**Terapias híbridas de purificación sanguínea extracorpórea en la IRA del paciente crítico (*).**

Dr. Alejandro Ferreiro Fuentes

Unidad Académica de Nefrología

Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

La injuria renal aguda (IRA), es una entidad frecuente en los pacientes críticos, aproximadamente el 50 % de los pacientes desarrolla IRA en algún momento de su estadía en UCI y el 10 al 20 % llega a requerir terapia de sustitución renal (TSR). Los resultados adversos, morbilidad y mortalidad es mayor cuanto más severa es la injuria renal, independientemente de la causa y de las comorbilidades asociadas. No hay un tratamiento farmacológico específico para la IRA severa instalada, por lo que la estrategia terapéutica está limitada por el uso de técnicas de soporte, con el fin de mantener la homeostasis del medio interno (metabolismo nitrogenado, electolítico, ácido base, volumenes corporales), a la espera de la resolución de la enfermedad de base, y eventualmente la recuperación de la función renal, de manera suficiente que permita manejar los requerimientos metabólicos del paciente. Existen otras indicaciones de TRS (no convencionales), como el tratamiento de las intoxicaciones medicamentosas (litio, metrotexate o metformina), aunque el filtrado glomerular (FG) se encuentre dentro de límites de normalidad.

La terapia de reemplazo renal debe ser lo más segura posible para evitar un retraso en la recuperación de la función renal y la mejora de otras fallas orgánicas. Mantener la estabilidad hemodinámica es probablemente uno de los aspectos más importantes, así como uno de los desafíos más difíciles.

**Clasificación de los procedimientos de purificación sanguínea extracorpórea en la IRA:**

Los procedimientos de depuración extracorpórea en la IRA pueden clasificarse de acuerdo al principio físico-químico predominante, el tiempo de tratamiento, o las combinaciones de estas opciones

a) **Principios físico-químicos de la depuración extracorpórea**

Los principios fisico-químicos en los que se basan las técnicas de depuración extracorpórea en nefrología son la difusión, la convección, la adsorción y la plasmaféresis.

La *difusión*, es el principio que prima en la hemodiálisis intermitente (HD) y consiste en el transporte de solutos, a través de una membrana semipermeable a favor de un gradiente de concentración. La capacidad difusiva, se ve limitada por la permeabilidad de la membrana a dicho soluto (tamaño del poro y grosor de la misma), por el peso molecular y la geometría de las moléculas. Los solutos de menor peso molecular como la urea y el potasio se remueven más eficientemente con esta modalidad,

siendo menos efectiva en la eliminación de moléculas de mayor tamaño molecular como la β2-microglubulina o los mediadores inflamatorios como las interleuquinas.

La *convección o ultrafiltración* (UF) es el movimiento de solutos hidrosolubles impulsados por un gradiente de presión hidrostática a través de una membrana semipermeable, siendo la ultrafiltración (UF) el volumen líquido extraído de la sangre a través de la membrana de diálisis por este mecanismo. El aclaramiento de sustancias es proporcional al volumen ultrafiltrado: se requiere de grandes volúmenes de UF (varias veces el volumen extracelular total), para lograr la eliminación de solutos por este mecanismo, que excede ampliamente el objetivo de UF requerido para lograr un adecuado balance de fluidos (hasta 100 litros en 24 horas).

La efectividad de la técnica está dada, no solo por la cantidad de volumen ultrafiltrado y reinfundido, sino también en qué lugar del circuito extracorpóreo se realiza la reposición, si se realiza antes del dializador o membrana (pre dilucional) o después de la misma (post dilucional). El sistema predilucional incorpora el líquido de reinfusión antes del dializador, con lo que disminuyen las concentraciones de células y solutos, menor viscosidad y con ello, a una mejor reología dentro del dializador, al costo de una disminución de la eficacia.

La hemoconcentración dentro del dializador favorece la coagulación del circuito extracorpóreo. Por lo tanto, la anticoagulación es un pilar importante del tratamiento, sea con administración sistémica (heparina) o regional (citrato), asociado al modo de reposición predilucional que favorece el “lavado de la fibra” con altos volúmenes de reposición, cuando la anticoagulación está limitada por riesgo de sangrado.

La *adsorción*, es el proceso físico químico, mediante el cual se logra la depuración de sustancias de alto peso molecular o alta absorción a proteinas del plasma, que tienen capacidad de adherirse a una membrana artificial a la que se expone la sangre del paciente. Las sustancias más frecuentemente depuradas por adsorción son los mediadores de la inflamación, bilirrubina, ácidos biliares y tóxicos exógenos con alta absorción a las proteinas del plasma.

El *recambio plasmático terapéutico* (RPT) es el procedimiento mediante el cual se separa plasma de los elementos formes de la sangre mediante un procedimiento extracorpóreo de centrifugación o filtrado (plasmafiltros). En esta técnica, la depuración se logra mediante la eliminación de estructuras proteicas integrantes de las proteínas del plasma (antígenos, inmunoglobulinas, anticuerpos, etc), o sustancias adheridas a las mismas, en particular a la albúmina (tóxicos endógenos o exógenos). La plasmafiltración se puede asociar a adsorción alternando con hemofiltración o hemodiálisis, continua o intermitente de manera simultánea o en tándem (SPAD, DPMAS). Otras técnicas de aféresis

terapéutica (citaféresis) no se instrumentan habitualmente dentro del ámbito de la nefrología por lo que escapan al objetivo de ésta revisión.

**b) Tiempo de depuración extracorpórea**

En la actualidad se utilizan diferentes modalidades de depuración extracorpórea en la IRA, que responden fundamentalmente a dos clases de procedimientos clasificados según el tempo de tratamiento, o combinaciones de: a) técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR), basadas fundamentalmente en el principio físico-químico de la depuración por convección, aplicadas de manera lenta y permanente a lo largo de las 24 horas del día, durante varios días. b) la hemodiálisis intermitente (HDI), basada fundamentalmente en la depuración mediante el proceso físico químico de difusión, aplicada de manera diaria o dias alternos, durante menos de 6 horas. La hemodiálisis intermitente sigue siendo la piedra angular de la TSR en la unidad de cuidados intensivos, ya sea como tratamiento de primera línea para la IRA o como tratamiento de segunda línea cuando los pacientes pasan de un tratamiento continuo a uno intermitente. La HDI de alta eficiencia tiende a ser peor tolerada en pacientes críticos en situación de shock, debido a la incapacidad de alcanzar una respuesta fisiopatológica adecuada en el contexto de DOM.

**c) Técnicas híbridas de depuración extracorpórea**

Las técnicas híbridas optimizan las ventajas de las modalidades intermitentes y continuas de depuración extracorpórea, combinando menor eficiencia horaria, mayor tiempo de aplicación (PIRRT), a menores costos. Mas recientemente, se acuña el término técnicas híbridas también a la posibilidad de combinar no solamente diferentes tiempos, sino también diferentes principios físico químicos de depuración extracorpórea, como es la convección y difusión, con o sin adsorción o aféresis, y en diferentes combinaciones temporales. El abanico de posibilifdades terapéuticas que se desprenden de estas combinaciones es enorme y fácilmente ajustable a los requerimientos cambiantes de cada paciente crítico en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. El concepto de técnica híbrida no solo combina tiempo sino procesos fisicoquímicos de depuración, ampliando enormemente las posibilidades terapéuticas según la etiología, proceso patogénico, disbalance fisiopatológico predominante, requerimiento de otras maniobras terapéuticas asociadas, y perfil evolutivo del paciente. Esta modalidad terapéutica *"a la carte"* requiere ser estandarizada de acuerdo a la mejor evidencia disponible, para lograr un balance adecuado entre tratamiento individualizado y eficacia terapéutica. La combinación de tecnologías no es un objetivo en si mismo, sino un medio para lograr el mejor estado de salud posible, en pacientes altamente cambiantes en cuanto a sus disturbios fisiopatológicos, la demanda metabólica y la función renal residual.

1) **Combinación de tiempo:**

- ***Terapia Renal Sustitutiva Intermitente Prolongada (PIRRT) y Diálisis Lenta de Baja Eficacia (SLED).***

PIRRT y SLED son términos casi intercambiables. Por lo general PIRRT hace referencia a procedimientos de 6 o más horas, SLED a procedimientos baja eficiencia de menos de 6 horas. Estos procedimientos pueden administrarse utilizando una máquina de HDI estándar (conectada a un suministro central de agua purificada o utilizando una máquina de ósmosis inversa portátil) o una máquina de TCRR utilizando soluciones comerciales estándar de TCRR Se realizan ajustes en la velocidad de flujo sanguíneo y en las velocidades del dializado y/o del líquido de sustitución. Estas modificaciones se realizan para reducir la eficiencia del aclaramiento de solutos en relación con la HDI estándar (y proporcionarla durante más tiempo) o para aumentar el aclaramiento en relación con la TRCC (y proporcionarla durante menos tiempo).

**2) Combinación de Principios fisicoquímicos:**

- ***Hemodiafiltración extendida con sustitución de líquidos en línea (HDF-OL).***

La hemodiafiltración (HDF) es la combinación de difusión y convección. Los altos volúmenes de HF pueden reponerse con soluciones comerciales (como en TCRR), o mediante reposición en líneas (HDF-OL). La combinación de principios físico químicos aumenta la eliminación de moléculas de peso molecular pequeño y medio en comparación con cada modalidad por separado. Aunque la HDF puede administrarse como técnica continua o intermitente, la técnica híbrida se refiere a los procedimientos intermitentes que combinan PIRRT o SLED con aclaramiento difusivo (es decir, diálisis sostenida de baja eficacia [SLED/PIRRT]), el aclaramiento convectivo (es decir, hemofiltración (f) [SLED-f /PIRRT-f]). En la HDF-OL, la producción de un fluido de reposición requiere un sistema de obtención de solución de reposición estéril y apirogénica. Para ello, primero se debe obtener agua ultrapura mediante un equipo especial de tratamiento del agua (ósmosis de doble paso) y la filtración final del líquido de sustitución con filtros de endotoxinas en cada máquina de diálisis para garantizar la producción de líquido apirógeno y estéril. La posibilidad de utilizar líquido de reposición producido en línea con agua ultrapura permite obtener un gran volumen de líquido de reposición a un coste mucho menor que utilizando líquido de reposición comercial, como se necesita para la TCRR.

La SLED-f intermitente, y más aún la SLED-f-OL se ha incorporado recientemente al tratamiento de la IRA como extensión de la exitosa experiencia en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis, y su menor costo.

- ***Difusión y/o convección asociados a adsorción /hemoperfusión y/o RPT.***

En los últimos años, se han desarrollado dispositivos y membranas de aféresis o adsorción que pueden insertarse en el circuito extracorpóreo diseñado originalmente para HDI, PIRRT o TCRR. Estos

avances tecnológicos amplían enormemente las posibilidades de la purificación extracorpórea de la sangre (PSE) al mundo de las moléculas de gran tamaño (por ejemplo, cadenas ligeras libres, mioglobina, citocinas), moléculas con adsorción a proteínas plasmáticas (por ejemplo, digoxina, paraquat) o moléculas con adsorción específica a determinados cartuchos (anticuerpos, toxinas). La adsorción promete avances significativos en el soporte multiorgánico del paciente crítico, cuando las técnicas convectivas y difusivas parecen haber alcanzado un techo terapéutico. El uso de la diálisis de albúmina de paso único (SPAD), el uso de RPT combinado con adsorción (DPMAS), los cartuchos de adsorción de citoquinas (Polimixin-B®, CytoSorb®, Oxiris®) asociados a la tecnología de convección o difusión están siendo ampliamente evaluados. La nueva tecnología de filtros puede permitir la aplicación de una terapia inmunomoduladora selectiva, que abre un prometedor campo de desarrollo e investigación.

**Resultados de las diferentes técnicas de purificación sanguínea extracorpórea (PSE)**

Hasta la fecha, ninguna técnica extracorpórea ha demostrado ser superior a otra en términos de supervivencia o recuperación renal. Las modalidades no son mutuamente excluyentes sino complementarias en el tratamiento de la IRA: la pauta de prescripción (tipo de principio físico-químico, duración del procedimiento, tasa de aclaramiento y transferencia de masa) debe individualizarse, relacionarse con la indicación, y depende principalmente de las ventajas e inconvenientes de cada técnica adaptada a las necesidades del paciente, así como de su disponibilidad en el entorno del paciente (disponibilidad de recursos, costo y formación del personal). En general, en pacientes hemodinámicamente severamente inestables se recomiendan las técnicas basadas en convección lenta (TCRR) o la prolongación del tiempo con HDI de baja eficiencia (SLED, PIRRT) con o sin hemofiltración asociada, aunque no existen pruebas de alto nivel que apoyen una sobre la otra. A diferencia del paciente con ERC, no se ha establecido aún cuál es el volumen convectivo que se asocie a impacto en la supervivencia. Uno de los beneficios del uso de máquinas de HDI convencional con generación de dializado en línea, es que los niveles de solutos pueden modificarse para permitir la generación de concentraciones de dializado de sodio y bicarbonato en los extremos inferior y superior de lo que permite la máquina (normalmente ~ 130 mmol/L a 165 mmol/L y 24 mmol/L a 35 mmol/L respectivamente), lo que ofrece una versatilidad mucho mayor a lo que permiten las soluciones de reposición comercial para TCRR. Por otro lado, así como se eliminan interleucinas, se elimina más fosfato y fármacos como los sedantes, especialmente, los antibióticos. Al igual que en otras modalidades, el aumento de la eliminación de fármacos sin administración adicional de antibióticos durante o después de la HDF, puede afectar negativamente al pronóstico y la evolución del paciente. Aunque la hiperfosfatemia no es un problema en los pacientes con IRA, los pacientes críticos suelen presentar hipofosfatemia que se ha demostrado que se asocia a un peor pronóstico, por lo que es

importante considerar la depleción de fosfato, especialmente en pacientes tratados diariamente con HDF para controlar, prevenir y tratar la hipofosfatemia.

En el momento actual las terapias híbridas se utilizan cada vez más con una indicación *"a la carta"* debido a su flexibilidad, que viene determinada por la combinación de equipos, membranas y recursos disponibles (máquinas y personal sanitario). Por otra parte, PIRRT, SLED y las ascoaciaciones con otras formas de depuración son factibles y proporcionan una forma viable de PSE en un entorno de recursos limitados.

**Conclusiones**

El equipo de salud debe conocer las ventajas e inconvenientes de cada técnica de PSE y adaptarla a las características clínicas del individuo, a los recursos locales (disponibilidad y costo) y a su experiencia. La combinación del tiempo de tratamiento extracorpóreo y la base fisicoquímica confiere a las técnicas híbridas una gran flexibilidad para prescribir un tratamiento personalizado adaptado a las necesidades de cada paciente en cada momento. La tecnología necesaria está ampliamente disponible en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos y utiliza consumibles de bajo costo en comparación con otros tipos de modalidades de tratamiento de la IRA del paciente críticamente enfermo, lo que favorece su uso generalizado.

(*) Resumen adaptado del artículo:

Ferreiro-Fuentes, A., Guerisoli, A., & Vega-Vega, O. (2023). Hybrid Therapies for Supporting Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: When, how, and for Whom?. *Revista de investigación clínica*, *75*(6), 337-347.