

Hemofiltración continua. Desarrollo de un modelo experimental

E. Gastiasoro Cuesta¹, F.J. Alvarez Díaz¹, A. Arnaiz Renedo¹, A. Palmero Sánchez², L. Alfonso Sánchez³, A. Valls i Soler²

Resumen. Introducción. La hemofiltración continua es una técnica de depuración extrarrenal que elimina agua y solutos por transporte convectivo a través de un hemofiltro.

Objetivo. Desarrollar un modelo experimental de hemofiltración arterio-venosa y veno-venosa continua para adquirir experiencia antes de su aplicación en neonatos.

Material y método. Doce conejos White New Zealand adultos fueron anestesiados, paralizados, traqueotomizados y conectados a un ventilador neonatal de flujo continuo. Se realizó una hemofiltración arterio-venosa (n = 6), cateterizándose la arteria carótida y la vena yugular; o una hemofiltración veno-venosa continua (n = 6), con un catéter de doble luz en la vena cava inferior. Durante 3 horas se monitorizó la frecuencia cardíaca, presión arterial, pH y gases, así como la cantidad horaria de ultrafiltrado.

Resultados. En ambos grupos se mantuvo una tasa de ultrafiltrado alta, que descendió en la segunda hora para posteriormente mantenerse constante, sin repercusión hemodinámica significativa.

Conclusión. El desarrollo de un modelo experimental de hemofiltración continua en conejos ha permitido su implantación en neonatos de manera sencilla, eliminando problemas de accesos vasculares, conexiones y manejo del circuito.

An Esp Pediatr 1996;45:514-518.

Palabras clave: Hemofiltración continua; Recién nacido; Modelo experimental.

blood gases, and the volume of ultra-filtrate were monitored and recorded for a three hour period.

Results: In both groups a high rate of ultrafiltration was achieved. The volume of ultrafiltration decreased somewhat during the second hour and remained stable thereafter. No hemodynamic changes were detected.

Conclusions: The development of an experimental model for continuous arterio-venous and veno-venous hemofiltration in rabbits, facilitated the implantation of these techniques in human neonates. The model may be used to train the staff of the Neonatal Intensive Care Unit and to eliminate difficulties with vascular access and the care of extracorporeal lines.

Key words: Continuous hemofiltration. Newborn. Experimental model.

CONTINUOUS HEMOFILTRATION. DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL

Abstract: Objective: Continuous hemofiltration is an extracorporeal technique used to eliminate water and solutes by convective transport through a hemofilter. The aim of this study was to develop an experimental model of arterio-venous and veno-venous continuous hemofiltration in order to gain experience before its clinical application in human neonates.

Materials and methods: Twelve white New Zealand adult rabbits were anesthetized, tracheotomized and connected to a continuous flow neonatal ventilator. Continuous arterio-venous hemofiltration (n = 6) was performed via catheters placed in the carotid artery and jugular vein and veno-venous hemofiltration (n = 6) by a double-lumen catheter located in the inferior vena cava. Heart rate, arterial pressure, pH and

Introducción

En neonatos con fallo renal agudo no siempre es posible realizar una diálisis peritoneal. En estos casos, puede emplearse la hemofiltración, por su escasa repercusión hemodinámica y no precisar personal especializado. La hemofiltración arterio-venosa continua (HAVC) fue introducida por Kramer y cols. en 1977⁽¹⁾ como alternativa a la diálisis convencional. La HFVVC se ha mostrado eficaz en el manejo de la insuficiencia renal aguda de adultos con inestabilidad hemodinámica^(2,3). En 1986, Ronco⁽⁴⁾ inició su aplicación en niños críticamente enfermos, habiendo sido empleada con éxito tanto en casos de fallo renal agudo^(5,6) como en el tratamiento de errores congénitos del metabolismo⁽⁷⁾.

La HAVC es una técnica extracorpórea, en la que la diferencia de presión entre una arteria y una vena impulsa la sangre a través de un hemofiltro de fibras permeables. El gradiente de presión a través de la membrana del hemofiltro facilita el paso de agua y solutos no proteicos por transporte convectivo. Existen diversas modalidades de hemofiltración según que el flujo extracorpóreo sea arterio-venoso o veno-venoso, o que se potencie la eliminación de solutos con líquido de diálisis.

Sin embargo, la aplicación de esta técnica en neonatos no resulta fácil dado el pequeño calibre de los accesos vasculares, las dificultades para mantener los catéteres, la escasa diferencia de presión arterio-venosa y su reducida volemia en relación al débito del circuito extracorpóreo⁽⁸⁾. En nuestro país se ha descrito su empleo en niños^(5,6) pero existe un sólo caso publicado

Unidades ²Neonatal y ¹de Investigación, ³Servicio de Cirugía Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Barakaldo, Vizcaya.

Correspondencia: A. Valls i Soler. Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Pza. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo - Vizcaya.

Recibido: Noviembre 1995

Aceptado: Septiembre 1996

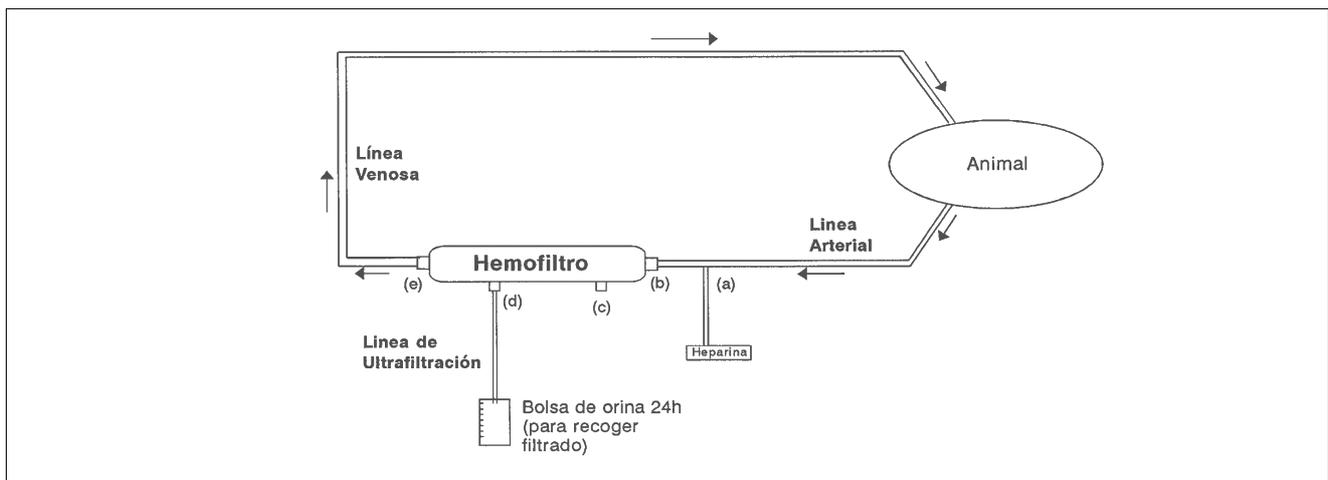


Figura 1. Esquema del circuito de hemofiltración. (a) Línea de heparinización continua, (b) entrada arterial del hemofiltro, (c) entrada para diálisis del hemofiltro, (d) salida de ultrafiltrado, (e) salida venosa del hemofiltro. Ver detalle de conexiones no estándar entre el circuito de hemofiltración y el equipo de la bomba en el texto.

en neonatos⁽⁹⁾. Por todo ello, se planteó desarrollar un modelo experimental que nos permitiera simular su uso en neonatos y poder adiestrar al personal sanitario.

Material y métodos

Modelo experimental. Se utilizaron 12 conejos adultos White New Zealand con un peso medio de 2.375 g. El procedimiento experimental cumplía las directrices vigentes sobre protección y manejo de animales de experimentación (Directiva Consejo CEE 86/609) y fue aprobado por el Comité de Experimentación del Centro.

Los animales fueron mantenidos a dieta 12 horas y anestesiados con pentotal sódico i.v. (40 mg/kg; 12 mg/mL). Mediante traqueotomía se introdujo un tubo endotraqueal de 4 mm D.I., conectando los animales a un ventilador neonatal de flujo continuo (Bourns BP-200, Bear Med. Sys. Inc., Riverside, CA, EE.UU.) con los siguientes parámetros: FiO_2 : 1,0, FR: 30 cpm, PIP: 12 cmH₂O y PEEP: 2 cmH₂O, para mantener un adecuado intercambio gaseoso durante todo el experimento. Posteriormente, se canalizó la arteria femoral con un catéter de 22G, para la monitorización continua de la presión arterial y frecuencia cardíaca y para la obtención periódica de muestras de sangre para el control del pH, gases y balance ácido-base.

De modo aleatorio, los conejos fueron asignados a dos grupos: Grupo I (n = 6), hemofiltración arterio-venosa continua (HAVC) y Grupo II (n = 6), hemofiltración veno-venosa continua (HVVC). Ambos grupos se mantuvieron conectados al circuito de hemofiltración neonatal durante un mínimo de 4 horas.

Accesos vasculares. En los conejos manejados con HAVC, se canalizó la arteria carótida y la vena yugular derechas con catéteres umbilicales de 4 y 8 Fr, respectivamente. Ambos catéteres (Argyle, Sherwood Med., Petit Rechain, Bélgica) se cortaron a la longitud que aproximadamente hubiera sido necesaria para un recién nacido humano (17 cm), colocando en sus ex-

tremos unas conexiones inamovibles (Removable connector for silicone catheter, Vygon, Ecoen, Francia) de 1,0-1,7 mm D.I. para el catéter arterial, y de 2,0-3,2 mm D.I. para el venoso. Ambas conexiones eran de tipo Luer-Lock, conectándose con los extremos del circuito de hemofiltración.

En los animales con HVVC, se introdujo mediante laparotomía, un catéter de doble luz de 10 Fr (Dialyse-Cath, 10Fr) en la vena cava inferior, para garantizar un buen flujo sanguíneo. El catéter de doble luz se conectó con una bomba de infusión (Lifecare 5000, Abbott Lab., N Chicago, IL, EE.UU.) colocada en el circuito de hemofiltración, ajustándose a diferentes velocidades (Fig. 1). El equipo de infusión de la bomba se cortó a la mínima longitud posible, sin que llegara a dificultar su conexión con el circuito de hemofiltración y con el animal. Al no existir conexiones estándar, en el extremo de entrada a la bomba se colocó una «conexión Luer-Lock doble macho» de un equipo de perfusión estándar (Intrafix Air, B. Braun, Melsungen, Alemania), para facilitar la unión con el catéter de doble luz. En el extremo de salida de la bomba se colocó una conexión del equipo de hemofiltración «hembra Luer-Lock», que se conectó directamente con el circuito de hemofiltración.

Circuito de hemofiltración. El circuito empleado (Minifilter Hemofilter Kit, 18002, Amicon Div., Beverly, EE.UU.) consta de un cilindro de fibras huecas, diseñado para su empleo en recién nacidos por su bajo volumen de purgado (12 mL). Si el circuito externo de hemofiltración excedía el 10% de la volemia del conejo, se purgó el circuito con albúmina al 5%. Tras la conexión del animal al circuito extracorpóreo, se contabilizó el tiempo que tardaba la sangre en recorrer todo el circuito, desde su salida del animal (vía arterial) hasta el momento en que retornaba al mismo (vía venosa). El flujo sanguíneo inicial en mL/s se calculó dividiendo el volumen del circuito entre el tiempo, en segundos, que tardaba la sangre en recorrerlo.

El circuito se mantuvo conectado al animal por un mínimo

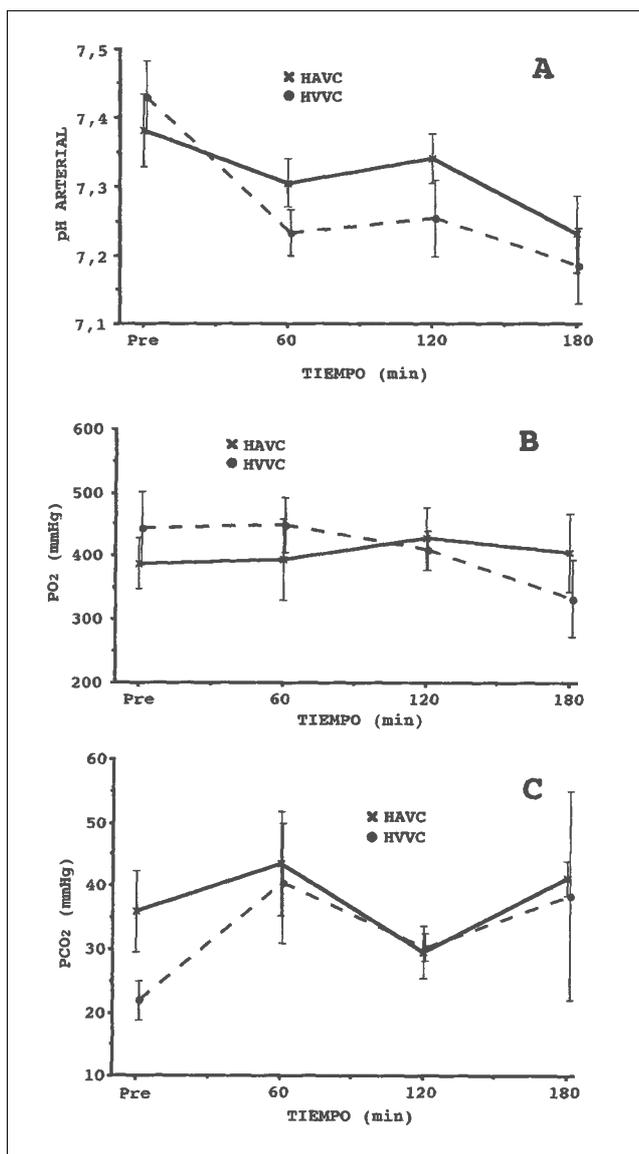


Figura 2. Evolución del pH (A), pO₂ (B) y pCO₂ (C) en ambos grupos. Los valores se presentan como media ± SEM.

de 4 horas, recogién dose el ultrafiltrado en un colector de orina. Desde el inicio de la hemofiltración, por la línea de heparinización del mismo (Fig. 1) se administró una infusión continua de SSF heparinizado (10 UI/mL) a un ritmo de 1 mL/kg/h. Durante todo el experimento, el volumen del ultrafiltrado fue reemplazado con SSF 1N, para mantener la volemia.

Controles realizados. Al inicio de la hemofiltración y a los 5, 15, así como cada 30 minutos hasta el final del experimento, se determinó el pH y gases arteriales (AVL Scientific Corp., mod. 945, Roswell, GA, EE.UU.) y el volumen de ultrafiltrado. De modo continuo se registró la tensión arterial (Hewlett-Pakard Co., mod. 78205C, Waltham, MA, EE.UU.) y la frecuencia cardíaca (Polígrafo mod. 7P, Grass Inst. Quincy, MA, EE.UU.).

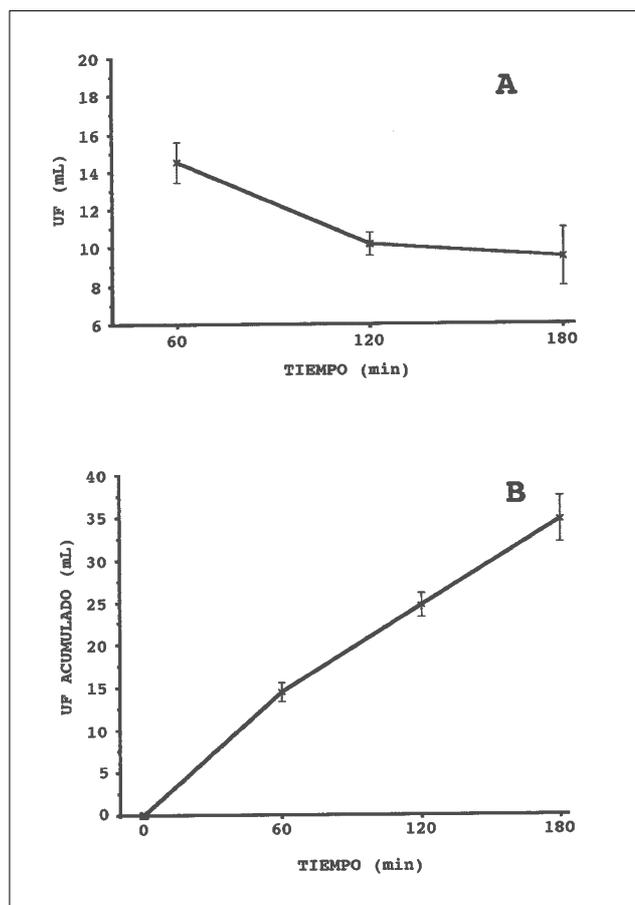


Figura 3. (A) Evolución del ultrafiltrado durante la hemofiltración en el grupo HAVC. (B) Volumen acumulado en las tres horas. Los valores se presentan como media ± SEM.

Métodos estadísticos. Las variables estudiadas se representan como media ± error estándar de la media (SEM). El estudio comparativo intragrupo se realizó mediante la prueba de Wilcoxon, aceptando como significativa una $p < 0,05$ (StatView SE+Graphics; Brain Power Inc.).

Resultados

Después de la cateterización de los accesos vasculares, los animales de ambos grupos mantuvieron de modo constante la normalidad de las cifras de tensión arterial y frecuencia cardíaca, con unos valores medios ± SEM de $111,5 \pm 4$ mmHg y de 280 ± 40 lpm, respectivamente.

Animales sometidos a HAVC. Al inicio del experimento los valores medios ± SEM fueron: pH, $7,38 \pm 0,05$; pO₂, $387,75 \pm 40,63$ mmHg; pCO₂, $35,86 \pm 6,42$ mmHg. Durante las 3 horas de hemofiltración, el pH y los gases arteriales permanecieron normales (Fig. 2A, B, C). En la figura 3A se muestra la cantidad media de ultrafiltrado producido cada hora. En todos los animales del grupo la velocidad de ultrafiltración siguió un patrón similar, reduciéndose en la segunda hora, para mantenerse

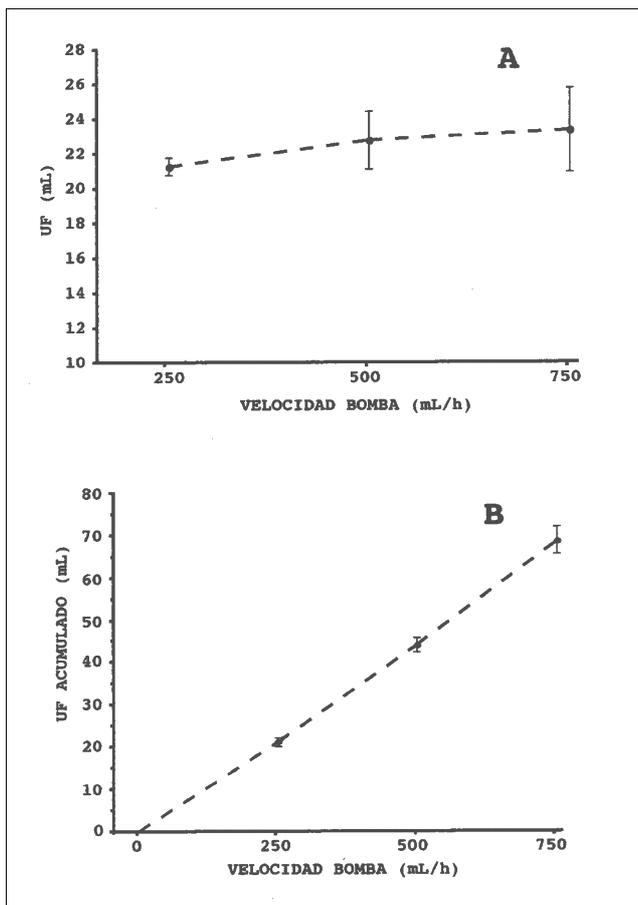


Figura 4. (A) Evolución del ultrafiltrado durante la hemofiltración en el grupo HVVC dependiendo de la velocidad de la bomba. (B) Volumen acumulado en las tres horas. Los valores se presentan como media \pm SEM.

después constante. El valor medio de ultrafiltrado osciló entre un máximo inicial de 6,2 mL/kg/h y un mínimo de 4 mL/kg/h al final del experimento. La cantidad acumulada de ultrafiltrado en las tres horas fue de 34,75 \pm 2,75 mL (Fig. 3B).

Animales sometidos a HVVC. Al inicio del experimento los valores medios \pm SEM fueron: pH, 7,43 \pm 0,05; pO₂, 443,72 \pm 57,55 mmHg; pCO₂, 21,8 \pm 2,99 mmHg. Al igual que en el grupo anterior, durante las 3 horas de hemofiltración, los gases arteriales permanecieron en todo momento dentro del rango normal (Fig. 2B, C). Sin embargo, el pH mostró una ligera tendencia a la disminución, sobre todo después de la segunda hora (Fig. 2A). Durante la hemofiltración se fue aumentando progresivamente la velocidad de la bomba, desde un valor inicial de 250 mL/h (106 mL/kg/h), a 500 mL/h (213 mL/kg/h) en la segunda hora y hasta un valor máximo de 750 mL/h (318 mL/kg/h). El volumen de ultrafiltrado aumentó ligeramente al aumentar la velocidad de la bomba, de un valor inicial de 21 mL/h (9 mL/kg/h) hasta 23,5 mL/h (10 mL/kg/h). Al llegar a la velocidad de la bomba de 750 mL/h, el calibre del catéter de doble luz limitaba todo nuevo intento de aumentar el flujo de

sangre, apareciendo burbujas en el circuito y disminuyendo la cantidad de ultrafiltrado. En la figura 4 se muestra la relación entre las velocidades de la bomba de perfusión y la cantidad de ultrafiltrado. En este grupo, la cantidad acumulada de ultrafiltrado en las tres horas fue de 68,66 \pm 3,18 mL (Fig. 4B).

Discusión

La hemofiltración continua es una técnica eficaz en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda de diferente etiología^(4,5). En su modalidad veno-venosa, es la técnica de elección en pacientes hemodinámicamente inestables⁽¹⁰⁾. Es una técnica alternativa a la hemodiálisis convencional, de imposible aplicación en recién nacidos, y a la diálisis peritoneal, con frecuentes limitaciones técnicas. Es capaz de originar de forma gradual y prolongada una pérdida de volumen sin comprometer la situación hemodinámica del neonato⁽¹¹⁾. En neonatología, está indicada en sobrecargas hídricas resistentes a los diuréticos, en los trastornos electrolíticos asociados al fracaso renal y para eliminar metabolitos tóxicos en algunas metabolopatías, como las hiperamoniemias primarias o secundarias y el acúmulo de aminoácidos de cadena ramificada en la enfermedad del jarabe de arce⁽⁷⁾.

En este modelo la hemofiltración se demostró eficaz, no afectando a las condiciones hemodinámicas de los animales. En todo momento el volumen de ultrafiltrado superó un mínimo de 4 mL/kg/h en el grupo HAVC, sin asistencia de bomba. En el grupo HVVC con asistencia de bomba, la cantidad de ultrafiltrado fue sensiblemente superior (9-10 mL/kg/h). Se apreció que a partir de una velocidad de la bomba de 106 mL/kg/h la cantidad de ultrafiltrado casi no aumentó. En relación a las condiciones hemodinámicas de los animales, sólo se observó un descenso de pH arterial en el grupo HVVC, debido a que en un animal se produjo un sangrado masivo intraabdominal inadvertido, a nivel de la inserción del catéter de doble luz.

Los animales de experimentación no sólo pueden emplearse para investigaciones básicas (fisiología pulmonar y perinatal, etc.), o para ejercicios de técnica quirúrgica (microcirugía), sino que también han sido empleados para desarrollar nuevas técnicas quirúrgicas (trasplantes) o como modelos experimentales de ciertas enfermedades. Un uso de mayor interés clínico directo, tiene que ver con la evaluación y puesta a punto de nuevas estrategias terapéuticas (ventilación de alta frecuencia, ventilación líquida, etc.) o para ejercitar al personal de una unidad de cuidados intensivos neonatales en el manejo de técnicas complejas y/o de uso poco frecuente (oxigenación con membrana extracorpórea -ECMO-, hemofiltración, etc.).

En nuestro Centro, el desarrollo de un modelo de hemofiltración continua en conejos ha permitido poner a punto esta técnica de difícil aplicación en los recién nacidos. Con ello, se pueden solucionar en este modelo problemas como el diámetro mínimo de los catéteres a utilizar para permitir un buen flujo en el circuito, así como las conexiones necesarias entre el circuito y la bomba que se presentan en la clínica.

El disponer en la unidad de investigación del centro de un

quirófano experimental, en el que se puedan poner en marcha técnicas o tratamientos que luego se aplicarán en la clínica, puede ser útil no sólo para evitar posibles problemas técnicos, sino también para lograr que el personal sanitario tome contacto, se familiarice y mantenga un alto grado de preparación en el empleo de nuevas técnicas de uso poco frecuente.

Nota. Se dispone de un protocolo de empleo de la hemofiltración en recién nacidos, que incluye una exacta descripción del circuito extracorpóreo, pudiendo ser solicitado a los autores.

Bibliografía

- 1 Kramer P, Wigger W, Rieger J. Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;**55**:1121-1122.
- 2 Schetz M, Lauwers PM, Ferdinale PE. Extracorporeal treatment of acute renal failure in the intensive care unit: A critical review. *Intensive Care Med* 1989;**15**:349-357.
- 3 Muñoz RI, Gainza FJ, García Erauzkin G, Zárraga S, Irure-Tagoyena JR, Muñoz R, Lampreabe I. Hemodiálisis continua arteriovenosa en el fracaso renal agudo con fallo multiorgánico. *Nefrología* 1991;**XI**:340-344.
- 4 Ronco C. Treatment of acute renal failure in newborns by continuous arterio-venous hemofiltration. *Kidney International* 1986;**29**:908-915.
- 5 López-Herce J, Dorao P, Delgado MA, Espinosa L, Ruza F, Martínez MC. Continuous arteriovenous haemofiltration in children. *Intensive Care Med* 1989;**15**:224-227.
- 6 Dorao P, Ruza F, Murcia J, Cabo J, López JC, Lassaletta L, Tovar J. Insuficiencia renal postcirugía mayor: Utilidad de la hemofiltración arteriovenosa continua. *Cir Pediatr* 1994;**7**:37-40.
- 7 Thompson GN, Butt WW, Shann FA, Kirby DM, Henning RD, Howells DW, Osborne A. Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991;**118**:879-884.
- 8 Dudley TE, Sherbotie JR. Continuous hemofiltration in neonates. En: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992:1273-1278.
- 9 Rodríguez Vargas J, Arroyo Carrera I, Carretero Díaz V. Hemodiafiltración arteriovenosa continua en el recién nacido quirúrgico. *Cir Ped* 1991;**4**:206-208.
- 10 Reeves JH, Butt WW. Continuous venovenous haemofiltration in newborn infants. *Intens Care Med* 1992;**18**:59S.
- 11 Lieberman KV, Nardi L, Bosch JP. Clinical and laboratory observations of acute renal failure in an infant using continuous arteriovenous hemofiltration. *J Pediatr* 1985;**106**:646-649.