

REDUCCION DE MOLECULAS MEDIANAS CON HEMODIÁLISIS EXPANDIDA A
DIFERENTES FLUJOS DE DIALIZADO

DRA. LEIDY CAROLINA RAMOS GALVIS
DR. JUAN FELIPE GUTIERREZ
Y COLS.

Asesores de La Investigación:
Dr. Mauricio Sanabria, Asesor Epidemiológico
Dra. Jazmín Vesga, Asesor Epidemiológico
Dra. Alejandra Molano, Asesor Metodológico
Dr. Eduardo Zuñiga, Asesor Metodológico
Dr Juan Camilo Castellano, Asesor Epidemiológico

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO. FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL.
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE NEFROLOGÍA
BOGOTÁ JUNIO,
2019

Tabla de contenido

RESUMEN	3
DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	4
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	7
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	8
MARCO TEÓRICO	8
ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	16
DISEÑO Y TIPO DEL ESTUDIO:.....	16
HIPÓTESIS OPERATIVAS	17
POBLACIÓN DE ESTUDIO:.....	18
<i>Criterios de inclusión</i>	<i>18</i>
<i>Se incluyen Pacientes dializados con Qd de 400ml/min y Qd de 500ml/min con las siguientes</i>	<i>18</i>
<i>características:</i>	<i>18</i>
<i>Criterios de exclusión:.....</i>	<i>18</i>
<i>Selección y Tamaño de muestra:.....</i>	<i>18</i>
<i>No existen estudios previos de estas características, por lo cual se considera un estudio Piloto. Se</i>	<i>18</i>
<i>calculará el poder de las tasas de reducción encontradas para determinar validez del estudio y viabilidad</i>	<i>18</i>
<i>de estudios posteriores.....</i>	<i>19</i>
VARIABLES.....	19
PLAN DE ANÁLISIS:	20
PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
CRONOGRAMA.....	21
ESTRATEGIAS DE DIVULGACIÓN.....	22
IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS	22
COLABORADORES.....	22
RECURSOS DISPONIBLES	23
PRESUPUESTO:.....	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	32
ANEXOS.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33

RESUMEN

Introducción: Actualmente se dispone de dializadores con membranas cuyos poros han expandido la capacidad de aclaramiento de moléculas medianas, permitiendo desarrollar un nuevo concepto de terapia: “Hemodiálisis Expandida”. Se ha demostrado además, que el flujo de dializado(Qd) tiene poco valor en la remoción de moléculas en hemodiálisis convencional, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de diálisis teniendo en cuenta la tasa de reducción de moléculas medianas en pacientes con peso menor o igual a 70Kg comparando un flujo de dializado de Qd400ml/min vs un Qd500ml/min en hemodiálisis expandida con filtro TheraNova^{MR}.

Metódos y Resultados: Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. 23 pacientes cumplieron criterios de inclusión, 11(47%) con Qd 400ml/min y 12(52.1%) con Qd 500ml/min. La tasa de reducción no fue estadísticamente significativa, excepto en las cadenas kappa, la cual fue de 0,71 y 0,64 con Qd400ml/min y Qd500ml/min respectivamente con una P 0.043. Además el consumo de agua fue menor en el grupo de Qd de 400ml/min con un ahorro promedio de 24 litros por paciente y 13.824 litros en 12 semanas.

Conclusión: Utilizar un Qd de 400ml/min en hemodiálisis expandida comparado con Qd de 500 ml/min no influyó en la efectividad de diálisis en cuanto a tasa de reducción, al tiempo que se obtienen ahorros de agua sustanciales. Sin embargo, no existen estudios previos de estas características, por lo cual se considera un estudio Piloto y se requiere una muestra mayor para estudios posteriores.

Palabras clave: hemodiálisis expandida, flujo de dializado (Qd), efectividad de diálisis

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Study 2: An Exploratory, Prospective, Single-Arm Study to evaluate the Safety and Efficacy of expanded hemodialysis by TheraNova

Kt/V: es una medida que se utiliza como indicador de la calidad de la diálisis y está definido como el aclaramiento de urea del dializador (K) multiplicado por el tiempo de la terapia (t, en minutos) dividido por el volumen de distribución de la urea en el cuerpo (V, en ml), lo cual se aproxima al agua corporal total, corregido por la pérdida de volumen durante la terapia (ultrafiltración).

Dializador o filtro: es el componente del equipo de diálisis, donde se lleva a cabo el proceso de transporte de solutos entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable (la cual separa la sangre del líquido de diálisis) mezclando los principios físicos de difusión y ultrafiltración principalmente.

Difusión: principio físico en el cual hay paso de moléculas pequeñas a través de una membrana semipermeable favorecida por un gradiente de concentración, desde un lugar de alta concentración de solutos hacia uno menor.

Ultrafiltración: principio físico donde hay paso de agua a través de una membrana semipermeable a través de aumento de la presión hidrostática u osmótica en uno de los compartimientos.

Flujo de sangre (Qb): en terapia de hemodiálisis se conoce como la cantidad de sangre (proveniente del paciente) que circula por el dializador por unidad de tiempo, se mide en mililitros por minuto.

Flujo o fluido de diálisis (Qd): en terapia de hemodiálisis es la cantidad de líquido de diálisis que circula al interior del dializador (sin hacer contacto directo con la sangre) por unidad de tiempo, su medida es en mililitros por minuto.

Hemodiálisis Expandida: tipo de terapia de hemodiálisis en la cual se reemplaza el dializador convencional (el cual depura moléculas con peso promedio de 15.000 Daltons) por uno con fibras y poros especiales que hacen que se depuren solutos con peso molecular cercano a la albúmina (67000 Daltons), con una pérdida no significativa de esta última.

TheraNova^{MR}: tipo de dializador con fibras con poros que cumplen los requerimientos para la realización de hemodiálisis expandida (dependiendo de su superficie de membrana se tiene disponibilidad de TheraNova 400 el cual tiene 1.7 m² y TheraNova 500 el cual tiene 2 m²)

Peso seco: peso del paciente a final de diálisis con lo cual se ha eliminado el exceso de líquido corporal y que además es tolerado por este.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta cerca del 10% de la población a nivel mundial y millones de personas mueren debido a la falta de acceso al tratamiento de reemplazo renal con diálisis(1).

La hemodiálisis (HD) es un tratamiento que remueve los solutos tóxicos de la sangre, regula el balance electrolítico y remueve el exceso de agua, lo que la convierte en una terapia de soporte vital para las personas con enfermedad renal severa (2).

De acuerdo al informe global de enfermedades del 2010 (3), la ERC se encontraba en el lugar 27 en la lista de causas de mortalidad mundial en 1990, pero, en 2010 se convirtió en la número 18 en frecuencia lo que hace pensar en una expansión de la enfermedad, con un crecimiento desproporcionado en países en vía de desarrollo a medida que la población envejece(3).

La Hemodiálisis no está disponible en todos los países del mundo, no solamente por dificultades tecnológicas y económicas sino también por la falta de recursos naturales como el agua, que es indispensable para su realización para la mezcla de la solución dializante (4). Esta se realiza en promedio tres veces por semana con duración de 4 horas por sesión, con lo cual se, utilizan cerca de 17200 litros de agua anualmente (120 litros por sesión). Adicionalmente por cada litro de agua utilizado para hacer el liquido de diálisis, se desecha el 70% de esta hacia el sistema de drenaje(5).

Cuando estos cálculos se extrapolan a la población en diálisis de un país promedio, resulta en una gran cantidad de consumo de agua, equivalente, en el caso ejemplo de la población de Australia, a 400 piscinas olímpicas cada año(6), que serían determinantes en el futuro de poblaciones como las del área sub sahariana donde la sequía impera todo el año.

Desde 1960 se estableció que el flujo de dializado mínimo a utilizar necesario para los filtros de aquella época era de 500 ml/min, con una proporción de 2:1 (flujo de dializado: flujo de bomba) basado en modelos in vitro de aclaramiento de moléculas(7). Sin embargo con el desarrollo de dializadores de alta eficiencia (mayor área de superficie de intercambio lo que confiere mayor aclaramiento para urea y otras moléculas con toxicidad) en la última década con el desarrollo de filtros de mayor superficie, mayor compatibilidad, de fibra hueca y con ondulaciones en la superficie se optimiza la distribución del flujo del dializado.

En la actualidad se dispone de dializadores con una nueva clase de membrana cuyos poros han expandido la capacidad de aclaramiento de moléculas medianas con retención de albúmina (la pérdida de albúmina sérica por la membrana es despreciable) (9). La introducción de estas membranas en la rutina clínica ha permitido desarrollar un nuevo concepto de terapia llamado “hemodiálisis expandida”, lo cual probablemente podría modificar algunos desenlaces de la enfermedad renal, gracias a la capacidad de remover moléculas que tradicionalmente son retenidas por las membranas utilizadas en la hemodiálisis convencional(8).

Se ha demostrado que el flujo de dializado tiene un valor poco determinante en la remoción de moléculas en hemodiálisis convencional, ya que la depuración de moléculas depende en menor grado de la velocidad del flujo de líquido de diálisis, lo que permite emplear menor cantidad del mismo, sin disminuir significativamente el grado de depuración de estas, tal como lo han demostrado experiencias previas publicadas como las de Ducuara, Guzmán y Kashigawi (1,9,10). Y la hemodiálisis expandida mencionada previamente apunta a convertirse en una terapia rutinaria dentro de las unidades de diálisis, sin embargo, su efectividad ha sido poco explorada con flujos de dializado menores al convencional (500mL/min)(11). Por lo que es de interés realizar estudios o investigaciones al respecto de valores menores de flujo de dializado para alcanzar las metas de adecuación y depuración de moléculas tóxicas. Por lo cual surge la pregunta de ¿En una población de pacientes en hemodiálisis expandida con filtro TheraNova^{MR} con peso menor de 70 kilos (sub análisis del estudio STUDY 2), el uso de un flujo de dializado de 400ml/min comparado con un flujo de dializado de 500ml/min no disminuye la efectividad de diálisis en términos de reducción de moléculas medianas?

JUSTIFICACIÓN

En la unidad renal de RTS Cardioinfantil, se viene realizando hemodiálisis convencional con Qd de 400 mL/min a los pacientes menores de 70 Kg desde el año 2011 como prescripción médica. Con este flujo de dializado en trabajos previos de 24 meses se obtuvo adecuada calidad y eficiencia de diálisis(9,12).

En actualidad contamos con el estudio mencionado (Study2), el cual fue realizado en varias unidades de hemodiálisis filiadas a la compañía RTS-Baxter, bajo el concepto de hemodiálisis expandida con dializador TheraNova^{MR} donde se buscó observar la reducción de los niveles de moléculas de mediano peso molecular. Para esta terapia se utilizó según el criterio del nefrólogo tratante, flujos de dializado convencional (500 ml/min) o 400ml/min en población menor de 70 kg.

Dado que la remoción de solutos de mayor peso molecular con hemodiálisis expandida, promete mejorar calidad de vida y morbilidad en los pacientes, es preciso conocer si existe o no diferencias en cuanto a reducción de moléculas con diferentes flujos de dializado, con el fin de poder ofrecer una terapia de calidad para el paciente, para el medio ambiente (al disminuir el gasto de agua) y para la economía del sistema de salud (al reducir costos).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de diálisis teniendo en cuenta la tasa de reducción de moléculas medianas en pacientes con peso menor o igual a 70Kg comparando un flujo de dializado de Qd 400ml/min vs un Qd 500ml/min en hemodiálisis expandida con filtro TheraNova^{MR}.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población a estudio.
2. Describir parámetros clínicos de laboratorio pre y post diálisis (beta 2 microglobulina [Mβ2], interleucina-6 [IL-6], cadenas ligeras k (CLL-κ), cadenas ligeras lambda (CLL-λ) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23)
3. Evaluar la tasa de reducción de moléculas medianas (beta 2 microglobulina [Mβ2], interleucina-6 [IL-6], cadenas ligeras k (CLL-κ), cadenas ligeras lambda (CLL-λ) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) a diferentes flujo del dializado (Qd 400ml/min versus Qd 500ml/min).
4. Demostrar que existe un ahorro de agua (litros) por paciente durante la sesión de hemodiálisis al disminuir el flujo de dializado a un Qd de 400ml/min

MARCO TEÓRICO

La supervivencia de los pacientes en hemodiálisis, está condicionada a la eliminación de toxinas urémicas, por ende, la cantidad de diálisis que un paciente recibe y la cantidad de toxinas que se logran remover tendrán consecuencias en su morbilidad(13,14).

Se incluyen dentro de las toxinas urémicas pequeñas moléculas hidrosolubles como la urea, otras que están unidas a proteínas como son indoles y fenoles o moléculas más grandes como beta2 microglobulina(15). A pesar de lo anterior la valoración de remoción de solutos en hemodiálisis se centra principalmente en la eliminación de la urea. Sin embargo, está demostrado que otras moléculas de mayor peso molecular tienen efecto deletéreo en la sobrevida de los pacientes(16).

Una diálisis es adecuada cuando es eficaz y suficiente; es tolerada por el paciente, mejora su calidad de vida y aumenta su supervivencia(17), por lo tanto tomados de forma aislada, los síntomas de los pacientes y concentración sérica de nitrógeno ureico (BUN), no

constituyen medidas que se puedan tomar para determinar la adecuación de la hemodiálisis dado que, la cantidad de diálisis que reduce los síntomas urémicos es menor que la que incrementa la sobrevida en los pacientes(7). Y además, el nitrógeno ureico depende de factores que son independientes a la dosis de diálisis como lo son la ingesta de proteínas, tasa catabólica y función renal residual, por lo que un nivel bajo de BUN podría reflejar un estado de pobre ingesta proteica más que remoción de este por hemodiálisis(7).

Todos los métodos para medir la dosis de diálisis están basados en el aclaramiento de la urea. Aunque no podemos catalogar alguno de esos métodos como el mejor, el uso del Kt/V es el método preferido por la mayoría de nefrólogos(7).

El Kt/V está definido como el aclaramiento de urea del dializador (K) multiplicado por el tiempo de la terapia (t, en minutos) dividido por el volumen de distribución de la urea en el cuerpo (V, en mL), lo cual se aproxima al agua corporal total, corregido por la pérdida de volumen durante la terapia (ultrafiltración)(18). La corrección de Kt sobre el volumen de distribución de urea (V) es importante dado que dependiendo del valor objetivo de Kt/V, la dosis de diálisis tendrá que ser ajustada el tamaño del paciente para lograr este último(7). Dependiendo del momento en la recolección de la muestra de nitrógeno ureico, tendremos un Kt/V single pool o monocompartimental y un Kt/V equilibrado cuya diferencia radica en que el primero se calcula con la muestra de nitrógeno ureico tomada antes de que se de el efecto rebote pos diálisis(19).

El dializador es el componente del equipo de diálisis, donde se lleva a cabo el proceso de transporte de solutos entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis (eliminación de toxinas urémicas), a través de una membrana semipermeable mezclando los principios físicos de difusión y ultrafiltración principalmente(20). El aclaramiento de urea de un dializador (K) va a estar determinado (con una relación directamente proporcional) por el flujo sanguíneo (Q_b) el tamaño de su membrana (área de superficie) y el flujo de líquido dializante (Q_d) en menor medida(7).

Entre más área de superficie tenga la membrana de un dializador mayor va a ser su Koa. El concepto de Koa (coeficiente de área de transferencia de masas) se refiere al aclaramiento máximo teórico de un dializador (para un soluto dado) a velocidades infinitas de los flujos sanguíneo y de dializado(7).

Una de las ecuaciones para calcular el Kt/V es:

$$Kt/V = -\ln(R - 0.03) + [(4 - 3.5R) \times (UF/W)]$$

Donde UF es el volumen de ultrafiltrado en litros, W es el peso pos diálisis en kilogramos, y R es el ratio de BUN pos diálisis a pre diálisis. Normalmente se utiliza un software que incorpora una calculadora capaz de llevar a cabo la ecuación para poder hallar el Kt/V(21,22).

El tiempo y el método en la obtención del BUN pos diálisis pueden afectar el Kt/V debido a que después que termina la sesión de hemodiálisis (a los 30 minutos), los niveles de BUN aumentan debido principalmente a la redistribución de este desde el compartimento extravascular al compartimento vascular (efecto rebote)(23).

Para alcanzar la medición más exacta de Kt/V (llamada Kt/V equilibrado), es necesario utilizar una muestra de BUN obtenido 30 minutos posterior a la diálisis(24). Sin embargo, como muchos pacientes no desean añadir más tiempo de terapia, la mayoría de nefrólogos utilizan un Kt/V no equilibrado también llamado Kt/V monocompartimental (single pool), utilizando una muestra antes del periodo de 30 minutos(18,25).

Limitaciones del uso de Kt/V

Fue desarrollado en la era en que los dializadores utilizaban membrana de celulosa con poros pequeños. Ahora la diálisis se realiza con dializadores con poros más grandes (alto flujo), los cuales remueven toxinas de mayor peso molecular con impacto biológico comprobado y que conlleva a mejores resultados(26).

La toxicidad de la urea tiene una evidencia limitada, en cambio hay otras toxinas de similar peso molecular, pero con distinto volumen de distribución como es el caso de la guanidina que tiene un volumen de distribución mayor con un efecto tóxico muy bien documentado(27).

Mide el aclaramiento de urea en una sólo sesión por lo que se asume que representa la medición de todas las sesiones anteriores, obviando inconvenientes que pudieron haber ocurrido en otras sesiones (ej. Acortamiento del tiempo de hemodiálisis por episodio de hipotensión).

No sirve para estimar la adecuación de la terapia de hemodiálisis cuando esta se realiza más de tres veces a la semana, en cuyo caso se utiliza un método modificado conocido como Kt/V estándar(18).

Un alto valor de Kt/v podría significar un alto Kt o un bajo V, por lo que en los pacientes pequeños y desnutridos tiende a haber una sobreestimación del Kt/v debido a un bajo V(22).

Alternativas al Kt/V

La tasa de reducción de urea está íntimamente relacionada al Kt/V. Ésta representa la reducción fraccional de urea (BUN) durante una sesión de diálisis. Su cálculo es simple pero menos preciso que el Kt/V ya que asume que el volumen de distribución de urea permanece constante durante toda la sesión de hemodiálisis (no toma en cuenta la ultrafiltración)(28).

La ecuación para el cálculo de su valor es: $(1 - [\text{BUN postdiálisis}/\text{BUN prediálisis}])$ (28).

Así, si la tasa de reducción de urea es 0.6, significa que el BUN posdiálisis es el 40% de su valor prediálisis. Otros investigadores han usado el porcentaje de reducción de urea, lo cual involucra la tasa de reducción de urea sólo que el valor final es multiplicado por 100 para ser expresado en porcentaje(29).

Cantidad optima de diálisis

Las guías de práctica clínica (KDOQI) recomiendan un objetivo de Kt/V monocompartimental de 1.2 a 1.4 por sesión para pacientes en hemodiálisis intermitente tres veces por semana y que además tienen una mínima función renal residual ($<2\text{mL/min por } 1.73\text{m}^2$)(18).

No hay estudios aleatorizados que apoyen la dosis mínima de diálisis para un Kt/V de al menos 1.2. Sin embargo, análisis de estudios retrospectivos sugieren que un Kt/V mayor de 1.2 está asociado con mejor supervivencia(30,31).

Con el objetivo de alcanzar un Kt/V de 1.2, debe prescribirse un Kt/V de 1.4, ya que los estudios muestran que por lo general el Kt/V que se prescribe, es inferior al que se entrega al paciente (32,33).

La mayoría de los ensayos clínicos que implican Kt / V se basan en la experiencia in vivo e in vitro con una Qd medio de 500-800 ml / min y un Qb entre 200-400 ml / min. Sin embargo, existe cierta controversia con respecto a los beneficios percibidos de aumentar QD a 800 ml/ min ya que pocos estudios han demostrado una mayor depuración de urea y otros estudios dicen lo contrario(8,13). Resulta bastante interesante que los efectos de reducir la velocidad de flujo del dializado por debajo de 500 ml / min usados convencionalmente no estén estudiados ampliamente

Ensayos in vitro con flujo de dializado (Qd) disminuido

Durante la última década han sido realizados ensayos in vitro con Qd reducidos. Las mejoras considerables en los diseños de dializadores han reducido la importancia de la resistencia de transferencia de masas a la sangre y capas de líquido de dializado. Lo anterior se debe a la compensación del área de superficie de los filtros (mayor Koa) y a la permeabilidad intrínseca de estas membranas que permiten ajustes del Qd, con mínimos cambios en el aclaramiento(15,21).

En Marruecos Alayoud y colaboradores describieron un modelo para predecir el factor apropiado de Auto flujo (AFactor = Relación Qd / Qb) que es suficiente para alcanzar los objetivos de Kt / V con una Qd media de aproximadamente 404 +/- 29 ml/min sin diferencia significativa en Kt / V o la duración efectiva de la diálisis en comparación con los pacientes tratados con Qd de 500 ml / min y 700 ml / min(34).

Bhimani y colaboradores demostraron que el KoA para urea y fosfato es estadísticamente independiente del índice de flujo de dializado durante el uso clínico de dializadores que contienen fibras con ondulaciones(35).

Leypoldt y colaboradores evaluaron in vitro el aclaramiento de urea y creatinina con bajos flujos de dializado a 40, 80, 120, 160 y 200 ml / min con ultrafiltraciones de 0, 1 y 2 l / h utilizando un dializador de membrana PUREMATM(36). A Qd bajo (200 ml / min)

encontraron que el aclaramiento de solutos pequeños es relativamente independiente del flujo sanguíneo, pero si depende en gran medida del flujo de líquido dializador y de la ultrafiltración(36).

Quiere decir que, el aclaramiento de solutos pequeños es relativamente independiente del flujo sanguíneo pero depende mucho más del flujo de líquido de diálisis solo cuando este último es mucho menor que el Q_b (36).

En el estudio de Yamamoto y colaboradores se usaron filtros de fibras huecas en forma de onda en lugar de los filtros dializadores convencionales. El Q_d fue calculado usando el método de respuesta de pulso. El coeficiente de transferencia total de masas para la urea fue un 50% mayor que el del dializador convencional, lo que indica que podría existir la posibilidad de reducir el flujo del líquido dializado(36).

Ensayos in vivo

El doctor Ducuara y colaboradores del grupo de diálisis RTS Fundación Cardioinfantil-Colombia público un ensayo in vivo en una población de Hemodiálisis con peso corporal inferior a 70 Kg (usando filtros de 1,1 y 1,3 m²) y mediciones cruzadas de K_t/V , PO₄, Hb, K: primero con QD 500 ml / min y luego con 400 ml/min(9). Los resultados publicados a 2 meses de duración (ensayo clínico aleatorizado doble ciego) mostraron hallazgos similares en términos de K_t/V , PO₄, K, Hb y ganancia de peso interdiálisis entre pacientes con Qd 400 y 500 ml / min(9). Recientemente fue reportado mediante estudio observacional retrospectivo la comparación en términos de mortalidad y K_t/V , entre flujos de dializado de 400 ml/min y 500 ml/min entre pacientes menores de 70 kg, y no hubo diferencias a 2 años(12).

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes incluidos en esos estudios tenían pesos corporales inferiores a 70 kg siendo este un punto de interés debido al uso de membranas de pequeño tamaño y el efecto protector potencial del bajo peso en la fórmula K_t/V .

Con esta intervención se estima que se pueden ahorrar 24L en cada sesión de hemodiálisis y, por lo tanto, para 100 pacientes en un programa de Hemodiálisis típico de tres veces por semana podría resultar en un ahorro de alrededor 345.600 litros, es decir 345 m³ de líquido cada año.

Si extrapolamos estos resultados a la población de Hemodiálisis crónica en los Estados Unidos de América (que se estima en cerca de 500,000 pacientes), se ahorrarían 3.895.000 m³ por año(9).

En Japón un estudio de Kashiwagi y colaboradores que incluyó 12 pacientes divididos en dos grupos: uno con Q_b de 150 ml / min con membranas de 1,3 m² y otro de Q_b de 200 con membranas de 1,6 m² en donde a cada grupo fueron asignados diferentes prescripciones de Q_d: Un grupo (A) con Q_d 500 ml / min versus un grupo (B) con Q_d 400 ml / min. Cada prescripción se mantuvo durante 2 semanas en una prueba cruzada y fueron calculados aclaramiento, tasa de reducción, espacio libre, tasa de espacio libre y filtración de albúmina(1).

Estos investigadores encontraron que cuando el Q_d de 400 ml / min fue combinado con Q_b de 150 ml / min hubo poco o ningún efecto sobre la efectividad de la diálisis mientras que con Q_b de 200 ml / min si se observaron diferencias pequeñas pero significativas en el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular. Cuando combinaron Q_d 400 ml / min con Q_b 210 ml / min la eficiencia de diálisis es equivalente o mayor(1).

El monitoreo del régimen de diálisis en pacientes estables que se encuentran en un programa de hemodiálisis intermitente se realiza una vez al mes, en la mayoría de las unidades de diálisis. La valoración debe incluir la revisión del Kt/V, requerimientos de ultrafiltración en cada sesión, el mantenimiento del peso seco (peso del paciente en euvolemia), control de la presión arterial y la ausencia o presencia de síntomas intra o interdiálisis (7).

Causas de diálisis inadecuada

Bajo Kt/V: Hoy en día se reconocen varios factores que contribuyen a una diálisis inadecuada evidenciada por un Kt/V por debajo del objetivo recomendado en las guías.

Estos factores incluyen preponderantemente un tiempo de diálisis corto, bajo flujo sanguíneo y recirculación del acceso para diálisis(7).

Hemodiálisis Expandida

Un amplio espectro de solutos (toxinas urémicas) son acumulados anormalmente en la enfermedad renal crónica(37). Estos solutos tienen diferente peso molecular. Es habitual que la hemodiálisis tradicional sólo logre remover solutos con un peso molecular entre los 50 a los 15,000 Daltons (Da)(8). La búsqueda de terapias de hemodiálisis que puedan remover un rango más amplio de toxinas, ha permitido obtener membranas con un punto de corte alto con respecto al tradicional, el cual logra la eliminación de moléculas cercanas a los 50,000 Da, con la limitante de tener una pérdida de albumina considerable, lo cual restringe su aplicación en la clínica(8).

Una nueva clase de membranas con un punto de corte cercano al del peso molecular de la albúmina han sido desarrolladas(8). El uso de este tipo de membranas trae consigo una pérdida no significativa de albúmina, pero sí de otras moléculas entre un rango amplio de pesos moleculares(8). Estas membranas se denominaban como de corte medio, pero quizás la mejor forma de referirse a estas, es llamarlas como membranas de alto inicio de retención(8). El uso de este tipo de membranas en la práctica clínica convencional se denomina “hemodiálisis expandida”(38). Esta nueva terapia está basada en la utilización de un nuevo diseño de dializador con unas fibras y poros especiales(8,38).

Este nuevo concepto de terapia de hemodiálisis apunta a la remoción de moléculas que hasta hace poco no eran consideradas dentro del espectro de toxinas urémicas pero que hoy en día se conocen por su relación con estados inflamatorios, de infertilidad, anemia y toxicidad cardiovascular(8,38). Dentro este espectro encontramos las cadenas ligeras Kappa, y Lambda, interleuquina 6, hepcidina y TNF alfa principalmente(8).

En la actualidad, bajo este concepto de terapia dialítica, se realizó el estudio An Exploratory, Prospective, Single-Arm Study to evaluate the Safety and Efficacy of expanded hemodialysis by TheraNova (Study 2) en las unidades de diálisis RTS-Baxter, utilizando un dializador llamado TheraNova ^{MR}, donde evaluó la efectividad y seguridad de este tipo de terapia en cuanto a mediciones de niveles plasmáticos de moléculas de mediano a alto

peso molecular, además de la adecuación de la diálisis a través de un Kt/V monocompartimental mayor o igual a 1.2 tal como lo recomienda la iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal de la Fundación Nacional del Riñón (NKF KDOQI).

En el estudio Study2 se termino de recoger la información de pruebas de laboratorio en su totalidad el día 5 de diciembre de 2018, estas pruebas son mediciones pre y pos diálisis en el día uno del estudio, al cumplir la primera semana de inicio, en la semana 12 y semana 24 de del estudio, y sólo una muestra pos diálisis a la semana 12. Las mediciones consistieron en la toma de moléculas medianas como beta2 microglobulina, cadenas ligeras libres Kappa y Lambda en muestra pre y pos diálisis. Marcadores inflamatorios como interleuquina 6 y 10 en muestras pre y pos diálisis. Niveles de BUN plasmático pre y pos diálisis para cálculo de Kt/V. El manuscrito final de los estudios Cohrex y Study 2 las cuales estan pendiente de publicación.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Diseño y tipo del Estudio:

Es un estudio observacional, analítico retrospectivo en base a un sub análisis del STUDY2, en el que se busca evaluar efectividad en cuanto a tasa de reducción de moléculas medianas en hemodiálisis expandida comparando dos flujos de dializado (Qd 400ml/min vs 500ml/min).

Los pacientes fueron invitados a participar del estudio entre 6 al 14 de Junio de 2018 y tuvieron un seguimiento de 24 semanas, este estudio incluyó pacientes prevalentes en hemodiálisis (es decir, recibir tratamiento de hemodiálisis por al menos 90 días en Renal Therapy Services [RTS] Colombia). Al ser un estudio retrospectivo los pacientes pudieron ser prescritos con flujo de dializado de 400 ml/min o 500 ml/min según el criterio del médico tratante. Este tipo de prescripción constituyó la variable de exposición del estudio.

Con el fin de evaluar la efectividad de la hemodiálisis expandida a la semana 12 de seguimiento fueron calculadas las razones de reducción de los niveles plasmáticos de moléculas medianas (beta 2 microglobulinaa [Mβ2], interleucina-6 [IL-6], cadenas ligeras k

(CLL-κ), cadenas ligeras lambda (CLL-λ), y factor de crecimiento de fibroblastos 23 [FGF-23]).

Los datos fueron recolectados a través de la historia clínica electrónica Versia®. Este estudio fue aprobado y monitorizado por el comité de ética de investigación de la Fundación Cardioinfantil.

Para nuestro análisis, se tomaron del estudio STUDY 2, todos los pacientes con peso menor o igual a 70 kg que fueron dializados con filtro Theranova 400 y se compararon dos cohortes, una con prescripción de Qd de 400 mL/min y la con prescripción de Qd 500 mL/min.

De los registros de historia clínica (debidamente confidencializados mediante la asignación de números de sujetos) a criterio de los investigadores, se accedió a las hojas del sistema y se extrajeron los niveles séricos de moléculas medianas (beta 2 microglobulina [Mβ2], interleucina-6 [IL-6], interleucina-10 [IL-10], cadenas ligeras k (CLL-κ), cadenas ligeras lambda (CLL-λ)), teniendo en cuenta sus valores pre y pos diálisis, midiendo el porcentaje de reducción de cada una de ellas y se comparó la magnitud de estas reducciones entre los dos grupos de pacientes.

Este sub análisis se limitó únicamente a medición de moléculas (comportamiento bioquímico) como variables duras. Y no habría ninguna razón fisiológica que pudiera alterar el comportamiento de estas, dado que estos pacientes ingresaron clínicamente estables, con accesos vasculares funcionales y con registro en sus historias clínicas de adecuada tolerancia a las sesiones de hemodiálisis previas al inicio del estudio). Por lo tanto el diseño no requiere ser ajustado por comorbilidades, características clínicas o sociodemográficas de los pacientes.

Hipótesis Operativas

De acuerdo al objetivo primario descrito anteriormente, se plantean las siguientes hipótesis:

-Hipótesis Nula: No existe diferencia significativa en la efectividad de la hemodiálisis expandida en cuanto a la tasa de reducción de las moléculas medianas (beta 2

microglobulinaa [M β 2], interleucina-6 [IL-6], cadenas ligeras k (CLL- κ), cadenas ligeras lambda (CLL- λ) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) a flujo de dializado de 400ml/min comparado con flujo de dializado de 400 ml/min.

- Hipótesis Alterna: Comparado con un flujo de dializado de 500ml/min, el flujo de 400 ml/min disminuye la efectividad de la hemodiálisis expandida en cuanto a la tasa de reducción de las moléculas medianas (beta 2 microglobulinaa [M β 2], interleucina-6 [IL-6], cadenas ligeras k (CLL- κ), cadenas ligeras lambda (CLL- λ) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23).

Población de Estudio:

Criterios de inclusión

Se incluyen Pacientes dializados con Qd de 400ml/min y Qd de 500ml/min con las siguientes características:

- Pacientes mayores de 18 años con ERC 5 en hemodiálisis expandida (HDx) utilizando dializador con membrana de corte medio (MCO) (Theranova 400®, Baxter, Deerfield, IL, USA).
- Participantes en el estudio STUDY 2
- Pacientes con acceso vascular estable y funcional (fístula arteriovenosa [FAV], injerto arteriovenoso [IAV] o catéter tunelizado de dos lúmenes) basado en el criterio del médico tratante flujo sanguíneo mayor a 250 ml/min.
- Que hayan completado al menos 6 meses de seguimiento y tratamiento con HD expandida con peso seco menor o igual a 70 kg.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que se hayan retirado del seguimiento del STUDY 2

Selección y Tamaño de muestra:

Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión con Qd 500 mL/min y Qd 400 mL/min

Se incluyeron para el análisis 23 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad, de los cuales 11 pacientes (47%) pertenecieron al grupo de Qd 400ml/min y 12 pacientes (52.1%) al grupo de Qd 500ml/min.

No existen estudios previos de estas características, por lo cual se considera un estudio Piloto. Se calculará el poder de las tasas de reducción encontradas para determinar validez del estudio y viabilidad de estudios posteriores.

Variables

Las variables descritas a continuación se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes

Nombre	Definición	Tipo variable de	Escala	Categorías	Fuente
ID sujeto	Número que se asigna al paciente para proteger su identidad y garantizar la confidencialidad de la información	Cuantitativa	Discreto	Ninguna	Base de recolección de datos Excel
Edad	Tiempo de vida de cada paciente en el momento de ingreso al estudio	Cuantitativa	Continua	Ninguna	Base de recolección de datos Excel
Género	Género del paciente	cualitativa	Nominal	M o F	Versia
Peso seco	Peso seco de la persona al inicio del estudio	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Volumen de distribución de la urea	Volumen de distribución de la urea: calculada por fórmula de Watson de acuerdo a evaluación nutricional, amputación, estado de edema, género y peso.	cuantitativa	Continua	ninguna	Versia
Dializador	Filtro especificado para la sesión de HD prescrito	cualitativa	Nominal	Theranova 400	versia
Frecuencia de la diálisis	Frecuencia del tratamiento de diálisis prescrito (veces por semana)	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Tasa del flujo sanguíneo (Qb)	Tasa indicada para la circulación del flujo sanguíneo (mL/min)	cuantitativa continua	Discreta	Ninguna	Versia

Tasa del flujo dializado (Qd)	Velocidad indicada para el flujo de dializado (mL/min)	cuantitativa continua	Discreta	Ninguna	Versia
Duración de la diálisis	Duración indicada de la diálisis en minutos	cuantitativa	Discreta	Ninguna	Versia
Tipo del acceso vascular	Vía de acceso vascular prescrita	cualitativa	Nominal	FAV//Catéter	Versia
Beta 2 microglobulina	Nivel plasmático de beta 2 microglobulina pre y pos diálisis	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Cadenas livianas libre Kappa	Nivel plasmático de cadenas livianas libre Kappa pre y pos diálisis	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Cadenas livianas libre Lambda	Nivel plasmático de cadenas livianas libre Lambda pre y pos diálisis	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Interleuquina 10	Nivel plasmático de interleuquina 10 pre y pos diálisis	cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
Interleuquina 6	Nivel plasmático de interleuquina 6 pre y pos diálisis	Cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia
FGF-23	Nivel plasmático de FGF-23 pre y pos diálisis	Cuantitativa continua	Continua	Ninguna	Versia

Plan de análisis:

El componente descriptivo del estudio utilizó medidas de resumen adecuadas a las características de las variables: medias o medianas, de acuerdo a su distribución, junto con sus correspondientes medidas de dispersión para el caso de las variables continuas. Frecuencias y porcentajes para el caso de las variables categóricas. Se evaluó la normalidad con prueba de Asimetría Estadística (Skewness).

Para el cálculo de las razones de reducción de medianas moléculas se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Razones de Reducción (RR)} = \left(1 - \frac{C_{pre-posHD}}{C_{pre_HD}}\right) * 100$$

Donde C_{pre_HD} es el valor pre-dialisis del parámetro clínico en particular y C_{PosHD} es el valor pos-dialisis.

Los RR fueron presentados con su Intervalo de confianza del 95% y la diferencia entre grupos fue evaluada por medio de la prueba T de Student en las variables con distribución normal y y U de Mann-Whitney en las variables de distribución no normal.

Se analizaron los datos con RStudio versión 1.2.5033 (2009-2019 RStudio.Inc.)

Proceso de recolección de la información

La información se obtuvo por extracción directa de la historia clínica electrónica de cada paciente (Versia®) y de la base de datos del STUDY-2.

ASPECTOS ÉTICOS

Al ser un estudio observacional de revisión de historias clínicas y bases de datos clínicas, se considera una investigación sin riesgo para el paciente. Los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de la información, la cual solo será utilizada con fines de investigación y análisis estadístico. La identidad de los sujetos está protegida, por lo que cada uno de ellos aparece en la base de datos con un código que impide su identificación.

Los investigadores se comprometen a conducir la investigación acorde con los principios de la declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas clínicas en investigación.

De acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 ("Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud") del Ministerio de Salud, este estudio podría ser clasificado como una "Investigación sin riesgo".

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional (Fundación Cardioinfantil) Ver anexo 1.

CRONOGRAMA

Octubre 2018: presentación del protocolo a comité de investigación y de ética en investigación

Diciembre 2018: análisis de bases de datos

Marzo 2019: análisis de resultados y elaboración de manuscrito

Septiembre 2019: sometimiento a publicación

ESTRATEGIAS DE DIVULGACIÓN

Los resultados del estudio serán expuestos a la comunidad científica nacional e internacional a través de la publicación en revistas de reconocimiento, impacto y circulación, además de su difusión en reuniones académicas. Adicional a esto serán presentados en al menos un congreso científico.

IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se espera incrementar la sensibilidad de los nefrólogos del mundo a la optimización de recursos y a estudios adicionales de la dosis mínima de fluidos de diálisis en términos de efectividad, para poder ofrecer una terapia de calidad para el paciente, para el medio ambiente (al disminuir el gasto de agua) y para la economía del sistema de salud (al reducir costos).

De igual manera se planteará como una oportunidad para evaluar la necesidad de ajuste de Qd de manera individualizada.

COLABORADORES

- Alejandra Molano. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Coordinadora programa Posgrado Universidad del Rosario, RTS Fundación Cardioinfantil.
- Juan Felipe Gutiérrez, Fellow Nefrología, Fundación Cardioinfantil.
- Leidy Carolina Ramos, Fellow Nefrología, Fundación Cardioinfantil.
- Eduardo Zuñiga. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Director Médico RTS Fundación Cardioinfantil.
- Jazmín Vesga Enfermera especialista en Epidemiología Analista estadístico RTS

-Rafael Mauricio Sanabria, MSc. Especialista en Medicina Interna y Nefrología Gerente de asuntos Médicos y científicos RTS Baxter Profesor Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad del Rosario

RECURSOS DISPONIBLES

Humanos: Coordinadores del estudio y Asesor metodológicos

Materiales: Historias clínicas Versia -RTS FCI

Institucionales: RTS- Fundación Cardioinfantil

Financieros: Recursos propios del curso de investigación

PRESUPUESTO:

Fuente: Recursos propios del grupo de investigación

Presupuesto	
Recurso humano	
Investigadores:	\$ 2.000.000
Co investigadores:	\$ 500.000
Otro personal:	
Total recurso humano:	\$ 2.500.000
Materiales, equipos, servicios	
Papelería	200.000
Comité de ética	
Viajes	0
Software manejo de datos:	0
Software análisis estadístico:	0
Publicación:	1.200.000

Otros	
Total	COP 3.900.000

RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes que cumplieron estrictamente los criterios de inclusion, de los cuales 11 pacientes (47%) tenían Qd 400ml/min y 12 pacientes (52.1) Qd 500ml/min.

Respecto a la distribución de la variable género en la población de hemodiálisis de los 11 pacientes con Qd de 400ml/min, 6 fueron hombres y 5 mujeres (54,5% y 45,5% respectivamente) y de los 12 pacientes con Qd de 500ml/min, 6 fueron hombres y 6 mujeres (50% y 50% respectivamente). Ver Tabla 1.

La principal etiología de la enfermedad renal crónica en los pacientes estudiados (Tabla 1) corresponde a Hipertensión arterial(Qd 500ml/min: 75% vs 63.6% en el Qd 400), seguida por diabetes mellitus (Qd 400 25% vs Qd 500: 9.09%).

El peso seco fue de 54,06kg y 60,57kg y el volumen de distribución de úrea medido en litros para el cálculo de la adecuación 32.4 vs 32.7 con Qd de 400ml/min y Qd 500ml/min respectivamente .

El resto de las características clínicas de los pacientes se encuentran incluidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas

Características	Estado de exposición	
	Qd 400 (n 11)	Qd 500 (n 12)
Edad Media años (DE)	55.93 (12.81)	64.93 (13.2)
Sexo masculino (N; %)	54.55 (6)	50.00 (6)
Causa de ERC (N; %)		
<i>Hipertensión</i>	63.64 (7)	75.00 (9)

<i>Diabetes</i>	9.09 (1)	25.00 (3)
<i>Autoinmune</i>	9.09 (1)	.
<i>Obstructiva</i>	9.09 (1)	.
<i>Desconocida</i>	9.09 (1)	.
Tiempo de terapia (Meses)	130.94 +- 89.17	72.56 +- 62.98
Diuresis		
< 100 ml/día	90.91 (10)	75.00 (9)
100 to 400 ml/día	.	8.33 (1)
> 400 ml/día	9.09 (1)	16.67 (2)
Peso seco en Kg Media (DE)	54.06 (7.76)	60.57 (6.86)
Acceso vascular (N; %)		
<i>Fistula/injerto arteriovenoso</i>	72.73 (8)	91.67 (11)
<i>Catéter mahurkar tunelizado de 2 lúmenes</i>	27.27 (3)	8.33 (1)
Ultrafiltración (Media; DE) L	2.00 +- 0.84	1.63 +- 0.76
Volumen de distribución (Media; DE) L	32.41 +- 5.19	32.77 +- 4.3

En la tabla 2 se describen los niveles séricos de Beta-2 microglobulina, interleuquina 6, cadenas kappa y lambda y factor de crecimiento fibroblástico, como los principales laboratorios de interés tanto pre como post diálisis. Y en la tabla 3 la tasa de reducción de cada una de estas variables, donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el objetivo principal de efectividad en cuanto a tasa de reducción de moléculas medianas de la hemodiálisis expandida con prescripción de Qd 400 ml/min Vs 500 ml/min. (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Medianas moléculas pre y post hemodiálisis acorde al flujo del dializado (Qd)

Moléculas	Estatus de exposición		
	QD 400 (n11)	QD 500 (n12)	p- Value*
Beta-2 microglobulina pre mg/L Mediana (RIQ)	25 (9)	24 (6.5)	0.48**
Beta-2 microglobulina post mg/L Mediana (RIQ)	6.07 (2.5)	6.46 (3.22)	0.76**
Interleuquina 6 pre pg/mL Mediana (RIQ)	5.17 (2.89)	8.82 (1.76)	0.007**
Interleuquina 6 post pg/mL Mediana (RIQ)	5.12 (3.5)	9.57 (5.52)	0.043**
Lambda pre mg/L Mediana (RIQ)	143.75 (150.42)	159.25 (68.3)	0.72**
Lambda post mg/L Mediana (RIQ)	77.18 (65.5)	96.96 (61.97)	0.8**
Kappa pre mg/L Mediana (RIQ)	248.94 (195.18)	199.82 (145.97)	0.28**
Kappa post mg/L Media (RIQ)	64.01 (27.13)	65.45 (61.3)	0.93**

FGF 23 pre KRU/L Mediana (RIQ)	1128 (39.37)	793 (1194)	0.28**
FGF 23 post KRU/L Mediana (RIQ)	715 (1783)	566.5 (558)	0.53**
* Test Student			
** U de Mann-Whitney			

Tabla 3. Razones de reducción para las moléculas medianas acorde al flujo del dializado (Qd)

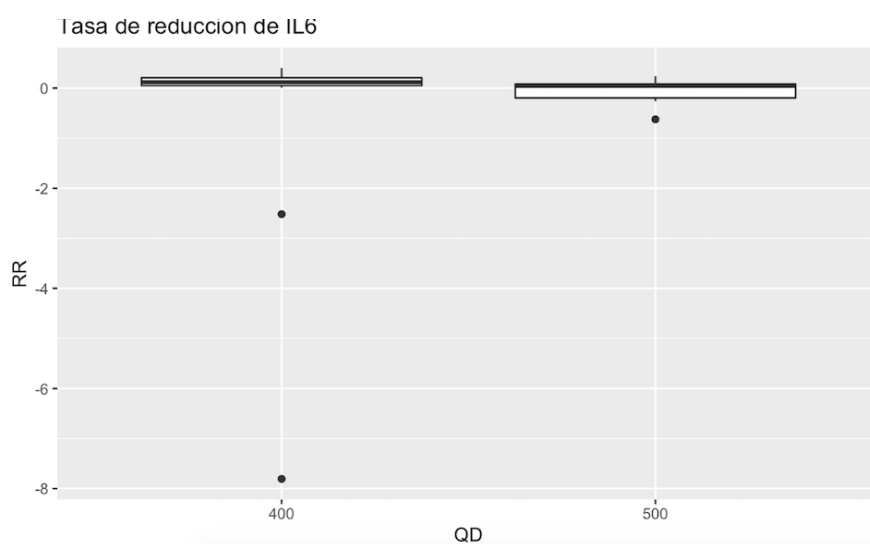
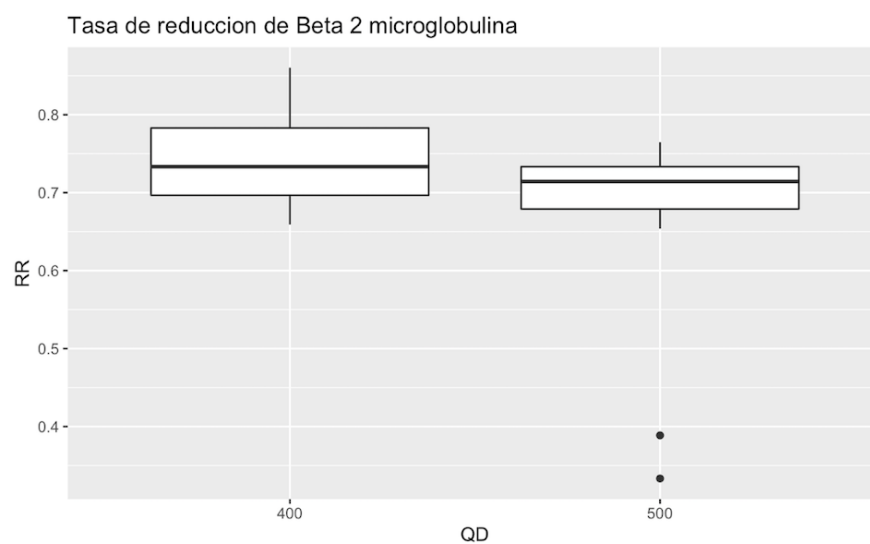
Moléculas Medianas	Estado de exposición		
	Qd 400	Qd 500	p- Valor
Beta-2 microglobulina, mg/L mediana (RIQ)	0.73 (0.09)	0.71 (0.05)	0.12
IL-6, pg/ml mediana (RIQ)	0.12 (0.15)	0.04 (0.28)	0.21
Lambda, mg/L mediana (RIQ)	0.42 (0.2)	0.4 (0.2)	0.72
Kappa, mg/L mediana (RIQ)	0.71 (0.14)	0.64 (0.06)	0.043

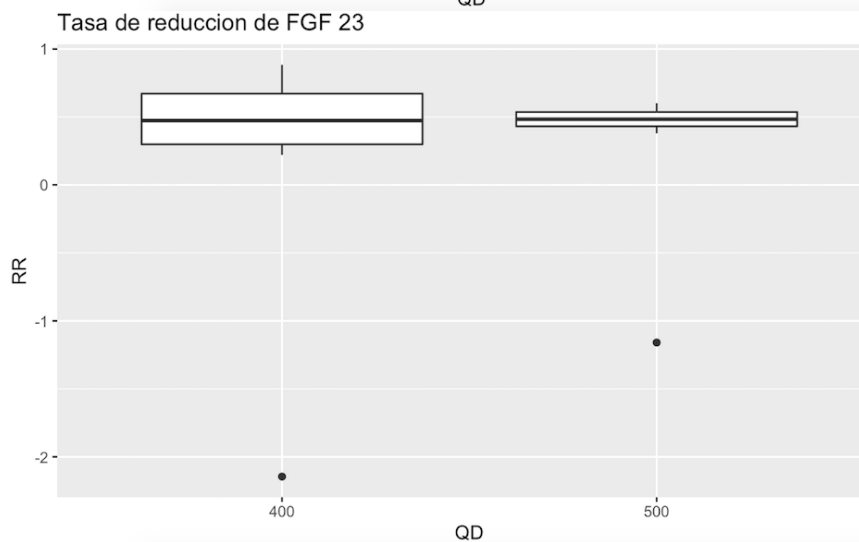
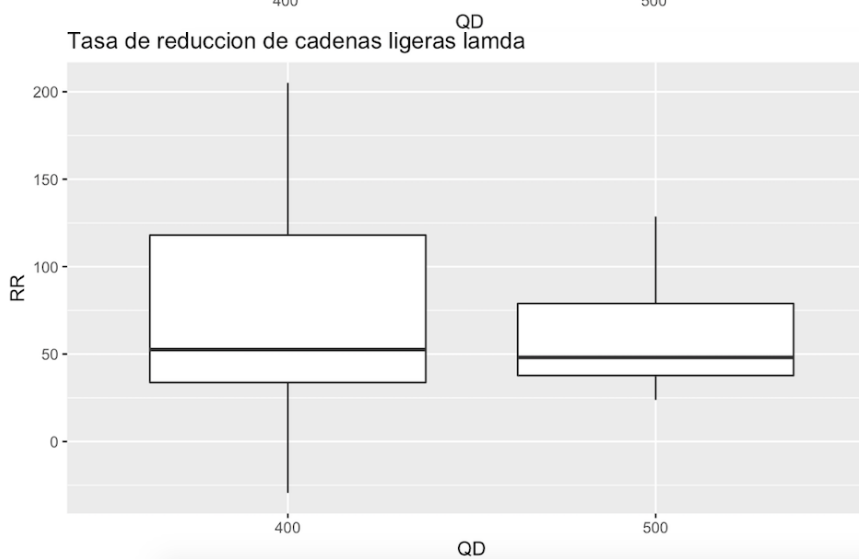
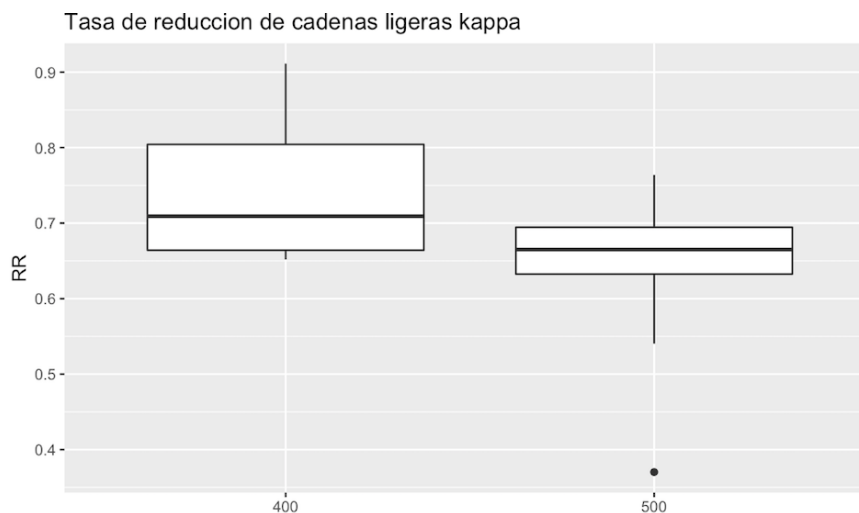
Adicionalmente, al estimar el consumo de agua, se encontró que este fue menor en el grupo de Qd de 400ml/min con un ahorro de 24 de litros de agua por paciente por sesión con respecto al Qd de 500ml/min, lo que implicaría un ahorro anual de 3744 Litros por paciente año. (Tabla 3).

Tabla 3. Consumo de Agua por grupo de Qd

	Consumo de Agua (L)	
	Qd 400 (n 11)	Qd 500 (n 12)
Consumo de agua por sesión de HD; Litros por paciente	96	120
Ahorro estimado por sesión HD; Litros	24	

*13 sesiones/ mes





DISCUSIÓN

Según la organización Mundial de la Salud (OMS) y la sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), la enfermedad renal crónica (ERC) es el producto de una compleja interacción de diferentes procesos patológicos, esta afecta al 10% de la población mundial. En Colombia la última cuenta de alto costo (2017) nos indica una prevalencia de ERC ajustada por la edad de 2,9 casos por cada 100 habitantes, lo que indica un incremento del 6.6% respecto a datos oficiales del 2016. De estos pacientes, se reportan en hemodiálisis 37 mil pacientes mayores de 19 años, con una prevalencia para este grupo etario de 78.9 por cada 100.000 habitantes(39).

La valoración de remoción de solutos en hemodiálisis se centra principalmente en la eliminación de la urea. Sin embargo, está demostrado que otros solutos de mayor peso molecular tienen efecto deletéreo en la sobrevida de los pacientes(16). La hemodiálisis expandida, está basada en la utilización de un nuevo diseño de dializador con unas fibras y poros con capacidad de remoción de moléculas de mediano y gran tamaño (peso molecular cercano al de la albúmina) que se encuentran en relación con estados inflamatorios, de infertilidad, anemia y toxicidad cardiovascular(8,38). Dentro este espectro encontramos las cadenas ligeras Kappa, y Lambda, interleuquina 6, hepcidina y TNF alfa principalmente.

En el estudio Study2 se evaluó la efectividad de la hemodiálisis expandida midiendo niveles plasmáticos de moléculas medianas (beta 2 microglobulina [Mβ2], interleucina-6 [IL-6], interleucina-10 [IL-10], cadenas ligeras k (CLL-κ), cadenas ligeras lambda (CLL-λ), parathormona (PTH) y factor de crecimiento de fibroblastos 23 [FGF-23]), inmediatamente pre y pos diálisis a diferentes intervalos de tiempo y con el presente subanálisis se observa que con la reducción del flujo de líquido dializante (Qd) no se afecta significativamente la

disminución de moléculas de mediano y gran tamaño medido a las 12 semanas en pacientes menores de 70 Kg que se dializaron con un mismo tipo de filtro (Theranova 400); lo que se relaciona con los pocos estudios de adecuación de hemodiálisis con líquidos dializantes inferiores a 500 ml/min y que muestran resultados similares con nuestro subanálisis(1,9,11).

El doctor Ducuara y colaboradores del grupo de diálisis RTS Fundación Cardioinfantil-Colombia publicó un ensayo in vivo en una población de Hemodiálisis con peso corporal inferior a 70 Kg (usando filtros de 1,1 y 1,3 m²) y mediciones cruzadas de Kt /V, fósforo, Hemoglobina y potasio, primero con QD 500 ml / min y luego con 400 ml/min(9). Los resultados publicados a 2 meses de duración (ensayo clínico aleatorizado doble ciego) mostraron hallazgos similares en términos de Kt/V, PO₄, K, Hb y ganancia de peso interdialisis entre pacientes con Qd 400 y 500 ml / min(9)

El estudio más reciente realizado por Leypoldt J. Et al en la Universidad de Stangord valora la efectividad de la diálisis en parametros de Kt/V con mediciones indirectas de moléculas de pequeño y mediano tamaño (fósforo y B-2 Microglobulina) en pacientes en hemodialisis de tres veces por semana utilizando dos tipos de filtros (con diferentes areas de superficie medio y alto corte) y, realizando mediciones con flujos de dializado de 300ml/min y 500-800ml/min y aumentado el tiempo de diálisis 15 minutos adicional a lo pautado por el Nefrólogo(11). Y se concluye que si se combina un dializador con más área de superficie (alto corte) y aumentara la duración de la sesión en 15 minutos, una sesión con un flujo de dializado de 300 ml / min produciría un Kt / V casi equivalente en comparación con una sesión convencional con un flujo de dializado de 500 ml / min; y en cuanto a remoción de

moléculas pequeñas y medianas no hay diferencias significativas(11), resultados comparables con el presente estudio.

En nuestro estudio se observa una tasa de reducción en moléculas medianas comparables entre ambos flujos de dializados, excepto en los resultados obtenidos a nivel de las cadenas kappa en el que si existe diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo al revisar la base de datos se identifica un paciente con valores pre diálisis más bajos que pos diálisis, lo cual no concuerda con el resto de pacientes. Esto podría estar en relación a algún error en la toma de la muestra o procesamiento de ella, ya que no existe una explicación de comportamiento físico debido a que el peso molecular de las cadenas kappa es la mitad del peso molecular de las cadenas lambda (22500 daltons vs 45000 daltons respectivamente).

De igual forma, cabe resaltar que las variables estudiadas tiene distribución no normal, por lo tanto el cálculo de poder en este tipo de muestra no esta estandarizado. Sin embargo, con los valores de “p” encontrados no podemos descartar la hipótesis nula con una baja probabilidad de error tipo II. Ante lo cual tendríamos una alta posibilidad en cuanto a remoción de toxinas durante la diálisis expandida con un ahorro de agua significativo en un mundo donde se vive una crisis de recursos naturales, siendo el agua uno de los principales y probablemente el más importante. Por lo tanto requiere del emprendimiento de acciones correctivas tanto a nivel social como individual, mediante la adecuada gestión de los recursos hídricos. Es decir, que si se toman en cuenta las más de 20.000 personas que se encuentran en hemodialisis en Colombia(39) y se realiza un cálculo aproximado, se obtendría que aproximadamente 345.600.000 litros de agua con Qd 500ml/min son utilizados, mientras que con un Qd de 400ml/min se utilizarían 276.480.000 litros de agua,

con ahorro de mas de 69.000.000 litros de agua. Con esta intervención se estima se podría ahorrar gran cantidad de agua contribuyendo positivamente a la optimización de recursos desde el punto de vista de las terapias daliticas con el uso cada vez más racional de las prescripciones en la unidad renal.

CONCLUSI3N

Utilizar un Qd de 400ml/min en hemodiálisis expandida comparado con Qd de 500 ml/min no influy3 en la tasa de reducci3n de las m3leculas que se analizaron al tiempo que se obtienen ahorros de agua sustanciales con un gran impacto para el medio ambiente sin afectaci3n de la efectividad de diálisis para los pacientes. Sin embargo no contamos con muestra suficiente para aceptar la hipotesis nula, por lo que sera un estudio Piloto y se debera aumentar el tamaño de la muestra para estudios posteriores.

ANEXOS

Anexo 1. Carta Comit3 de tica

CEIC - 3917 - 2019

Bogotá, 20 de febrero de 2019

Doctora

ALEJANDRA MOLANO

Investigadora principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref. Comparación de la eficacia de diálisis a diferentes flujos de dializado QD en hemodiálisis expandida con filtro theranova en población con peso mayor de 70kg de Colombia en 2018. Subanálisis study 2.

Estimada doctora Molano:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta No. 04-2019 del 13 de febrero de 2019.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



J. SINAY ARÉVALO LEAL, MD

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736

Olga Celis



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kashiwagi T, Sato K, Kawakami S, Kiyomoto M, Enomoto M, Suzuki T, et al. Effects

- of reduced dialysis fluid flow in hemodialysis. *J Nippon Med Sch* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 26];80(2):119–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657065>
2. Tarrass F, Benjelloun M, Benjelloun O. Recycling Wastewater After Hemodialysis: An Environmental Analysis for Alternative Water Sources in Arid Regions. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):154–8.
 3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2018 Sep 26];382(9888):260–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727169>
 4. Prasad N, Jha V. Hemodialysis in Asia. *Kidney Dis* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Sep 26];1(3):165–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536677>
 5. Hoenich NA, Levin R, Ronco C. Water for haemodialysis and related therapies: recent standards and emerging issues. *Blood Purif*. 2010;29(2):81–5.
 6. Agar JWM. Reusing dialysis wastewater: the elephant in the room. Vol. 52, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. United States; 2008. p. 10–2.
 7. DAUGIRDAS JT. Prescribing and monitoring hemodialysis in a 3-4 × /week setting. *Hemodial Int* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Sep 26];12(2):215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394053>
 8. Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. In: *Contributions to nephrology* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 26]. p. 124–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28535525>
 9. Ducuara D, Martínez A, Molano A, Wancjer B, Tovar JR. Effect of flow adjustment dialysate (Qd) hemodialysis on effectiveness of underweight patients. [cited 2018 Sep

26]; Available from:

<https://www.ingentaconnect.com/content/doi/16927273/2013/00000011/00000002/art00003#Refs>

10. Molano Triviño A, Wancjer Meid B, Guzman G, Yunez Luqueta A, Beltrán J, Romero G, et al. SP491EFFECTS OF DECREASING DIALYSIS FLUID FLOW RATE ON DIALYSIS EFFICACY AND INTERDIALYTIC WEIGHT GAIN IN CHRONIC PATIENTS WITH HEMODIALYSIS - FLUGAIN Study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Sep 26];33(suppl_1):i514–5. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_1/i514/4998454
11. Leyboldt JK, Prichard S, Chertow GM, Alvarez L. Differential Molecular Modeling Predictions of Mid and Conventional Dialysate Flows. *Blood Purif*. 2019;47(4):369–76.
12. Molano Trivino A, Galván Á, Wancjer Meid B, Vesga J, Suárez A, Sanabria RM, et al. SAT-342 LONG TERM OUTCOMES OF LOWERING DIALYSATE FLOW (QD) IN A POPULATION OF CHRONIC HEMODIALYSIS IN RTS COLOMBIA. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019 Jul 1;4(7):S151–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.390>
13. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the Hemodialysis Prescription on Patient Morbidity. *N Engl J Med* [Internet]. 1981 Nov 12 [cited 2018 Sep 26];305(20):1176–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7027040>
14. Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 1983 Apr [cited 2018 Sep 26];(13):S107–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6345891>
15. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler E V., Glorieux G. The Uremic Toxicity of Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2018 Sep 26];25(9):1897–907. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812165>

16. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Feb 25 [cited 2018 Sep 26];20(3):645–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092122>
17. Hakim P discussant: RM. Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int* [Internet]. 1990 Feb 1;37(2):822–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.1990.52>
18. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Sep 26];48:S2–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813990>
19. Goldstein SL, Brem A, Warady BA, Fivush B, Frankenfield D. Comparison of single-pool and equilibrated Kt/V values for pediatric hemodialysis prescription management: analysis from the Centers for Medicare & Medicaid Services Clinical Performance Measures Project. *Pediatr Nephrol*. 2006 Aug;21(8):1161–6.
20. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Nov 3;363(19):1833–45. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902710>
21. Daugirdas JT, Depner TA. A nomogram approach to hemodialysis urea modeling. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1994 Jan [cited 2018 Sep 26];23(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285195>
22. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1993 Nov [cited 2018 Sep 26];4(5):1205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305648>
23. Besarab A, Sherman R. The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1997 Feb [cited 2018 Sep 26];29(2):223–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016893>

24. Eloot S, Van Biesen W, Vanholder R. A Sad but Forgotten Truth: The Story of Slow-Moving Solutes in Fast Hemodialysis. *Semin Dial* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Sep 26];25(5):505–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-139X.2012.01107.x>
25. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002 [cited 2018 Sep 26];17 Suppl 7:16–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386211>
26. Glorieux G, Tattersall J. Uraemic toxins and new methods to control their accumulation: game changers for the concept of dialysis adequacy. *Clin Kidney J* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Sep 26];8(4):353–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251699>
27. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Sep 26];88(3):460–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061543>
28. Powers KM, Wilkowski MJ, Helmandollar AW, Koenig KG, Bolton WK. Improved urea reduction ratio and Kt/V in large hemodialysis patients using two dialyzers in parallel. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Sep 26];35(2):266–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676726>
29. el Akrouf M, Jadoul M. [Methodology and practical use in hemodialysis of the percentage of urea reduction (PUR)]. *Nephrologie* [Internet]. 1995 [cited 2018 Sep 26];16(6):413–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524448>
30. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2018 Sep 26];329(14):1001–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366899>

31. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* [Internet]. 1996 Aug [cited 2018 Sep 26];50(2):550–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840285>
32. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, Amini SB, DeOreo PB, Silver MR, et al. Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998 Apr [cited 2018 Sep 26];31(4):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531174>
33. Ifudu O, Mayers JD, Matthew JJ, Fowler AM, Homel P, Friedman EA. Standardized Hemodialysis Prescriptions Promote Inadequate Treatment in Patients with Large Body Mass. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Mar 15 [cited 2018 Sep 26];128(6):451. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00005>
34. Alayoud A, Benyahia M, Montassir D, Hamzi A, Zajjari Y, Bahadi A, et al. A Model to Predict Optimal Dialysate Flow. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Sep 26];16(2):152–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458394>
35. Bhimani JP, Ouseph R, Ward RA. Effect of increasing dialysate flow rate on diffusive mass transfer of urea, phosphate and 2-microglobulin during clinical haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2018 Sep 26];25(12):3990–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543211>
36. Yamamoto K-I, Matsukawa H, Yakushiji T, Fukuda M, Hiyoshi T, Sakai K. Technical Evaluation of Dialysate Flow in a Newly Designed Dialyzer. *ASAIO J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Sep 26];53(1):36–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237647>
37. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934–43.

38. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. Vol. 44, Blood purification. Switzerland; 2017. p. I–VIII.
39. Cuenta de alto costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Cuenta alto costo [Internet]. 2017;280. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Libro_Situacion_ERC_en_Colombia_2017.pdf