

ARTÍCULO ORIGINAL

HEMODIAFILTRACIÓN DE ALTO VOLUMEN EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA: IMPORTANCIA DE LA DEPURACIÓN DE β_2 MICROGLOBULINA EN EL CONTROL DE LA CALIDAD DEL PROCEDIMIENTO

HIGH VOLUME HEMODIAFILTRATION IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS: VALUE OF β_2 MICROGLOBULIN CLEARANCE IN THE QUALITY CONTROL OF THE PROCEDURE

Carlos Najún Zarazaga, Cecilia Mengarelli, Julia Lazzaro, Sonia David, Lorena Carranza

Instituto de Diálisis FME Mansilla, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (3) Pág. 123 - 129

RESUMEN

Introducción: La hemodiafiltración on line de alto volumen (HVHDF), ha demostrado mejorar los aclaramientos de medianas moléculas en los pacientes dializados a través de altos volúmenes de convección. El objetivo de este trabajo es valorar la eficacia de esta técnica en la depuración de la β_2 microglobulina, comparando su concentración basal en pacientes hemodializados crónicos, con la del final del período analizado. Asimismo, se realizó al KDQOL-SF para valorar la calidad de vida de los pacientes participantes del estudio. **Métodos:** estudio de cohorte longitudinal de pacientes prevalentes en hemodiálisis de alto flujo - high flux- que pasaron a hemodiafiltración en línea de alto volumen. Se midió, entre otros, el clearance de β_2 microglobulina y sus concentraciones a través del tiempo. Se utilizó paquete estadístico Stata 11. **Resultados:** El período de seguimiento total fue de 84 meses (promedio 23.4 ± 19 meses por paciente). Se realizaron 8978 tratamientos. Los niveles basales al ingreso a HVHDF de β_2 fueron de $36,05 \text{ mg/l} \pm 10$, y al final del período estudiado, fueron de $31,2 \pm 10$ ($p = 0,03$). El clearance promedio de β_2 fue de $71 \pm 16 \text{ ml/min}$. Los niveles de β_2 al inicio del estudio se asociaron con la antigüedad en diálisis de los pacientes ($r 0,4 - p <$

$0,02$). Cinco años de permanencia en hemodiálisis convencional aumentan $11,2 \text{ mg/l}$ los niveles de β_2 micro globulina, y para obtener niveles por debajo de 30 mg/l en el 50% de nuestros pacientes, se requieren 5 años de High Volume HDF. **Conclusión:** Los valores de β_2 microglobulina basal de los pacientes insuficientes renales crónicos en diálisis, tienen correlación con su antigüedad en hemodiálisis. Los niveles de β_2 microglobulina séricas en estos pacientes, disminuyen lentamente y de forma progresiva con significación clínica, cuando la técnica indicada es la hemodiafiltración de alto volumen.

PALABRAS CLAVE: hemodiafiltración en línea; transporte convectivo; β_2 microglobulina

ABSTRACT

Background: On line high volume hemodiafiltration (HVHDF) has shown to improve the clearance of medium molecules in dialyzed patients through high volumes of convection. The objective of this work is to evaluate the effectiveness of this technique in β_2 microglobulin depuration, comparing its basal concentration, in chronic hemodialyzed patients, with the final concentration of the analyzed period. Further

more, the KDQOL-SF was performed in order to evaluate the quality of life of the patients who participated in the study. Methods: Longitudinal cohort study of prevalent patients in high-flux hemodialysis who were changed to on line high volume hemodiafiltration. Among other, β_2 microglobulin clearance and its concentrations changes over time were measured as indicators of efficiency and adequacy of treatment. A statistical package Stata 11 was used. **Results:** Total follow up period was of 84 months (average $23,4 \pm 19$ months per patient). 8978 treatments were performed. Basal levels of β_2 were; $36.05 \text{ mg/l} \pm 10$, when admitted and 31.2 ± 10 ($p=0.03$), at the end of the study. Clearance mean of β_2 was of $71 \pm 16 \text{ ml/min}$. The levels of β_2 at the beginning of the study were associated with elapsed time from the first dialysis of the patients ($r 0.4 - p < 0,02$). Five years of conventional hemodialysis increase 11.2 mg/l the levels of β_2 seric microglobulin and to obtain levels below 30 mg/l in 50% of our patients, 5 years of High Volume HDF is required. **Conclusion:** Values of β_2 basal microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing dialysis, are related to the time spent under hemodialysis treatment. In these patients, levels of seric β_2 microglobulin, decrease slowly and progressively and reach clinical significance when the technique is high volume hemodiafiltration.

KEYWORDS: on line hemodiafiltration, collective transport, β_2 microglobulin

INTRODUCCIÓN

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

HEMODIAFILTRACIÓN = HEMODIA (Difusión) + FILTRACIÓN (Convección).

Por ello, es capaz de eliminar una importante cantidad de moléculas medias y grandes, a diferencia de la Low Flux hemodiálisis, LF-HD en la que predomina casi exclusivamente el

transporte difusivo.

La eficiencia de este método se basa en conseguir tasas de ultrafiltración al menos de 20 litros, para lograr dosis convectivas adecuadas, que se traduce en la depuración de medianas moléculas y de mediadores inflamatorios. Estas moléculas están involucradas en varias complicaciones asociadas a la enfermedad renal crónica y a los pacientes en diálisis.

En el caso de la hemodiálisis de alto flujo o high flux (HF-HD), la misma se sitúa en una posición intermedia, aportando difusión y convección, pero en menor grado que la HDF-OL.

El líquido utilizado para la restitución es el mismo dializado, preparado mientras el paciente realiza el tratamiento ("on line" del inglés en línea); con agua ultra pura ⁽¹⁾, que por un proceso de doble filtrado resulta estéril. Numerosos estudios observacionales ^(2,3,4) y randomizados ^(5,6,7) han demostrado su contribución al mejoramiento de la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes dializados con esta técnica. También se describe una mejor tolerancia hemodinámica.

La β_2 microglobulina (PM de 11800 Da) es la representante de la mediana molécula que se acumula en los pacientes dializados, y que lleva a complicaciones como el síndrome del túnel carpiano, osteoartropatía y espondiloartropatía, entre otras. Siendo los niveles de β_2 un importante predictor de mortalidad ^(8,9), sus niveles y movimientos intracorporales adquieren relevancia clínica. En la práctica clínica, es deseable controlar los niveles de β_2 micro pre HD en $< 25 \text{ mg/l}$ ⁽¹⁰⁾.

La dosis convectiva se correlaciona significativamente con los clearances de la β_2 microglobulina, definiéndose hemodiafiltración de alta eficiencia cuando se logran transportes convectivos que superan 15 -16 ls, y de alto volumen - High Volume HDF - (HVHDF), cuando superan los 21 litros ⁽¹⁾.

Los objetivos de este trabajo, fueron evaluar los niveles basales de β_2 microglobulina en los pacientes que inician HVHDF, y el tiempo de tratamiento necesario para disminuir sus niveles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte longitudinal en pacientes en hemodiálisis de alto flujo

(HDhf), a los cuales se los cambió - en forma progresiva - a HVHDF. El período de seguimiento analizado fue desde septiembre 2006 a septiembre de 2013.

Los pacientes que fueron seleccionados para comenzar hemodiafiltración, presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Antecedentes CV severos : infarto de miocardio, internaciones previas por angina inestable, insuficiencia cardíaca o eventos vasculares periféricos.
- Marcadores inflamatorios y/o de riesgo CV.
- Score de malnutrición - inflamación (MIS) > 8.
- Hiperfosfatemia y/o calcificaciones metastásicas.
- Polineuropatía por síntomas clínicos y/o electromiografía.
- Síndrome del túnel carpiano y/o síndrome de las piernas inquietas.
- Pérdida de injerto renal (postransplante renal).

Se utilizaron hemodiafiltros de polisulfona o helixona de alto flujo, sin reuso, buffer de bicarbonato y glucosa 1 g/l en el líquido de diálisis.

La dosis convectiva total/sesión, fue calculada como la suma del volumen sustitutivo más la ultrafiltración de la sesión (pérdida de peso), y expresada en litros.

Se realizaron mediciones de parámetros clínicos, de laboratorio, Kt/V on line (on line clearance monitor) y eKt/V con frecuencia mensual, $\beta 2$ microglobulina sérica pre y posdiálisis (immunoturbidimetría, valores normales: 0.80 to 2.2 mg/l), durante al menos una sesión de HDFHV al inicio de dicho procedimiento para calcular la tasa de reducción porcentual del procedimiento -rr%-. Se calculó el clearance de $\beta 2$ microglobulina, siguiendo las fórmulas de Casino FG ⁽¹¹⁾ $spKtV\beta 2_M = 6.12 * \Delta W / W * [1 - \ln(Ct / C0) / \ln(1 + 6.12 * \Delta W / W)]$, al menos en dos oportunidades en cada paciente, así como los niveles de $\beta 2$ microglobulina sérica prediálisis al inicio, durante, y al final del período de seguimiento. Se midió calidad de vida a través del Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-SF) ⁽¹²⁾, al inicio de tratamiento y a los 6 meses. Se utilizó paquete estadístico Stata 11.

RESULTADOS

Desde septiembre de 2006 a septiembre de 2013, 29 pacientes que recibían HDhf, se inclu-

yeron progresivamente en HVHDF posdilucional, utilizando monitores Fresenius 4008 con módulo de HDF y 5008, flujos de sangre iguales o mayores 350ml/min, y como accesos vasculares, fístulas AV o prótesis (no catéteres). Edad promedio de 58.68 \pm 16 años, peso 76 \pm 21 kg, 12 mujeres, 6 diabéticos (20 %), antigüedad promedio en diálisis de 9.1 \pm 6.5 años, 7 de ellos con FG residual de urea > a 0ml/min. Once pacientes (35%) tenían antecedentes cardiovasculares de importancia. El promedio de estadía en HVHDF fue de 23.4 \pm 19 meses de promedio por paciente (rango 3-84 meses); ninguno de ellos había recibido HVHDF antes del inicio del estudio. La dosis de HVHDF convectiva promedio de los promedios de cada paciente, fue 23.7 \pm 3.63 lts/sesión/4hs (**Tabla 1**).

Tabla 1

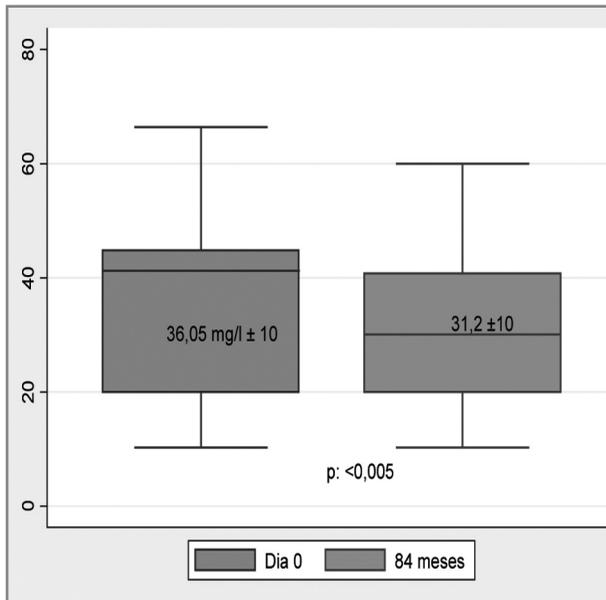
Características basales al comenzar HVHDF

Edad años	59 \pm 16
Años HDhf	9,34 \pm 6,9
Meses (prom/pac) de HVHDF	23,4 \pm 19
Dosis HVHDF ls	23,7 \pm 3,6
CRP mg/l	11,2 \pm 14
Albúmina g/dl	4.05 \pm 0,33
BMI Kg/m ²	25 \pm 18
Ferritina ng/ml	401 \pm 314
PTH pg/ml	491 \pm 500

El período de seguimiento total fue de 84 meses; siete pacientes murieron (24,14%). Se realizaron un total de 8978 tratamientos. El nivel basal medio de $\beta 2$ microglobulina fue de 36,05 mg/l \pm 10, y de 31,2 \pm 10 al final del período (p = 0,03).(**Figura 1**)

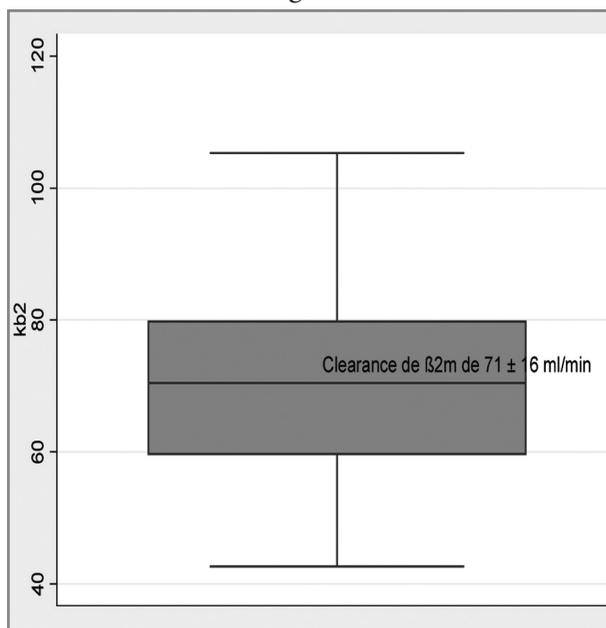
El porcentaje de reducción (rr%) por sesión

Figura 1
Niveles de β_2 microglobulina en el transcurso del estudio



de β_2 microglobulina promedio fue de 60,2%, presentando un rebote del 46,3 %. Se obtuvo un clearance de β_2 microglobulina de 71 ± 16 ml/min. (Figura 2).

Figura 2
Clearance de B2 microglobulina



Se calculó asimismo el eKt/V de β_2 microglobulina, cuyo resultado fue de 1.17 ± 0.35 .

Como era esperable, se encontró una correla.

ción significativa entre los volúmenes convectivos (sustitución más ultrafiltración) y el clearance de β_2 microglobulina ($r: 0,66, p 0,001$) Los pacientes en hemodiálisis de alto flujo por más de 5 años (51,72% ,15 pacientes), mostraron mayores niveles basales de β_2 microglobulina en relación a los que tenían menos de 5 años ($37,7 \text{ mg/l}$ vs $25,3 \text{ mg/l}$ $p: 0.002$). No se encontraron diferencias significativas de los niveles en los mayores de 65 años de edad (9 pacientes).

No se encontró ninguna correlación significativa entre β_2 microglobulina al comienzo del estudio y edad, presencia de diabetes, función renal residual, enfermedad cardiovascular, albúmina, proteína C reactiva, ferritina y PTH. En la **Tabla 2** pueden observarse los valores basales, y al final del estudio de la β_2 m (y su correlación con la antigüedad en HDhf), la Hb, albúmina, P y eKt/V.

Tabla 2

Basales y al final del período (Prom. y DS) PS <math>< 0.05</math>.

β_2 m	Correlación	Hb	Albúmina	P	eKt/V
	β_2 m/antig HDhf	g/l (ns)	g/l (ns)	mg/dl (ns)	(ps)
36.5 ± 16.6	$r = 0.81$	10.9 ± 1.1	4 ± 0.3	5.2 ± 1.6	1.26 ± 0.08
31.3 ± 14.7	$P = 0.001$	11.4 ± 1.1	3.9 ± 0.2	4.9 ± 0.9	1.4 ± 0.27

No hubo diferencias significativas entre los valores basales y al final del estudio de la proteína C reactiva: 12.58 ± 24 pre y 11.29 ± 14 mg/l final, ferritina : 401 ± 314 pre y 442 ± 357 ng/ml final y la PTH : 491 ± 500 pg/ml y 476 ± 500 final.

Se realizó un modelo de regresión lineal para establecer el peso de diferentes variables clínicas en los niveles de β_2 microglobulina de los pacientes.

Cinco años de antigüedad en HDC aumentaron los niveles de β_2 microglobulina $11,2 \text{ mg/l}$, CRP mayores 5 mg/l , aumentaron $4,1 \text{ mg/l}$; CRP mayores a 10 , la aumentaron $8,1 \text{ mg/l}$; y ferritinas mayores a 500 ng/l , aumentaron los niveles de β_2 microglobulina 6 mg/l . Se realizó un análisis de Kaplan Meier para establecer el tiempo ne-

cesario requerido para disminuir los niveles de $\beta 2$ microglobulina a valores por debajo de 30 mg/l: para lograr una disminución de los niveles de $\beta 2$ microglobulina - por debajo de 30 mg/l - en el 50% de nuestros pacientes incidentes en HVHDF, se requieren 5 años de High Volume HDF. (**Figura 3**)

Respecto al KDQOL-SF, se muestra en la **Tabla 3** la comparación - entre el inicio del tratamiento y los seis meses - de los resultados porcentuales de las diferentes escalas con su nivel de significancia.

Figura 3

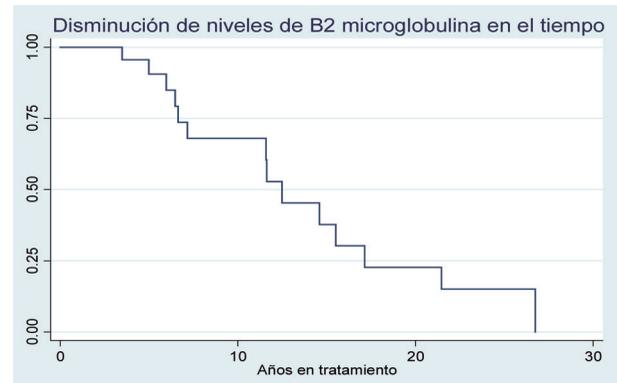


Tabla 3

Puntuación comparativa de las escalas del KDQOL-SF

Escalas KDQOL-SF	Basal	6 m.	<i>p</i>
Escalas específicas del KDQOL-SF			
Síntomas / Problemas	69,7	80	0,00
Efectos enfermedad renal	67,3	71,3	0,31
Carga Enfermedad Renal	38,4	46,9	0,16
Estado laboral	42,5	52,5	0,17
Función cognitiva	79,3	86,7	0,13
Calidad Interacción Social	76,0	81,3	0,24
Función sexual	57,4	63,2	0,47
Sueño	55,5	65,4	0,16
Apoyo social	73,3	69,2	0,38
Aliento personal de diálisis	67,5	75	0,25
Satisfacción paciente	61,4	68,3	0,40
Escalas genéricas del SF-36			
Funcionamiento Físico	51,5	66,3	0,07
Rol físico	31,3	56,3	0,02
Dolor	51,4	67,4	0,07
Salud general	40,3	44,5	0,26
Bienestar emocional	62,8	71,6	0,06
Rol emocional	43,3	70	0,02
Función social	66,9	77,5	0,21
Energía / fatiga	46,8	56	0,10

Se observa que las escalas que mejoraron significativamente son:

- Síntomas/problemas ($p= 0.00$) que incluye: dolores musculares, dolor en el pecho, calambres, picazón en la piel, sequedad de piel, falta de aire, desmayos o mareos, falta de apetito, agotamiento/disminución de la fuerza muscular, entumecimiento / hormigueo de manos o pies, náuseas o molestias del estómago, problemas con el catéter/fístula.

- Rol físico ($p= 0.02$), que implica interferencia de las limitaciones físicas en el trabajo u otras actividades.

-Rol emocional ($p= 0.02$), que implica interferencia de los factores emocionales en el trabajo u otras actividades.

Las otras escalas que mejoraron, pero no en forma significativa, podrían variar de acuerdo al número de pacientes estudiados, o al tiempo en el cual fueron evaluados.

DISCUSIÓN

En la HD convencional de bajo flujo, el principio físico dominante es la difusión que permite el aclaramiento de pequeñas moléculas < 500 dalton de peso molecular, como la urea y creatinina. La creciente mejora tecnológica de las membranas y los monitores de diálisis, sumado a la calidad del agua utilizada, han permitido el agregado de “lo convectivo” a lo “difusivo”, con lo cual, moléculas con toxicidad urémica demostrada de hasta 40000 Dalton, pueden depurarse con cierta eficiencia. Así, la diálisis de alto flujo (dializadores high flux) es el primer eslabón hacia lo convectivo, permitiendo, en virtud de la retrofiltración - con la utilización de agua ultrapura -, efectuar una convección de entre 7 y 8 litros. En la hemodiafiltración se logran volúmenes convectivos mucho mayores, por lo cual se convierte en el procedimiento ideal para la depuración de toxinas urémicas de pequeño y mediano peso molecular ⁽¹⁰⁾.

En los pacientes que reciben HVHDF, la medición de los niveles en plasma y la quinética de la β_2 debería ser la forma de cuantificar la eficiencia y la adecuación del tratamiento suministrado.

En ese sentido, los niveles prediálisis de β_2 varían según el procedimiento dialítico que el

paciente realice, 40 a 45 mg/l en HD convencional de bajo flujo (del inglés “low flux”), 30 a 35 mg/l en HDhf y entre 20 a 35 mg/l en HVHDF, reflejando la capacidad convectiva de cada uno de ellos ⁽¹³⁾.

Si bien en los objetivos primarios los estudios randomizados Contrast ⁽⁵⁾, y el Turkish Study ⁽⁶⁾, no demostraron una mejoría estadísticamente significativa de la sobrevida, sí mostraron (análisis post hoc) dicha mejoría cuando la dosis convectiva total fue mayor de 22 litros por sesión, y mayor de 17.4 litros de infusión por sesión, respectivamente. Luego del estudio ES-HOL, se confirma que los beneficios en cuanto a la mortalidad de los pacientes, están asociados a la cantidad de volumen convectivo (dosis convectiva) utilizado en los procedimientos de HDF ⁽⁷⁾. Un meta análisis reciente resume estos resultados ⁽¹⁴⁾.

Nuestros pacientes estaban dializados con HDhf, por lo cual sus niveles de β_2 microglobulina, si bien altos, no alcanzaban los valores de pacientes en HD convencional de bajo flujo. La relación entre la antigüedad en HD y los valores de β_2 microglobulina y el tiempo de tratamiento con HVHDF necesarios para lograr niveles aceptables de β_2 microglobulina¹⁰, obligan a indicar en forma temprana tratamientos convectivos, evitando valores asociados - además de la morbimortalidad - a la mala calidad de vida de estos pacientes.

Los clearances alcanzados en este estudio permiten controlar los valores de β_2 en valores considerados razonables y deseables para la práctica clínica.

Hubo diferencias significativas entre los valores basales y finales del eKt/V, y no significativas de la Hb, ferritina, proteína C reactiva, fósforo, albúmina y PTH.

El análisis de la calidad de vida, muestra mejoría en los pacientes con HVHDF en aquellas escalas relacionadas en forma directa con los síntomas clínicos, y con las limitaciones físicas o emocionales para el desarrollo de la actividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tattersall JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 542-50.

2. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
3. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70:1523-7.
4. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2337-43.
5. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1087-96.
6. Ok E, Asci G, Toz H, et al. Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 192-202.
7. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 487-97.
8. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum β_2 -microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 571-7.
9. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta 2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
10. Perez García. On-Line haemodiafiltration after the ESHOL study. *Nefrología* 2014; 34: 139-44.
11. Casino FG. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V beta 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3038-44.
12. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) Instrument. *Qual Life Res* 1994; 3: 329-38.
13. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. Comparison of On-Line Hemodiafiltration and High Flux Hemodialysis: A Prospective Clinical Study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
14. Mostovaya IM, Blankestijn PJ. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial* 2014; 27: 119-27.