



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO
MINERAL
CURSO DE POSTGRADO DE NEFROLOGIA

**“DISCORDANCIA ENTRE LA DOSIS DE DIALISIS PRESCRITA Y
ENTREGADA EN HEMODIALISIS CRONICA.”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:

NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. ORLANDO GRANERA LLANES

TUTOR:

DR. RICARDO CORREA-ROTTER

COTUTOR:

DR. MAURICIO PAREDES FERNANDEZ.



MEXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTOR Y PROFESOR TITULAR

DR. RICARDO CORREA-ROTTER
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO
MINERAL

CO-TUTOR

DR. CARLOS MAURICIO PAREDES FERNANDEZ

ALUMNO

DR. ORLANDO GRANERA LLANES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

DEDICATORIA

A Dios

Por las bendiciones que a diario me da
y por la gracia de la vida para ver alcanzada cada meta propuesta.

A mis padres y hermanas

Por su infinito cariño y por
estar siempre conmigo.

A María Teresa y Josué Martín

Porque son la motivación de mi vida y para ellos todo mi amor.

A mis maestros

Por su dedicación para
enseñarme y compartir
desinteresadamente sus
conocimientos.

A mis pacientes

Por ser el instrumento clave en mi proceso de aprendizaje

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Correa-Rotter

Por haberme dado la oportunidad de formar parte de su departamento y por su apoyo incondicional.

A Mauricio Paredes Fernández

Por su invaluable amistad y por su dedicación para ver culminado este proyecto.

Al gobierno de México a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores

Porque sin su apoyo no hubiera sido posible culminar esta carrera.



**A Fresenius Medical Care
Médica Sur**

Por habernos permitido acceder a los registros de sus pacientes y poder realizar este trabajo.

INDICE

	No.Pag.
1.- Introducción.....	1
2.- Resumen.....	3
3.- Antecedentes.....	4
4.- Marco teórico.....	5
4.1.- Dosis de diálisis como determinante de adecuación.....	6
4.2.- Duración de la sesión (“t”) como determinante de adecuación de diálisis.....	9
4.3.- Membranas dializadoras como determinante de adecuación de diálisis.....	14
4.4.- Acceso vascular como determinante de adecuación.....	18
4.5.- Otros factores que influyen en el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular en hemodiálisis.....	20
4.6.- Relación entre el aparente volumen de distribución unicompartimental y el verdadero volumen de distribución bicompartmental.....	23
4.7.- Volumen de distribución de urea sobre el tiempo.....	25
5.- Justificación.....	27
6.- Planteamiento del problema.....	28
7.- Hipótesis.....	29
8.- Objetivos.....	30
9.- Metodología.....	31
10.-Resultados.....	39
11.-Discusión.....	56
12.-Conclusiones.....	61
13.-Anexos.....	62
14.-Referencias.....	65

1.- INTRODUCCION

La dosis entregada de hemodiálisis ha sido considerada como un predictor importante de morbi-mortalidad en hemodiálisis (1). Habitualmente la dosis de diálisis se expresa como la depuración total de solutos pequeños (tales como urea) por el tiempo total de tratamiento e indexada al volumen de distribución, lo que representa el Kt/V.

Es importante distinguir entre dosis “prescrita” y “entregada” de Kt/V. Aún en condiciones muy controladas del 20 al 25% de los pacientes reciben una baja dosis entregada. (2,3)

El Kt/V *prescrito* es calculado a partir de las características del filtro (K de urea in vitro) y los valores prescritos de flujo sanguíneo (Qb), flujo de dializado (Qd) y tiempo de tratamiento así como el volumen de distribución de urea obtenido por métodos antropométricos (fórmula de Watson y similares) o por bio-impedancia.

El Kt/V *entregado* es una medida de la remoción de urea durante el tratamiento dialítico calculada a partir de valores de nitrógeno uréico en sangre (BUN) previos y posteriores a la sesión y otros componentes de prescripción “reales” durante el curso del procedimiento, como el promedio del flujo sanguíneo (Qb), flujo del dializado (Qd), tiempo real de diálisis y volumen de ultrafiltración final. (por ejemplo el Qb y tiempo de tratamiento en un paciente con hipotensión intradialítica frecuente y acceso disfuncional, determinan el acortamiento de las sesiones y consecuentemente generan discordancia con los parámetros de prescripción previos) (4).

La “subprescripción” es una barrera importante para la adecuada entrega de dosis de diálisis (3). Debido a que el Kt/V entregado frecuentemente es menor que el prescrito, guías internacionales recomiendan un mínimo de Kt/V prescrito de 1.3 para alcanzar un Kt/V entregado “adecuado” de 1.2 (5).

En un subanálisis del estudio HEMO se determinó que un mayor volumen antropométrico, incrementos en el V modelado en el tiempo y marcadores de co-morbilidad como hospitalizaciones y albúmina sérica disminuida estuvieron asociados con valores más bajos de Kt/V entregado (eKt/v) tanto en el grupo de dosis estándar como en el grupo de dosis alta (spKt/V de 1.25 vs spKt/V de 1.65, respectivamente) (6).

Estudios observacionales recientes, sobretodo los del grupo DOPPS señalan un incremento de mortalidad de 4.7% por cada 0.10 unidades de reducción del eKt/V (un valor de incremento de mortalidad atribuible a dosis de diálisis mucho menor que el encontrado en el estudio HEMO).

Muchas variables de naturaleza conceptual o práctica pueden interferir con una entrega apropiada o inapropiada de dosis de diálisis. Por ejemplo, la disfunción del acceso vascular, la disminución del rendimiento del dializador, líneas sanguíneas, el tipo o calibre de las agujas o problemas con el equipo de hemodiálisis, son los factores más frecuentemente detectados en la práctica clínica.

2.- RESUMEN

Introducción: La dosis entregada de hemodiálisis ha sido considerada como un predictor importante de morbi-mortalidad en hemodiálisis y se mide a través del Kt/V de urea. Es importante distinguir entre dosis “prescrita” y “entregada” de Kt/V. Aún en condiciones muy controladas del 20 al 25% de los pacientes reciben una baja dosis entregada. La “subprescripción” es una barrera importante para la adecuada entrega de dosis de diálisis. Debido a que el Kt/V entregado frecuentemente es menor que el prescrito, guías internacionales recomiendan un mínimo de Kt/V prescrito de 1.3.

Objetivo: Describir la magnitud de la discordancia entre la dosis de diálisis prescrita y entregada en una población de pacientes de la Unidad FMC-MS.

Material y Métodos: Estudio de cohorte retrolectiva en pacientes mayores de 18 años en hemodiálisis crónica que recibían 3 sesiones por semana, se analizaron en el período de Noviembre del 2006 a Marzo del 2007.

Resultados: Se analizaron 147 pacientes de los cuales el 42.85% eran mujeres, con una edad promedio de 50.55 ± 15.87 años, y el 42.85% eran diabéticos, con un promedio de tiempo de seguimiento en hemodiálisis de 21.93 meses. Se encontró que la dosis prescrita fue significativamente diferente del spKt/V y del Kt/V Daugirdas II (Kt/V prescrito 1.38 ± 0.02 , spKt/V: 1.49 ± 0.31 y Dugirdas: 1.45 ± 0.29 ; $p=0.004$), Este comportamiento se vio a pesar que el tiempo real, el Qb entregado y el ultrafiltrado real, fueron significativamente menores a los prescritos, fenómeno probablemente originado en que el valor de K de urea calculado in vitro es usualmente menor que el K de urea in vivo. El spK/V correlacionó bien con eKt/V ($r=0.996$), Daugirdas II ($r=0.0096$), URR ($R=0.968$) y con volumen de distribución calculado por MCU ($r=-0.818$). La dosis entregada estimada por spKt/V no fue estadísticamente diferente en el período de estudio, noviembre 2006 (1.49 ± 0.09), enero 1.44 ± 0.08 y marzo 1.44 ± 0.08 , $p=0.252$. Al comparar entre subgrupos de distintos tipos de acceso vascular, la dosis entregada no fue diferente a excepción de la Fístula arteriovenosa (spKt/V 1.49 ± 0.29) y el catéter temporal (1.39 ± 0.31) $p<0.05$. Los factores asociados con la discordancia de dosis fueron Estatura (RM 0.88), promedio de Qb (RM 0.97), tiempo real (RM 0.94), volumen de distribución por MCU.

Conclusión: Un programa de gestión de calidad que analice por separado los componentes de la discordancia de dosis es factible y deseable para proveer mejores cuidados de salud en este grupo de pacientes.

3.- ANTECEDENTES

El National Cooperative Dialysis Study (NCDS), fue el primer estudio controlado aleatorizado que examinó el efecto del aclaramiento de la urea sobre los desenlaces clínicos en pacientes en hemodiálisis crónica. Basados en los resultados del NCDS se desarrolló el concepto de Kt/V de urea para la cuantificación de diálisis y se tomó como el estándar para prescripción y monitoreo de la dosis de hemodiálisis crónica. Durante las últimas dos décadas, la adecuación de la Diálisis en los Estados Unidos ha enfatizado importantemente el aclaramiento de la urea. Inicialmente el valor de Kt/V de urea de 0.85 pareció ser suficiente, pero con el acúmulo de datos obtenidos a partir de estudios observacionales en años subsecuentes un Kt/V más alto parece estar asociado con menor mortalidad y al menos este deberá estar entre 1.2 y 1.3. El hecho de que mayores incrementos en el Kt/V confieran ventajas en la sobrevida aun es materia de controversia.

En el análisis primario del estudio HEMO sin embargo no existió diferencias estadísticamente significativas en todas las causas de mortalidad entre pacientes que fueron aleatorizados a recibir una dosis estándar de hemodiálisis (con un $spKt/V$ alcanzado de 1.32) y los que se aleatorizaron a altas dosis ($spKt/V$ de urea alcanzado de 1.71) durante 3 sesiones de hemodiálisis por semana.

Análisis observacionales a partir de datos del US Renal Data System sugieren que altas dosis mejoran la sobrevida en mujeres pero no en hombres. Este efecto diferencial de altas dosis no parece estar influenciado por el tamaño corporal. Hasta que posterior información esté disponible parece razonable alanzar un $spKt/V$ de urea de 1.25.

Estrategias para incrementar el Kt/V a cifras metas incluyen, incrementos en el aclaramiento del dializador (K), o prolongación del tiempo de tratamiento. El primero puede ser afectado por cambios en el flujo sanguíneo, flujo del dializado o de la constante de aclaramiento de Urea del Dializador (KoA).^(7,8)

4.- MARCO TEORICO

La pregunta actual: ¿Qué constituye una diálisis adecuada en pacientes urémicos? Es un aspecto controversial y debatido en la comunidad de diálisis.

El primer punto en discusión de la adecuación de diálisis se refiere a las sustancias que son responsables de los síntomas urémicos y si estos son útiles como marcadores del estado urémico.^(9,10)

Moléculas pequeñas tales como la urea, creatinina y ácido úrico, o moléculas medianas como la β 2-microglobulina, indoles, aminas y hormonas normalmente son retenidas y acumuladas en la uremia, y han sido consideradas como causa del síndrome urémico, sin embargo no existe absoluta evidencia que ninguna de ellas por sí sola cause el estado urémico, más bien se debe considerar el hecho, de que el espectro total de productos acumulados pueden jugar un rol fisiopatológico, siendo la toxicidad producto de un sinergismo de efectos tóxicos específicos cuando varios componentes están actuando juntos. Sin embargo la ausencia de un marcador universalmente aceptado evitó la estandarización de la terapia de diálisis, hasta que la urea fue seleccionada como un marcador de desenlace del paciente.⁽¹¹⁾ Esta opción fue ratificada por el Estudio Nacional Cooperativo de Diálisis, el cual valoró el rol del nitrógeno de urea sanguínea a lo largo de la diálisis como parámetro de adecuación en terapia dialítica a largo plazo.⁽¹²⁾

El aclaramiento de un soluto está determinado por varios factores, incluyendo su concentración plasmática durante la diálisis, el grado de fijación a las proteínas, su distribución intra y extracelular (gradiente de concentración), el peso molecular y su carga.

Solutos con peso molecular pequeño tales como la urea son aclarados eficientemente durante la hemodiálisis, llevando a una rápida disminución en su concentración plasmática durante una simple sesión de hemodiálisis. De manera que el incremento en la duración de la sesión tiene un efecto marginal adicional sobre el aclaramiento neto de partículas pequeñas y solutos fácilmente difusibles por su peso molecular. Sin embargo para algunas otras moléculas pequeñas (ejemplo fosfatos), existe un importante rebote en su concentración plasmática después de la hemodiálisis causado por una retardada difusión del fosfato secuestrado intracelularmente. Para tal sustancia el incremento

en la duración de la sesión incrementará significativamente su aclaramiento.

En contraste a la duración de la sesión la frecuencia tiene un importante efecto sobre la cinética de la urea en lo que respecta a los efectos de la generación de urea (G_{urea}) en el período interdialítico. Incrementado la frecuencia de hemodiálisis disminuimos el pico de generación, así como la concentración promedio de urea en el tiempo (TAC_{urea}).

Por el contrario la remoción de grandes solutos está limitada por difusión a través de la membrana dializadora. En vista de la relativamente ineficiente remoción durante la hemodiálisis, la concentración plasmática de grandes solutos permanece alta durante la diálisis, entonces su aclaramiento neto será proporcional al tiempo total de tratamiento. Por tanto incrementar la duración de la sesión incrementa la remoción de moléculas de alto peso molecular más que de moléculas de bajo peso molecular.

En adición al control de solutos, la adecuación de la ultrafiltración está afectada significativamente por la duración y frecuencia del tratamiento. Grandes volúmenes de ultrafiltración o una rápida remoción de fluidos puede resultar en hipotensión, calambres y otros síntomas adversos los cuales pueden impedir que se alcance del peso seco ideal. Sesiones más prolongadas y frecuentes pueden disminuir la inestabilidad hemodinámica durante la hemodiálisis, atenuando la sobrecarga de volumen y mejorando el control de la presión sanguínea.

4.1.- DOSIS DE DIALISIS COMO UN DETERMINANTE DE ADECUACION

Las interrogantes con respecto a este aspecto se comenzaron a plantear hace 15 años aproximadamente, cuando los investigadores comenzaron a observar que la mortalidad de los pacientes en diálisis en los Estados Unidos era mucho más alta que la de los pacientes de Europa ó Japón. Una de las posibles explicaciones de este fenómeno era el hecho de que la sesión de diálisis era más prolongada en los pacientes de Europa y particularmente en Japón. Tal observación llevó

al desarrollo e implementación del estudio HEMO, en el cual los pacientes fueron aleatorizados a 2 niveles de dosis de hemodiálisis, equivalentes a tasas de reducción de urea (URR) de 75% y 66% respectivamente (los niveles de dosificación fueron estimados más formalmente con Kt/V de urea equilibrado (eKt/V)).

El total de pacientes asignados al grupo de dosis más alta no tuvieron significativos beneficios en la sobrevida, Además posteriores análisis estadísticos de sobrevida de poblaciones de pacientes de Estados Unidos versus Japón, así como de sobrevida de pacientes de Estados Unidos pero de origen asiático sugirieron que las diferencias previamente identificadas en la sobrevida entre estos no se relacionó con sus tratamientos dialíticos.

La falta de beneficios en la sobrevida de pacientes sometidos a dosis más altas en el estudio HEMO fue sorprendente, ya que se esperaba un 15%^o al 30% de diferencia, predicción basada en los resultados de un estudio de corte transversal de una gran base de datos que incluía registros de diálisis japoneses, Fresenius Medical Care de US, y del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos.

En el estudio HEMO la diferencia total en la sobrevida entre los dos grupos asignados aleatoriamente fue solamente de un 5% (IC 95%, 18% para beneficios de sobrevida y 10% de desventaja de sobrevida)^(13,14)

El bajo porcentaje en el índice de confianza de los beneficios de la dosis en la sobrevida en el estudio HEMO no es inconsistente con algunas de las predicciones hechas en estudios de corte transversal, e inclusive, en un estudio 2 a 3 veces más grande que el HEMO no fue posible probar un beneficio utilizando dosis alta con un aceptable nivel de significancia estadística.

El análisis de mortalidad sugirió que los pacientes en diálisis que no alcanzan la dosis meta tienen un sustancial incremento en la mortalidad, sin embargo se consideró la posibilidad de un sesgo relacionado a la estimación de la dosis por sobreestimación del volumen de distribución (y por tanto menor dosis entregada).^(13,15)

Por otro lado la comparación de la dosis aleatorizada en la sobrevida en el estudio HEMO, encontró disparidad relacionada con el

género: en el grupo que recibió la dosis más alta se asoció significativamente a una tasa de supervivencia más alta en mujeres que en hombres. El contraste entre los géneros fue un desenlace pre-especificado en el estudio, aunque al momento que se designó el estudio HEMO no existió evidencia de interacción entre el género y la dosis y la comparación entre géneros fue importantemente pre-especificada de conformidad a las recientes guías del Instituto Nacional de Salud, las que dicen que el género debe de ser examinado en estudios clínicos siempre que sea posible.

En el curso del estudio, Owen y cols. concluyeron que las mujeres eran más pequeñas que los hombres, dada su relativamente poca cantidad de masa muscular y que aproximadamente el agua corporal total es del 50% de su peso en humanos. Los conceptos de éstos investigadores fueron que los pacientes con poca masa muscular, especialmente mujeres pueden ser infradializados cuando el aclaramiento de solutos es afectado por volumen, como es la medición del Kt/V . Una hipótesis puede ser que el tejido muscular contribuya en una pequeña generación de toxinas urémicas. ^(13,16)

La tasa de filtración glomerular en humanos a menudo es normalizada al área de superficie corporal (S), y S varía al 0.667 (dos tercios) la potencia del peso corporal. ^(13,17,18)

El volumen de distribución de urea depende del peso, entonces puede ser razonable prescribir dosis de diálisis o Kt basado en el volumen ($V^{0.667}$). Tal estrategia podría proporcionar relativamente más diálisis a pacientes con pequeños valores de volumen, incluyendo mujeres, y que al mismo tiempo podrían no requerir grandes valores de Kt y asociarse a sesiones prolongadas de diálisis. ^(13,19)

Regresando al estudio HEMO, la posible modulación del género sobre la relación observada entre la mortalidad y la dosis en el análisis aleatorizado, se examinó mientras se controlaron variables de medida del tamaño corporal. En los datos del estudio los pacientes con valores basales pequeños para el volumen estimado antropométricamente (utilizando fórmula de Watson), efectivamente tuvieron una tasa mayor

de mortalidad. También el volumen antropométrico, tal como otras medidas del tamaño corporal tuvieron un efecto sobre la relación dosis-mortalidad. Sin embargo controlando variables como el volumen antropométrico así como un número de otras medidas del tamaño corporal no se evidenció una relación estadísticamente significativa de mortalidad con respecto al género y dosis.

Para hacer este hecho más interesante, después del estudio HEMO, fueron hechos otros análisis a partir del Sistema de Datos Renales de US (USRDs), y fue posible detectar interacciones similares entre el género versus dosis-mortalidad. En este análisis en el cual se controló para el tamaño corporal, la mortalidad disminuyó en mujeres, mientras la dosis de hemodiálisis se incrementó, fenómeno que fue mucho menor en hombres. (resultados similares al estudio HEMO).^(13,20)

En vista que no se concluyó si esta interacción entre el género y dosis-mortalidad es real o un accidente estadístico, se requieren posteriores investigaciones. Si el efecto del género sobre dosis-mortalidad existe, y si este no es causado por el tamaño corporal, es intrigante especular la probabilidad de que las mujeres son más susceptibles a la uremia que los hombres.

La mortalidad total en mujeres fue similar a la de los hombres después de controlar variables como edad y co-morbilidad.^(13,21)

En resumen la hipótesis que los desenlaces de pacientes en hemodiálisis, con 3 sesiones por semana, puedan ser mejorados por incrementos en la tasa de reducción de urea (URR) y Kt/V, por solamente incrementar de forma modesta la duración de la sesión de diálisis, no ha sido soportado por los resultados del gran estudio aleatorizado HEMO. De tal forma que los beneficios de nuevas técnicas y más frecuentes sesiones de diálisis, aun deben ser demostrados.

4.2.- DURACION DE LA SESION DE DIALISIS (“t”) COMO UN DETERMINANTE DE LA ADECUACION DE DIALISIS.

En vista que la evaluación de la dosis de diálisis en los pasados 10 años se enfocó de forma temprana y exclusivamente sobre la remoción de urea, que es la partícula prototipo, soluble en agua, desprovista de

carga y fácilmente difusible, los potenciales beneficios de prolongar la duración de la sesión se perdieron de vista.⁽²²⁾

Desde su primera aplicación como tratamiento de la enfermedad renal en estado terminal, la duración de la sesión de hemodiálisis se ha venido acortando considerablemente en los Estados Unidos.^(22,23)

La práctica de maximizar la eficiencia de la terapia dialítica, mientras se acortaba la duración de la sesión fue popularizada después de la publicación de los resultados del National Cooperative Dialysis Study (NCDS), el que dio más importancia al aclaramiento de urea, sobre la duración de la sesión como un determinante de morbilidad. Esta práctica fue aceptada a partir de la adopción del cálculo de la dosis de diálisis basado en el modelo cinético de la urea, cuantificada por la tasa de reducción de urea (URR) o por el Kt/V_{urea} , donde el producto del aclaramiento por el tiempo (Kt), es normalizado al agua corporal total (V).

Los resultados derivados de los datos del NCDS sugirieron que si la eficiencia del aclaramiento podría ser incrementada (ejm.: con aumento de la capacidad de aclaramiento del dializador o con incrementos en las tasas de flujo sanguíneo y de flujo del dializado), la duración de la sesión potencialmente podría ser acortada en tanto el Kt/V de urea sea mantenido adecuadamente.^(22,24,25)

La tendencia de acortar la duración de la sesión de hemodiálisis fue revertida de alguna manera cuando los programas de mejoramiento de calidad y la publicación de las guías de práctica clínica enfocaron su atención en alcanzar un URR >65% a 70% y un Kt/V de urea > 1.2 – 1.4 por sesión como meta. Después de maximizar los parámetros de aclaramiento (K), incrementos en la dosis entregada podrían ser alcanzados solamente con prolongación del tiempo (“t”). Sin embargo los tiempos de tratamiento para pacientes en US aun son considerablemente cortos comparados con sus contrapartes internacionales. En 1996 a los pacientes incidentes en hemodiálisis en US se les prescribió un promedio de 3.2 hrs. por sesión, al contrario en Japón el promedio de tiempo por sesión fue de 4.1 hrs. durante el mismo período. De tal forma que diferencias en el tratamiento prescrito han sido propuestas como un

factor de contribución a elevada mortalidad vista en los pacientes con enfermedad renal en estado terminal en los Estados Unidos.^(22,26,27)

Estas observaciones junto con resultados preliminares de técnicas de diálisis supra-convencional, en las cuales se incrementa la duración de la sesión de diálisis y/o su frecuencia, han llevado a una reevaluación del tiempo (t) como un determinante importante e independiente de adecuación de diálisis.

ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE DURACION DE LA SESION DE DIALISIS

A la fecha el NCDS es el único estudio aleatorizado y controlado que evalúa el efecto de la duración de la sesión de diálisis sobre los desenlaces del paciente. Este involucró a 165 pacientes en 4 brazos de tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron a 1 ó 2 tiempos de duración de la sesión establecidos a 4.5 - 5 hrs. y 2.5 - 3.5 hrs., y 1 de 2 concentraciones meta del nitrógeno de urea sanguíneo (TAC_{urea} 100 mg/dl y 50 mg/dl).

El TAC de urea alcanzado fue de 89 y 52 mg/dl respectivamente (correspondiendo a Kt/V de urea de 0.6 y 1.0), todos recibieron 3 sesiones de hemodiálisis por semana utilizando dializadores de celulosa y dializado en base de acetato. Hubo una elevada tasa de falla del tratamiento en el grupo de corto tiempo con altos niveles de nitrógeno de urea llevando a la discontinuación de este brazo a las 20 semanas, el resto fue seguido a 24 semanas.

En el reporte primario de los primeros 151 pacientes, aquellos con sesiones más prolongadas no tuvieron efectos significativos sobre los puntos finales combinados de muerte o abandono del estudio, y se obtuvo un efecto benéfico marginal sobre la tasa de hospitalizaciones ($p=0.06$).

En conclusión la duración de la sesión no tuvo asociación sobre los puntos primarios de muerte y abandono del tratamiento, sin embargo fue un significativo predictor de puntos finales secundarios de muerte, abandono del estudio y hospitalización, aún después de haberse controlado para TAC_{urea} , estado nutricional y otros factores de confusión.^(22,28)

ESTUDIOS OBSERVACIONALES DE LA DURACION DE LA SESION

Este tipo de estudios han producido resultados conflictivos, probablemente relacionado a uno o más de los siguientes factores:

1.-Cambios en la práctica tales como dializado basado en bicarbonato, membranas más biocompatibles, dializadores de alto flujo y de alta eficiencia, la introducción de eritropoyetina y la medición rutinaria de la dosis de diálisis, ocurrió simultáneamente al acortamiento de las sesiones y esto pudo causar confusión en los análisis.

2.-Basados sobre la práctica usual la duración de sesión tiene una relación co-lineal con varios otros factores asociados con desenlaces tales como sexo, tamaño corporal, estado nutricional y concentración de fósforo sérico. Para distinguir adecuadamente estas asociaciones en estudios observacionales, son requeridos análisis multivariados y muestras de gran tamaño.

3.-Varios estudios no son controlados para medidas convencionales de dosis de diálisis (Kt/V_{urea} y URR), y tampoco simultáneamente para tamaño corporal.

4.- El rango de dosis prescrita en Estados Unidos ha sido importantemente acortado, lo que limita el poder estadístico.

5.- Finalmente muchos estudios analizaron tiempo prescrito más que tiempo entregado.

En vista que el tiempo es un componente clave en la medición de la dosis de diálisis, y además que se asocia al tamaño corporal, análisis que no tomen en cuenta el tamaño corporal, pueden ser un factor de confusión, por tanto análisis ajustados para el producto del aclaramiento por el tiempo (Kt), más que para Kt/V_{urea} o URR podrían ser preferidos.

Held y cols., en su estudio encontró, después de haber ajustado sus resultados para factores demográficos, que la diálisis de corto tiempo (3.5hrs.), se asoció a un incrementado riesgo de mortalidad, comparada con la diálisis convencional (3.5 – 4 hrs). (incremento del riesgo de hasta un 17%). Así mismo el riesgo de muerte disminuyó importantemente en

los que recibieron diálisis prolongada (>4.5hrs.), aunque las diferencias no tuvieron significancia estadística.^(22,29)

ESTUDIOS OBSERVACIONALES CONTROLANDO Kt/Vurea O URR.

Estos estudios no encontraron relación independiente entre duración de la sesión y desenlaces en diálisis.

La observación de Collins y Kjellstrand, en un período de 22 años, es que la supervivencia mejoró a 4-años paciente, a pesar de la disminución en la duración de la sesión, pero manteniendo constante el Kt/V de urea en 1.3.^(22,30)

Owen y cols., evaluaron el riesgo de muerte a 1 año, con una variedad de parámetros asociados al tratamiento. La albumina sérica y el URR fueron fuertes predictores de muerte. Sesiones en rango de 3 -4 hrs de duración no se asociaron al riesgo de muerte. ^(22,31,32,33)

En contraste La Sociedad Japonesa de Tratamiento con Diálisis, utilizando datos de más de 71,000 pacientes, reportó un bajo riesgo de muerte asociado con incrementos en la duración de la sesión sobre 5.5 hrs. Después de haber controlado para Kt/V_{urea}, así también el riesgo de muerte con sesiones cortas de diálisis disminuyó incrementando la dosis de diálisis con Kt/V mayores a 1.8.^(22,34)

En estudios hechos con modalidad de Hemodiálisis nocturna y diálisis cortas diarias, (The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study) no se encontró diferencia significativa en mortalidad y hospitalizaciones con respecto a la hemodiálisis convencional.^(22,35)

En resumen hay información disponible que soporta una significativa asociación positiva de la duración de la sesión de diálisis y los desenlaces de pacientes para hemodiálisis convencional 3 veces por semana. Los estudios sugieren que el rango de tiempo prescrito en los Estados Unidos (2.5 – 4 hrs.), no tiene o tiene un mínimo efecto en la supervivencia del paciente, después de controlar la dosis de diálisis con el modelo cinético de la urea. Sin embargo hay estudios internacionales que sugieren lo contrario.

Permanecen muchas interrogantes sin resolver sobre este aspecto. Sin embargo, inclusive una vez que se dispongan de más datos, aun si

las tasas de mortalidad disminuyan prolongando la sesión, los pacientes deberán elegir o no incrementar su tiempo, en cuanto a consideraciones de su calidad de vida.

4.3.- MEMBRANAS DIALIZADORAS COMO DETERMINANTES DE ADECUACION DE DIALISIS.

Las membranas más utilizadas en la actualidad son las membranas sintéticas consideradas en este momento más bio-compatibles y menos hidrofóbicas.

El rendimiento per se y los parámetros de transporte asociados a la membrana serán dependientes de las siguientes propiedades:⁽³⁶⁾

- 1.-Tamaño del poro.
- 2.-Area de superficie de la membrana.
- 3.-Grosor de la membrana.
- 4.-Densidad de los poros.
- 5.-Grado de adsorción de proteínas.

TERMINOS CLINICOS UTILIZADOS PARA CARACTERIZAR EL DESEMPEÑO DE LA MEMBRANA

EFICIENCIA: Se refiere a la capacidad del dializador de remover solutos urémicos de bajo peso molecular, y está representado por el coeficiente de transferencia de masa para la urea (KoA) y es expresado en ml/min. Se define como el aclaramiento del dializador a tasas de flujo sanguíneo y de dializante infinitas sobre una base teórica. Entonces el KoA es una medida de la máxima capacidad de remoción de solutos del dializador y conceptualmente ha sido considerado como una propiedad intrínseca de la membrana dializadora.

El valor de KoA usualmente es dado por el fabricante, y de acuerdo a esto los dializadores se clasifican en:

- a) Dializadores de Alta eficiencia: KoA > 600ml/min
- b) Dializadores de Baja eficiencia: KoA < 450ml/min.

Fórmulas matemáticas y nomogramas están disponibles para estimar el aclaramiento de urea para un dializador dado y para un determinado flujo sanguíneo y de dializante, y están basados sobre el KoA del dializador.^(36,37)

El valor de K para la urea incrementa con el flujo sanguíneo, aunque esta relación no es lineal y depende del tipo de membrana. El valor de K de un dializador de baja eficiencia incrementa solo modestamente con un incremento del flujo sanguíneo, en vista que la baja eficiencia de éste y no el flujo sanguíneo entregado es el factor limitante bajo estas condiciones.

PERMEABILIDAD: Usualmente denota la capacidad del dializador para aclarar sustancias con mediano peso molecular.

Membranas de alta permeabilidad aclaran valores mayores a 20ml/min de β_2 -Microglobulina. En contraste el aclaramiento de β_2 -Microglobulina con membranas de baja permeabilidad es menor a 10 ml/min y a menudo es aproximadamente cero. Es de notar que esta es una propiedad independiente de la tasa de flujo sanguíneo y de dializante. Sin embargo estos parámetros podrían afectar este aclaramiento más en membranas de alta permeabilidad no así en membranas de baja permeabilidad donde su efecto será nulo.

COEFICIENTE DE CRIBADO: Esta es otra medida de la capacidad de la membrana de aclarar solutos. A diferencia de la permeabilidad la cual representa más las propiedades del transporte difusivo, el coeficiente de cribado "S" representa más las propiedades del transporte convectivo. Esta se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$S = C_f / C_p$$

en el cual C_f y C_p representan la concentración de solutos en el ultrafiltrado y en el agua plasmática respectivamente, determinado en un modo puramente convectivo.^(36,38)

Un valor de S de 1.0 significa que el soluto no experimenta movimiento en este tipo de transporte a través de la membrana, y entonces su concentración en ambos compartimientos será idéntica. El valor de S es dependiente del tamaño promedio del poro de la membrana, del peso molecular y de la configuración del soluto. El valor de S de solutos como la urea y el potasio casi siempre están cercanos a

la unidad, y este valor disminuirá en tanto el peso molecular del soluto incrementa.

ULTRAFILTRACION: Se refiere a la transferencia de agua a través de la membrana. Se mide a través del Coeficiente de Ultrafiltración (K_{uf}) que representa los mililitros de ultrafiltrado por hora por cada mmHg de presión transmembrana (TMP).

Una membrana con alto K_{uf} necesitará una muy baja TMP para filtrar grandes cantidades de agua. Es de notar que este valor no es normalizado para el área de superficie de la membrana, de manera que incluso membranas con pequeños poros pueden tener un alto K_{uf} aún si el área de superficie no es muy grande.

De acuerdo a la FDA, basado en el K_{uf} las membranas dializadoras se clasifican en:

- a) Membranas de alto flujo (K_{uf} de 12 a 80 ml/hr/mmHg)
- b) Membranas de bajo flujo ($K_{uf} < 12$ ml/hr/mm Hg).^(36,39)

Los términos flujo y permeabilidad a menudo son utilizados de forma indistinta, aún cuando ellos no se relacionan uno con el otro.

Se deben de tener tres consecuencias clínicamente importantes en la diálisis de alto flujo:

1.- Control de Volumen:

Por definición las membranas de alto flujo remueven grandes cantidades de fluido a bajas TMP, lo que lleva a una excesiva remoción y depleción del volumen intravascular si la TMP no es regulada de forma muy precisa. Las máquinas modernas ya cuentan con reguladores automáticos de la ultrafiltración.

2.- Ultrafiltración retrógrada:

Otra consecuencia es el reflujo del ultrafiltrado, esto se da porque a medida que la sangre entra por el extremo arterial (aferente), es decir a partir de una presión de una elevada presión intraluminal en la fibra hueca con respecto a la presión del compartimiento del dializado. Esto

favorece la ultrafiltración en ese sentido, sin embargo a medida que se acerca al extremo venoso (eferente), la presión dentro de la fibra hueca disminuye, incluso por debajo de la presión del compartimiento del dializante, favoreciendo la ultrafiltración desde un compartimiento de alta presión a uno de baja presión. Este fenómeno de transferencia retrógrada se ha postulado como responsable de la transferencia de endotoxinas y otros contaminantes desde el dializado hacia la sangre.^(36,40)

3.- Pérdida de Albúmina:

Esta es consecuencia de la no selectividad de las membranas, Aunque los poros de gran tamaño ayudan a remoción de moléculas de mediano tamaño, la posibilidad de perder albúmina con el uso de membranas de alto flujo es mayor. ^(36,41)

EFFECTOS DE REUSO SOBRE EL RENDIMIENTO DE LA MEMBRANA

Esta aún sigue siendo una práctica común en los Estados Unidos con un 80% de centros de diálisis utilizando dializadores reprocessados. Aunque esta práctica es de menos del 10% en países Europeos y prohibida en Japón.^(36,42,43,44)

El reuso lleva a una disminución del área de superficie efectiva del dializador como resultado de la coagulación sanguínea, en algunas de las fibras huecas, algunas veces provocando una incompleta entrega de la dosis prescrita de diálisis.

Esto llevó al concepto de volumen celular total(TCV).

Gotch y cols., demostraron que los dializadores pierden menos del 10% de su capacidad de aclaramiento de pequeños solutos mientras el TCV sea mantenido por encima del 80% de su valor inicial. Este requerimiento del TCV se basó históricamente sobre datos generados de membranas dializadoras de bajo flujo que fueron desinfectadas utilizando solamente formaldehído. Nuevas membranas sintéticas y nuevas germicidas tales como glutaraldehído, ácido peracético, calor y ácido cítrico actualmente están en uso, y por tanto la correlación entre TCV y el desempeño de la membrana es menos claro. Sin embargo en varios estudios se ha demostrado que la pérdida de la capacidad de

aclaramiento de solutos como urea y el número de reusos tiene una relación lineal al menos hasta los 20 reusos.^(36,45,46,47)

Finalmente podemos decir que la capacidad de aclaramiento del dializador puede ser incrementada solo de manera parcial con incrementos del flujo sanguíneo y de dializado, y que mayores valores de KoA podrían incrementarse aun más con el uso de 2 dializadores conectados en paralelo o en serie, y por otro lado el mantenimiento de un estado euvolémico es un importante factor en aspectos de adecuación de diálisis, reiterando que el K_{uf} no es limitante en la remoción de fluidos, sin embargo la capacidad y velocidad de relleno plasmático y la tolerancia del paciente si son factores determinantes.

4.4.- ACCESO VASCULAR COMO UN DETERMINANTE DE ADECUACION DE DIALISIS

Aunque el Kt/V es una herramienta para determinar la dosis de diálisis este involucra una serie de aspectos. Uno de los más importantes es el flujo sanguíneo prescrito (Q_b , el cual es conducido por la bomba sanguínea de la máquina) y que debe ser alcanzado y sostenido a lo largo de cada sesión.

El acceso vascular es el principal determinante del Q_b y por tanto tendrá una fuerte influencia sobre la adecuación de la diálisis.

Los accesos vasculares pueden ser divididos en dos categorías:

- 1.- Accesos arteriovenosos permanentes (AV) (Fístulas autógenas e injertos sintéticos).
- 2.- Accesos venosos (catéteres venosos centrales crónicos, tunelizados con anclaje (CVCs) y cateteres temporales sin anclaje)

Las guías norteamericanas actuales para la práctica clínica, conocidas como Guías NFK-K/DOQI, reconocen a las fístulas arteriovenosas como el acceso vascular óptimo, hecho ampliamente conocido desde antes de la publicación de las mismas.^(48,49)

Las fístulas tienen bajas tasas de trombosis e infección en comparación con injertos y se relacionan con baja mortalidad.

El aclaramiento de urea (K) y el volumen de distribución de urea (V) teóricamente son independientes del tipo de acceso vascular. Los

pacientes usualmente son provistos de dializadores con grandes áreas de superficie, y altas tasas de flujos de dializado (hasta 800 ml/min), de tal forma que los factores limitantes en alcanzar la adecuación de la diálisis son el tiempo de tratamiento y la tasa de flujo sanguíneo (Q_b).

Por tanto la incapacidad para alcanzar y una vez alcanzado, sostener el Q_b prescrito durante el tratamiento, es una causa común de obtener un bajo Kt/V_{urea} . Otra causa común es la recirculación del acceso, esto sucede cuando el flujo sanguíneo del acceso es menor que el Q_b , de tal forma que el influjo arterial no satisface la demanda de la bomba, consecuentemente la sangre dializada retorna al acceso a través de la aguja venosa, recirculando al extremo arterial nuevamente. Un bajo Q_b y la presencia de recirculación importante en el acceso provocan un bajo Kt/V_{urea} entregado.^(48,50)

Cuando utilizamos catéteres venosos, la presión de influjo pre-bomba es influenciada por la longitud del catéter y su diámetro luminal, así como su localización. Las guías NFK-K/DOQI recomiendan para catéteres venosos flujos sanguíneos de al menos 300 ml/min. Partiendo de la ley de Poiseuille, se dice que el flujo incrementa muy rápidamente en cuanto el diámetro del tubo incrementa.^(48,51,52)

Aunque esta teoría es válida para un tubo recto, una vez instalado el catéter se forman una o más curvaturas, dependiendo de la localización de su inserción y estas curvaturas incrementan la resistencia al flujo, con incrementos importantes en la presión del influjo, de tal forma que mientras menos curvaturas se hagan en el catéter tendremos menores complicaciones y dispondremos de un mejor flujo.(motivo de preferencia del acceso yugular interno derecho). De tal forma que la eficiencia de la diálisis será mejor optimizada al insertar el catéter lo más profundo posible y en un trayecto lo más recto posible, hacia el atrio derecho.

ACCESOS ARTERIO-VENOSOS (INJERTOS Y FISTULAS)

En general soportan altos flujos sanguíneos con menor presión de influjo negativo arterial, en comparación con los catéteres, ya que sus flujos oscilan entre 800 y 1800 ml/min, de manera que el buen funcionamiento aporta un flujo que excede la demanda de la máquina de diálisis, sin embargo aquí la limitante es que la sangre es bombeada a través de agujas que tienen un pequeño diámetro luminal, con gran

resistencia al flujo que hace que se disminuya el Q_b entregado. Sands y cols. demostraron que una aguja de 15-Fr provee 8.4% menos Q_b que una aguja 14-Fr cuando la máquina está a 400ml/min.^(48,53)

Es importante mencionar entonces que la localización y las características del catéter influenciarán sobre su rendimiento. Un catéter bien ubicado y a su máximo flujo sanguíneo tendrá una recirculación aproximada del 5%, catéteres femorales cortos pueden llegar a tener recirculación hasta en un 30%, la inversión de los puertos que es una práctica común para incrementar el flujo a través de un catéter disfuncional incrementará la recirculación hasta en un 35%.

Los accesos arteriovenosos también pueden tener recirculación y algunas de las causas de ésta son: estenosis que conlleve reducción del flujo siendo excedido por el Q_b , identificación incorrecta de la anatomía del acceso (ubicación invertida de las agujas) y corta distancia entre ambas. Todo esto tendrá como consecuencia recirculación y por tanto una disminución en el Kt/V_{urea} . Por tanto las actuales guías NFK-K/DOQI, recomiendan estimaciones mensuales para la adecuación de diálisis. Este abordaje se basa en el hecho que las mediciones mensuales proveen un Kt/V_{urea} representativo.^(48,54,55,56)

4.5.- OTROS FACTORES QUE INFLUENCIAN EL ACLARAMIENTO DE SOLUTOS DE BAJO PESO MOLECULAR DURANTE LA HEMODIALISIS

COMPARTIMIENTO SANGUINEO (HEMATOCRITO): Representa la masa de glóbulos rojos suspendidos en una solución acuosa (plasma). El eritrocito es también primariamente acuoso y está constituido aproximadamente por un 70% de agua y el componente restante está constituido por las membranas celulares. Aunque muchos solutos urémicos están distribuidos en la fase acuosa de ambos (glóbulos rojos y fracción plasmática de la sangre) durante la hemodiálisis la remoción de solutos ocurre primariamente desde el agua plasmática.

El movimiento de urea a través de la membrana eritrocitaria es relativamente rápido, de tal forma que durante la hemodiálisis la urea en el agua plasmática que llega al dializador está en equilibrio con la urea en el agua del eritrocito, sin embargo la tasa de movimiento transcelular de otros solutos urémicos tales como creatinina y fosfatos es pequeña o nula con respecto a la tasa de remoción dialítica.

Para un volumen dado de sangre total un incremento en el hematocrito provocará un incremento relativo en la distribución del soluto en el agua del eritrocito resultando en un relativo secuestro de solutos con baja difusividad a la membrana del mismo.

Por otro lado, el incremento del hematocrito conllevará a un incremento en la viscosidad de la sangre, de manera que la difusión de solutos en la superficie de la membrana dializadora desde el compartimiento sanguíneo se verá disminuida porque la ocupación por eritrocitos crea un fenómeno de capa que incrementará la distancia del área efectiva de difusión. (incremento de la resistencia de transferencia de masa).⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾

COMPARTIMIENTO DEL DIALIZADO: La transferencia de masas de solutos desde el compartimiento del dializado, también está determinado por un fenómeno de capa, al igual que en el compartimiento sanguíneo.

Las características del dializador que influencia sobre la transferencia de masas desde el compartimiento del dializado son:

1.-Densidad del empaquetamiento: Definida como el promedio del área de compresión de la fibra hueca basada sobre un corte transversal a través del dializador. Se dice que una densidad de empaquetamiento no optimizada puede resultar en canalización del dializado a flujos estándar, con distribución del líquido a la periferia de una manera no óptima. Obviamente en esta situación la fibra hueca no participa en el intercambio difusivo ya que no es perfundida adecuadamente con el dializado asociándose a menos eficiencia en la transferencia de masa hacia el dializado.

2.- Pérdida del espacio entre las fibras: Las fibras que están estrechamente cercanas tienen problemas de perfusión con el dializado, reduciendo la efectividad del área de superficie de membrana disponible para el intercambio de masa, dos tipos de problemas llevan a esto:

a) Inclusiones espaciales: Son estructuras multifilamentosas lineales interpuestas longitudinalmente en una distribución espacial específica entre las fibras.

b) Ondulación de las fibras: Las fibras huecas son fabricadas con cierto grado de periodicidad (amplitud y frecuencia), aunque evidencia reciente sugiere que la ondulación de tales fibras mejora la distribución del flujo del dializado y la transferencia de masas de pequeños solutos.^(57,59)

FACTORES RELACIONADOS AL PACIENTE

El término “alta eficiencia” aplicado a una diálisis intermitente denota el alcance de un aclaramiento relativamente alto de solutos pequeños por el dializador. Sin embargo una tasa elevada de aclaramiento de solutos extracorpóreos no necesariamente implica una tasa alta de remoción de solutos pequeños desde el organismo del paciente. La explicación de esta potencial discrepancia está dada por la distribución multicompartmental de los solutos urémicos. La cinética multicompartmental implica necesariamente que un soluto no tiene un acceso inmediato a la sangre que perfunde el dializador, de tal forma que este soluto debe de ser transportado desde un compartimiento dentro del organismo que está separado y es distinto al volumen circulante del cuerpo.

Se han descrito múltiples formas para caracterizar la distribución multicompartmental de solutos en el organismo. Clark y cols., describieron un modelo de dos compartimientos en el cual una parte tiene acceso directo al dializador (compartimiento perfundido) y otro que no tiene acceso (compartimiento no perfundido). Estos dos compartimientos corresponden a los espacios extra y intracelular respectivamente.^(57,60)

Aunque la tasa de transporte desde el compartimiento no perfundido al perfundido es relativamente alta para solutos pequeños, especialmente urea, este puede ser sobrepasado por la tasa de remoción extracorpórea por el dializador. Esto resulta en un relativo secuestro de solutos pequeños desde el compartimiento no perfundido durante la diálisis, desarrollando un gradiente de concentración (desequilibrio).

En el período postdialítico inmediato una rápida disipación de este gradiente ocurre cuando el soluto es transportado desde el

compartimiento no perfundido al perfundido equilibrando las concentraciones del mismo a ambos lados. Este equilibrio es manifestado clínicamente por el rebote post-tratamiento en la concentración del soluto. En síntesis, la magnitud del rebote post-dialítico de la urea también influenciará en la dosis efectiva entregada al paciente.

El modelo regional de flujo sanguíneo propuesto por Daugirdas y Schneditz, representa otro abordaje basado en compartimientos para la cinética de moléculas pequeñas durante la diálisis. Este modelo aplicable para la urea y otros solutos que pueden movilizarse relativamente rápido a través de la membrana celular, propone que la compartimentalización ocurre en órganos específicos que son pobremente perfundidos durante la diálisis, representando otra forma de desequilibrio intradialítico, tal que su magnitud es directamente proporcional al grado de rebote post-tratamiento.

Este modelo sirve como la base para la ecuación, la cual estima la dosis incorporando el efecto de dos compartimientos (“2-pool”). En esta ecuación la diferencia entre el compartimiento único ($spKt/V_{urea}$) y el compartimiento doble (eKt/V), está en función directa a la tasa de diálisis. De tal forma que a más altas tasas de diálisis, mayor es el grado en la cual la terapia efectiva entregada es sobre-estimada por la determinación de la dosis con $spKt/V$.^(57,61)

4.6.- RELACION ENTRE EL APARENTE VOLUMEN DE DISTRIBUCION DE UREA UNICOMPARTIMENTAL Y EL VERDADERO VOLUMEN DE DISTRIBUCION BICOMPARTIMENTAL

Una de las ventajas de medir Kt/V_{urea} durante la sesión de hemodiálisis a partir de una simple determinación de la tasa de reducción de urea (URR), es la capacidad para calcular el volumen de distribución de urea del paciente (V) a partir de los valores medidos o estimados del tiempo de tratamiento (“ t ”) y del aclaramiento del dializador (Kd). El valor de V obtenido a partir de esto puede ser comparado con el verdadero valor de V del paciente obtenido de fuentes diversas incluyendo el promedio de V a partir del Kt/V_{urea} estimado previamente o derivados de medidas antropométricas o de bio-impedancia del agua corporal total (TBW).

Cuando existen diferencias significativas, esto sugiere que una o más de las mediciones (valores de BUN pre y post, aclaramiento estimado del dializador o duración de la sesión) son erróneos. El monitoreo secuencial del valor de V derivado de hemodiálisis permite detectar cambios en la eficiencia de diálisis. Por ejemplo: un incremento en el valor de V resulta de una disminución no prescrita en el aclaramiento efectivo del dializador. Esto último puede ser causado por recirculación del acceso o por una disminución en la tasa de flujo sanguíneo causado por efectos de presión pre-bomba sobre la línea sanguínea en este segmento. Cuando la prescripción es cambiada a un más alto o más bajo Kt/V o URR, se asume que “ V ” se mantiene constante. Además si el Kt/V es determinado desde el modelo de volumen variable monocompartimental (single-pool) (a partir del BUN pre y post dialítico), V (V_{sp}) varía muy ligeramente cuando es calculado a partir de t y K_d . Esto podría llevar a errores en el flujo sanguíneo prescrito, flujo de diálisis o tiempo de tratamiento cuando la prescripción es cambiada para alcanzar un nuevo nivel de adecuación basado en la cinética de urea monocompartimental.

El modelo unicompartmental asume que la urea es removida de un único espacio durante la hemodiálisis. En vista que la eficiencia de diálisis ha aumentado en las últimas dos décadas, se le ha dado a la compartimentalización de la urea un papel más prominente. La compartimentalización provoca una rápida disminución inicial en la concentración de la urea sanguínea y un similar y rápido incremento post-dialítico en la concentración de la urea sanguínea secuestrada, que se equilibra con el compartimento dializado. Este efecto puede alterar la relación entre V y K_d cuando su promedio (K_d/V) está determinado por un modelo matemático que ignora este desequilibrio.

Un reciente análisis de las ecuaciones bi-compartimentales (double-pool) simplificadas, asumiendo que no exista ultrafiltración ni generación de urea durante la hemodiálisis, resultó en un factor matemático de corrección para V_{sp} que cuantifica la relación entre V_{sp} y V_{dp} . El promedio V_{sp}/V_{dp} se encontró estar en función de URR y se refirió al factor F_{dp} que representa el promedio de la concentración del nitrógeno de urea equilibrado post-diálisis. F_{dp} se relaciona con la

eficiencia de diálisis y resultó ser de aproximadamente 0.82 cuando la diálisis fue entregada a un $spKt/V$ de 0.4 unidades/hr.

El promedio V_{sp}/V_{dp} se encontró cercano a la unidad a un URR de 67% que corresponde a un $spKt/V$ de 1.3. Cuando el Kt/V es más bajo de este valor el análisis predice que V_{sp} será más bajo que V_{dp} , y cuando el Kt/V es mayor de 1.3 el análisis predice que V_{sp}/V_{dp} será mayor que la unidad.

En vista que promedio de $spKt/V$ entregado en los Estados Unidos desde 1996 es cerca de 1.3, nivel en el cual el V_{sp} y el V_{dp} son iguales, discrepancias entre estos son de muy poca importancia clínica. Sin embargo como se dijo previamente, el error en el V_{sp} requiere un incremento mayor al esperado en el tiempo de diálisis cuando la dosis de diálisis es incrementada. Por tanto la corrección V_{sp}/V_{dp} podría ser de utilidad para prescribir hemodiálisis con muy bajo Kt/V o muy alto Kt/V .^(62,63,64)

4.7.- VOLUMEN DE DISTRIBUCION DE UREA SOBRE EL TIEMPO EN PACIENTES EN DIALISIS CLINICAMENTE ESTABLES.

Como se ha mencionado, los factores que pueden llevar a una disminución en la dosis de diálisis entregada al paciente son diversos y algunos estudios sugieren que puede existir considerable variación en la dosis entregada entre una sesión y otra, consecuentemente medidas realizadas con más frecuencia son deseables.

Cuando usamos el $spKt/V$ para el cálculo de la dosis de diálisis, este se basa en el volumen de distribución de urea (V) al final de la sesión de diálisis. Una vez que el valor promedio de V ha sido establecido de forma individual para un paciente, el Kt/V entregado podría ser monitorizado durante cada sesión de diálisis determinando el aclaramiento del dializador (K_d) y el tiempo de tratamiento (T_d), porque es razonable asumir que el volumen permanece constante por períodos prolongados de tiempo en pacientes estables y solamente necesita ser corregido para las diferencias en el peso corporal final entre una sesión y otra.⁽⁶⁵⁾

Di Filippo S. y cols. realizaron un estudio clínico prospectivo multicéntrico en el cual trataron de demostrar que el volumen (V) constante en pacientes estables en hemodiálisis puede ser extendido a periodos tan prolongados como 1 año. ⁽⁶⁶⁾ En total fueron cuarenta pacientes los que lograron completar el año de seguimiento, y encontraron que la variabilidad de volumen de los pacientes fue de 2.29 ± 1.44 a la toma basal y de 2.22 ± 1.57 después de 1 año, con una diferencia promedio de 0.07 ± 1.61 ($p=0.784$). Sin embargo al final del seguimiento el valor de eKt/V estimado utilizando el valor de V basal fue significativamente más bajo que el valor calculado actual. La diferencia promedio fue de -0.07 ± 0.11 , un subestimado de 5.3% ($p=0.001$). De la misma forma la magnitud de la infraestimación del Kt/V no equilibrado utilizando el volumen basal fue el mismo (-0.07) con un pequeño incremento en la variabilidad. Los predictores de reducción del volumen de distribución que demostraron tener mayor correlación fueron el nivel basal de albumina y el valor basal de V.

Con estos resultados se puede asumir que en general, el volumen de distribución de urea equilibrado y no equilibrado disminuye a través del tiempo en pacientes clínicamente estables en hemodiálisis. En términos de depuración, la pequeña subestimación del Kt/V_{urea} durante el seguimiento utilizando valores basales de V es de la misma magnitud tanto en el eKt/V como en el Kt/V no equilibrado postdiálisis. Finalmente un valor basal bajo de albúmina sérica se asoció con una importante reducción del volumen de distribución (V) sobre el tiempo, por el contrario un más alto nivel de albúmina sérica se asoció con mejor preservación del valor de V basal, destacando su rol no solamente como predictor en términos de mortalidad y morbilidad, sino también en términos de índice nutricional junto al volumen de distribución de urea.⁽⁶⁷⁾

5.- JUSTIFICACIÓN

La identificación de factores potencialmente controlables y modificables, que influyan sobre la dosis final entregada de diálisis, permitirá crear una política de prescripción óptima de diálisis y de vigilancia de la dosis prescrita, que incluya criterios clínicos y aspectos técnicos (Ejm: aplicación del modelo cinético de urea o inclusive el establecimiento en la práctica del uso de bio-sensores de monitoreo de urea en línea) con el fin de reducir o eliminar la ocurrencia de discrepancias entre la dosis prescrita y la entregada. Un análisis de ésta naturaleza podría incluirse en las determinaciones seriadas de adecuación en pacientes sometidos a HD crónica (⁶⁸).

Conocer estos factores nos permitirá monitorizar y evaluar los procesos relacionados con la hemodiálisis, mejorar la calidad de tratamiento ofrecido a los pacientes, así como el aseguramiento del máximo control en cada proceso. Finalmente, definir los indicadores o sistemas de medida del cumplimiento de estos criterios, también permitirá establecer estándares de provisión de servicios de salud.

7.- HIPOTESIS:

En relación a la dosis prescrita, la entrega efectiva de dosis de diálisis es insuficiente y por lo tanto es un problema significativo en hemodiálisis crónica

7.1.- HIPOTESIS NULA:

En relación a la dosis prescrita, la entrega efectiva de dosis de diálisis es suficiente y por lo tanto no es un problema significativo en hemodiálisis crónica.

8.- OBJETIVOS:

- A) Describir la magnitud de la discordancia entre la dosis de diálisis prescrita y entregada en una población de pacientes de la Unidad FMC-MS
- B) Describir el comportamiento de la dosis entregada en pacientes a los que se les realizó spKt/V en tres tomas consecutivas.
- C) Identificar los factores predictores de discordancia asociada a sub-dosis.
- D) Analizar correlaciones de spKt/V con:
 - Kt/V Daugirdas II y eKt/V.
 - Volumen de distribución por fórmula de Watson (V_{Watson}) y por modelo cinético de urea (V_{MCU}).
 - Equivalente de dosis renal (EKR) y tasa de generación de urea (G_{MCU}).

6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la magnitud de la discrepancia entre Kt/V_{urea} prescrito y el entregado en los pacientes que reciben tres sesiones semanales de hemodiálisis y que factores determinan esta discrepancia?

9.- METODOLOGIA

Diseño:

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva.

Población:

Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis tres sesiones por semana.

Lugar de realización:

Unidad FMC-Médica Sur.

Período de estudio:

Evaluamos datos de pacientes entre noviembre del 2006 y marzo del 2007.

Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes con al menos tres meses consecutivos en tratamiento de sustitución renal con hemodiálisis.
- b) Contar con datos clínicos y de laboratorio necesarios para el análisis.
- c) Edad mayor de 18 años.
- d) Tratamiento como mínimo a 3 sesiones por semana.

Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes amputados.
- b) Pacientes con datos incompletos.
- c) Edad menor menor de 18 años
- d) Tratamiento de menos de 3 sesiones por semana.

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes con error en muestreo de Kt/V_{urea} (URR >85%)

Procedimiento:

Revisamos retrospectivamente datos de los tratamientos asociados con los muestreos sanguíneos para cálculo de Kt/V_{urea} en noviembre 2006, enero y marzo 2007 así como la sesión de hemodiálisis subsecuente (es decir, “datos post-tratamiento”).

Cálculos:

La dosis prescrita y entregada fue obtenida empleando una calculadora en formato Excel® (Chula Version UKM Calculator 2 - Versión 1) disponible en <http://www.nephrochula.com/download/Chula.xls> que emplea los siguientes datos:

- a) **Dosis prescrita:** edad, género, estatura, velocidad de flujo sanguíneo (Q_b en ml/min), tipo de filtro (F6 o F8® Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania), velocidad de flujo de diálisis (Q_d en ml/min), tiempo de tratamiento prescrito (T prescrito en minutos), diagnóstico de diabetes mellitus (sí / no), volumen ultrafiltrado (UF en ml) y hematocrito (%).
- b) **Dosis entregada:** edad, género, estatura, tipo de filtro (F6 o F8® Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania), diagnóstico de diabetes mellitus (sí / no), peso pre1 (kg), peso post (kg), peso pre2 (kg), volumen real ultrafiltrado (ml), tiempo real de tratamiento (T real en minutos), promedio de velocidad de flujo sanguíneo (PQ_b en ml/min), velocidad real de flujo de diálisis (Q_d real en ml/min) y hematocrito (%).

Los cálculos obtenidos de esta manera se exhiben a continuación:

DOSIS PRESCRITA:

Depuración in vitro ($K_{in vitro}$): ml/min

Kt/V prescrito

DOSIS ENTREGADA:

Kt/V unicompartmental (spKt/V)

Kt/V por fórmula de Daugirdas II

Kt/V equilibrado (eKt/V)

Concentración promedio en el tiempo de urea (TAC_{urea})

Tasa de reducción de urea (URR - %)

Depuración in vivo ($K_{in vivo}$): ml/min

Equivalente de dosis renal (EKR – ml/min)

OTROS:

Volumen de distribución por fórmula de Watson (V_{Watson} – litros)

Volumen de distribución por modelo cinético de urea (V_{MCU} – litros)

Tasa de generación de urea (G_{MCU} – mg/min)

Tasa catabólica proteica normalizada (nPCR – g/kg/día)

Adicionalmente calculamos la discordancia (D) entre dosis prescrita y entregada como:

$$D = Kt/V \text{ prescrito} - spKt/V$$

Y consideramos significativa una discordancia mayor a 10%.

9.1.- Variables:**Dependiente:**

Discordancia de Dosis.

Independientes:

1.-Demográficas: edad, género, estatura, tiempo de evolución en tratamiento sustitutivo.

2.-Clínicas: diabetes mellitus, causa de insuficiencia renal crónica.

3.-Del tratamiento: Peso seco, tipo de acceso, tipo de dializador, tiempo de tratamiento prescrito, ultrafiltrado prescrito, flujo sanguíneo prescrito, flujo del dializado prescrito, tiempo de tratamiento real, ultrafiltrado final, flujo sanguíneo promedio entregado, flujo de dializado entregado, número de sesiones por semana, peso pre1, peso post, peso pre-2

4.-Laboratoriales: BUN pre1, BUN post, BUN pre2, creatinina sérica, sodio sérico, potasio sérico, dióxido de carbono sérico, calcio sérico, fósforo sérico, producto calcio por fósforo, glucemia, albúmina sérica, leucocitos en sangre periférica, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, Ag S VHB, Ac VHC, Ac VIH.

9.2.- Definición operacional de variables:

Variable	Definición	Escala de Medición	Categoría
Discordancia de dosis	Diferencia entre el Kt/V_{urea} prescrito y entregado	Cuantitativa continua	No dimensional
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de ultimo seguimiento.	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Nominal	Masculino Femenino
Estatura	Taño alcanzado en posición de bipedestación	Cuantitativa continua	Expresión en centímetros
Tiempo en tratamiento sustitutivo	Tiempo que ha transcurrido desde el inicio del tratamiento regular con hemodiálisis	Cuantitativa continua	Años Meses
Diabetes Mellitus	Enfermedad del metabolismo de los carbohidratos caracterizado por valores de glucosa persistentemente altos	Nominal	Dicotómica Si No
Causa de insuficiencia renal crónica	Descripción etiológica del fenómeno que llevó al paciente a la falla renal irreversible	Nominales	Nombre del fenómeno

Peso seco	Peso que se relaciona con una condición euvolémica y sin requerimiento de antihipertensivos	Cuantitativa continua	Expresión en Kilogramos
Tipo de Acceso	Sitio destinado al aporte de flujo sanguíneo para el tratamiento de hemodiálisis	Nominal	Descripción del nombre del acceso.
Tipo de Dializador	Filtro diseñado para el tratamiento con hemodiálisis	Nominal	Expresado según el código asignado por el fabricante
Tiempo de tratamiento prescrito	Tiempo de duración de la sesión de diálisis indicada	Continua cuantitativa	Expresión en minutos
Ultrafiltrado prescrito	Cantidad de agua que se eliminará durante la sesión	Continua cuantitativa	Expresión el mililitros
Flujo sanguíneo prescrito	Velocidad a la que se programa la será bombeada la sangre durante la sesión	Cuantitativa continua	Expresión el mililitros por minuto
Flujo de Dilizante prescrito	Velocidad a la que circulará el líquido de diálisis por el filtro durante la sesión.	Cuantitativa continua	Expresión en mililitros por minuto
Tiempo de tratamiento real	Promedio del tiempo de duración total de la sesión una vez realizada	Cuantitativa continua	Expresión en minutos
Ultrafiltrado final	Cantidad de agua que se eliminó durante la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en mililitros
Flujo sanguíneo real	Promedio final de la velocidad a la que la sangre fue bombeada durante la sesión.	Cuantitativa continua	Expresión en mililitros por minuto
Flujo de dializante entregado	Velocidad a la que el líquido de diálisis circuló por el filtro durante el tiempo total de la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en mililitros por minuto
Número de sesiones por	Número de tratamientos a los que es sometido el	Cuantitativa continua	Expresión en días

semana	paciente en un período de 7 días		
Peso pre1	Peso corporal medido previo a la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en Kiliogramos
Peso post	Peso corporal medido al final de la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en Kilogramos
Peso pre2	Peso corporal medido al inicio de la siguiente sesión inmediata de diálisis	Cuantitativa continua	Expresión en Kilogramos
BUN pre1	Nivel de Nitrógeno de urea medido en una muestra de suero antes de la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro.
BUN post	Nivel de Nitrógeno de urea medido en una muestra de suero al final de la sesión	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro
BUN pre2	Nivel de Nitrógeno de urea medido en una muestra de suero al inicio de la siguiente sesión inmediata.	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro.
Creatinina sérica	Nivel de creatinina medida en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro
Sodio sérico	Nivel del sodio medido en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en milimoles por litro.
Potasio sérico	Nivel de potasio medido en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en milimoles por litro
Dióxido de carbono sérico	Nivel de dióxido de carbono total en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en milimoles por litro

Calcio sérico	Nivel de calcio medido en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro
Fósforo sérico	Nivel de fósforo medido en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro
Producto calcio-fosforo	Valor producto de la multiplicación del calcio corregido para la albúmina por el nivel de fósforo sérico	Cuantitativa continua	Expresión en mg^2/dl^2
Albumina sérica	Nivel de la proteína albumina en una muestra de suero	Cuantitativa continua	Expresión en gramos por decilitro
Glucemia	Nivel de glucosa en una muestra de plasma	Cuantitativa continua	Expresión en miligramos por decilitro
Leucocitos	Número total de glóbulos blancos en un frotis de sangre periférica bajo visualización microscópica	Cuantitativa continua	Expresión en número de células por mm^3
Hemoglobina	Nivel de la proteína hemoglobina medida en una muestra de sangre periférica	Cuantitativa continua	Expresión en gramos por decilitro
Hematocrito	Expresión de la masa total de eritrocitos con respecto al plasma	Cuantitativa continua	Expresión en porcentaje
Plaquetas	Número de plaquetas maduras medidas en una muestra de sangre periférica bajo visualización microscópica.	Cuantitativa continua	Expresión en número de células por mm^3
Antígeno de superficie para virus de Hepatitis B	Identificación del antígeno específico de las proteínas de superficie del virus de hepatitis B	Nominal	Dicotómica Positivo Negativo
Anticuerpos para virus de hepatitis C	Identificación del anticuerpo específico para el virus de hepatitis C	Nominal	Dicotómica Positivo Negativo

Anticuerpos para virus de Inmunodeficiencia Humana.	Identificación del anticuerpo específico contra el virus de inmunodeficiencia humana	Nominal	Dicotómica Positivo Negativo
---	--	---------	------------------------------------

9.3.- Análisis de datos:

Se empleó estadística descriptiva, expresando los datos como promedios \pm DE, o rangos y medianas, (según se trate de datos paramétricos o no paramétricos).

Utilizamos ANOVA de una vía para comparaciones entre grupos y correlación de Pearson para analizar correlación entre variables.

Para identificar factores independientes asociados a discordancia y sub-dosis concurrentes empleamos regresión logística.

P significativa menor a 0.05.

9.4.- Consideraciones éticas:

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes en quienes la obtención de la información se basó en la revisión de expedientes, sin realizar en ellos ninguna intervención ni maniobra terapéutica. Los estudios de laboratorio realizados para el cálculo de Kt/V se realizan de manera rutinaria en pacientes en hemodiálisis con fines de adecuación de la dosis de hemodiálisis y seguimiento. Por lo anterior al no representar ningún tipo de riesgo y el que los estudios realizados son parte de la evaluación habitual en los pacientes en hemodiálisis no se obtuvo consentimiento informado, ni fue necesaria la evaluación del estudio por parte del comité local de investigación en humanos.

10.- RESULTADOS

10.1.- ANALISIS DESCRIPTIVO

Análisis por pacientes

Evaluamos datos de un total de trescientos cincuenta y nueve pacientes censados en noviembre de 2006 que se hemodializaban 3 veces por semana. De este total de pacientes, excluimos a ciento veintitrés (34.26%) que tenían actividad variable en la unidad (fallecidos, trasladados, sin seguimiento completo) y sesenta y uno (17%) por un seguimiento menor a 3 meses y/o no contar con datos suficientes en los expedientes clínicos. De los pacientes restantes (N=175) eliminamos veintiocho (7.80% respecto al total) por errores de toma de la muestra de sangre para cálculo de KT/V_{urea} por lo que finalmente analizamos datos de ciento cuarenta y siete pacientes (N=147, 40.94%).

Los datos basales de estos pacientes se exhiben en el cuadro 1. Con el fin de describir el comportamiento de la dosis a lo largo del período de estudio (noviembre de 2006 a marzo de 2007), seleccionamos aquellos con datos completos y sin errores de muestreo (en noviembre 2006, enero 2007 y marzo 2007), es decir los pacientes prevalentes que totalizaron ciento veinte (N=120).

Análisis por sesiones

También analizamos datos del total de sesiones asociadas a muestreo para estimación de dosis de diálisis durante el cuatrimestre (N=449) puesto que cada sesión incluía datos de parámetros prescritos y entregados, lo cual nos permitía analizar discordancia de dosis y los factores asociados con ella. Las sesiones analizadas se distribuyeron de la siguiente manera: noviembre = 147, enero = 142 y marzo = 160.

Errores de muestreo para Kt/V

En noviembre del 2006 el porcentaje de errores de muestreo fue 13% (22/169), en enero del 2007 los errores de muestreo totalizaron 17% (30/172). Finalmente en marzo 2007 observamos un porcentaje de errores de muestreo de 4.06% (7/162).

Datos basales relativos a dosis prescrita y entregada (N=147)

El cuadro 2 presenta una comparación entre parámetros prescritos y entregados. Se puede apreciar que todos ellos, a excepción de la velocidad de flujo de dializado (Q_d prescrito y Q_d real), fueron significativamente diferentes entre los grupos. La dosis prescrita fue significativamente diferente del $spKt/V$ y del Kt/V calculado de acuerdo a la fórmula de Daugirdas II (Kt/V prescrito: 1.38 ± 0.02 , $spKt/V$: 1.49 ± 0.31 y Daugirdas: 1.45 ± 0.29 ; $p=0.004$). Sin embargo, estas dos últimas formas de estimar la dosis no fueron estadísticamente diferentes entre sí ($p=0.25$).

Otros parámetros basales (N=147)

Los promedios, desviaciones estándar y valores mínimos y máximos de otros parámetros representativos del modelo cinético de urea (TAC_{urea} , URR, EKR, nPCR y V_{MCU}), así como el volumen de distribución calculado por la fórmula de Watson (V_{WATSON}) son informados en el cuadro 3. Existió diferencia significativa entre V_{MCU} y V_{WATSON} (29.44 ± 6.68 y 36.99 ± 6.24 , respectivamente; $p < 0.0001$)

Variable	N	Promedio±DE	Mínimo	Máximo
Mujeres (%)	147	63 (42.85%)		
Edad (años)	147	50.55±15.87	19.20	82.50
Estatura (cm)	147	160.65±9.31	130.00	180.00
Alb (g/dL)	147	3.95±0.38	2.30	4.80
Diabéticos	147	63 (42.85%)		
Tiempo de seguimiento en HD (mediana, meses)	147	21.93	3.07	164.40
Tipo de filtro F8/F6	147	130/17		
Tipo de acceso vascular FAVI / Cat. temporal / Cat. Tunelizado / Injerto	147	89 / 42 / 9 / 7		
Peso seco (kg)	147	64.33±11.30	33.50	97.00
BUN pre1 (mg/dL)	147	76.86±18.09	33.00	124.00
Na (mmol/L)	147	138.07±3.27	127.00	145.00
K (mmol/L)	147	5.49±0.85	3.90	8.10
Cr (mg/dL)	147	11.42±3.46	3.90	19.70
Glu (mg/dL)	147	136.53±70.93	54.00	517.00
Ca (mg/dL)	147	8.80±0.80	6.70	11.70
P (mg/dL)	147	6.23±1-92	2.40	11.00
Ca x P (mg ² /dL ²)	147	55.68±18.23	21.84	102.79
PTH	131	692.48±637.32	2.50	2828.80
Hb (g/dL)	147	10.08±1.94	6.00	15.70
Leu (c/mm ³)	147	6.16±1.94	2.80	12.1
Plaquetas (c/mm ³)	147	245.29±101.17	73.00	689.00

Cuadro 1. Datos basales de los pacientes (N=147)

Variable	Prescrito	Entregado	p
Kt/V	1.38±0.02	1.49±0.31	0.004
Flujo sanguíneo (Q _B – ml/min)	393.94±59.09	304.54±51.06	<0.0001
Flujo de dializado (Q _D – ml/min)	759.18±103.20	759.52±102.89	0.88
Tiempo efectivo de tratamiento (minutos)	208.55±14.15	196.49±17.61	<0.0001
Volumen ultrafiltrado (ml)	2419.72±896.69	2344.85±859.82	0.0002
Depuración (ml/min)	244.09±22.64	215.70±21.75	<0.0001

Cuadro 2. Contraste entre parámetros prescritos y entregados al inicio del estudio (N=147)

	Promedio±DE	Mínimo	Máximo
EKR (ml/min)	10.31±3.24	1.150	21.900
eKt/V	1.29±0.26	0.670	2.010
G _{MCU} (g/min)	6.35±1.84	2.580	11.660
nPCR (g/kg/día)	1.35±0.30	0.640	2.340
TAC _{urea}	49.94±12.42	21.500	77.500
URR (%)	70.28±7.81	47.520	85.900
V _{MCU} (Lts)	29.44±6.68	13.950	52.240
V _{Watson} (Lts)	37.00±6.24	21.740	52.630

Cuadro 3. Otros parámetros basales representativos (N=147) EKR: Equivalente de dosis renal, GMCU: Tasa de generación por modelo cinético de urea, nPCR: Tasa catabólica proteica normalizada, TAC_{urea}: Concentración promedio en el tiempo de urea, URR: Tasa de reducción de urea, V_{MCU}: Volumen de distribución por modelo cinético de urea, V_{Watson}: Volumen de distribución por Watson.

10.2.- CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS CON LA DOSIS ENTREGADA (spKt/V)

También en el grupo de pacientes basales analizamos la correlación entre parámetros de tratamiento (Q_b, Q_d, Tiempo de tratamiento, UF y K), así como otras variables calculadas como las que se exhiben en el cuadro 3 con la dosis entregada establecida por spKt/V.

Correlación de spKt/V con parámetros de tratamiento

En general spKt/V correlacionó pobremente con los parámetros de tratamiento prescritos o entregados. En este grupo la mejor correlación se observó con el promedio de Q_b (una expresión del flujo sanguíneo “entregado”, $r=0.443$).

Correlación de spKt/V con otros estimadores de dosis de diálisis

Este parámetro correlacionó significativamente con eKt/V ($r=0.996$), Daugirdas II ($r=0.996$) así como URR (0.968). La correlación con EKR fue pobre ($r=-0.150$).

Otras correlaciones

Finalmente analizamos la correlación de spKt/V con otros parámetros derivados del modelo cinético de urea (nPCR, G_{MCU} y V_{MCU}) así como con V_{WATSON} . Como se puede ver en el cuadro 4, spKt/V correlacionó intensamente con V_{MCU} pero pobremente con V_{WATSON} , nPCR, y G_{MCU} .

		nPCR	G_{MCU}	V_{MCU} (Lts)	V_{WATSON} (Lts)
spKt/V (MCU)	r	0.335	-0.309	-0.818	-0.477

Cuadro 4. Otras correlaciones con parámetros basales representativos, MCU:
Modelo cinético de urea

Teniendo en cuenta esta diferencia en correlación con los dos tipos de volumen de distribución observamos que la correlación entre V_{MCU} y V_{WATSON} era diferente según el spKt/V. En el subgrupo de spKt/V > 1.2 ($n=126$) encontramos $r=0.57$ mientras que en el subgrupo de spKt/V < 1.2 ($n=20$) el coeficiente era $r=0.36$ (Ver figura 1)

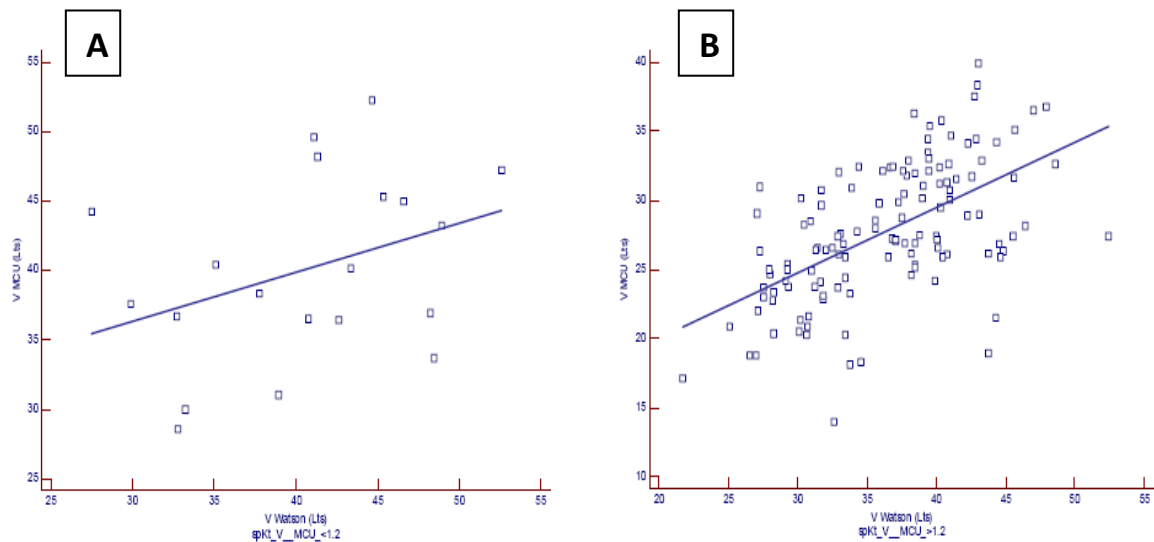


Figura 1. "Scatter plots" que ilustran la correlación entre V_{MCU} y V_{WATSON} en los subgrupos con: A) $spKt/V < 1.2$ y B) $SpKt/V > 1.2$

10.3.- COMPORTAMIENTO DE LA DOSIS EN EL CUATRIMESTRE (N=449)

La dosis entregada estimada por $spKt/V$ no fue estadísticamente diferente entre noviembre 2006 y marzo 2007 (noviembre (n=147): 1.49 ± 0.09 , enero (n=142): 1.44 ± 0.08 y marzo (n=160): 1.44 ± 0.08 , $p=0.252$)

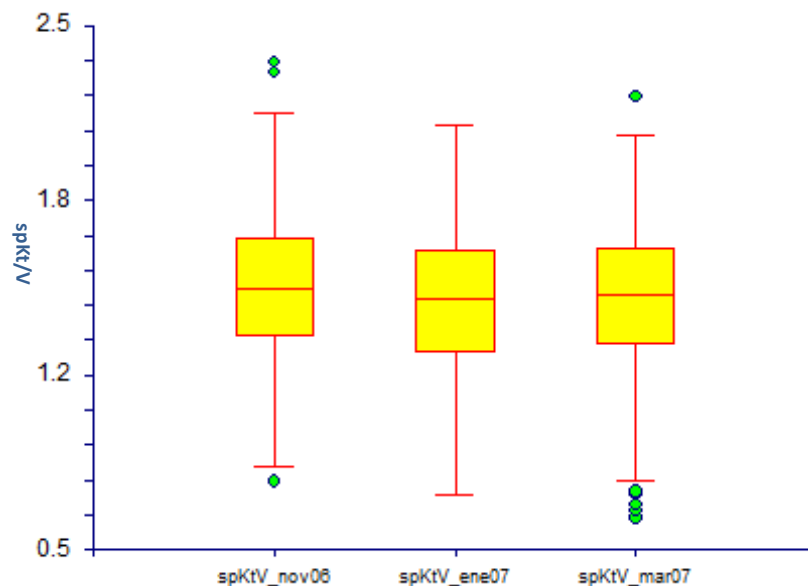


Figura 2. Comparación de la dosis entregada ($spKt/V$) en los tres períodos de medición.

La dosis no fue diferente al comparar entre subgrupos de distintos tipos de acceso vascular a excepción de los subgrupos de fístula arteriovenosa (FAVI) y catéter temporal como se puede ver a continuación:

Factor	n	Promedio±DE	Diferente (P<0.05) del factor número
(1) CATETER TEMPORAL	130	1.39±0.31	(3)
(2) CATETER TUNELIZADO	19	1.49±0.29	
(3) FAVI	281	1.49±0.29	(1)
(4) INJERTO	19	1.44±0.29	

Cuadro 5. ANOVA para dosis entregada (spKt/V) de acuerdo a tipo de acceso (N=449)

Comportamiento de la dosis entregada en pacientes prevalentes (N=120)

Para realizar este análisis dividimos a los pacientes prevalentes en tres grupos:

GRUPO A: Aquellos con spKt/V persistentemente >1.2 (n=79) (65.83%)

GRUPO B: Aquellos con spKt/V persistentemente < 1.2 (n=6) (5%)

GRUPO C: Aquellos con gran variabilidad del spKt/V (n=35) (29.17%):

Subdividido de acuerdo al spkt/V basal en

Subgrupo C.1) gran variabilidad con spKt/V basal adecuado (>1.2, n=24)

Subgrupo C.2) gran variabilidad con spKt/V basal inadecuado (<1.2, n=11)

GRUPO A: Pacientes con spKt/V persistentemente > 1.2 (n=79)

Estos pacientes no presentaron diferencia estadísticamente significativa en el promedio de spKt/V durante los tres períodos (por ANOVA, ver figura 3 y cuadro 6).

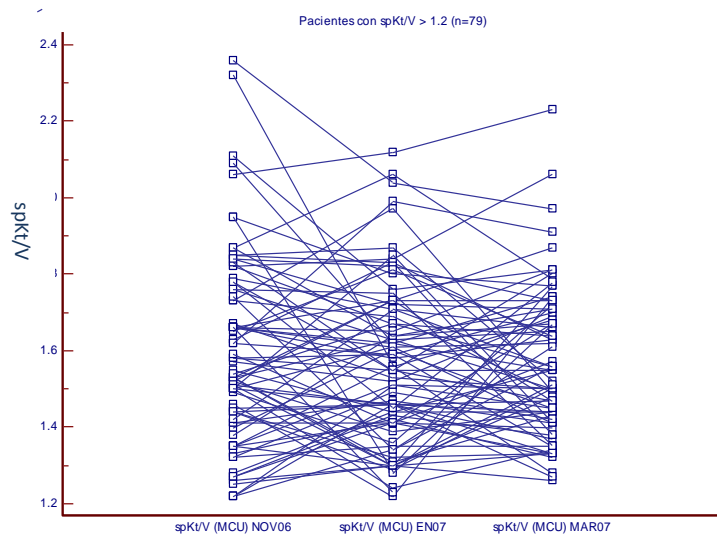


Figura 3. Comportamiento de la dosis en el grupo A (spKt/V persistentemente > 1.2)

Factor	N	Promedio
(1) ENERO 07	79	1.56
(2) MARZO 07	79	1.56
(3) NOV 06	79	1.59

Cuadro 6. ANOVA para spKt/V en los tres períodos grupo A (p=0.552)

Grupo B: Pacientes con dosis entregada (spKt/V) persistentemente <1.2 (n=6)

Estos pacientes tampoco mostraron diferencia en el promedio de spKt/V en los tres períodos (ver figura 4 y cuadro 7)

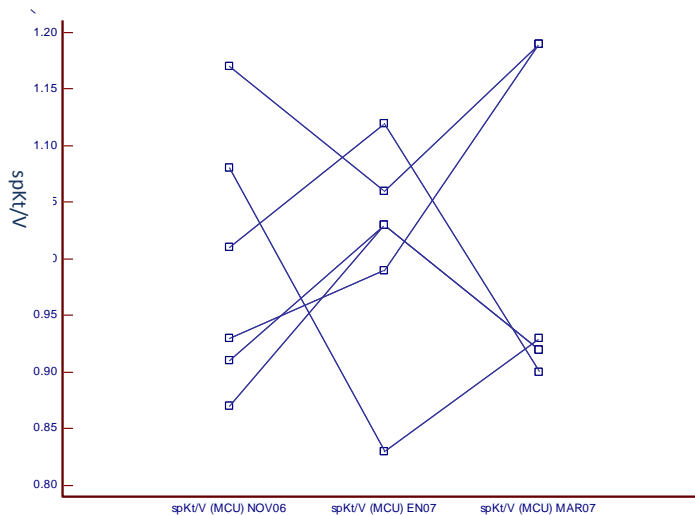


Figura 4. Comportamiento de la dosis en el grupo B (spKt/V persistentemente < 1.2)

Factor	N	Promedio
(1) ENERO 07	6	1.01
(2) MARZO 07	6	1.00
(3) NOVIEMBRE 06	6	0.99

Cuadro 7. ANOVA para spKt/V en los tres períodos grupo B (p=0.972)

Subgrupo C.1: Pacientes con gran variabilidad de la dosis y spKt/V basal ADECUADO (n=24)

De los veinticuatro pacientes que iniciaron el seguimiento con spKt/V > 1.2 se observó que ocho (33.3%) presentaron spKt/V adecuado en enero 2007 y nueve (37.5%) lo hicieron en marzo 2007 (figura 5A).

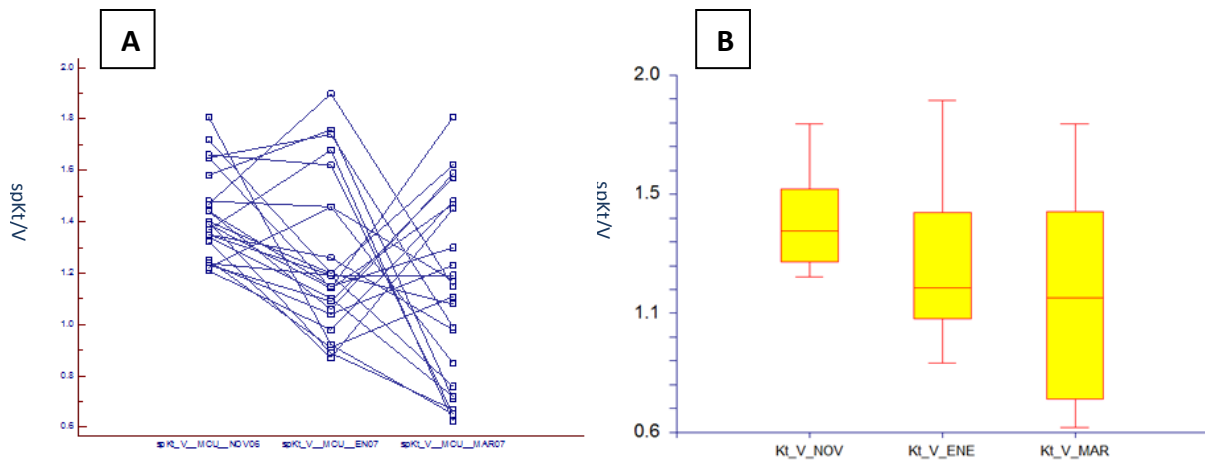


Figura 5. (A) Gráfico de puntos y líneas para spKt/V subgrupo C.1. (B) Gráfico de cajas para spKt/V subgrupo C.1.

Factor	n	Promedio	Diferente (P<0.05) del factor número
(1) ENE07	24	1.24	(3)
(2) MAR07	24	1.11	(3)
(3) NOV06	24	1.42	(1)(2)

Cuadro 8. ANOVA para spKt/V por períodos en el subgrupo C.1 (p=0.002)

El promedio de spKt/V fue significativamente menor entre los pares de observaciones formados por a) noviembre-06 y enero-07 y b) noviembre-06 y marzo-07 (tal como se observa en la figura 5B y en el cuadro 8).

Subgrupo C.2: Pacientes con gran variabilidad de la dosis y spKt/V basal INADECUADO (n=11)

Un total de once pacientes iniciaron el seguimiento con spKt/V basal < 1.2. Seis tenían spKt/V > 1.2 en enero 2007 (54.54%) y todos superaban ese rango en marzo 2007 (figura 6A y B).

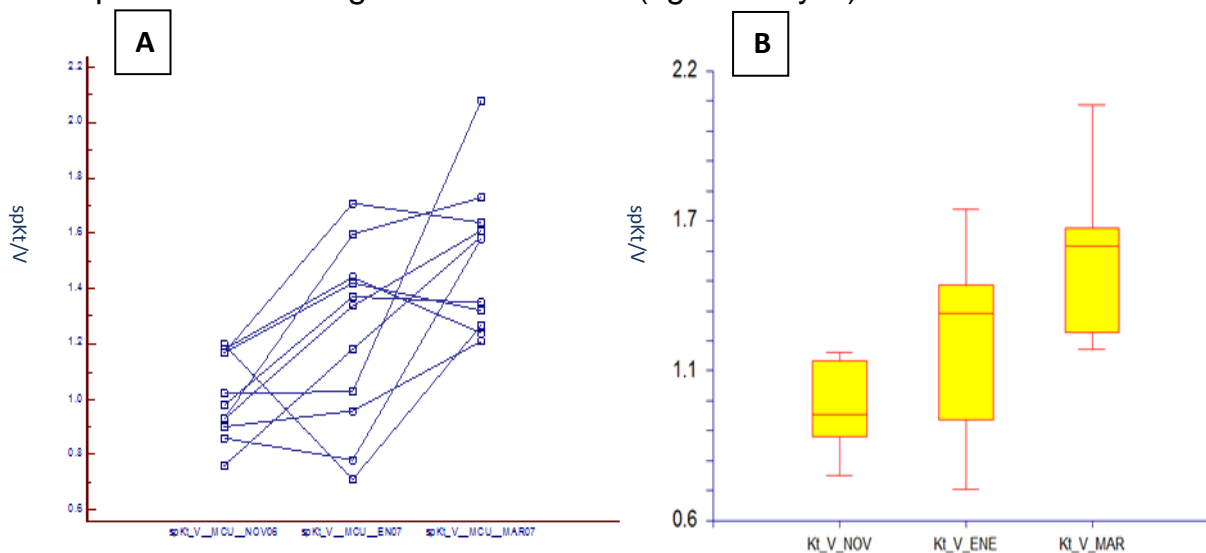


Figura 6. (A) Gráfico de puntos y líneas para spKt/V subgrupo C.2. (B) Gráfico de cajas para spKt/V subgrupo C.2.

Factor	n	Promedio	Diferente (P<0.05) del factor número
(1) ENE07	11	1.23	(2)
(2) MAR07	11	1.51	(1)(3)
(3) NOV06	11	1.00	(2)

Cuadro 9. ANOVA para spKt/V por períodos en el subgrupo C.2 (p<0.001)

El promedio de spKt/V fue significativamente mayor entre los pares de observaciones formados por a) noviembre-06 y marzo-07 y b) enero-07 y marzo-07 (tal como se observa en la figura 6B y en el cuadro 9).

10.4.- ANALISIS DE LA DISCORDANCIA DE DOSIS

Para el total de sesiones (n=449) el promedio de la discordancia de dosis fue -0.08 ± 0.25 (rango: -0.90 a 0.780), lo cual implica que algunos pacientes recibieron un spKt/V mayor al Kt/V prescrito. En cuanto a las discordancias de flujo sanguíneo, tiempo y ultrafiltración en general el valor entregado fue menor al valor prescrito tal como se puede apreciar en el cuadro 10.

Variable	Promedio±DE	Mediana	Mínimo	Máximo	P 2.5 - P 97.5	P5 - P 95	P10 - P90	P25 - P75
Disc D	-0.08±0.25	-0.10	-0.90	0.780	-0.53 - 0.57	-0.46 - 0.43	-0.37 - 0.24	-0.25 - 0.05
Disc Qb (mL/min)	86.45±53.31	85.45	-111.50	340.250	-19.32 - 186.39	1.69 - 169.27	24.40 - 151.30	53.59 - 118.81
Disc T (min)	13.10±16.43	12.00	-30.00	126.000	-8.47 - 72.00	0.00 - 42.00	0.00 - 30.00	12.00 - 12.00
Disc UF (mL)	56.96±207.09	0.00	-1000.00	1627.000	-192.75 - 626.15	0.00 - 500.00	0.00 - 210.00	0.00 - 0.00

Cuadro 10. Discordancias de dosis, Qb, tiempo y UF para el total de sesiones. Disc

D:Discordancia de dosis, DiscQb:Discordancia de flujo sanguíneo, Disc T:Discordancia en tiempo, Disc UF:Discordancia en ultrafiltrado

En el grupo de gran variabilidad con spKt/V basal > 1.2 (“grupo C.1”) la discordancia de dosis exhibió un incremento progresivo (-0.07 ± 0.17 en noviembre, 0.09 ± 0.30 en enero y 0.23 ± 0.34 en marzo) que fue estadísticamente significativo ($p=0.002$ entre noviembre y enero, así como entre noviembre y marzo). A este respecto ver la figura 7 y el cuadro 11.

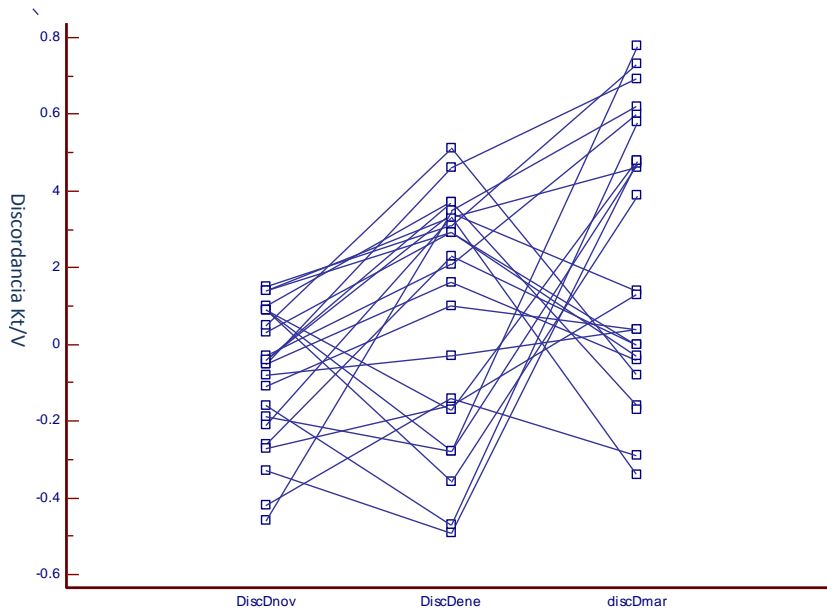


Figura 7. Comportamiento de la discordancia de dosis en el grupo C.1

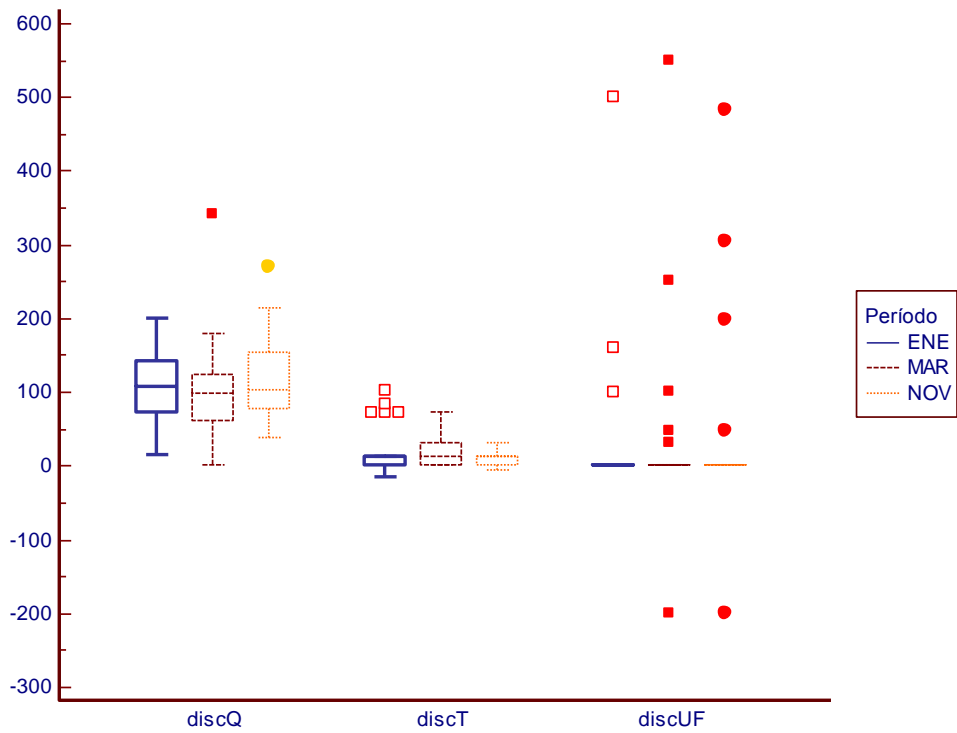


Figura 8. Discordancias de Qb, T y UF en los tres períodos (grupo C.1)

En contraste la discordancia de Q_b en el grupo C.1 no fue estadísticamente diferente en las tres determinaciones (117.08 ± 55.75 ml/min vs 109.40 ± 46.38 mL/min vs 101.90 ± 66.10 ml/min en noviembre, enero y marzo, respectivamente; $p=0.65$). Algo similar ocurrió con las discordancias de tiempo y ultrafiltración en los tres períodos ($p=0.115$ y $p=0.996$, respectivamente) como se puede apreciar en la figura 8 y el cuadro 11).

Variable	N	Promedio \pm DE	Mínimo	Máximo
Disc D nov	24	-0.07 \pm 0.17	-0.46	0.15
Disc D ene	24	0.09 \pm 0.30	-0.49	0.51
Disc D mar	24	0.23 \pm 0.34	-0.34	0.78
Disc Qb nov	24	117.08 \pm 55.75	38.30	270.25
Disc Qb ene	24	109.40 \pm 46.38	14.75	200.88
Disc Qb mar	24	101.90 \pm 66.10	0.72	340.25
Disc T nov	24	8.50 \pm 8.04	-6.00	30.00
Disc T ene	24	21.62 \pm 32.03	-15.00	102.00
Disc T mar	24	17.12 \pm 18.50	0.00	72.00
Disc UF nov	24	34.58 \pm 128.03	-200.00	482.00
Disc UF ene	24	31.66 \pm 106.63	0.00	500.00
Disc UF mar	24	32.41 \pm 130.70	-200.00	550.00

Cuadro 11. Discordancias de dosis (discD), de Q_b (discQb), de tiempo (DiscT) y de UF (discUF) en los tres períodos, grupo C.1.

En el grupo de gran variabilidad con $spKt/V < 1.2$ (“grupo C.2”) se observó un descenso estadísticamente significativo de la discordancia de dosis a lo largo del período de observación (0.34 ± 0.25 en noviembre vs. 0.07 ± 0.31 en enero y vs. -0.09 ± 0.24 en marzo, $p=0.003$) mientras que las discordancias de Q_b , T y UF no se modificaron de manera significativa ($p=0.228$, $p=0.475$ y $p=0.285$, respectivamente. Ver figura 9 y cuadro 12)

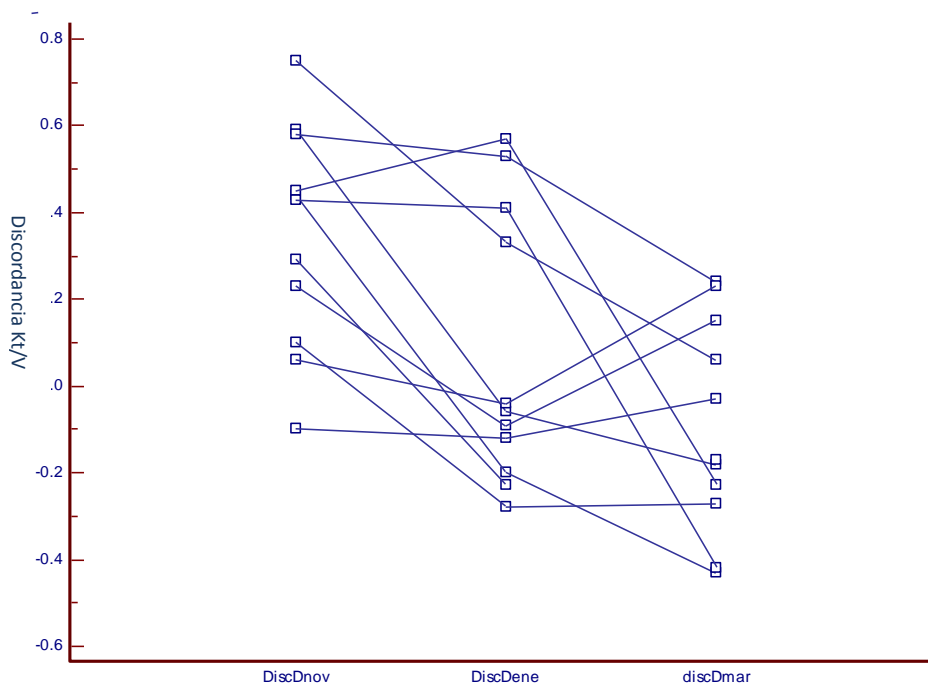


Figura 9. Comportamiento de la discordancia de dosis en el grupo C.2.

Variable	N	Promedio±DE	Mínimo	Máximo
Disc D nov	11	0.34±0.25	-0.10	0.75
Disc D ene	11	0.07±0.31	-0.28	0.57
Disc D mar	11	-0.09±0.24	-0.43	0.24
Disc Qb nov	11	110.75±61.78	19.58	183.72
Disc Qb ene	11	74.00±86.15	-42.62	249.00
Disc Qb mar	11	55.84±na73.29	-38.33	218.13
Disc T nov	11	4.36±11.09	-24.00	12.00
Disc T ene	11	9.27±8.21	0.00	24.00
Disc T mar	11	7.90±9.32	-15.00	18.00
Disc UF nov	11	-4.36±142.92	-400.00	163.00
Disc UF ene	11	80.27±179.55	0.00	483.00
Disc UF mar	11	7.00±23.21	0.00	77.00

Cuadro 12. Discordancia de dosis, Q_b (disc Qb), tiempo de tratamiento (disc T) y UF (Disc UF) en el grupo C.2.

10.5.- FACTORES ASOCIADOS CON DISCORDANCIA ENTRE LA DOSIS PRESCRITA Y ENTREGADA

Encontramos asociación con discordancia de dosis solo para las variables que se presentan en el cuadro a continuación (cuadro 13):

Variable	RM	IC 95%
Estatura	0.88	0.83 - 0.93
Promedio_Qb	0.97	0.96 - 0.98
Tiempo_Real	0.94	0.91 - 0.97
V _{MCU} _Lts	1.34	1.22 - 1.48

Cuadro 13. Razones de momios (RM) para asociación con discordancia de dosis.

Posteriormente consideramos una diferencia entre Kt/V prescrito y spKt/V mayor a 10% como discordancia significativa. Así se establece una variable categórica (“discordancia-significativa”) dependiente para la cual identificamos factores independientemente asociados empleando regresión logística (método stepwise). Apreciamos este desenlace en 40 sesiones de un total de 307 (13.03%) que contaban con los datos necesarios para ser incluidas en el análisis. El modelo tiene una significancia $p < 0.0001$ e identificó como variables independientemente asociadas a la estatura, el promedio de Q_b , el tiempo real de tratamiento y el V_{MCU} . Otras variables analizadas pero no incluidas en el modelo (rechazadas por $p > 0.1$) son el nivel de albúmina, diagnóstico de diabetes, el tipo de dializador (F8 o F6), la edad, el género, el tener FAVI o no como acceso vascular, la tasa de generación de urea, la depuración de urea entregada, nPCR, V_{WATSON} y el volumen UF real. En el cuadro 11 presentamos los coeficientes, errores estándar y significancia de las variables predictoras.

Variable	Coefficiente	EE	p
Estatura	-0.12	0.029	<0.001
Promedio Q_b	-0.02	0.005	<0.001
Tiempo real	-0.05	0.016	0.0009
V_{MCU}	0.29	0.049	<0.001

Cuadro 14. Variables independientemente asociadas con discordancia de dosis.

11.- DISCUSIÓN

Muchos factores difíciles de cuantificar en la práctica habitual limitan la entrega de una dosis igual a la prescrita en hemodiálisis. Por ejemplo, la recirculación del acceso, aún sin disfunción clínicamente manifiesta, es una de las causas más importantes de discordancia de dosis. Aún más importante, reducciones del tiempo real de tratamiento muchas veces no son reportadas convenientemente y en base al análisis de los registros de tratamiento puede ser difícil responder si esta discordancia de tiempo obedece a episodios de hipotensión, flujo sanguíneo subóptimo y manipulación del acceso u otros procedimientos transdialíticos. El monitoreo del desempeño en diálisis, como parte de una iniciativa de gestión de calidad puede contribuir a reducir estas fuentes de error al atender aspectos relevantes como manejo de los accesos, mantenimiento de las máquinas de hemodiálisis y una serie de eventos relevantes durante el tratamiento. En opinión de los autores del proyecto de indicadores principales de enfermedad renal en estadio avanzado (End Stage Renal Disease Core Indicators Project -ESRD-CIP), el reducir la discordancia de dosis requiere un esfuerzo intenso, cuidadosamente organizado, asociado con actividades educativas y seminarios continuos de mejoría de calidad. Resulta evidente que es esencial aplicar gestión de calidad a un programa de hemodiálisis para conseguir mejorías en la prescripción y entrega de dosis. La atención por el detalle puede hacer una diferencia significativa en este objetivo, es decir que además de monitorizar los componentes estándar de las prescripciones de hemodiálisis, muchos otros factores, que a menudo son menos fáciles de cuantificar pero influyen decididamente en los resultados, deben ser tomados en cuenta.

La gran variabilidad del error de muestreo observada en los cinco meses de seguimiento del estudio ilustra claramente este principio. De manera similar, la existencia de un grupo minoritario de pacientes persistentemente por debajo de las recomendaciones actuales de dosis (es decir con $spKt/V < 1.2$, desenlace apreciado en 6/120 pacientes) en todo el período de observación y las características peculiares del grupo de gran variabilidad (ya sea con $spKt/V$ basal adecuado o inadecuado) solo pueden apreciarse si se analiza por separado cada uno de los parámetros de prescripción teniendo en cuenta los conceptos de

discordancia de Q_b , discordancia de tiempo y discordancia de volumen ultrafiltrado.

Coyne y cols. analizaron causas de una dosis entregada deficiente definiendo reducciones significativas de Q_b y tiempo de tratamiento como aquellas >50 ml/min por al menos 30 minutos o reducción de tiempo > 20 minutos (⁶⁹). La discordancia de flujo sanguíneo o tiempo fue la explicación más frecuente de la reducción en la entrega de Kt/V. A diferencia de nuestro estudio estos autores encontraron que en un tercio adicional de casos con discordancia de dosis la explicación era presencia de recirculación.

De acuerdo al proyecto de indicadores de calidad en IRCT (ESRD-CIP) la diálisis adecuada debe ser calificada por el cumplimiento de una serie de indicadores:

Diálisis Adecuada	CIP-ESRD	FMC
% de pacientes con un KT/V promedio $> 1,2$	89%	81.73%
Mediana Kt/V entregado	1.49	1.47
Mediana Q_b (ml/min)	400	314.5
Mediana duración de tratamiento (min)	212	198

En el cuadro podemos apreciar el cumplimiento de estos indicadores en nuestros pacientes. Si bien el promedio de spKt/V alcanzado fue de 1.46 podemos apreciar que ninguno de los otros parámetros fue satisfecho. Es sin embargo importante mencionar que estos criterios establecidos por CIP-ESRD no tienen una fundamentación adecuada en desenlaces y son metas a alcanzar para la búsqueda de los potenciales mejores resultados. Esto quiere decir que frecuentemente sobreestiman las metas reales alcanzadas o a alcanzar en la práctica cotidiana.

Para el análisis de nuestros datos, empleamos un valor máximo de URR como límite aceptable y que ha sido sugerido en la literatura (85%).

Buscando minimizar el posible error de muestreo y sesgo, reanalizamos los datos considerando solamente a aquellos pacientes con URR iguales o menores al 80%, de manera que el promedio y la mediana de los spKt/V resultó de 1.43 y de 1.46, respectivamente. Aún más importante, el porcentaje de pacientes con spKt/V mayor a 1.2 cayó a 76.83%. Esto, por supuesto sería aún más estricto que lo referido previamente, sin embargo hace sentido para la búsqueda de resultados óptimos en una población como la aquí presentada.

La ocurrencia de este fenómeno (sesgo de los datos de discordancia hacia la izquierda al considerar valores de URR extremos) justifica que hayamos elegido el percentil noventa de las observaciones para definir nuestros indicadores de calidad. El promedio de discordancia de dosis encontrado seleccionando solo pacientes con URR que no supere 80% es de 0.21 mientras que con nuestra metodología original el P90 de las observaciones de discordancia de dosis es igual a 0.24

Obtuvimos un resultado desconcertante al comparar Kt/V prescrito y entregado (Kt/V entregado mayor al Kt/V prescrito) aún a pesar de que tanto Q_b , como T y UF entregados fueron significativamente menores que sus contrapartes prescritas. Existen al menos dos explicaciones para este fenómeno:

- a) Sesgo de los datos de discordancia al incluir pacientes con URR extremos (es decir con un límite de 85%). Esto sin embargo, fue analizado y probablemente no es la explicación total para este fenómeno.
- b) La fórmula que empleamos para calcular Kt/V prescrito estima la depuración de urea in vitro (K_{urea}) y esta suele ser significativamente menor que la K_{urea} in vivo. De tal forma que la fórmula de prescripción empleada, que como mencionamos proviene de un algoritmo iterativo basado en el modelo cinético de la urea, parece subestimar la dosis. De alguna forma, esto podría ser útil en la práctica clínica, con la finalidad de alcanzar los mejores resultados posibles ya en dosis real entregada.

Los resultados de nuestro trabajo sirven como una base para definir nuevos indicadores de calidad o fijar metas locales que deben ser alcanzadas globalmente o para el paciente individual, a saber:

- La *discordancia de dosis*, que definimos como Kt/V prescrito menos Kt/V entregado puede emplearse como indicador de calidad de dosis de diálisis, particularmente en el análisis del total de sesiones en un determinado período (por ejemplo las correspondientes a un muestreo sanguíneo para determinación de Kt/V) para sugerir que el percentil 90 de las observaciones no supere un 20%.

- El error *de toma de muestra sanguínea* antes y después de la hemodiálisis para cálculo de KT/V_{urea} , definido en nuestro caso como un $URR \geq 80\%$ no debería ocurrir en más del 6% de las determinaciones.

- Consideramos que el percentil 90 de las observaciones (ver Cuadro 10) es el límite adecuado para evaluar discordancias máximas aceptables. El hacerlo así nos identifica a la población con mayor riesgo de discordancia y que potencialmente se beneficia más de la intervención. Para el **percentil 90** de las observaciones:

- La *discordancia de Q_b* , (Q_b prescrito – Q_b entregado) no debe superar 151 ml/min.

- La *discordancia de tiempo de tratamiento*, definida como Tiempo prescrito – Tiempo real no debe ser mayor a 30 minutos.

- La *discordancia de ultrafiltración* (UF prescrito – Volumen UF final) no debe ser mayor a 210 ml.

Nuestros datos proveen suficiente información como para comprender que de los componentes de la prescripción en hemodiálisis, el tiempo de tratamiento y el flujo sanguíneo entregado son los determinantes más relevantes de la dosis entregada. El interés de analizar el ultrafiltrado y la discordancia de ultrafiltración parece orientarse no al paradigma de la remoción de solutos pequeños sino a la

mejor definición de eventos transdialíticos (pobre apego a la terapia o baja tolerancia de parte del paciente por morbilidad o hipotensión intradialítica).

Teniendo en cuenta la simplificación de los procesos de atención clínica y vigilancia en hemodiálisis resulta interesante la buena correlación observada entre el logísticamente demandante valor de $spKt/V$ obtenido por modelo cinético de urea y el valor entregado por la fórmula II de Daugirdas que toma en cuenta la ultrafiltración. Sin embargo, y tal como ha sido reportado por otros autores, las fórmulas obtenidas “a la cabecera del paciente” pueden no detectar errores en el muestreo o en el reporte de laboratorio que sí son apreciables al modelar V por MCU (⁷⁰).

12.- CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia de discordancia de dosis y errores en el muestreo sanguíneo para adecuación en la unidad de hemodiálisis “FMC Médica Sur” no es despreciable.

- 2) Un programa de gestión de calidad que analice por separado los componentes de la discordancia de dosis es factible y deseable para proveer mejores cuidados de salud en este grupo de pacientes.

- 3) En la mayor parte de los casos la fórmula Daugirdas II provee un indicador confiable de la dosis entregada.

- 4) La adopción de indicadores de calidad debe enfocarse inicialmente en la descripción de discordancia de tiempo o flujo (y subsecuentemente en pruebas del acceso vascular por la posibilidad de recirculación).

13.- ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS PROTOCOLO "DISCREPANCIA ENTRE KT/V PRESCRITO Y ENTREGADO"

Nombre: _____ Fecha: _____

Expediente: _____ Fecha de ingreso a FMCCS: _____ FECHA

Nac. _____ Edad: __ Género: M F Diabético: Sí No Estatura (cms): _____

FECHA ULT. SEG _____

CAUSA IRCT

FECHA DE TOMA DE MUESTRAS:

Fecha de inicio TRR: _____ Antecedente de DP: Sí No

Comorbilidades: Cardiovasculares (infarto / angina / ICC): Sí No

Neurológicas Sí No GI: Sí No

Reumatológicas /Autoimn: Sí No Neoplasias: Sí No

Endocrinológicas: Sí No Infecciosas: Sí No

Trasplante renal: Sí No Número: _____ Fecha:(_____)

Hepatitis: VHB No (_____) VHC No (_____) VIH No (_____)

Datos del tratamiento: PESO SECO (kg): _____
FECHA _____

Tipo de acceso: FAVI (1) _____ Injerto (2) _____

Catéter temporal (3) _____ Catéter tunelizado (4) _____

Dializador: F4 F6 F8 F60 F80

Tiempo de tratamiento: Prescrito (min) _____ Real (min) _____

Ultrafiltrado: Prescrito (ml) _____ Real (ml) _____

Flujo sanguíneo: Prescrito (mL/min) _____ Promedio real (mL/min) _____

Flujo de dializado: Prescrito (mL/min) _____ Entregado (mL/min) _____

Sesiones/semana: 1 2 3 días de la Semana: _____

Esquema anticoagulación: _____

Peso pre1: _____ Peso post1: _____ Peso pre2: _____

BUN pre1: _____ BUN post 1: _____ BUN pre2: _____

HOJA DE CAPTURA DE DATOS NUMERO 2

DM: SI NO

FECHA ULT. SEG.:

NOMBRE:

SICLIMED:

ACCESO

VASCULAR:

TOMA DE MUESTRA	PESO SECO	PESO PRE-1	PESO POST	PESO PRE-2	BUN PRE-1	BUN POST	BUN PRE-2	Hcto.	FILTRO	UF PRESCRITO

TIEMPO PRESCRITO	Qb PRESCRITO	Qs PRESCRITO	Kt/V PRESCRITO	UF REAL	TIEMPO REAL	Qs PROMEDIO	Qd REAL	No. SESIONES	PRE1 – PRE2 (DIAS)

FECHA ULT. SEG:

TOMA DE MUESTRA	PESO SECO	PESO PRE-1	PESO POST	PESO PRE-2	BUN PRE-1	BUN POST	BUN PRE-2	Hcto.	FILTRO	UF PRESCRITO

TIEMPO PRESCRITO	Qb PRESCRITO	Qs PRESCRITO	Kt/V PRESCRITO	UF REAL	TIEMPO REAL	Qs PROMEDIO	Qd REAL	No. SESIONES	PRE1 – PRE2 (DIAS)

14.- REFERENCIAS

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981;305:1176-1181.
2. Health Care Administration: 1998 Annual Report: ESRD Core Indicators Project. Baltimore, Health Care Financing Administration, 1998
3. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, Amini SB, DeOreo PB, Silver MR, Cebul RD: Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:593-601
4. Iseki K, Tozawa M, Takishita S: Determinants of prescribed dialysis dose and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* (2003) 7:231–237.
5. Hemodialysis Adequacy Work Group: NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S14-S66.
6. Greene T, Daugirdas J, Depner T, Allon M, Beck G, Chumlea C, Delmez J, Gotch F, Kusek JW, Levin N, Owen W, Schulman G, Star R, Toto R, Eknoyan G for the Hemodialysis Study Group: Association of Achieved Dialysis Dose with Mortality in the Hemodialysis Study: An Example of "Dose-Targeting Bias" *J. Am. Soc. Nephrol.*, Nov 2005; 16: 3371 - 3380.
7. Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, et al: Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23:670-680, 1994.
8. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, et al: Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 50:557-565, 1996.
9. Vanholder R., Schoots A., Ringoir S. Uremic toxicity, in replacement of renal function by dialysis, edited by Maher JR, Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp 4-19.
10. Shapiro F., Ulmen A., Risk factors in hemodialysis patients survival. *ASAIO J* 6:176-178, 1983.
11. Sargent JA: Control of Dialysis by a single pool model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 24(suppl 13):S19-S25, 1983.
12. Daugirdas JT, Green T, Dialysis Dose as a Determinat of Adequacy. *Semin Nephrol* 25: 76-80, 2005.
13. Eknoyan G., Beck GJ., Cheung AK., et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 347:2010-2019, 2002.
14. Daugirdas JT, Depner TA, for the HEMO study Group. Asociation of achieved eKt/V with mortality: An example of dose Targeting bias. *J Am Soc Nephrol* 13:613A, 2002 (abstr).

15. Green T, Daugirdas J, Cheung A, et al, for the HEMO study group. Indices derived from modeled urea distribution volume (V_m) as associated with mortality in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 14:212A, 2003 (abstr).
16. Owen WF jr, Chertow GM, Lazarus JM, et al. Dose of Hemodialysis and survival: Differences by race and sex. *JAMA* 280:1764-1768, 1998.
17. Dawson TH, Engineering desing of the Cardiovascular System of Mamals. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1991.
18. Livingston EH, Lee S: Body surface area prediction in normal weight and obese patients. *Am J Physiol* 281:E586-E591, 2001.
19. Daugirdas JT, Green T, Depner TA, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Anthropometrically estimated total body water volumes are larger than modeled urea volume in chronic hemodialysis patients: Effects of age, race and gender. *Kidney Int* 64:1108-1119, 2003.
20. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al. High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis.* 43:1014-1023, 2004.
21. Bethesda, MD. U.S. Renal Data System, USRDS Annual Data Reports: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1994-2003.
22. Manjula K, Glen MC: Dialysis Session Length (“t”) as a Determinant of the Adequacy of Dialysis. *Semin Nephrol* 25:90-95, 2005.
23. Held PJ, García JR, Pauly MV, et al: Price of Dialysis, unit staffing, and length of dialysis treatment. *Am J Kidney Dis* 15:441-450, 1990
24. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, et al: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: Report of the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305:1176-1181, 1981.
25. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
26. Port FK, Orzol SM, Held PJ, et al: Trends in treatment and survival for hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 32:S34-S38,1998.
27. Shinzato T, Nakai S, Akiba T, et al: Current status of renal replacement therapy in Japan: Results of the annual Survey of the Japanesse Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12:889-898, 1997.
28. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG: Modeling success or failure of dialysis therapy, The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int Suppl* 13:S-101-S106, 1983

29. Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, et al: Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 265:871-875, 1991.
30. Collins AJ, Kjellstrand CM: Shortening of the hemodialysis procedure and mortality in "Healthy" dialysis patients. *ASAIO Trans* 36:M-145-M148, 1990.
31. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006, 1993.
32. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50:550-556, 1996.
33. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli T, et al: Factors affecting survival of hemodialysis patients utilizing urea kinetic modeling. A critical appraisal of shortening dialysis times. *Am J Nephrol* 12:212-223, 1992.
34. Shinzato T, Nakai S: Do shorter hemodialyses increase the risk of death? *Int J Artif Organs* 22:199-201, 1999.
35. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, et al: The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study – Study design, morbidity and mortality results. *Am J Kidney Dis* 42:5-12, 2003.
36. Chelamcharla M, Leypoldt JK, Cheung AK: Dialyzer Membranes as Determinants of the Adequacy of Dialysis. *Semin Nephrol* 25:81-89, 2005.
37. Daugirdas JT, Van Stone JC: Physiologic principles and urea kinetic modeling, in Daugirdas JT, Blake PG, Ings TS (eds): *Handbook of Dialysis* (ed 3). Philadelphia, Lippincott Williams y Wilkins, 2001. P 22.
38. Henderson LW: Biophysics of ultrafiltration y hemofiltration, in Jacobs C, Kjellstrand C, Koch K, et al (eds): *Replacement of Renal Function by Dialysis* (ed 4). Dordrecht, Kluwer Academic, 1995, pp 114-117.
39. Center for Devices and Radiological Health: Guidance for the Content of Premarker Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzer. Food and Drug Administration, Rockville Maryland, 1998.
40. Clark WR: Quantitative Characterization of Hemodialyzer solute and water transport. *Semin Dial* 14:32-36, 2001.
41. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, et al: Amino acid and Albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 46:830-837, 1994.
42. Tokars JI, Frank M, Alter MJ, et al: National Surveillance of Dialysis Associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 15:162-171, 2002.
43. Fassbinder W, Brinner FP, Brynner H, et al: Combined Report on regular dialysis and transplantation in Europa, XX, 1989, *Nephrol Dial Transplant* 6:5-31, 1991 (suppl 1).

44. Held PJ, Wolfe RA, Gaylin DS, et al: Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 23:692-708, 1994.
45. Gotch F: Solute and water transport and sterilant removal in reused dialyzers, in Dane N (ed): *Guide to Reprocessing of Hemodialyzers*, Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1986, pp 39-63.
46. Canaud B, Nguyen QV, Garred LJ, et al: Reuse of "Highly permeable" dialyzers with peroxyacetic acid as sole cleansing and disinfecting agent. *ASAIO Trans* 37:653-657, 1991.
47. Ouseph R, Smith BP, Ward RA: Maintaining blood compartment volume in dialyzers reprocessed with peracetic acid maintain Kt/V but no β 2-Microglobulin removal. *Am J Kidney Dis* 30:501-506, 1997.
48. Cortes AJ, Paulson WD, Schwab SJ: Acceso vascular como un determinante de la adecuación de diálisis. *Semin Nephrol* 25:96-101, 2005.
49. Schwab S, Besarab A, Beathard G, et al: NFK-K/DOQI Vascular Access Work Group: NFK-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *AJKD* 30:S150-S1889, 1997 (suppl 3).
50. Besarab A, Sherman R: The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis* 29:223-229, 1997.
51. Schwab SJ, Beathard G: The hemodialysis catheter conundrum: Hate living with them, but can't living without them, *Kidney Int* 56:1-17, 1999.
52. Twardowski ZJ, Haynie JD: Measurements of hemodialysis catheter blood flow in vivo. *Int J Artif Organs*. 25:276-280, 2002.
53. Sands J, Glibben D, Jacavage W, et al: Difference between delivered and prescribed blood flow in hemodialysis. *ASAIO J* 42:M717-M719, 1996.
54. Hassel D, Van Der Sande FM, Kooman JP, et al: Optimizain Dialysis Dose by increasing blood flow rate in patients with reduced vascular access flow rate. *Am J Kidney Dis* 38:948-955, 2001.
55. Schwab SJ, Oliver MJ, Suhocki P, et al: Hemodialysis arteriovenous access: Detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow. *Kidney Int* 59: 358-362, 2001.
56. National Kidney Foundation. K/DOQI: Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 37:S7-S64, 2001:37 (suppl 1).
57. Coyne DW, Delmez J, Spence G, et al: Impaired delivery of hemodialysis prescriptions: An analysis of causes and an approach to evaluation. *J Am Soc Nephrol* 8:1315-1318, 1997.

58. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, et al: Analysis of factors associated with variability in hemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 19:406-412, 2004.
59. Leypoldt JJK, Cheung AK: Optimal use of hemodialyzers. *Contrib Nephrol*. 137:129-137, 2002.
60. Lim V, Flanigan M, Fangman J: Effect of hematocrit on solute removal during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*. 37:1557-1562, 1990.
61. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, Rodighiero M, Scabardi M: Blood and dialysate flow distribution in hollow fiber hemodialyzers analyzed by computerized helical scanning technique. *J Am Soc Nephrol* 13(suppl 1):S53-S61, 2002.
62. Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF: Quantifying the effects of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10:601-610, 1999.
63. Daugirdas IT, Schneditz D: Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 41:M719-M724, 1995.
64. Gotch F: Urea Kinetic Modeling, in clinical dialysis, edited by Nissenson AR.
65. Depner TA: Urea Kinetic Modeling. New York, Kluwer Academic Press, 1993.
66. Tattersall JE, Detakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K: The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 50:2094-2102, 1996.
67. Daugirdas JT, Smye SW: Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution. *Kidney Int* 51:1270-1273, 1997.
68. Di Filippo S, Andrulli S, Manzoni C, et al: On-line assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int* 54:263-267, 1998.
69. Di Filippo S, Andrulli S, Mangano I, Baragetti A, Masa G, et al: Reduction in urea distribution volume over time in clinically stable dialysis patients. *Kidney Int* 69:754-759, 2006.
70. Santoro A. Confounding factors in the assessment of delivered hemodialysis dose. *Kidney Int*;58:S76 (2000):S19-S27.