



# Eficacia depurativa de medianas y grandes moléculas en diferentes modalidades de hemodiálisis

F. Maduell

Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón.

## RESUMEN

*En la insuficiencia renal se produce un acúmulo de sustancias denominadas toxinas urémicas, que interfieren con diversas funciones biológicas. La hemodiálisis de bajo flujo sólo es capaz de depurar los solutos de peso molecular inferior a 5.000 Da. La hemodiálisis de alto flujo mejora el espectro depurativo, presentando limitaciones a partir de 15.000 Da. Las técnicas de hemodiafiltración, mid-dilucional, postdilucional o mixta, con altos volúmenes de reinfusión son las más eficaces en la depuración de toxinas urémicas tanto pequeñas, medias como grandes moléculas. Las moléculas de pequeño tamaño unidas a proteínas no se eliminan adecuadamente por ninguna técnica.*

*Es necesario proseguir investigando en tecnología y nuevos esquemas terapéuticos, a fin de conseguir una depuración más fisiológica, que obtenga mejores resultados.*

Palabras clave: **Toxinas urémicas. Hemodiálisis de bajo flujo. Hemodiálisis de alto flujo. Hemodiafiltración.**

## DEPURATIVE EFFICIENCY OF INTERMEDIATE AND LARGE MOLECULES WITH DIFFERENT HEMODIALYSIS MODALITIES

### SUMMARY

*An accumulation of uremic toxins occurs in renal failure, interfering with different biological functions. Low-flux hemodialysis only clears solutes with a molecular weight lower than 5,000 Da. High-flux hemodialysis improves this clearance, being limited from 15,000 Da up. Hemodiafiltration techniques, mid-dilutional, post-dilutional or both, with high reinfusion volumes, are the most efficacious cleaning either large, middle or small uremic toxins. Protein-bound small-size molecules are not properly removed by any technique. Research in technology and new therapeutic schemes are still needed in order to achieve more physiological depuration methods with better future results.*

Key words: **Uremic toxins. Low-flux hemodialysis. High-flux hemodialysis. Hemodiafiltration.**

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal produce un acúmulo de sustancias en el organismo, denominadas toxinas urémicas. Clásicamente se han clasificado por su tamaño en pequeñas moléculas (< 500 Da), moléculas medias (500-5.000 Da) y grandes moléculas (> 5.000 Da). Depner TA<sup>1</sup> destaca la importancia del coeficiente de transferencia de masa intercompartimental (Kc), siendo la urea una molécula de rápido Kc y las grandes moléculas son de difícil depuración tanto por su tamaño como por su lento Kc. Vanholder y cols.<sup>2</sup> han estudiado un grupo de toxinas urémicas, moléculas pequeñas unidas a proteínas, que interfieren con varias funciones biológicas, cuyo patrón de eliminación es muy diferente al clásico de la urea, de forma que su depuración con hemodiálisis convencional, alto flujo o incluso con técnicas de hemodiafiltración, es insatisfactoria.

El Grupo Europeo de trabajo sobre toxinas urémicas<sup>3</sup> ha clasificado un total de 90 solutos que se acumulan en la insuficiencia renal, 45 de ellos son de bajo peso molecular no unidos a proteínas, 25 compuestos son moléculas pequeñas unidas a proteínas y los otros 22 compuestos tienen un peso molecular superior a 500 Da, doce de los cuales con un peso molecular superior a 12.000 Da.

## DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS SEGÚN MODALIDAD DE HEMODIÁLISIS

El principal objetivo de la diálisis es depurar toxinas urémicas lo más parecido a la filtración del riñón sano, con un punto de corte sobre los 50.000 Da, el peso molecular de la albúmina aproximadamente. El espectro depurativo depende en gran medida de la modalidad de hemodiálisis.

La hemodiálisis de bajo flujo tan sólo depura solutos con un peso molecular inferior a 5.000 Da. Las técnicas de hemodiafiltración con elevados volúmenes de reposición son los que consiguen mayor depuración tanto de pequeñas como de medias y grandes moléculas. A continuación se comentan diferentes estudios que han valorado la capacidad depurativa de toxinas urémicas dependiendo de los dializadores y de la modalidad de tratamiento dialítico.

La depuración de urea (60 Da) y creatinina (113 Da), como marcadores de pequeñas moléculas, dependen esencialmente del proceso de difusión y son fácilmente depuradas por todas las modalidades de hemodiálisis (bajo flujo, alto flujo, hemodiafiltración) y más limitada con hemofiltración, modalidad convectiva pura. No se observan grandes diferencias entre hemodiálisis y hemodiafiltración.

La vitamin B<sub>12</sub> (1.355 Da) es una referencia común en los aclaramientos *in vitro* aunque no se determina *in vivo* por su alto grado de unión a proteínas. En un estudio *in vitro*, Ahrenholz y cols.<sup>4</sup> comparó hemodiálisis de alto flujo con hemodiafiltración on-line (85 ml/min de flujo de infusión), observando un aumento su aclaramiento de 107 a 169 ml/min. En este mismo estudio observaron un incremento en la depuración de inulina (5.200 Da) de 56 a 128 ml/min.

Epstein y cols.<sup>5</sup>, en un estudio de 32 pacientes, encontraron que la osteocalcina (5.800 Da) no se depuraba, -0,3%, con hemodiálisis de bajo flujo. Weiss<sup>6</sup>, en 17 pacientes, observó una disminución de los niveles prediálisis de osteocalcina de 19,1 ± 7,8 µg/l a 16,1 ± 6,7 µg/l con hemofiltración (poliamida y 17-30 L de reinfusión postdilucional). Maduell y cols.<sup>7</sup> observaron un porcentaje de reducción de osteocalcina del 4% con hemodiálisis de bajo flujo, 54% con alto flujo y un 71% con hemodiafiltración on-line (26,8 L de volumen de reinfusión).

La β<sub>2</sub>-microglobulina (11.800 Da) no es depurada con hemodiálisis de bajo flujo ya que su tamaño es superior al diámetro de los poros de estos dializadores. Kerr y cols.<sup>8</sup> reportaron a las 3 horas de sesión, una reducción del 54,8% con hemodiálisis de alto flujo y del 62,7% con hemodiafiltración on-line (80-100 ml/min reinfusión postdilucional). A las 4 horas de sesión, Lornoy y cols.<sup>9</sup> observaron una reducción de β<sub>2</sub>-microglobulina del 49,7% con hemodiálisis de alto flujo y del 72,7% con hemodiafiltración on-line (Qi 100 ml/min reinfusión postdilucional). Maduell y cols.<sup>7</sup>, tras 245 minutos de sesión, observaron reducciones de β<sub>2</sub>-microglobulina de -0,2%, 60% and 75% con hemodiálisis de bajo flujo, alto flujo y hemodiafiltración on-line (109 ml/min reinfusión postdilucional), respectivamente.

La leptina, una hormona peptídica de 16.000 Da que suprime el apetito, esta elevada en los pacientes urémicos. Coyne y cols.<sup>10</sup> observaron que la leptina solo se depuró con dializadores de alto flujo, con un aclaramiento de 50 ml/min disminuyeron los niveles prediálisis de 140 a 99 µg/l a los doce meses, mientras que el aclaramiento fue -9,6 ml/min con hemodiálisis de bajo flujo. Lepenies y cols.<sup>11</sup> compararon la depuración de leptina en modalidades de hemodiálisis bajo flujo (hemofán), hemodiálisis de alto flujo (poliamida), hemodiafiltración (poliamida y 10 L de reinfusión), hemofiltración (18 litros) observando que el porcentaje de reducción de la leptina a los 240 minutos fue de un -42, 7, 31 y 56% respectivamente.

La mioglobina, 17.200 Da, se acumula entre dos y cuatro veces en la población de diálisis. Se de-

termina de forma rutinaria en urgencias al ser un marcador de infarto agudo de miocardio. Maduell y cols.<sup>7</sup> observaron una depuración en hemodiálisis bajo flujo, hemodiálisis alto flujo y en hemodiafiltración en línea (26,8 L de reinfusión postdilucional), a las 4 horas de sesión, de un -4%, 24,7% y 62,2%, respectivamente.

Kim y cols.<sup>12</sup>, en un estudio realizado con polisulfona de 1,6 m<sup>2</sup>, mostró un 50% de reducción de la hormona prolactina (23.000 Da) con hemodiafiltración on-line con 15 L de infusión postdilucional, un 30% con 20 L de infusión predilucional y un 22% con hemodiálisis de alto flujo. Maduell y cols.<sup>13</sup>, en un estudio de 12 pacientes observaron un porcentaje de reducción de prolactina del 23,4% con hemodiálisis de alto flujo (polisulfona 1,8 m<sup>2</sup>) que incrementaba al 54,3% con hemodiafiltración on-line (mismo dializador y 26,7 L de infusión postdilucional).

El factor D del complemento, 23.500 Da, se acumula en la insuficiencia renal hasta diez veces los valores normales por falta de eliminación renal. Ward y cols.<sup>14</sup> estudiaron su depuración en hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración on-line observando, con 21 L de convección, una reducción del factor D del 33% por un -2% con hemodiálisis de alto flujo. Kaiser y cols.<sup>15</sup> reportaron una disminución del factor D del 43% por sesión de hemodiafiltración.

Proteínas inhibitorias de los granulocitos, GIP I y GIP II, 28.000 y 14.400 Da respectivamente, han sido aisladas en el ultrafiltrado de hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración<sup>16</sup>.

Kim y cols.<sup>12</sup> observaron, con polisulfona de 1,6 m<sup>2</sup>, que la depuración de la  $\alpha_1$ -microglobulina (33.000 Da) era nula con hemodiálisis de alto flujo, sólo un 3% con hemodiafiltración on-line con 48 L de infusión predilucional y del 20% con hemodiafiltración on-line con 15-20 L de infusión postdilucional. La eliminación de  $\alpha_1$ -microglobulina se asociaba a una mejoría del prurito y dolores articulares. Maduell y cols. (datos no publicados), en 22 pacientes observaron un porcentaje de reducción de  $\alpha_1$ -microglobulina del 0,1% con hemodiálisis de alto flujo (HF80) y del 8% con hemodiafiltración on-line (mismo dializador y 26,7 L de infusión postdilucional).

Kim y cols.<sup>12</sup> valoraron también la  $\alpha_1$ -glicoproteína, de 44.100 Da, observando una nula eliminación con hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración on-line predilucional. Sin embargo, con on-line hemodiafiltración con 15-20 L de reinfusión postdilucional, publicaron una reducción del 4% y del 20% con polisulfona de 1,6 m<sup>2</sup> y con APS-150, respectivamente.

## INFUSIÓN PREDILUCIONAL, POSTDILUCIONAL, MIXTA O MID-DILUCIONAL

En las técnicas convectivas, la infusión postdilucional es la forma más eficaz en la depuración de sustancias tanto de pequeñas como de medianas y grandes moléculas<sup>4,12,17,18</sup>. Pedrini y cols.<sup>19</sup> han estudiado la infusión mixta pre-postdilucional, observando una mayor eficacia de solutos con esta modalidad en comparación con la infusión predilucional. Sin embargo no observaron grandes diferencias respecto a la infusión postdilucional. El porcentaje de reducción de la  $\beta_2$ -microglobulina era del 74,7% con on-line hemodiafiltración postdilucional, 72,1% con hemodiafiltración mixta y del 69,2% con hemodiafiltración predilucional. Recientemente se han diseñado unos nuevos filtros (Nephros Olpur MD190), con cinco puertas, que permiten una infusión a mitad del dializador, infusión mid-line. Krieter y cols.<sup>20</sup> observaron con este nuevo dializador (infusión mid-dilucional de 200 ml/min) comparado con hemodiafiltración on-line (infusión postdilucional de 100 ml/min), una ligera mejor depuración de  $\beta_2$ -microglobulina (82% vs 80%), cystatina C (13.359 Da, 79% vs 73%) y RbP (Retinol-binding Protein, 21.200 Da, 21% vs 13%).

## NUEVOS DIALIZADORES

La industria farmacéutica ha desarrollado y perfeccionado sus dializadores. Mayores superficies, mejor disposición geométrica de las fibras, menor espesor de pared y mayor tamaño de sus poros, para conseguir una mayor depuración de toxinas que se aproxime más al espectro depurativo del riñón sano. Van Tellingen y cols.<sup>21</sup> observó con membranas «super flux» una mejor eliminación de solutos unidos a proteínas como la homocisteína. Maduell y cols.<sup>13</sup> estudiaron las prestaciones de algunos dializadores de nueva generación (PEPA, APS-900, Arylane H9) en comparación con la polisulfona clásica (HF80) en hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración on-line, concluyendo que los beneficios de la nueva generación de dializadores se aprecian esencialmente en la depuración de grandes moléculas, superiores a la  $\beta_2$ -microglobulina. Mientras que la polisulfona clásica eliminaba tan sólo un 23% de mioglobina y prolactina, éstos nuevos dializadores triplicaban su eliminación en hemodiálisis de alto flujo. En hemodiafiltración on-line de un 53% de la mioglobina y prolactina eliminados con la polisulfona, se incrementaba a un 74-82% con los nuevos.

## CONCLUSIONES

El mejor conocimiento de las toxinas urémicas, las innovaciones tecnológicas en los dializadores, monitores y modalidades de hemodiálisis han facilitado la progresión en el tratamiento dialítico y acercarlo a la del riñón sano.

La hemodiálisis de bajo flujo sólo presenta una depuración de toxinas inferiores a un peso molecular de 5.000 Da. La hemodiálisis de alto flujo mejora claramente el espectro depurativo presentando limitaciones a partir de 15.000 Da. Las técnicas de hemodiafiltración con altos volúmenes de reposición, con infusión mid-dilucional, postdilucional o mixta, son las más eficaces en la eliminación de las toxinas urémicas tanto de pequeñas, medianas como grandes moléculas. Todavía no disponemos de técnicas eficaces para la adecuada eliminación de las toxinas de pequeño tamaño unidas a proteínas.

Es necesario seguir investigando en tecnología y en nuevos esquemas terapéuticos en diálisis para conseguir una depuración más fisiológica que lleve a una mejoría clínica de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Depner TA: Refinements and application of urea modeling. En Depner TA (Ed.): Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling. Boston, Kluwer 167-194, 1991.
2. Vanholder R, De Smet R, Lameire N: Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int* 59 (Supl. 78): S266-S270, 2001.
3. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke D, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodríguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W, For the European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63: 1934-1943, 2003.
4. Ahrenholz P, Winkler E, Ramlow W, Tiess M, Müller W: On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 20: 81-90, 1997.
5. Epstein S, Traberg H, Raja R, Poser J: Serum and dialysate osteocalcin levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 60 (6): 1253-1256, 1985.
6. Weiss LW: Clinical aspects and applications of hemofiltration. *Scand J Urol Nephrol* 23 (Supl. 118): S1-S64, 1989.
7. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, García D, Simón V, Ferrero JA: Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40 (3): 582-589, 2002.
8. Kerr P, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion C: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 41 (4): 1035-1040, 1992.
9. Lornoy W, Becaus Y, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P: Remarkable removal of Beta-2-Microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 18 (2): 105-108, 1998.
10. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M: High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32 (6): 1031-1035, 1998.
11. Lepenies J, Stahl C, Ludat K, Frei U, Schindler R: Elimination of leptin by different extracorporeal treatment modalities (Abstr). *Nephrol Dial Transplant* 15: A220, 2000.
12. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T: Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 2 (Supl. 1): S183-S186, 1996.
13. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Sánchez JJ, Cruz MC, Ferrero JA: Beneficios en el espectro depurativo de la nueva generación de dializadores. *Nefrología* 24 (Supl. 5): 67, 2004.
14. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 11 (12): 2344-2350, 2000.
15. Kaiser JP, Oppermann M, Götze O, Deppisch R, Göhl H, Asmus G, Röhrich B, Von Herrath D, Schaefer K: Significant reduction of factor D and immunosuppressive complement fragment Ba by hemofiltration. *Blood Purif* 13 (6): 314-321, 1995.
16. Haag-Weber M, Cohen G, Hörl WH: Clinical significance of granulocyte-inhibiting proteins. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 1): 15-16, 2000.
17. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B: Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 4): 27-30, 2001.
18. Maduell F, García H, Hdez.-Jaras J, Calvo C, Navarro V: Comparación de la infusión predilucional versus postdilucional en HDF en línea. *Nefrología* 18 (Supl. 3): 49, 1998.
19. Pedrini L, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F: Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int* 58 (5): 2155-2165, 2000.
20. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke H-D, Canaud B: Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyser concept and postdilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 67: 349-356, 2005.
21. Van Telligen A, Grooteman MPC, Bartels PC, Van Limbeek J, Van Guldener C, Wee PM, Nube MJ: Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 59: 342-347, 2001.