2) + 0,16 \text{ g/kg día}$$

Este concepto y esta fórmula, nPCR, sigue siendo fundamental para cuantificar e interpretar la adecuación de nuestra terapéutica.

Con estas herramientas, el TAC y el nPCR, el grupo norteamericano (NCDS) llegó inicialmente a la conclusión de que la diálisis adecuada, la cual evita una morbilidad importante, necesita un TAC no superior a 70 mg/dl y, simultáneamente, un nPCR no inferior a 1,0 g/kg día.

Los mismos autores de la filosofía de este estudio, Sargent y Gotch, analizaron más tarde (1985) sus propios datos y cargaron el acento en la dosis de diálisis².

Dosis de diálisis o Kt/V

Este concepto es fácil de entender. En él se calcula la proporción entre el volumen (V) que debe ser depurado, es decir, el volumen de distribución de la urea, y el aclaramiento total (Kt) de cada sesión de diálisis.

En cada sesión de diálisis se debería depurar la totalidad de la urea acumulada; por tanto, se debería depurar la totalidad del volumen de distribución de la urea. Es decir, la cantidad de «aclaramiento total de diálisis» (Kt) debería ser igual al volumen (V) que debe ser depurado; por consiguiente la proporción o cociente entre «aclaramiento total de diálisis» y volumen debe ser 1,0. Se debe recordar que el «aclaramiento total de diálisis» es igual al aclaramiento del dializador multiplicado por el tiempo de diálisis y, por consiguiente, Kt/V quiere decir aclaramiento del dializador multiplicado por el tiempo de diálisis y dividido por el volumen de distribución de la urea.

Quizá un ejemplo termine de precisar este concepto. Si aceptamos que el 58% del peso corporal de una persona es agua y que este agua representa el volumen de distribución de la urea, entonces una persona de 70 kg tiene, aproximadamente, 40.600 ml de agua a depurar, o espacio de distribución de la urea. Si el aclaramiento del dializador es de 170 ml/min, necesitaremos cuatro horas, 240 minutos, para depurar 40.800 ml (170 X 240 = 40.800).

El cociente, o proporción, entre volumen y aclaramiento (40.800 / 40.600 = 1.005) es 1.0. En esta fórmula, Kt/V, K es el aclaramiento del dializador, en ml/min; t es el tiempo de diálisis, en min; y V es el volumen de agua corporal, en ml.

El problema de este concepto se plantea cuando se pretende llevarlo a la práctica. ¿Cómo medir K? ¿Cómo medir V? ¿Cómo medir t?

El grupo americano (NCDS), para calcular los valores de V y G, recurrió a un procedimiento muy sofisticado, de dos ecuaciones con dos incógnitas, en las cuales las incógnitas eran: V (volumen de distribución de la urea) y G (generación de la urea). Mediante un ordenador, y por pasos iterativos, se hallaban ambas incógnitas (V y G).

Las fórmulas descritas por Gotch fueron las siguientes:

$$G = Kr [(C3 - C2) X \exp (-Kr X T/V)] / 1 - \exp (-KrT/V)$$

$$V = (-KrT X T) / \ln [(C2 - G/Kr) / (C1 - G/Kr)]$$

Kr = aclaramiento residual, T = tiempo interdiálisis; KT = aclaramiento total, residual más dializador.

Evidentemente esta fórmula es muy compleja y necesita un ordenador o una calculadora programable; además esta fórmula comete, de base, dos errores; por un lado acepta que el aclaramiento del dializador, dato proporcionado por la industria con cálculos «*in vitro*», son válidos «*in vivo*»; por otro lado acepta que el flujo sanguíneo, del paciente al dializador, se mantiene constante durante toda la sesión de diálisis. Por esta razón se han desarrollado múltiples fórmulas que, por un lado, fueran más sencillas y, por otro lado, fuesen más fiables al utilizar sólo valores reales, obtenidos por nosotros en cada sesión de diálisis, los BUN pre y postdiálisis. Además no incluirían en sus datos el valor teórico de K.

Las primeras fórmulas consideraban que el volumen de distribución de la urea variaba durante la diálisis, disminuía por efecto de la ultrafiltración y que durante el tiempo de la hemodiálisis se estaba generando urea. Según Daugirdas se podría usar una de estas dos fórmulas; en ambas se utiliza el logaritmo natural del cociente de ambas concentraciones, final y comienzo. A este cociente se le resta la urea generada durante la sesión de diálisis y la contracción del volumen de distribución de la urea que produce la ultrafiltración:

$$Kt/V = - \ln [(C2/C1) - 0,008t - (UF/V)], \text{ o}$$

$$Kt/V = - \ln [(C2/C1) - 0,03 - (UF/V)]$$

Otros autores han aconsejado la utilización de una fórmula más simple. Por un lado, los dos últimos términos de la ecuación (0,03 y UF/V) son tan pequeñas que pueden ser despreciados, y por otro, cambiar el orden de numerador y denominador, con lo cual obtenemos el mismo valor pero en positivo; esto nos permite eliminar el signo negativo del ln³.

De esta manera la fórmula quedaría simplificada de la siguiente forma:

$$Kt/V = \ln (C1/C2)$$

Para algunos autores esta fórmula todavía presenta el inconveniente de utilizar logaritmos neperianos y, por tanto, necesitar una calculadora que realice este tipo de operaciones. Por este motivo han estudiado dos conceptos muy similares: la proporción de la reducción de urea (URR) y el porcentaje de reducción de la urea (PRU), obtenidos en la sesión de diálisis. Al estudiar la correlación de los datos obtenidos con estos dos parámetros (URR y PRU) y el Kt/V obtenido mediante el logaritmo natural, se obtienen estas dos fórmulas, en las cuales tanto la URR como el PRU se multiplican por una constante y se resta el valor del punto donde la recta corta la línea de las abscisas⁴.

Las dos fórmulas son muy semejantes

$$Kt/V = (0,024 \cdot URR) - 0,276$$

donde URR = $[1 - (C2/C1)] \cdot 100$, y

$$Kt/V = (0,04 \cdot PRU) - 1,2$$

donde PRU = $[(C1 - C2)/C1] \cdot 100$

Personalmente pienso que ambas fórmulas se pueden expresar, a su vez, de forma más simple:

$$Kt/V = (0,024 \cdot URR) - 0,276 = [2,4 \cdot (C1 - C2)/C1] - 0,276, \text{ y}$$

$$Kt/V = (0,04 \cdot PRU) - 1,2 = [4,0 \cdot (C1 - C2)/C1] - 1,2$$

Si utilizamos un ejemplo, en el cual C1 = 100 mg BUN y C2 = 40 mg BUN, las dos fórmulas del URR nos dan el valor 1,16 y las dos fórmulas del PRU nos dan un valor de 1,20 y el ln es 0,92.

Relación entre Kt/V, nPCR y BUN pre

En la revisión de sus propios datos, Sargent y Gotch llegan a la conclusión de que la mejor manera de definir la adecuación de una diálisis es la utilización de un nomograma en el cual se incluyesen las cifras de Kt/V, nPCR y C1 (concentración de BUN al inicio de la hemodiálisis del medio de la semana).

En dicho nomograma se especifican áreas de «diálisis adecuada», «diálisis inadecuada», «diálisis excesiva» y «zona no definida».

Basados en los datos del estudio clínico prospectivo del grupo americano (NCDS) llegan a la conclusión de que la diálisis adecuada, aquella con la cual se pro-

duce menos morbilidad, menos ingresos por problemas intercurrentes, es la que tiene un Kt/V de $1,0 \pm 0,2$, un nPCR de $1,2 \pm 0,2$ y un BUN de 70 ± 15 .

Esta afirmación está en estos momentos parcialmente en entredicho y más tarde volveré sobre ella.

Análisis crítico del modelo cinético de la urea

Aparentemente los esfuerzos hechos para objetivar, para cuantificar y valorar la eficacia de la diálisis han dado lugar a un edificio sólido de teorías y fórmulas que nos proporcionan unos instrumentos muy válidos para este objetivo⁵.

Dentro de las teorías y fórmulas manejadas parecería que el modelo cinético de la urea es el que mejor responde a nuestras necesidades, no obstante se le pueden hacer las siguientes críticas:

1) El estudio del grupo americano se hizo con técnicas convencionales en las cuales, probablemente, la urea era un buen marcador. Hoy día, con las técnicas de alto flujo y alta eficacia, puede no ser tan válida esta afirmación.

2) Igualmente, la comparación de los datos de la hemodiálisis con la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) plantea dudas sobre la invalidez de la urea como marcador⁶. En este sentido, Keshaviah ha publicado el siguiente razonamiento:

Si consideramos que en la DPCA la proporción Cd/Cp (Cd = concentración en líquido de diálisis y Cp = concentración en plasma) suele ser de unos 0,9 y que el volumen de drenado es unos 9,5 litros (8 litros de líquido de diálisis más 1,5 de ultrafiltrado), el Kt de un día debe ser $0,9 \times 9,5 = 8,55$ litros; si el volumen de distribución de la urea de un varón adulto es de unos 40 litros, el Kt/V será de $8,55/40 = 0,214/\text{día}$, multiplicado por 7 días será igual a 1.498/semana. Si se quiere comparar con la HD se debe dividir por 3 (número de sesiones de HD realizadas en una semana), lo que daría un Kt/V de 0,499.

Esta cifra es claramente inferior a lo que se considera una diálisis adecuada y, sin embargo, los pacientes en este tipo de tratamiento (DPCA) suelen estar clínicamente bien, sin signos de diálisis insuficiente o inadecuada.

Para explicar esta contradicción entre los datos clínicos y los datos matemáticos hay, al menos, dos hipótesis. Una es la de las moléculas medianas, es decir, la urea no sería un marcador válido en la DPCA, ya que la membrana peritoneal sería más permeable a las verdaderas toxinas, con peso molecular superior a la urea o la creatinina.

La otra explicación es la de «los picos». En la DPCA, las concentraciones en sangre son bastante

estables a lo largo de todas las horas; en cambio, en la HD tres veces por semana las toxinas urémicas tienen una concentración muy alta y 3 ó 4 horas después muy baja. Los picos máximos podrían ser los responsables de la toxicidad «urémica».

Por esta razón, Keshaviah propone un nomograma, en el cual se comparan Kt/V semanales de DPCA y Kt/V por sesión de hemodiálisis, de tal forma que para conseguir un buen resultado clínico debemos tener un Kt/V HD por sesión de 1,2 y de 1,7 semanal de DPCA⁷.

3) El modelo americano aceptaba la distribución en un solo compartimento. Igualmente, con las nuevas técnicas, más eficaces, más rápidas, se evidencia con claridad la existencia del segundo compartimiento intracelular.

4) También se puede criticar la fiabilidad de los datos recogidos, en concreto el tiempo, el volumen y la concentración del BUN al final de la diálisis. ¿Qué BUN utilizamos? ¿El de la sangre tomada inmediatamente después de finalizada la sesión de HD? ¿El del rebote de la recirculación? ¿El del rebote del segundo compartimiento?

También se cuestiona la validez de los datos calculados o, más concretamente, de su interpretación. Ya hemos visto la distinta interpretación que el mismo Kt/V tiene, dependiendo si es un Kt/V obtenido de una técnica de DPCA o de hemodiálisis. Pero además:

Tal como se dijo en los párrafos anteriores, el primer artículo del NCDS fijaba como estándar de diálisis adecuada un nPCR de $1,2 \pm 0,2$ y un TAC de 70 ± 15 . Posteriormente, el propio Gotch reanaliza los datos originales y concluye que el mejor parámetro es el Kt/V, con un valor de $1,0 \pm 0,2$, unido a un nPCR como el indicado anteriormente. Según este autor, la relación entre Kt/V y probabilidad de fallo no es continua. Si el Kt/V es inferior a 0,9, la probabilidad de fallo es muy elevada y, bruscamente, si el Kt/V es superior a esta cifra, 0,9, la probabilidad de fallo decrece grandemente, para no mejorar posteriormente. Por tanto, sería inútil aumentar la eficacia de la diálisis, ya que los resultados clínicos no se modificarían.

Con los propios datos del grupo americano, Keshaviah llega a conclusiones muy distintas. En los nuevos cálculos sí existe una correlación continua, inversa, entre Kt/V y probabilidad de fallo. Para este autor, el incremento de Kt/V a valores de 1,5, 1,6, etc., mejoraría la adecuación de la diálisis y, por tanto, disminuiría la morbilidad y mejoraría la mortalidad.

5) Finalmente, no debe olvidarse que hay otros parámetros decisivos para la supervivencia de los pacientes en diálisis: control de la tensión arterial, nutrición, dislipemia, quizá biocompatibilidad, etc.

Para intentar resolver los problemas que se plantean en el punto 4), fiabilidad de los parámetros utilizados, se han desarrollado métodos de medición directa y en tiempo real de la urea en el líquido de diálisis («dialysate»), con los cuales se calculan los conceptos antes descritos e incluso uno nuevo el «índice de solutos extraídos» o SRI, que consiste en dividir la cantidad total de urea extraída durante la diálisis por la concentración de esta sustancia en la sangre de comienzo de la diálisis. Naturalmente, para conocer la cantidad total de urea extraída hace falta o bien recoger todo el líquido de diálisis o bien algún truco técnico. Esto último se consigue de dos formas: una de ellas es recoger muestras programadas de líquido de diálisis durante toda la sesión y analizar en ellas la concentración de urea; otra forma es utilizar los sistemas de análisis en tiempo real, en concreto el monitor de urea 1000^{8,9}.

En las técnicas de hemodiafiltración, en concreto en la PFD, para calcular en tiempo real estos parámetros se utiliza el «biosensor de la urea», que mide la urea del ultrafiltrado y, a través de este dato, calcula el resto de los parámetros: Kt/V, nPCR, recirculación, etc.¹⁰.

DIALISIS ADECUADA Y BIOCOMPATIBILIDAD

Una diálisis adecuada, tal como se dice al comienzo de este artículo, es aquella que *restituye los valores normales a los pacientes*; si bien no sabemos qué valores normales son los que debemos restituir, sí deberíamos saber que, por lo menos, una diálisis adecuada no debe alterar, todavía más, los datos de los pacientes, es decir, debe ser lo más biocompatible posible, ya que la biocompatibilidad está definida como *la capacidad de los materiales, instrumentos o sistemas de actuar sin producir una alteración clínica significativa por parte del huésped*¹¹.

¿Cómo podemos medir la adecuación biocompatible de las diálisis?

La bioincompatibilidad actúa, por lo menos, sobre los siguientes elementos: a) activación del complemento; b) efecto sobre distintas células: neutrófilos, monocitos, linfocitos T; c) coagulación: fibrinólisis y activación plaquetaria. Además se debería considerar su posible relación con la β_2 -M (amiloidosis), los fenómenos de hipersensibilidad y la apoptosis.

a) *Activación del complemento*: Posiblemente los componentes más importantes a determinar serían el C5b-9 (MAC), el C3a_{des arg} y el C5_{des arg} obtenidos por RIA^{12,13}.

b) *Efecto sobre distintas células*:

— Neutrófilos: Degranulación, determinado mediante el inmunoanálisis usando el complejo inhibidor de la elastasa-a1-proteinasa¹⁴.

— Monocitos: Mediante la cuantificación de las citoquinas liberadas por estas células, aisladas en la sangre periférica: IL-1b y el TNFa^{15,16}.

— Linfocitos T: Técnicamente más difícil de obtener, se podrían utilizar los siguientes parámetros: Para los linfocitos T, la expresión de sus receptores celulares: IL-2 y MHC clase I y II, con aumento de los niveles circulantes de receptores IL-2, disminución de la síntesis de IL-2 y disminución de la expresión de IL-2 estimulada por PHA^{17,18}.

c) Coagulación:

— Fibrinólisis: Es muy dudoso que sea de utilidad el estudio de estos parámetros; en todo caso habría que cuantificar el factor de activación del plasminógeno tisular (t-PA) y los inhibidores del activador del plasminógeno, PAI-1 y PAI-2¹⁹.

— Activación plaquetaria: También está muy discutida la utilidad de estos estudios. De realizarse parece que los más útiles son el factor 4 de los componentes a (PF4) y el factor b tromboglobulina (bTG)²⁰.

d) Otros:

— β_2 -M y amiloidosis: La determinación de esta sustancia es importante por distintas razones y se realiza casi de rutina; por tanto, se debe practicar, no obstante, todavía no está claramente probado que represente un parámetro de bioincompatibilidad²¹.

— Hipersensibilidad: En los pacientes con hipersensibilidad al óxido de etileno (ETO) puede ser útil determinar la existencia de anticuerpos IgE contra ETO²².

— Reacciones mediadas por la bradiquinina: Después de la descripción de reacciones anafilácticas con membranas biocompatibles y los IECA se considera que quizá sea un índice de biocompatibilidad la medida de bradiquinina mediante RIA²³.

— Apoptosis: Este es, quizá, otro procedimiento de medir la biocompatibilidad; pero como el grupo de Córdoba (Aljama, Martín Malo) tiene experiencia en este campo, me parece más apropiado que sean ellos quienes lo expongan.

Bibliografía

- Sargent JA: Control of dialysis by a single-pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* S13-23: S19, 1983.
- Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526, 1985.
- Daugirdas JT: Bedside formulas for Kt/V: A kinder, gentler approach to urea kinetic modelling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35: 336, 1989.
- Jndal KK, Manual A, Goldstein MB: Percent reduction in blood urea concentration during hemodialysis (PRU). A simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33: 286, 1987.
- Vanholder R, Ringoir S: Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int* 42: 540, 1992.
- Keshaviah P: Adequacy of DPCA: A quantitative approach. *Kidney Int* S38-42: S160, 1992.
- Keshaviah P: Urea kinetic and middle molecules approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and DPCA. *Kidney Int* S40-43: S28, 1992.
- Keshaviah P, Star RA: A new approach to dialysis quantification: An adequacy index based on solute removal. *Semin Dial* 7: 85, 1994.
- Keshaviah P, Ebben J, Luhring D, Emmerson P, Collins A: Clinical evaluation of a new on-line monitor of dialysis adequacy. *JASN* 3: 374, 1992.
- Tetta C, Wratten ML, Cianciavichia D: Le «Biosenseur» de l'urée: aspects techniques. *Séminaires d'uro-néphrologie*. Ed. Masson, pág. 123, 1995.
- Klinkmann H: Consensus conference on biocompatibility. *Nephrol Dial Transpl* 9 (Suppl 2): 1, 1994.
- Deppish R, Schmitt V, Bommer J, Hensch GM, Ritz E, Rauterberg EW: Fluid phase generation of terminal complement complex as a novel index of biocompatibility. *Kidney Int* 37: 696, 1990.
- Cheung AK, Parker CH, Wilcox LA, Janatova J: Activation of complement by hemodialysis membranes: Polyacrylonitrile binds more C3a than Cuprophan. *Kidney Int* 37: 1055, 1990.
- Schmidt B: Experimental test systems for the assessment of the blood compatibility of materials used in extracorporeal circuits. *Nephrol Dial Transpl* 9 (suppl 2): 77, 1994.
- Haefner-Cavaillon N, Kazatchkine MD: Methods for assessing monocyte cytokine production as an index of biocompatibility. *Nephrol Dial Transpl* 9 (Suppl 2): 112, 1994.
- Pereira BJG, King AG, Falagas ME, Dinarello CA: Interleukin-1 receptor antagonist: An index of dialysis-induced interleukin-1 production. *Nephron* 67: 358, 1994.
- Caruana RJ, Lefell MS, Lobel SA, Campbell HT, Cheek PL: Chronic T-lymphocyte activation in chronic renal failure: A study of hemodialysis, DPCA and pre-dialysis patients. *Int J Art Organs* 15: 493, 1992.
- Zaoui P, Hakim RM: Natural killer-cell function in hemodialysis patients: Effects of the dialysis membrane. *Kidney Int* 43: 1298, 1993.
- Vaziri ND, González EC, Wang J, Said S: Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kid Dis* 23: 828, 1994.
- Cases A, Reverter JC, Escobar G, Sanz C, Lopez Pedret J, Revert L, Ordinas A: Platelet activation in hemodialysis: Influence of dialysis membranes. *Kidney Int* 43 (Suppl 4): S217, 1993.
- Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H: Involvement of β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 93: 521, 1994.
- Lemke HD: Hypersensitivity reactions during hemodialysis; the choice of methods and assays. *Nephrol Dial Transpl* 9 (Suppl 2): 120, 1994.
- Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arkeil L: Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 3 (a): 1563, 1993.