



EDITORIALES

La adsorción en el tratamiento de la uremia

J. Botella-García

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.

Tradicionalmente se considera que la depuración de las «toxinas urémicas» se realiza mediante dos procesos físico-químicos, la difusión y la convección, olvidándose un tercer fenómeno, *la adsorción*, que desde hace muchos años se ha utilizado para la eliminación de tóxicos exógenos y endógenos.

ADSORCIÓN Y SORBENTES

La «Conferencia de consenso sobre biocompatibilidad», auspiciada por la EDTA-ERA, definía la «adsorción» como un método para eliminar ciertas moléculas de la sangre, o el plasma, mediante su unión a la superficie de un elemento, el cual está incorporado en un módulo de un circuito extracorpóreo¹. Los adsorbentes son sustancias que por sus características físico-químicas adsorben en su superficie a otros elementos en disolución. Generalmente se dividen en dos grandes grupos: a) los que poseen propiedades hidrofóbicas y gracias a esta característica realizan la adsorción de las moléculas disueltas en la solución que entra en contacto con el adsorbente y b) los que eliminan los solutos por afinidad química².

En el primer grupo, los de carácter hidrófobo, hay dos subgrupos: el carbón activo y las resinas no iónicas de macroporos. El carbón puede utilizarse recubierto o sin recubrir. Al recubrir el carbón disminuyen algunos de sus efectos nocivos, tales como el atrapamiento de las plaquetas, pero disminuye su eficacia, ya que la difusión del tóxico, desde la sangre al carbón activo, se ve dificultada por el grosor de la membrana del polímero que recubre al carbón. Las resinas no iónicas de macroporos son muy semejantes al carbón, están formadas por aglomerados de microsferas que adsorben en su superficie las toxinas que se pretenden eliminar.

Los adsorbentes que eliminan sustancias por afinidad química son fundamentalmente las «resinas de intercambio iónico», que intercambian un ion por otro de igual carga eléctrica. También se consideran adsorbentes por afinidad química o «sorbentes químicos» a algunas sustancias que actúan por enlaces químicos entre el adsorbente y el soluto.

La adsorción ha sido utilizada en distintas formas con el objeto de conseguir la depuración sanguínea y, a su vez, se ha asociado a distintas modalidades de diálisis; en este trabajo revisaremos las siguientes: hemoperfusión, plasmaféresis, hemodiálisis, hemofiltración, diálisis peritoneal continua ambulatoria y hemodiafiltración.

HEMOPERFUSIÓN

Históricamente la primera vez que se utilizó la adsorción para eliminar toxinas del organismo humano fue mediante la hemoperfusión. También de acuerdo con las definiciones de la «Conferencia de consenso sobre biocompatibilidad»¹ la hemoperfusión es el paso de la sangre a través de materiales que adsorben diversas sustancias o solutos. En nefrología los sorbentes se utilizaron por primera vez por Muirhead y Reid el año 1948³ y posteriormente por Yatzidis (1964) en forma de «hemoperfusión»⁴, con el fin de eliminar las toxinas urémicas; pero los inconvenientes superaron a las ventajas, fundamentalmente plaquetopenia, hemólisis, hemorragia e hipotensión. Aunque gran parte de estos inconvenientes se solucionaron gracias a la introducción por Chang (1966) del carbón activo recubierto^{5,6}, se puede considerar que para el tratamiento de la uremia el uso aislado de la hemoperfusión ha sido abandonado. En la actualidad el uso de la hemoperfusión está totalmente aceptada para tratar ciertas intoxicaciones exógenas, medicamentosas o no, y se han publicado una serie de trabajos en los cuales se utiliza para tratar la insuficiencia hepática aguda, la ascitis de los cirróticos y el shock séptico⁷⁻¹¹.

Correspondencia: Dr. D. Julio Botella-García
Artesa de Segre, 3 - Esc. C - 5.º B
28035 Madrid

HEMOFILTRACIÓN

El cartucho de adsorbentes Redy, que se describe en los párrafos próximos, fue utilizado por Shaldon para regenerar el ultrafiltrado de la hemofiltración y usar este líquido regenerado como reinfusión. Pero este estudio se interrumpió por aparecer en los pacientes osteomalacia¹².

Shapiro también trató a cuatro pacientes durante 45 semanas con hemofiltración y regeneración del ultrafiltrado con sorbentes, no tuvo problemas de osteomalacia y, al contrario, disminuyeron los niveles sanguíneos de aluminio¹³.

PLASMAFÉRESIS

La hemoperfusión fue, cronológicamente, el primer procedimiento en el cual se utilizó la adsorción, el último procedimiento descrito de «perfusión», no exactamente de hemoperfusión sino de plasmaperfusión, es una técnica muy próxima a este método, se podría llamar plasmaperfusión o plasmaféresis continua con perfusión. Se ha utilizado para tratar las sepsis, con o sin fracaso renal agudo. La primera descripción corresponde a Ronco (1999) el cual utiliza la plasmaféresis continua, pero el plasma no es desechado, sino que pasa a través de un cartucho con resinas no iónicas de macroporos y es reinfundido al paciente. Con este tratamiento se adsorben los mediadores proinflamatorios y en un estudio randomizado de pacientes con shock séptico demuestran la disminución en sangre de estos mediadores y la disminución de los requerimientos en drogas vasoactivas¹⁴.

HEMODIÁLISIS

Después del fracaso del uso de la hemoperfusión en la insuficiencia renal crónica, los sorbentes se han utilizado en combinación y de forma simultánea con otros medios de diálisis. El primer intento se debe a Gordon y Maxwell (1969) los cuales describieron una hemodiálisis en la cual el sistema sanguíneo, incluido el dializador, eran los habituales, pero durante toda la sesión de hemodiálisis sólo se utilizaban 6 litros de líquido de diálisis, ya que este «baño» se regeneraba con adsorbentes¹⁵. El cartucho que contenía los adsorbentes estaba formado por cuatro compartimentos, el primero por ureasa, que transforma la urea en amoníaco, el siguiente por fosfato de circonio, que eliminaba el amoníaco y, además, potasio, calcio y magnesio. El tercer compartimento contenía óxido de circonio hidratado y eliminaba los fosfatos y, finalmente un comparti-

mento con carbón activado que eliminaba gran número de toxinas urémicas, tanto de pequeño, como de mediano tamaño.

Este sistema, llamado «Redy», tenía la ventaja de no necesitar agua corriente, ni ningún tipo de instalación especial y, por tanto, se podía trabajar con él rápidamente en cualquier lugar, unidades de cuidados intensivos, en lugares de catástrofes, tales como terremotos, etc. Pero tenía varios inconvenientes, eran difíciles los balances de sodio y ácido-base y en los modelos iniciales el cartucho transfería aluminio al líquido de diálisis. Por todo ello su uso fue decayendo y actualmente no parece que se esté utilizando en las unidades de hemodiálisis.

Los adsorbentes también se han combinado con la hemodiálisis incluyendo estas sustancias en la membrana del dializador¹⁶. De esta forma la sangre del paciente, a su paso por el dializador, no sólo se depuraba mediante difusión sino también por adsorción. El inconveniente de este método era su poco rendimiento, ya que durante la primera hora de diálisis el sorbente se saturaba y dejaba de eliminar las toxinas urémicas.

Otros autores, Stefoni¹⁷ y Chang¹⁸ han modificado el esquema de hemodiálisis de los pacientes con insuficiencia renal crónica, intercalando una sesión de hemoperfusión semanal, modificando o no el esquema de hemodiálisis. Aunque los resultados publicados son bastante satisfactorios, no parece que estos tratamientos combinados de hemodiálisis y hemoperfusión hayan tenido aceptación. La ventaja de esta hemodiálisis sería la depuración de casi todo tipo de «toxinas urémicas», independientemente del peso molecular que tengan.

Aunque no lo sepamos, y aunque no nos aprovechemos de ello, la adsorción está siempre presente en la hemodiálisis con membranas sintéticas, así por ejemplo, la membrana de poliacrilonitrilo produce adsorción de las siguientes proteínas: beta-2-microglobulina, TNF¹⁹, IL-1²⁰, anafilotoxinas del complemento^{21,22}, factor D del complemento²³, sustancias vasoactivas²⁴ y factores de la coagulación²⁵. La adsorción de estas proteínas a la membrana del dializador se produce por distintas interacciones: a) cargas electrostáticas que interaccionan entre las proteínas y la membrana, b) interacción hidrófobas y c) enlaces hidrógeno o interacciones iónicas entre las proteínas y la membrana.

DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

También se ha utilizado la adsorción en la diálisis peritoneal continua ambulatoria; con el fin de au-

mentar el número de intercambios sin incrementar el líquido de infusión, dos autores, Lewin²⁶ y Roberts²⁷, han publicado la utilización del sistema Redy en la DPCA con cicladora. De esta forma el líquido de los intercambios era regenerado por los sorbentes y reutilizado. El principal inconveniente de este sistema es la disminución de la efectividad de la ureasa por las proteínas del líquido peritoneal.

HEMODIAFILTRACIÓN

En la actualidad se están usando los adsorbentes en distintas técnicas de hemodiafiltración. En 1977 Leber²⁸ describe la técnica de hemodiafiltración que a lo largo de los años ha dado lugar a distintas modalidades, hemodiafiltración de alto flujo, biofiltración sin acetato, etc., pero en todas ellas ocurre al menos un problema; al efectuarse de forma simultánea la difusión y la convección, ambos fenómenos se interfieren y disminuyen su respectiva eficacia: a) la capacidad de difusión de las membranas disminuye a lo largo de las hemodiálisis o hemodiafiltraciones por la formación de una pseudo-membrana o «protein cake», la cual se produce como consecuencia de la convección y la presión transmembrana²⁹, b) el aclaramiento convectivo disminuye al producirse simultáneamente, al mismo tiempo y en el mismo dializador, el aclaramiento difusivo. La suma de estos dos aclaramientos, cuando se realizan simultáneamente en el mismo dializador, es inferior a la suma de ambos cuando se realizan en dializadores distintos.

Siguiendo estas ideas Ghezzi describió la técnica de «Paired Filtration Dialysis» (PFD) o «Técnica de las dos cámaras»³⁰. En esta modalidad de hemodiafiltración el filtro de hemodiálisis está dividido en dos cámaras en línea, una detrás de otra; la cámara primera es un hemofiltro, a ella llega la sangre, pero no el líquido de diálisis, en este hemofiltro se produce la convección o ultrafiltración, pero no hay difusión. Inmediatamente después está la segunda cámara, que es un filtro de diálisis con membrana lo más biocompatible posible, en ella se produce la difusión ya que a ella si llega el líquido de diálisis, además en esta segunda cámara se produce la ultrafiltración necesaria para eliminar la ganancia de peso interdialisis. Por tanto en esta técnica se utiliza la convección y difusión al máximo, no hay retrofiltración y las membranas utilizadas son lo más biocompatibles posible.

La utilidad, eficacia y tolerancia de esta técnica han sido probadas en múltiples publicaciones³¹, no obstante esta técnica, como cualquier hemodiafiltración, tiene varios inconvenientes: en el ul-

trafiltrado se pierde «buffer» y calcio y, en consecuencia el balance ácido-base y el balance Ca/P se dificultan; se deben utilizar unos 8-10 litros de líquido de reinfusión, con los consiguientes riesgos de pirógenos y oligoelementos; además la tecnología no es sencilla, ya que utiliza dos bombas sincronizadas entre sí para producir el ultrafiltrado y simultáneamente la reinfusión. Por estas razones, y aunque la técnica ha demostrado su utilidad y ventajas en distintos trabajos clínicos, Ghezzi, Botella y cols., introdujeron una modificación muy importante: la regeneración del ultrafiltrado mediante sorbentes y su utilización como líquido de reinfusión³². A esta técnica se le ha dado el nombre de «Paired Filtration Dialysis-Charcoal» (PFD-Carbón).

En ella se utiliza el mismo dializador de dos cámaras que en la PFD, pero el ultrafiltrado no es desechado, sino que pasa a través de un cartucho de carbón, donde se regenera y se reinfunde en la línea sanguínea del paciente, después del hemofiltro y antes del dializador; es importante resaltar que para producir el ultrafiltrado e infundir el líquido de reinfusión se utiliza la misma bomba, lo cual simplifica la técnica y evita el error de infundir un volumen mayor o menor al ultrafiltrado producido. Como el carbón no adsorbe ni los electrolitos ni la glucosa este ultrafiltrado regenerado se puede utilizar como líquido de reinfusión, muy fisiológico, con osmolaridad adecuada y concentraciones fisiológicas de sodio, potasio, bicarbonato, calcio y glucosa.

Después de los estudios experimentales se inició la fase clínica, de la cual se han publicado distintos estudios, unos unicéntricos³³ y otros multicéntricos³⁴, de estos últimos merece destacar el de De Francisco. En este estudio deben señalarse los siguientes datos: 1) la tolerancia clínica fue buena y la aceptación de la técnica por parte de las enfermeras también fue buena. 2) las concentraciones de aluminio en el ultrafiltrado regenerado siempre estuvieron dentro de los límites de los estándares AAMI. 3) los estudios bacteriológicos y la determinación de endotoxinas demostraron que el ultrafiltrado regenerado estaba libre de bacterias y de endotoxinas y, por tanto, cumplía los requisitos para su uso intravenoso. 4) se mantuvieron sin cambios significativos los valores bioquímicos de los pacientes así como el Kt/V y el catabolismo proteico (PCR). 5) mejoró el balance del bicarbonato. 6) se produjo una disminución estadísticamente significativa en los valores sanguíneos de la b-2-M a los 6 meses, disminución que se hizo más significativa a los 12 meses de tratamiento.

ALGUNAS PREGUNTAS POR CONTESTAR

El síndrome urémico y su tratamiento son una fuente inagotable de incógnitas y preguntas que intentamos resolver; el uso de adsorbentes en la plasmáfesis, en la hemodiálisis y en hemodiafiltración no podía ser una excepción a esta afirmación. Dentro de las muchas incógnitas que estos procedimientos terapéuticos nos plantean quisiera destacar dos grupos, ya discutidos en otras publicaciones pero todavía no resueltos:

1) En las distintas técnicas de hemodiafiltración, en las cuales el ultrafiltrado se desecha, se eliminan una serie de sustancias beneficiosas para el organismo ¿se eliminan también estas sustancias en las hemodiafiltraciones con regeneración mediante sorbentes o son recuperadas y reinfundidas al paciente? ¿Se elimina la vitamina C? Un antioxidante que puede prevenir el estrés oxidativo. ¿Se eliminan los aminoácidos? Según los estudios de La Greca el carbón activo sólo retiene siete aminoácidos, volviendo al paciente el resto de ellos³⁵.

2) ¿Influyen los sorbentes en la biocompatibilidad del sistema? En el estudio multicéntrico de De Francisco se observa una disminución significativa de la b-2-M, que no se puede explicar sólo por la extracción, mediante difusión y convección, que esta técnica produce. Una explicación podría ser que disminuyese su producción al mejorar la biocompatibilidad del sistema; esta mejoría de la biocompatibilidad se debería a que en el ultrafiltrado existiesen productos estimulantes de la inflamación que, como en la técnica de Ronco de plasmáfesis continua con adsorción, serían adsorbidos por el carbón; aunque en este sentido hay que señalar que el carbón no es el mejor adsorbente para estos factores de la inflamación, sería más eficaz utilizar una resina no iónica de macroporos³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gurland HJ, Davison AM, Bonomini V, Falkenhagen D, Hansen S, Kishimoto T, Lysaght MJ, Moran J, Valek A: Definitions and terminology in biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 2): 4-10, 1994.
2. Winchester JF: Hemoperfusion. Chapter 20. Replacement of renal function by dialysis, edited by Maher JF. Third edition. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers pp. 439-459, 1989.
3. Muirhead EE, Reid AF: Resin artificial kidney. *J Lab Clin Med* 33: 841-844, 1948.
4. Yatzidis H: A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1: 83-86, 1964.
5. Chang TMS; Semipermeable aqueous microcapsules (artificial cells): with emphasis on experiments in an extracorporeal shunt system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 12: 13-19, 1966.
6. Chang TMS, Chirito E, Barre B, Cole C, Hewish M: Clinical evaluation of chronic intermittent and short term hemoperfusion in patients with chronic renal failure using semipermeable microcapsules (artificial cells) formed from membran coated activated charcoal. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 17: 246-252, 1971.
7. Kawanishi H, Tsuchiya T, Hirabayashi A: Temporary liver support using a new type of sorbent. A urethane sheet embedded with powdered charcoal. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34: 250-254, 1988.
8. Hughes RD, Williams R: Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure. *Blood Purif* 11: 163-169, 1993.
9. Ash SR: Hemodiabsortion in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif Organs* 18: 355-362, 1994.
10. Ash SR, Blake DE, Carr DJ, Harker KD: Push-pull sorbent based pheresis for treatment of acute hepatic failure: the Bio-Logic-dextoxifier plasma filter system. *ASAIO J* 44: 129-139, 1998.
11. Kodama M, Tani T, Hanasawa K, Hirata K, Hirasawa H, Oda S, Otsuka T, Yamamoto Y, Kanekawa S, Takahashi Y, Maekawa K, Wakabayashi Y, Tamakuma S, Sugimoto T, The PMX Clinical Study Group: Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endotoxin Research* 4: 293-300, 1997.
12. Shaldon S, Beau MC, Claret G, Deschodt G, Oules R, Ramperez P, Mion H, Mion C: Haemofiltration with sorbent regeneration of ultrafiltrate: first clinical experience in end stage renal disease. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 15: 220-227, 1978.
13. Shapiro WB, Shilb TP, Porush JG: Sorbent recycling ultrafiltrate in man, a 45 week crossover study. *Clin Nephrol* 26 (Supl. 1): S47-52, 1986.
14. Ronco C, Ghezzi P, Bellomo R, Brendolan A: new perspectives in the treatment of acute renal failure. *Blood Purific* 17: 166-172, 1999.
15. Gordon A, Greenbaum MA, Marantz LB, McArthur MJ, Maxwell MH: A sorbent-based low volume recirculating dialysate system. *Trans Am So Artif Int Organs* 15: 347-352, 1969.
16. Randerson DH, Gurland JH, Schmidt B, Farrel PC, Hone PW, Stokoe C, Zuber A, Blogg A, Fateh-Moghadam A, Marschner I, Kopcke W: Sorbent membran dialysis in uremia. *Contrib Nephrol* 29: 53-64, 1982.
17. Stefoni S, Feliciangeli G, Coli L, Prandini R, Bononimi V: Use of combined hemodialysis/hemoperfusion in chronic uremia. *Contrib Nephrol* 29: 123-132, 1982.
18. Chang TMS, Barre P, Kuruvillas A, Messier D, Man N, Resurreccion E: Phase one clinical trial of a new composite artificial kidney: a single unit combining dialysis with hemoperfusion. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 43-48, 1982.
19. Lonnemann G, Schindler R, Dinarello CA, Koch KM: Removal of circulating cytokines by hemodialysis membranes *in vitro*. Host defense dysfunction in trauma, shock and sepsis. Ed. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 613-623, 1993.
20. Barrera P, Janssen EM, Demacker PNM, Wetzels JFM, Van Deer Meer JW: Removal of Interlekin 1B and tumor necrosis factor from human plasma by *in vitro* dialysis with poliacrilonitrile membranes. *Lymph and Cyt Research* 2: 99-104, 1992.
21. Kandus A, Ponkvar R, Drinovec J, Kladnik S, Ivanovich P: Anaphylotoxins C3a and C5a adsorption on poliacrilonitrile membrane hollow-fiber and plate dialyzers: an *in vitro* study. *Int J Artif Organs* 3; 176-180, 1990.

22. Cheung AK, Chenoweth de Otsuka D, Henderson LW: Compartmental distribution of complement activation products in artificial kidneys. *Kidney Int* 30: 74-80, 1986.
23. Pascual M, Schifferli JA: Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 43: 903-911, 1993.
24. Arbeit LA, Schulman G, Holmes T, Chen A, Ramsammy LS: The binding of vasoactive substances in dialysis membranes is proportional to the negativity of the surface potential. *Int C Nephro* 1: 122-129, 1987.
25. Mahiouta A, Shaldon S, Kock KM: Increased adsorption of Hageman factor (FXII) to AN69 dialyzer membrane: possible initial mechanism involved in AN69 adverse reaction. *Nephrol Dial Transpl* (Abstract) 9: 996, 1993.
26. Lewin AJ, Maxwell MH: Sorbent-based regenerating peritoneal dialysis. En: *Sorbents and their clinical application*, edited by Giordano C: New York Academic Press, Inc pp. 353-374, 1980.
27. Roberts M, Capparelli AW, Nemeh NM, Lee DBM: Peritoneal dialysis (PD) regeneration using commercially available Redy sorbent cartridges; a practical means of optimizing continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD) (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 5: 426, 1994.
28. Leber WW, Wizemann V, Goubeau G: Simultaneous hemofiltration-hemodialysis an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of the uremic patients. *Clin Nephrol* 9: 115-122, 1978.
29. Henderson LW: Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. Replacement of renal function by dialysis, edited by Jacobs C, Kjellstrand, Kock KM, Winchester JF. Fourth edition. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers pp. 114-115, 1996.
30. Ghezzi PM, Sanz-Moreno C, Gervasio R, Nigrelli S, Botella J: Technical requirements for rapid high-efficiency therapy in uremic patients: Answer by PFD with two-membrane technique. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33: 546-50, 1987.
31. Botella J, Ghezzi PM, Sanz-Moreno C, Milán M, Conz P, La Greca G, Ronco C: Multicentric study on paired filtration dialysis as a short efficient dialysis technique. *Nephrol Dial Transpl* 6: 715-21, 1991.
32. Ghezzi PM, Botella J, Sartoris AM, Gervasio R, Díez C: Use of the ultrafiltrate obtained in two-chamber (PFD) hemodiafiltration as replacement fluid. Experimental *ex vivo* and *in vivo* study. *Int J Artif Organs* 14: 327-334, 1991.
33. Sanz-Moreno C, Botella J: Hemodiafiltration in two chambers without replacement fluid: a clinical study. *Artif Organs* 19: 407-410, 1995.
34. De Francisco ALM, Botella J, Escallada R, Hernández J, Martín Malo A, Pérez García R, Sánchez Tomero JA, Sanz-Moreno C: Haemodiafiltration with sorbent-regenerated ultrafiltrate as replacement fluid: a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 528-534, 1997.
35. La Greca G, Brendolan A, Ghezzi PM, De Smet R, Tetta C, Gervasio R, Ronco C: The concept of sorbent in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 21: 303-308, 1998.
36. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, Ronco C, Ghezzi PM, Camussi G, Serra AM, Curti F, Lonnemann G: Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous filtration couple with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transpl* 13: 1458-64, 1998.