

Original

Factores que influyen en la depuración de toxinas urémicas unidas a proteínas en hemodiafiltración

*Factors influencing the removal of protein-bound uremic toxins in hemodiafiltration*

Víctor Joaquín Escudero-Saiz ^a, Elena Cuadrado-Payán^a, María Rodríguez-García^b, Gregori Casals^b, Lida María Rodas^a, Néstor Fontseré^a, José Jesús Broseta^a y Francisco Maduell ^{a,*}

^aServicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, España

^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Toxinas urémicas unidas a proteínas

Hemodiafiltración

Convección

Sulfato de indoxilo

Sulfato de p-cresol

RESUMEN

Introducción: Las toxinas urémicas unidas a proteínas (PBUT) presentan una elevada afinidad por la albúmina y se relacionan con un incremento en la morbilidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. Entre ellas, el sulfato de p-cresol (pCS) y el sulfato de indoxilo (IS) destacan por su elevada toxicidad. La hemodiafiltración posdilucional (HDF) es una de la técnica de hemodiálisis que mayores beneficios ha demostrado en la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis.

Material y métodos: Este estudio observacional, unicéntrico y transversal evaluó la depuración de PBUT en 137 pacientes en HDF posdilucional, analizando los factores que influyen en su eliminación. Se midieron los porcentajes de reducción (PR) de IS y pCS, así como su correlación con parámetros de diálisis y variables clínicas.

Resultados: Los resultados mostraron que el PR medio de IS fue del $53,4 \pm 9,3\%$ y el de pCS del $48,2\% \pm 11,3\%$. Se observó una correlación significativa entre el PR de ambas toxinas ($r = 0,606$; $p < 0,01$), lo que indica mecanismos de eliminación similares. Además, el volumen convectivo total mostró una correlación positiva con el PR de pCS ($r = 0,19$; $p = 0,027$) y una correlación débil con el PR de IS ($r = 0,155$; $p = 0,07$). Se encontró una diferencia significativa en la depuración según el sexo, con mayores PR en mujeres ($p < 0,001$ para IS y $p = 0,008$ para pCS).

Conclusiones: La depuración de PBUT es fundamentalmente difusiva. Incrementar todas las variables relacionadas con este principio físico aumentará la eliminación de dichas toxinas. La HDF posdilucional con alto volumen convectivo incrementa discretamente esta depuración. No obstante, los resultados siguen siendo insuficientes, dada la alta toxicidad de estas moléculas. Se requieren nuevas estrategias, como el uso de membranas adsorbtivas y moléculas competidoras, para optimizar su depuración y reducir el impacto negativo en la salud cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis.

ABSTRACT

Keywords:

Protein-bound uremic toxins

Hemodiafiltration

Convection

P-cresyl sulfate

Indoxyl sulfate

Introduction: Protein-bound uremic toxins (PBUTs) have a high affinity for albumin and they are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. Among them, p-cresyl sulfate (pCS) and indoxyl sulfate (IS) stand out due to their high toxicity. Post-dilution hemodiafiltration (HDF) is one of the dialysis techniques that has shown the greatest benefits in terms of patient survival.

Materials and methods: This observational, single-center, cross-sectional study evaluated PBUT clearance in 137 patients undergoing post-dilution HDF, analyzing the factors that influence their removal. Reduction ratios (RRs) of IS and pCS were measured, as well as their correlation with dialysis parameters and clinical variables.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmaduell@clinic.cat (F. Maduell).

Results: The mean RR for IS was $53.4\% \pm 9.3\%$, and for pCS, $48.2\% \pm 11.3\%$. A significant correlation was observed between the RR of both toxins ($r = 0.606$; $P < 0.01$), suggesting similar elimination mechanisms. In addition, total convective volume showed a positive correlation with the RR of pCS ($r = 0.19$; $P = 0.027$) and a weak correlation with the RR of IS ($r = 0.155$; $P = 0.07$). A significant difference in clearance was found according to sex, with higher RRs in women ($P < 0.001$ for IS and $P = 0.008$ for pCS).

Conclusions: The clearance of PBUTs is primarily diffusive. Enhancing all variables related to this physical principle will improve the elimination of these toxins. Post-dilution HDF with high convective volume slightly increases this clearance. However, the results remain insufficient given the high toxicity of these molecules. New strategies, such as the use of adsorptive membranes and competitive molecules, are needed to optimize their removal and reduce the negative cardiovascular impact in hemodialysis patients.

Introducción

Las toxinas urémicas son clasificadas según sus características fisicoquímicas y su capacidad depurativa mediante técnicas convencionales de hemodiálisis, según la actual clasificación del grupo de trabajo European Uremic Toxins (EUTox)¹. De ellas, las toxinas urémicas unidas a proteínas (PBUT) engloban diversos grupos de moléculas^{2,3} con alta afinidad por las proteínas plasmáticas, mayoritariamente la albúmina⁴. Estas toxinas se producen tras el metabolismo hepático de precursores formados por el metabolismo de las proteínas dietéticas de la microbiota intestinal; posteriormente, son eliminadas por los riñones mediante secreción tubular⁵. Las PBUT se han relacionado con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis⁶⁻⁸. De ellas, el sulfato de p-cresol (pCS) y el sulfato de indoxilo (IS) son las más estudiadas y las que tienen mayor toxicidad demostrada sobre el sistema cardiovascular³. De hecho, hay evidencia para considerar que el pCS tiene el más alto índice de toxicidad urémica (grado 4), que afecta hasta 7 órganos, mientras que el IS tiene un grado de toxicidad 3, con 6 órganos afectados^{9,10}.

Hay una gran variabilidad en el porcentaje de reducción (PR) de PBUT¹⁰. Las técnicas convencionales de hemodiálisis mediante hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración (HDF) posdilucional¹¹ o hemodiálisis expandida¹² presentan tasas de depuración inferiores al 55% y 50% para IS y p-CS, respectivamente¹⁰. Debido a su pequeño peso molecular y su depuración fundamentalmente difusiva, las técnicas extendidas en el tiempo son la estrategia disponible que mayor depuración alcanza^{13,14}. En la actualidad están en desarrollo otras estrategias, como el uso de moléculas competidoras o el desarrollo de membranas con capacidad adsorptiva¹⁵.

El objetivo de este estudio fue evaluar la depuración de PBUT en nuestra unidad de diálisis, todos en modalidad de HDF posdilucional, y evaluar los principales factores que influyen en su depuración.

Material y métodos

Este estudio observacional, unicéntrico y transversal se llevó a cabo en una cohorte de analítica mensual de la unidad de hemodiálisis crónica. Se incluyeron 137 pacientes (47 mujeres, 34%) con una edad media de 70 ± 17 (rango: 21-96), que se mantuvieron estables mediante HDF durante un tiempo medio de 44 ± 54 meses (rango: 3-315). Se incluyeron pacientes adultos en pauta estándar de 3 sesiones/semana de 4-5 h de duración y pacientes en pauta nocturna de 8 h de duración (117 y 20, respectivamente). Se excluyeron aquellos pacientes en condiciones agudas o inestables. Las enfermedades renales de base fueron: nefroangioesclerosis (16), nefropatía diabética (17), glomerulonefritis (14), enfermedad sistémica (14), no filiada (14), nefritis tubulointersticial (12), urológica (11) y poliquistosis renal (3). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Todos los pacientes acudieron a una sesión habitual de diálisis en modalidad HDF posdilucional con los siguientes parámetros: baño de

diálisis con bicarbonato, flujo sanguíneo (Qb) 421 ± 30 mL/min, flujo del dializado (Qd) 400 mL/min y tiempo de diálisis (Td) 304 ± 56 minutos (rango: 240-480). La ultrafiltración neta de líquido se configuró individualmente, según las necesidades clínicas del paciente. El acceso vascular fue a través de fístula arteriovenosa en 74 pacientes, en 7 a través de fístula arteriovenosa protésica y en 56 con un catéter tunelizado. La anticoagulación utilizada fue heparina de bajo peso molecular (tinzaparina) en 57,6% de los pacientes, heparina sódica en el 30,7% y el restante 11,7% se dializó sin anticoagulación. Se utilizaron monitores de diálisis Fresenius 5008 CorDiax o 6008 CAREsystem (Fresenius, Bad Homburg, Alemania). Se usaron las siguientes membranas de diálisis: 72 FX60 (Fresenius, Bad Homburg, Alemania), 39 Clearum (Belco, Mirandola, Italia), 12 CorAL60 (Fresenius, Bad Homburg, Alemania), 12 Solacea (Nipro, Osaka, Japón) y 2 FX50 (Fresenius, Bad Homburg, Alemania).

Los parámetros de diálisis recogidos fueron los siguientes: duración real, dializador, Qb, índice de recirculación medido por el módulo de temperatura, hematocrito inicial y final medido de forma automática por el biosensor BVM, pesos corporales inicial y final, volumen total de sangre procesada y volumen de reposición.

Se tomaron muestras de sangre para análisis de cada paciente. Las mediciones de laboratorio incluyeron concentraciones de urea (peso molecular [PM] 60), creatinina (PM 113), en suero al inicio y al final de cada sesión para calcular la tasa de reducción (RR) de estos solutos. También se evaluaron las toxinas urémicas unidas a proteínas, pCS (PM 108) e IS (PM 213). Las concentraciones finales de IS y pCS se corrigieron para el grado de hemoconcentración y el volumen de distribución (volumen extracelular aproximado) de acuerdo con Bergström y Wehle¹⁶.

La urea y la creatinina se midieron por espectrometría de absorción molecular en el analizador Atellica Solution (Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, EE. UU.). El IS y el pCS se midieron en suero mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), según metodología especificada en estudio previo¹⁷.

Los resultados se expresaron como media aritmética $\pm$ desviación estándar. Para el análisis de la significación estadística de los parámetros cuantitativos analizamos la prueba t de Student para datos independientes. Para identificar los factores que predicen la mayor o menor depuración de PBUT se elaboraron modelos de regresión logística uni- y multivariante. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación lineal entre el PRIS y PR pCS y las diferentes variables que mostraron significación. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS versión 23 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Todas las sesiones se realizaron sin incidencias reseñables. Las variables relacionadas con la técnica de diálisis se exponen en la [tabla 1](#): Qb, volumen total de sangre procesada, duración real, índice de recirculación del acceso vascular, peso inicial, peso final, ganancia

Tabla 1
Variables relacionadas con la sesión de diálisis

Variable	Media $\pm$ DE	Rango
Flujo sanguíneo (mL/min)	420 $\pm$ 29,75	350-450
Sangre total depurada (L)	122,29 $\pm$ 21,76	80,4-191
Flujo de diálisis (mL/min)	372,26 $\pm$ 68,39	200-400
Tiempo real (min)	303,83 $\pm$ 55,57	230-471
Peso inicial (kg)	70,58 $\pm$ 16,19	38,1-116,6
Peso final (kg)	68,67 $\pm$ 15,91	37,4-114,5
Ganancia de peso (kg)	1,91 $\pm$ 0,96	0-5
Hematocrito inicial (%)	30,42 $\pm$ 4,98	20-41,4
Hematocrito final (%)	35,03 $\pm$ 6,15	20,8-48,7
Recirculación (%)	13,86 $\pm$ 5,52	3-31
Tiempo real (min)	303,83 $\pm$ 55,57	230-471
Litros sustituidos (L)	32,47 $\pm$ 8,76	11,4-68,6
Litros convectivos total (L)	34,60 $\pm$ 8,30	13,99-61,46
Fracción de filtración (%)	28,22 $\pm$ 4,42	14,3-37,3

%; porcentaje; DE: desviación estándar; kg: kilogramos; L: litros; min: minutos; mL: mililitros.

de peso, hematocrito inicial y final, volumen de reposición en HDF, volumen convectivo total (volumen de reposición más volumen ultrafiltrado) y el cálculo de la fracción de filtración (FF).

Porcentajes de reducción de toxinas urémicas

Las concentraciones séricas de las toxinas urémicas (BUN, creatinina, IS y pCS), así como el porcentaje de reducción se exponen en la [tabla 2](#). El PR de IS fue de $53,4 \pm 9,3\%$ (rango: 24-76) y el de pCS fue de $48,2 \pm 11,3\%$ (rango: 17-76).

Estudio de asociación

La mayor asociación encontrada fue entre los PR de ambas PBUT analizadas ($r = 0,606$; $p < 0,01$), lo que evidencia que ambas toxinas se eliminan por mecanismos similares.

Tabla 2
Concentraciones séricas de toxinas urémicas

Variable	Media $\pm$ DE	Rango
BUN pre (mg/dL)	49,47 $\pm$ 14,65	21-103
BUN post (mg/dL)	8,00 $\pm$ 3,73	4-21
PRU (%)	83,9 $\pm$ 4,9	70,7-91,8
Creatinina pre (mg/dL)	6,17 $\pm$ 1,83	2,61-11,78
Creatinina post (mg/dL)	1,43 $\pm$ 0,56	0,44-3,31
PR Cr (%)	76,9 $\pm$ 6,1	57,2-90,7
IS pre (ng/mL)	24.299,48 $\pm$ 13.605,96	2.989-74.521
IS post (ng/mL)	11.158,25 $\pm$ 6.258,66	613-30.873
PR IS (%)	53,4 $\pm$ 9,3	24,6-75,5
pCS pre (ng/mL)	31.936,99 $\pm$ 19.413,39	179-98.131
pCS (ng/mL)	16.469,58 $\pm$ 10.093,52	85-46.654
PR pCS (%)	48,2 $\pm$ 11,3	17,1-76,4

DE, desviación estándar; BUN, nitrógeno ureico en sangre; pre, prediálisis; post, posdiálisis; mg, miligramos; dL, decilitros; ng, nanogramos; mL, mililitros; PR, porcentaje de reducción; U, urea; Cr, creatinina; IS, sulfato de indoxilo; pCS, sulfato de p-cresol. Las concentraciones finales pCS e IS se corrigieron para el grado de hemoconcentración y el volumen de distribución (volumen extracelular aproximado) de acuerdo con Bergström y Wehle (13).

En el análisis univariante se observa que, en el IS, la mayor correlación se dio con el porcentaje de reducción de urea y creatinina ([fig. 1](#)), seguidos del género ([fig. 2](#)), peso, hematocrito ([fig. 1](#) suplementaria del [Appendix B](#)) y el volumen convectivo expresado como FF ([fig. 2](#) suplementaria del [Appendix B](#)); sin embargo, no alcanzó significación estadística con la albúmina, el tiempo de diálisis, el volumen de sustitución ni el volumen convectivo total ([tabla 3](#)).

Con respecto al pCS, la mayor correlación se observó también con el porcentaje de reducción de urea y creatinina ([fig. 1](#)), seguidos del género ([fig. 2](#)), peso, hematocrito ([fig. 1](#) suplementaria del [Appendix B](#)), volumen de sustitución, volumen convectivo total y FF ([fig. 2](#) suplementaria 2 del [Appendix B](#)); tampoco alcanzó significación estadística con la albúmina y el tiempo de diálisis ([tabla 3](#)). A diferencia del PR de IS, sí muestra correlación

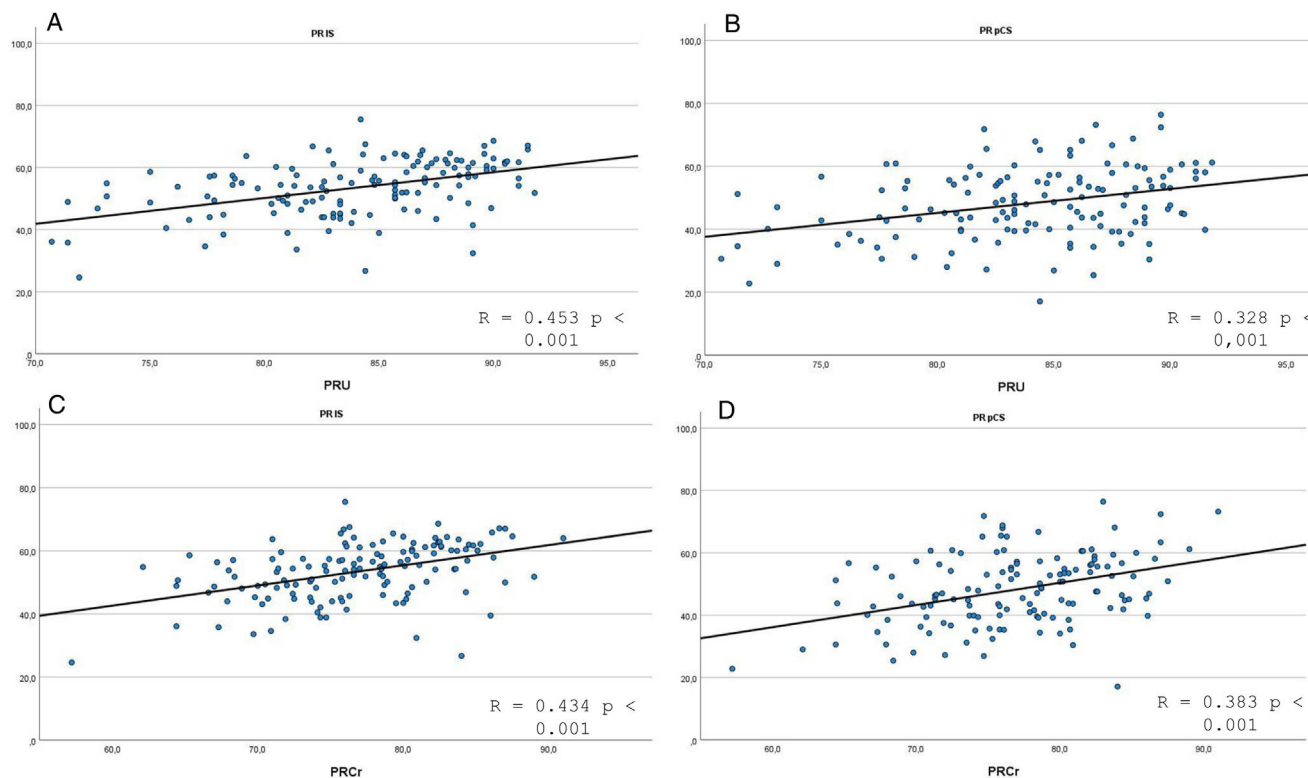


Figura 1. Gráfico de dispersión de los porcentajes de reducción del sulfato de indoxilo con el porcentaje de reducción de urea (A) y de creatinina (C) así como del sulfato de p-cresol (B y D, respectivamente). Se muestra los coeficientes de Pearson y el p-valor correspondiente.

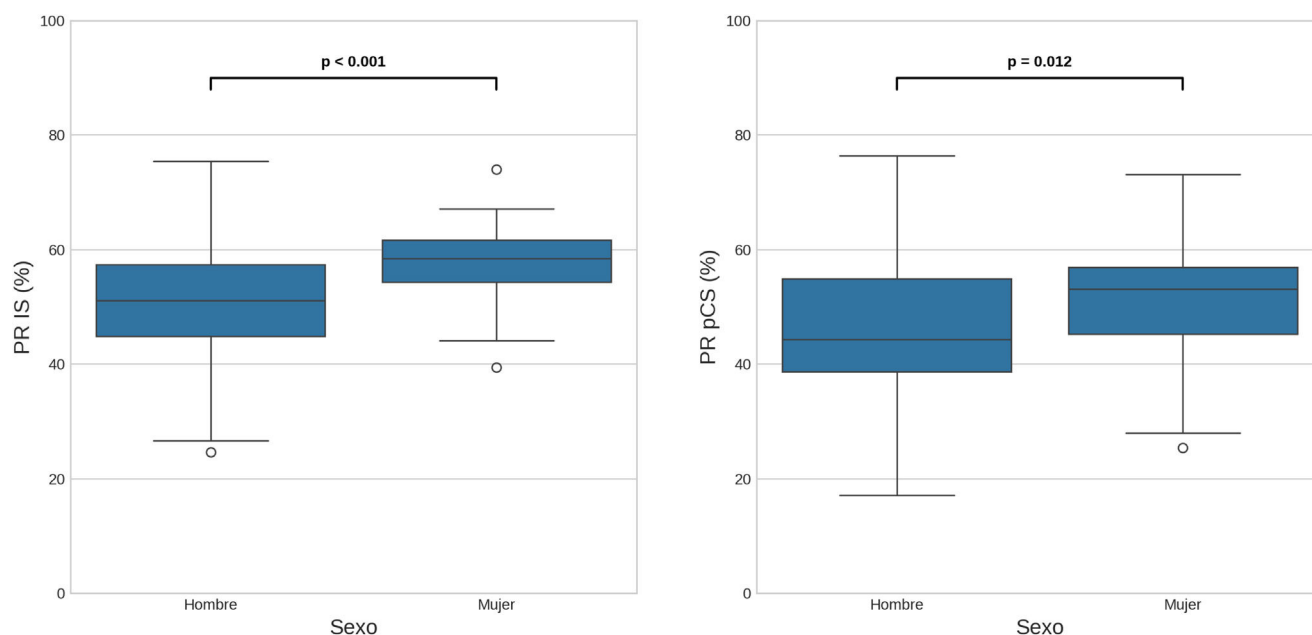


Figura 2. Diagrama de cajas de PR IS (izquierda) y PR pCS (derecha) según sexo. Se muestra los p-valores del estadístico T-student para cada variable.

estadísticamente significativa con el volumen de sustitución y con el volumen convectivo total. También presentó correlación positiva con el peso final, pero no con el hematocrito final.

En el análisis multivariante mediante regresión lineal, solo 3 variables permanecieron como predictoras independientes del PR de IS: el sexo, el tiempo pautado y el PRU (tabla 3). De esta forma, el análisis multivariante del PR de IS nos brinda la siguiente fórmula:

$$\text{PR IS} = \text{PRU} + [(0,194 \times \text{Sexo}) + (-0,155 \times \text{Tiempo pautado}) + (0,451 \times \text{PRurea}) - 16,5]$$

Donde, sexo se codificó como 0 para varones y 1 para mujeres, el tiempo pautado se expresa en minutos y el PRU en porcentaje. Este modelo presenta un coeficiente de correlación múltiple (R) de 0,531, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,282, lo que indica que el 28,2% de la variabilidad del PR de IS es explicado por estas 3 variables.

Por otra parte, respecto al PR de pCS en el análisis multivariante, solo permaneció estadísticamente significativa su correlación con el PR de creatinina. En este caso, a diferencia del PR de IS, tuvo más valor estadístico el PR de creatinina que el PRU.

Discusión

La depuración de las toxinas urémicas unidas a proteínas mediante HDF-OL con altos volúmenes convectivos en nuestra unidad se sitúa

alrededor del 53% y del 48% para el IS y el pCS, respectivamente; resultados similares a los publicados en la literatura (tabla 4). El análisis de asociación mostró una depuración directamente proporcional con la depuración de pequeñas moléculas, lo que evidencia la depuración fundamentalmente difusiva de las PBUT.

Estas toxinas presentan un alto grado de unión a la albúmina con hasta el 95% de unión para el IS y el pCS^{18,19}. El ácido 3-carboxi-4-metil-5-propil-2-furan-propanoico es la PBUT con mayor grado de unión documentado (99-100%)¹⁹. Estas toxinas se unen a la albúmina en los sitios de unión Sudlow I y II; el sitio Sudlow II es el predominante para el IS y el pCS¹⁸. Este alto grado de unión proteica limita su depuración con las técnicas convencionales de hemodiálisis a pesar de ser moléculas de pequeño tamaño molecular¹⁵.

La tabla 4 recoge los distintos trabajos que han analizado la depuración de PBUT mediante distintas técnicas de hemodiálisis. La hemodiálisis de bajo flujo alcanza PR para IS del 22% con flujo sanguíneo (Qb) y del dializado (Qd) de 200 mL/min y 300 mL/min, respectivamente²⁰. La hemodiálisis de alto flujo alcanza en una sesión convencional de 4 horas unos PR de IS y de pCS en torno a 33-52% y 27-47%^{13,21-23} (tabla 4). La hemodiafiltración predilucional consigue un PR del 48% para IS y del 41-45% para pCS^{24,25}, mientras que la HDF posdilucional consigue PR similares o con discretos aumento hasta PR del 45-55% y del 38-48% para el IS y el pCS, respectivamente^{11,13,23,26,27}. Las técnicas extendidas en el tiempo

Tabla 3
Análisis de correlación

	Sulfato de indoxilo				Sulfato de p-cresol			
	Univariante		Multivariante		Univariante		Multivariante	
	Correlación Pearson	p-valor	Coefficiente beta	p-valor	Correlación Pearson	p-valor	Coefficiente beta	p-valor
Sexo	0,337	<0,001	0,194	0,014	0,227	0,008		
Tiempo pautado (min)	-0,042	0,629	-0,155	0,047	0,066	0,446		
Peso (kg)	-0,259	0,002			0,235	0,006		
Volumen de sustitución (L)	0,155	0,071			0,19	0,027		
Volumen convectivo total (L)	0,14	0,105			0,184	0,032		
Fracción de filtración (%)	0,17	0,048			0,178	0,038		
Hematocrito (%)	-0,185	0,03			-0,165	0,057		
PR urea (%)	0,466	<0,001	0,451	<0,001	0,328	<0,001		
PR creatinina (%)	0,442	<0,001			0,383	<0,001	0,383	<0,001

%; porcentaje; kg: kilogramos; L: litros; Min: minutos; PR: porcentaje de reducción.

Tabla 4

Porcentajes de reducción de toxinas urémicas unidas a proteínas de los principales estudios publicados

Estudio	n	Técnica	Qb (mL/min)	Qd (mL/min)	Tiempo (min)	PR IS (%)	PR pCS (%)
Meert (2009)	14	Post-HDF	311	619	248	44,8	40,4
		Pre-HDF	315	535	249	48,5	41,9
		Pre-HF	311	0	251	33,8	30,6
Krieter (2010)	8	HD alto flujo (PU-)	378 ± 33	500	229 ± 22	50,4 ± 2,6	45,6 ± 2
		HD alto flujo (PU+)	378 ± 33	500	229 ± 22	52,2 ± 12,2	47,3 ± 14,8
		HDF (PU-)	378 ± 33	500	229 ± 22	53,3 ± 8,9	40,4 ± 25,3
		HDF (PU+)	378 ± 33	500	229 ± 22	54,6 ± 8,7	47,8 ± 10,3
Lesaflier (2010)	10	HD - BF	250	500	240	42,4	32,9
		HD alto flujo (FX60)	250	500	240	42,6	41,4
		HD alto flujo (TAC)	250	500	240	41,5	32,4
Meijers (2011)	32	HD alto flujo (FX80)	225 ± 19	300	471 ± 16	43	37
Meert (2011)	14	Pre-HDF	300	800	251 ± 19	48	45
		Post-HDF	300	800	252 ± 19	48	45
Sirich (2012)	9	HD alto flujo (alto KoA)	270	800	473 ± 20	66 ± 6	59 ± 8
		HD alto flujo (bajo KoA)	350	300	473 ± 20	46 ± 9	41 ± 11
Eloot (2012)	14	OL-HDF	343	725	249	48,7	44
		Mild-dilution HDF	343	650	251	47,4	42,7
Brettschneider (2013)	5	FPAD	226 ± 3	NA	300	78	71
Cornelis (2015)	13	HD alto flujo	300	600	246 ± 4	35	30
		HD alto flujo	300	600	486 ± 2	55	45
		OL-HDF	300	600	245 ± 3	45	38
		OL-HDF	300	600	487 ± 6	60	52
Abad (2016)	14	OL-HDF	426	NA	240	47,8	44,4
Esquivias-Motta (2017)	17	HFR	>350	NA	240	48,8	50,7
		HD alto flujo	>350	NA	240	43,3	42,2
		HDF	>350	NA	240	45,2	39,8
Paats (2020)	78	Estándar (HD/HDF)	323	458	240	NA	NA
		HD bajo flujo	200	301	240	22	NA
		Medium-HDF	306	793	240	42	NA
		High-HDF	378	793	240	48	NA
Chen (2020)	37	HFR	249 ± 19	500	240	43,6	40,9

FPAD: *fractionated plasma separation and adsorption technique*; HD: hemodiálisis; HDF-OL: hemodiafiltración online;

HF: hemofiltración; HFR: hemodiafiltración con reinfusión endógena; IS: sulfato de indoxilo; min: minutos; mL: mililitros; n: número; NA: no aparece; pCS: sulfato de p-cresol; PR: porcentaje de reducción; pre-HDF: hemodiafiltración predilucional; PU: membrana PUREMA; Qb: flujo sanguíneo; Qd: flujo de diálisis; TAC: triacetato de celulosa.

(8 horas) consiguen PR de IS y pCS del 60% y 52, respectivamente, con hemodiafiltración posdilucional y del 43-55% y 37-45%, respectivamente, con hemodiálisis de alto flujo^{13,28} y hasta 66% y 59%, respectivamente, con hemodiálisis de alto flujo con membranas de alto KoA¹⁴, debido a la disociación constante y a la mayor disponibilidad de la fracción libre de las PBUT¹³. La disparidad de resultados en la literatura podría estar explicada por la heterogeneidad de variables que influyen en la depuración de pequeñas moléculas: Qb, Qd y tiempo, así como por el escaso número de pacientes estudiados, lo que podría impedir su validación externa (tabla 4). La hemodiálisis expandida no alcanza PR superiores a las técnicas previas¹². Este estudio presenta PR de IS y pCS del 53% y 48%, respectivamente, mediante HDF-OL con alto volumen convectivo, acorde con los trabajos publicados (tabla 4). En nuestro caso, la cohorte nocturna no alcanza PR superiores al grupo diurno, probablemente debido al menor Qd pautado (200 mL/min) comparado con los trabajos mencionados de Cornelis et al.¹³ y Sirich et al.¹⁴, que presentan Qd de 600 mL/min y 800 mL/min, respectivamente, así como la diferencia entre ambas cohortes en nuestro trabajo (20 vs. 117). Más recientemente, nuestro grupo ha evaluado el posible valor de la hemoadsorción sobre la depuración de diversas toxinas urémicas con diversas modalidades de hemodiálisis. De entre todas las modalidades, la OL-HDF fue la técnica que mayor reducción de IS (55%) y de pCS (51%) alcanzó, respecto a la hemodiálisis de bajo o alto flujo (con un porcentaje de reducción de alrededor de un 5% inferior), sin observar diferencias en la depuración de las PBUT cuando se añadía el cartucho de hemoadsorción en ninguna de las 3 modalidades de tratamiento estudiadas²⁹.

El análisis de correlación muestra una relación de la depuración de IS y pCS con la depuración de toxinas urémicas de pequeño peso molecular, debido a que la difusión es el principal principio depurativo de su eliminación^{10,13} (fig. 1). De esta forma, aumentando

aquellas variables que incrementan la capacidad difusiva de la técnica de hemodiálisis, como el Qb, Qd o el tiempo o frecuencia de terapia, se aumenta de forma directamente proporcional la depuración de las PBUT. Además, las diferencias encontradas en la depuración de PBUT entre hombres y mujeres (fig. 2 y fig. suplementaria 1 del Appendix B) refieren una relación inversamente proporcional con el volumen de distribución, ya que este generalmente es menor en el sexo femenino³⁰. La HDF posdilucional aumenta la depuración de PBUT por el discreto aumento que aporta en la depuración de pequeñas moléculas (PRU y PR de creatinina), más que por el efecto convectivo^{31,32}, tal y como ya observaron Abad et al.²⁶ (fig. suplementaria 2 del Appendix B).

En la actualidad, se están desarrollando distintas estrategias que aumentan la depuración de las toxinas unidas a proteínas. El uso durante la sesión de diálisis de moléculas competidoras parece ser la más disponible en el ámbito clínico³³. Así, se ha demostrado en diversos trabajos *in vitro* el uso de triptófano, furosemida e ibuprofeno³⁴, el último de los cuales es el de mayor capacidad competitiva para el IS y el pCS³⁵. También se estudia el uso de ácidos salvanólicos³⁶ y emulsiones lipídicas (IntralipidTM, Fresenius KABI SSPC, Jiangsu, China) en modelos murinos³⁷, sin datos hasta la fecha en humanos ni sobre su posible seguridad³⁸. El único competidor usado clínicamente en pacientes ha sido el ibuprofeno³⁹ con aumento del aclaramiento desde 6 hasta 20,2 mL/min y del 4,4 hasta el 14,9 para el IS y pCS, respectivamente. Así, nuestro grupo evidenció un aumento del 14,2% y del 12,9% en los porcentajes de reducción del IS y del pCS tras la infusión en la rama arterial durante una hora, lo que alcanza un PR del 58,8% y del 54,6%, respectivamente⁴⁰. Otra de las estrategias es el desarrollo de membranas de diálisis capaces de adsorber las PBUT, mediante la incorporación de partículas adsorbentes como el carbón activo³⁸, zeolitas⁴¹ o estructuras metaloorgánicas de circonio⁴². Además, se postula la combinación

de ambas estrategias con membranas que presentes moléculas competidoras adheridas a la vertiente luminal⁴³. Sin embargo, no se dispone de datos clínicos con estrategias adsorptivas hasta la fecha.

Otra de las estrategias reportadas en la literatura para reducir la concentración de PBUT es la intervención dietética o el uso de adsorbentes orales⁴⁴. Respecto a la modificación dietética, en el estudio MEDIKA, prospectivo y cruzado, realizado en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, se evidenció que la dieta muy baja en proteínas (proteínas 0,3-0,5 g/kg al día, junto con ketoanálogos), seguida de la dieta mediterránea (proteínas 0,7-0,8 g/kg al día con predominio de origen vegetal), disminuía la concentración sérica de IS y de pCS en comparación con la dieta libre (1 g/kg al día con predominio de origen animal)⁴⁵. Los autores justifican este efecto por un doble mecanismo: primero, una reducción en el aporte proteico, sustrato inicial de las toxinas urémicas unidas a proteínas y, segundo, un efecto modulador sobre la microbiota intestinal, con una reducción de proteobacterias y un aumento de especies sacarolíticas y formadoras de butirato⁴³. En cuanto al uso de adsorbentes orales como quelantes de los productos del metabolismo de la microbiota intestinal, solo existen datos sobre el uso del Kremezin® (carbón activado esférico, AST-120; Kureha Chemical Industry Co Ltd, Tokio, Japón) en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada⁴⁶, en quienes se observó una reducción de IS dependiente de dosis, y en pacientes en hemodiálisis⁴⁷ con reducciones de IS total y pCS total del 45% y 31%, respectivamente.

Este trabajo presenta algunas limitaciones destacables. Primero, la ausencia de un grupo control con otra modalidad de hemodiálisis impide una comparación directa del efecto de la HDF posdilucional. Segundo, a pesar de la influencia del tiempo de la diálisis en la capacidad difusiva de estas moléculas, la gran diferencia entre las 2 cohortes presentadas (117 vs. 20 pacientes) podría explicar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, así como la disparidad con los resultados de otros trabajos. Tercero, solo se ha medido la depuración de 2 PBUT (IS y pCS), lo que dificulta la generalización hacia otras toxinas urémicas unidas a proteínas. Por último, aunque el modelo multivariante explica una parte de variabilidad de la depuración del IS, otros factores no considerados podrían influir en los resultados. No obstante, la principal fortaleza de este trabajo es que representa la mayor cohorte estudiada sobre la depuración de las PBUT. Además, nuestros resultados refuerzan la idea del uso de altos flujos de sangre y de dializado, junto con un aumento del tiempo de terapia dentro de lo posible de cada unidad, con el fin de mejorar la capacidad difusiva de estas toxinas urémicas.

En resumen, la HDF en línea posdilucional con altos volúmenes convectivos alcanza tasas de depuración de toxinas urémicas unidas a proteínas similares a las reportadas por otros grupos, pero superiores a las obtenidas con hemodiálisis de alto flujo o hemodiálisis extendida. Sin embargo, estos resultados son insuficientes, dada la toxicidad demostrada de estas toxinas, causantes del aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. Para optimizar su depuración, futuros estudios deberán evaluar estrategias combinadas, como la integración de membranas adsorptivas con las técnicas de hemodiálisis o el uso de moléculas competidoras.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido soporte financiero para este proyecto. FM ha recibido honorarios de Amgen, Baxter, Fresenius

Medical Care, Medtronic, Nipro, Palex y Vifor. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos manifestar nuestro agradecimiento a todos los pacientes que han participado, así como a todo el personal de la Sección de Diálisis del Hospital Clínic de Barcelona por su colaboración en este estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2025.501391](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501391).

Bibliografía

1. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1918–28.
2. European Uremic Toxins Work Group. List of uremic solutes—uremic solutes database. [Internet] [consultado 28 Oct 2024]. Disponible en: <https://database.uremic-toxins.org/soluteList.php>.
3. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins (Basel)*. 2018;10:1–57.
4. Dehghan Niestanek V, Unsworth LD. Detailing protein-bound uremic toxin interaction mechanisms with human serum albumin in the pursuit of designing competitive binders. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
5. Daneshmandi S, Eduok U, Abdelrasoul A, Shoker A. Protein-bound uremic toxins (PBUTs) in chronic kidney disease (CKD) patients: Production pathway, challenges and recent advances in renal PBUTs clearance. *Nanolimpact* [Internet]. 2021;21100299, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nanol.2021.100299> (January).
6. Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients—A prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1169–75.
7. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2006;69:1081–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000115>.
8. Meijers BK, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2008;73:1174–80, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.31>.
9. Wanner C, Vanholder R, Ortiz A, Davenport A, Canaud B, Blankestijn PJ, et al. Proceedings of a membrane update symposium: Advancements, scientific insights, and future trends for dialysis membranes for enhanced clinical outcomes in end stage kidney disease patients. *Front Nephrol*. 2024;1–12.
10. Saar-Kovrov V, Zidek W, Orth-Alampour S, Fliser D, Jankowski V, Biessen EAL, et al. Reduction of protein-bound uraemic toxins in plasma of chronic renal failure patients: A systematic review. *J Intern Med*. 2021;290:499–526.
11. Krieter DH, Hackl A, Rodríguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke HD, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:212–8.
12. Kim YG, Lee SH, Jung SW, Jung GT, Lim HJ, Kim KP, et al. The medium cut-off membrane does not lower protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2022;14(779).
13. Cornelis T, Elout S, Vanholder R, Glorieux G, van der Sande FM, Scheijen JL, et al. Protein-bound uraemic toxins, dicarbonyl stress and advanced glycation end products in conventional and extended haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1395–402.
14. Sirich TL, Luo FJG, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Selectively increasing the clearance of protein-bound uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1574–9.
15. Sánchez-Ospina D, Mas-Fontao S, Gracia-Iguacel C, Avello A, González de Rivera M, Mujika-Marticorena M, et al. Displacing the burden: A review of protein-bound uremic toxin clearance strategies in chronic kidney disease. *J Clin Med*. 2024;13(5).
16. Bergström J, Wehle B. No change in corrected β_2 -microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet* [Internet]. 1987;329:628–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673687902662>.
17. Rodríguez-García M, Martínez I, Aliart I, Sainz de Medrano JJ, Rico N, Escudero-Saiz VJ, et al. Validation of an LC-HRMS method for quantifying indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in human serum. *Molecules* [Internet]. 2025;30:782. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/4/782>.
18. Watanabe H, Noguchi T, Miyamoto Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, et al. Interaction between two sulfate-conjugated uremic toxins, p-cresyl sulfate and indoxyl sulfate, during binding with human serum albumin. *Drug Metabol Dispos* [Internet]. 2012;40:1423. LP – 1428. Disponible en: <http://dmd.aspetjournals.org/content/40/7/1423.Abstract>

19. Shi Y, Tian H, Wang Y, Shen Y, Zhu Q, Ding F. Effect of ionic strength, pH and chemical displacers on the percentage protein binding of protein-bound uremic toxins. *Blood Purif*. 2019;47:351–60.
20. Paats J, Adoberg A, Arund J, Dhondt A, Fernström A, Fridolin I, et al. Serum levels and removal by haemodialysis and haemodiafiltration of tryptophan-derived uremic toxins in ESKD patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
21. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duyt P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uremic toxins: Role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:50–7.
22. Luo FJ, Patel KP, Marquez IO, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dialyzer mass transfer area coefficient and dialysate flow on clearance of protein-bound solutes: A pilot crossover trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:1042–9.
23. Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendía P, Álvarez-Lara MA, Soriano S, Crespo R, et al. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion improved microinflammation and endothelial damage compared with online-hemodiafiltration: A hypothesis generating study. *Artif Organs*. 2017;41:88–98.
24. Meert N, Elout S, Waterloos MA, van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: A prospective trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:562–70.
25. Meert N, Elout S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2624–30.
26. Abad S, Vega A, Quiroga B, Arroyo D, Panizo N, Reque JE, et al. Toxinas unidas a proteínas: valor añadido en su eliminación con altos volúmenes convectivos. *Nefrología*. 2016;36:637–42.
27. Elout S, Dhondt A, van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Removal of water-soluble and protein-bound solutes with reversed mid-dilution versus post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3278–83.
28. Meijers B, Toussaint ND, Meyer T, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, et al. Reduction in protein-bound solutes unacceptable as marker of dialysis efficacy during alternate-night nocturnal hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2011;34:226–32.
29. Maduell F, Escudero-Saiz VJ, Cuadrado-Payán E, Rodríguez-García M, Rodas LM, Fontseré N, et al. Comparing hemodialysis and hemodiafiltration performance with and without hemoadsorption. *Clin Kidney J*. 2025;18(5).
30. Maduell F, Miralles F, Caridad A, Singüenza F, Serrato F, Ocho E. Análisis del volumen de distribución de la urea en hemodiálisis. *Nefrología [Internet]*. 1992;12:411–5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/day31/01/>
31. Maduell F, del Pozo C, García H, Sánchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14.
32. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2002;20.
33. Maheshwari V, Tao X, Thijssen S, Kotanko P. Removal of protein-bound uremic toxins using binding competitors in hemodialysis: A narrative review. *Toxins (Basel)*. 2021;13.
34. Tao X, Thijssen S, Kotanko P, Ho CH, Henrie M, Stroup E, et al. Improved dialytic removal of protein-bound uremic toxins with use of albumin binding competitors: An in vitro human whole blood study. *Sci Rep*. 2016;6:2–10.
35. Maheshwari V, Thijssen S, Tao X, Fuertinger DH, Kappel F, Kotanko P. In silico comparison of protein-bound uremic toxin removal by hemodialysis, hemodiafiltration, membrane adsorption, and binding competition. *Sci Rep [Internet]*. 2019;9:1–13, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37195-1>
36. Li J, Wang Y, Xu X, Cao W, Shen Z, Wang N, et al. Improved dialysis removal of protein-bound uremic toxins by salvianolic acids. *Phytomedicine*. 2019;57:166–73.
37. Shi Y, Zhang Y, Tian H, Wang Y, Shen Y, Zhu Q, et al. Improved dialytic removal of protein-bound uremic toxins by intravenous lipid emulsion in chronic kidney disease rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1842–52.
38. Rodrigues FS, Faria M. Adsorption- and displacement-based approaches for the removal of protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2023;15(110).
39. Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Brown J, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:394–402.
40. Escudero-Saiz VJ, Cuadrado-Payán E, Rodríguez-García M, Casals G, Rodas LM, Fontseré N, et al. The choice of anti-inflammatory influences the elimination of protein-bound uremic toxins. *Toxins*. 2024 Dec 1;16(12).
41. Lu L, Yeow JT. An adsorption study of indoxyl sulfate by zeolites and polyethersulfone-zeolite composite membranes. *Mater Des*. 2017;120:328–35.
42. Zeng S, Hou Y, Zhou Y, Zhou X, Ye S, Wang M, et al. Adsorptive removal of uremic toxins using Zr-based MOFs for potential hemodialysis membranes. *J Mater Sci*. 2022;57:2909–23.
43. Rodrigues FS, Brilhante D, Macêdo A, Pires RF, Faria M. Ibuprofen-immobilized thin films: A novel approach to improve the clearance of protein-bound uremic toxins. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16:6589–604.
44. Vanholder R, Snauwaert E, Verbeke F. Future of uremic toxin management. 2024;1–21.
45. Di Iorio BR, Rocchetti MT, De Angelis M, Cosola C, Marzocco S, Di Micco L, et al. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease (Medika study). *J Clin Med*. 2019;8(9).
46. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:565–77.
47. Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous reduction of protein-bound uremic toxins with improved oxidative stress by using the oral charcoal adsorbent AST-120 in haemodialysis patients. *Sci Rep*. 2015;5.