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

Víctor Joaquín Escudero-Saiz Elena Cuadrado-Payán María Rodriguez-Garcia Gregori Casals Lida María Rodas Néstor Fontseré José Jesús Broseta Francisco Maduell



| PII: | S0211-6995(25)00101-8 |
|----------------|---|
| DOI: | https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501391 |
| Reference: | NEFRO 501391 |
| To appear in: | NEFROLOGÍA |
| Received Date: | 28 April 2025 |

Accepted Date: 18 July 2025

Please cite this article as: Escudero-Saiz VJ, Cuadrado-Payán E, Rodriguez-Garcia M, Casals G, Rodas LM, Fontseré N, Jesús Broseta J, Maduell F, Factores que influyen en la depuración de toxinas urémicas unidas a proteínas en hemodiafiltración, *NEFROLOG;A* (2025), doi: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501391

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

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-Saiz¹, Elena Cuadrado-Payán¹, María Rodriguez-Garcia², Gregori Casals² Lida María Rodas¹, Néstor Fontseré¹, José Jesús Broseta¹, Francisco Maduell¹,

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic Barcelona¹ Servicio de Bioquímica y genética molecular. Hospital Clínic Barcelona²

Autor correspondencia:

Francisco Maduell Canals Servicio de Nefrología Hospital Clínic de Barcelona C/ Villarroel, 170 08036 Barcelona Teléfono: 932275447 e-mail: fmaduell@clinic.cat

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 y mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. Entre ellas, el p-cresil sulfato (pCS) y el indoxil sulfato (IS) destacan por su elevada toxicidad. La hemodiafiltración postdilucional (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 postdilucional, 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), sugiriendo 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 postdilucional 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 adsortivas y moléculas competidoras, para optimizar su depuración y reducir el impacto negativo en la salud cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis.

Palabras clave: toxinas urémicas unidas a proteínas, hemodiafiltración, convección, p-cresyl sulfato, indoxyl-sulfato

ABSTRACT

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

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.

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.

Keywords: protein-bound uremic toxins, hemodiafiltration, convection, p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate

INTRODUCCIÓN

Las toxinas urémicas son clasificadas según sus características fisicoquímicas y su capacidad depurativa mediante técnicas convencionales de hemodiálisis, según la actual clasificación del European Uremic Toxins working group (EUTox) (1). De ellas, las toxinas urémicas unidas a proteínas (PBUT, siglas inglés) engloban diversos grupos de moléculas (2,3) con alta afinidad por las proteínas plasmáticas, mayoritariamente la albúmina (4). Estas toxinas se producen tras el metabolismo hepático de precursores formados por el metabolismo de las proteínas dietéticas por parte de la microbiota intestinal; posteriormente, son eliminadas por los riñones mediante secreción tubular (5). Las PBUT se han relacionado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis (6-8). De ellas, el p-cresyl sulfato (pCS) y el indoxyl-sulfato (IS) son las más estudiadas y con mayor toxicidad demostrada sobre el sistema cardiovascular (3). De hecho, hay evidencia para considerar que el pCS tiene el más alto índice de toxicidad urémica (grado 4), afectando hasta 7 órganos mientras que el IS tiene un grado de toxicidad 3 con 6 órganos afectos (9,10).

Hay una gran variabilidad en el porcentaje de reducción (PR) de PBUT (10). Las técnicas convencionales de hemodiálisis mediante hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración postdilucional (11) y/o hemodiálisis expandida (12) presentan tasas de depuración inferiores al 55% y 50% para IS y p-CS respectivamente (10). Debido a su pequeño peso molecular y su depuración fundamentalmente difusiva, las técnicas extendidas en el tiempo son la estrategia clínicamente disponible que mayor depuración alcanza (13,14). Actualmente están en desarrollo otras estrategias como el uso de moléculas competidoras o el desarrollo de membranas con capacidad adsortiva (15).

El objetivo de este estudio fue evaluar la depuración de PBUT en nuestra unidad de diálisis, todos en modalidad de HDF postdilucional, 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 70 \pm 17 (rango 21-96) que se mantuvieron estables mediante HDF durante un tiempo medio 44 \pm 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 (38), nefropatía diabética (31), 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 realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Todos los pacientes se sometieron a una sesión habitual de diálisis en modalidad HDF postdilucional 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, 7 a través de fístula arteriovenosa protésica y 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 restante11,7% se dializó sin anticoagulación. Se utilizaron monitores de diálisis Fresenius 5008 CorDiax o 6008 CAREsystem (Fresenius, Bad Homburg, Alemania), 39 Clearum (Bellco, 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 automáticamente 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, p-cresyl sulfato (PM 108) y indoxyl sulfato (PM 213). Las concentraciones finales p-cresyl sulfato e indoxyl sulfato se corrigieron para el grado de hemoconcentración y el volumen de distribución (volumen extracelular aproximado) de acuerdo con Bergström y Wehle (16).

La urea y la creatinina se midieron por espectrometría de absorción molecular, se realizaron en el analizador Atellica Solution (Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, EE. UU.). El indoxyl sulfato y el p-cresyl sulfato se midieron en suero mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), según metodología especificada en estudio previo (17).

Los resultados se expresas como media aritmética ± 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 realizaron 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 software 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 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 ± 9.3 % (rango 24-76) y el de pCS fue de 48.2 ± 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) evidenciando que ambas toxinas se eliminan por mecanismos similares.

En el análisis univariante se observa que, en el IS, la mayor correlación se observó con el porcentaje de reducción de urea y creatinina (Figura 1), seguidos del género (Figura 2), peso, hematocrito (Figura suplementaria 1) y el volumen convectivo expresado como fracción de filtración (FF) (Figura suplementaria 2); sin embargo, no alcanzo significación estadística con la albúmina, el tiempo de diálisis, volumen de substitución o volumen convectivo total (Tabla 3).

Con respecto al pCS, la mayor correlación se observó también con el porcentaje de reducción de urea y creatinina (Figura 1), seguidos del género (Figura 2), peso, hematocrito (Figura suplementaria 1), volumen de substitución, volumen convectivo total y FF (Figura suplementaria 2); tampoco alcanzó significación estadística con la albúmina y el tiempo de diálisis (Tabla 3). A

diferencia del PR IS, sí muestra correlación estadísticamente significativa con el volumen de sustitución y con el volumen convectivo total; así como presentar correlación positiva con el peso final pero no con el hematocrito final.

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

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 (R²) de 0,282, sugiriendo que el 28,2% de la variabilidad del PR IS es explicado por estas tres variables.

Por otra parte, el PR pCS en el análisis multivariante únicamente permaneció estadísticamente significativa su correlación con el PR Cr. En este caso, a diferencia del PR IS, tuvo más valor estadístico el PR Cr 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 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, evidenciando 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-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furan-propanoico (CMPF, inglés) 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, siendo el sitio Sudlow II el predominante para el IS y el pCS (18). Este alto grado de unión proteica limita su depuración con las técnicas convencionales de hemodiálisis a pesar de ser moléculas de pequeño tamaño molecular (15).

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 respectivamente (20). La hemodiálisis de alto flujo alcanza en una sesión convencional de 4 horas unos PR de IS y de pCS entorno 33-52% y 27-47% (13,21-23) (Tabla 4). La hemodiafiltración predilucional consigue PR del 48% para IS y del 41-45% para pCS (24,25); mientras que la hemodiafiltración post-dilucional 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 (8 horas) consiguen PR de IS y pCS del 60% y 52, respectivamente, con hemodiafiltración postdilucional 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 KoA (14), debido a la disociación constante y mayor disponibilidad de la fracción libre de las PBUT (13). 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 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 previas (12). 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 modalidad, 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 aproximadamente un 5%

inferior); sin observar diferencias en la depuración de las PBUT cuando se añadía el cartucho de hemoadsorción en ninguna de las tres modalidades de tratamiento estudiadas (29).

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) (Figura 1). De esta forma, aumentando aquellas variables que aumentan la capacidad difusiva de la técnica de hemodiálisis, como el Qb, Qd o el tiempo y/o frecuencia de terapia; se aumenta directamente proporcional la depuración de las PBUT. Además, las diferencias encontradas en la depuración de PBUT entre hombres y mujeres (Figura 2 y suplementaria 1), refiere una relación inversamente proporcional con el volumen de distribución, ya que este generalmente es menor en el sexo femenino (30). La hemodiafiltración postdilucional aumenta la depuración de PBUT por el discreto aumento que aporta en la depuración de pequeñas moléculas (PRU y PR Cr), más que por el efecto convectivo (31,32), tal y como ya observaron *Abad et al* (25) (Figura suplementaria 2).

En la actualidad, se están desarrollando distintas estrategias que aumenten la depuración de las toxinas unidas a proteínas. El uso durante la sesión de diálisis de moléculas competidoras parece ser la más disponibles a nivel clínico (33). Así, se ha demostrado en diversos trabajos in vitro el uso de triptófano, furosemida e ibuprofeno (34), siendo este último el de mayor capacidad competitiva para el IS y el pCS (35); así como el uso de ácidos salvianólicos (36) y emulsiones lipídicas (Intralipid[™], Fresenius KABI SSPC, Jiangsu, China) en modelos murinos (37), sin datos hasta la fecha en humanos ni sobre su posible seguridad (38). El único competidor usado clínicamente en pacientes ha sido el ibuprofeno (39) 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 1 hora, alcanzado PR del 58.8% y 54.6% respectivamente (40). 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 activo (38), zeolitas (41) o estructuras metalo-orgánicas de zirconio (42). Además, se postula la combinación de ambas estrategias con membranas que presentes moléculas competidoras adheridas a la vertiente luminal (43). Sin embargo, no se disponen de datos clínicos con estrategias adsortivas 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 orales (44). Respecto la modificación dietética, el estudio MEDIKA, prospectivo y cruzado, realizado en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, evidenció que la dieta muy baja en proteínas (proteínas 0.3-0.5g/Kg/d) junto con ketoanálogos), seguida de la dieta mediterránea (proteínas 0.7-0.8g/Kg/d con predominio de origen vegetal), disminuían la concentración sérica de IS y de pCS en comparación a la dieta libre (1g/Kg/d 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 modulatorio sobre la microbiota intestinal, con una reducción de Proteobacteria y un aumento de especies sacarolíticas y formadores de butirato (43). En cuanto el ueso de adsorbentes orales como quelantes de los productos del metabolismo de la microbiota intestinal, solamente 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 avanazada (46) donde se observó una reducción de IS dependiente de dosis; y en pacientes en hemodiálisis (47) con reducciones de IS total y pCS total del 45% y 31%, respectivamente.

Este trabajo presenta algunas limitaciones a destacar. Primero, la ausencia de un grupo control con otra modalidad de hemodiálisis impide una comparación directa del efecto de la HDF postdilucional. Segundo, a pesar de la influencia del tiempo de la diálisis en la capacidad difusiva de estas moléculas, la gran diferencia entre las dos 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, se ha medido la depuración de dos PBUT únicamente (IS y pCS), dificultando 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 el 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 hemodiafiltración en línea post-dilucional con altos volúmenes convectivos alcanza tasas de depuración de toxinas urémicas unidas a proteínas similares a las reportadas por otros grupos, pero superior a las obtenidas con hemodiálisis de alto flujo o hemodiálisis extendida. Sin embargo, estos resultados son insuficientes dada la toxicidad demostrada de estas toxinas responsables 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 adsortivas 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 o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no 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.

Solution

BIBLIOGRAFÍA

- 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. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021;16(12):1918–28.
- 2. European Uremic Toxins Work Group. List of Uremic Solutes—Uremic Solutes Database. [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Available from: https://database.uremic-toxins.org/soluteList.php
- 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):1–57.
- Dehghan Niestanak V, Unsworth LD. Detailing Protein-Bound Uremic Toxin Interaction Mechanisms with Human Serum Albumin in the Pursuit of Designing Competitive Binders. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
- Daneshamouz 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. NanoImpact [Internet]. 2021;21(January):100299. Available from: https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100299
- 6. Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Serum free pcresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients-A prospective cohort study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(3):1169–75.
- 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(6):1081–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000115
- Meijers BKI, 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(10):1174–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.31
- 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. Frontiers in Nephrology. 2024;(October):1–12.

- 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(3):499–526.
- Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke HD, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and postdilution haemodiafiltration. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(1):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).
- Cornelis T, Eloot 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. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(8):1395–402.
- 14. Sirich TL, Luo FJG, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Selectively increasing the clearance of protein-bound uremic solutes. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(4):1574–9.
- 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).
- Bergström J, Wehle B. NO CHANGE IN CORRECTED β2-MICROGLOBULIN CONCENTRATION AFTER CUPROPHANE HAEMODIALYSIS. The Lancet [Internet]. 1987;329(8533):628–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673687902662
- Rodríguez-García M, Martínez I, Aliart I, Sainz de Medrano JI, 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 Feb 8;30(4):782. Available from: https://www.mdpi.com/1420-3049/30/4/782
- 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 Metabolism and Disposition [Internet]. 2012 Jul 1;40(7):1423 LP – 1428. Available from: 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 proteinbound uremic toxins. Blood Purif. 2019;47(4):351–60.
- 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, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: Role of solute characteristics and of dialyser membrane. Nephrology Dialysis Transplantation. 2000;15(1):50–7.
- 22. Luo FJG, 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. American Journal of Kidney Diseases. 2009;53(6):1042–9.
- Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendia 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(1):88–98.
- Meert N, Eloot S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: A prospective trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(2):562–70.
- 25. Meert N, Eloot S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of highflux dialysers during different treatment modalities. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(8):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(6):637–42.
- Eloot S, Dhondt A, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Removal of water-soluble and protein-bound solutes with reversed middilution versus post-dilution haemodiafiltration. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(8):3278–83.
- 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(3):226–32.

- Maduell F, Escudero-Saiz VJ, Cuadrado-Payán E, Rodriguez-Garcia M, Rodas LM, Fontseré N, et al. Comparing hemodialysis and hemodiafiltration performance with and without hemoadsorption. Clin Kidney J. 2025 May 1;18(5).
- Maduell F, Miralles F, Caridad A, Singüenza F, Serrato F, Ocho E. Análisis del volumen de distribución de la urea en hemodiálisis. Nefrologia [Internet]. 1992 Jun 22;12(5):411–5. Available from: http://www.elsevier.es,day31/01/
- Maduell F, Del Pozo1 C, Garcia H, Sanchez1 L, Hdez-Jaras J, Albero1 MD, et al. Nephrology Dialysis Transplantation Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. Vol. 14, Nephrol Dial Transplant. 1999.
- 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. Vol. 199, Chang Gung Memorial Hospital. Taiwan; 2002.
- 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(9).
- Tao X, Thijssen S, Kotanko P, Ho CH, Henrie M, Stroup E, et al. Improved dialytic removal of protein-bound uraemic toxins with use of albumin binding competitors: An in vitro human whole blood study. Sci Rep. 2016;6(March):2–10.
- 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):1–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37195-1
- 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(December 2018):166–73.
- 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. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(11):1842–52.
- Rodrigues FSC, Faria M. Adsorption- and Displacement-Based Approaches for the Removal of Protein-Bound Uremic Toxins. Toxins (Basel). 2023;15(110).

- 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. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(3):394–402.
- Escudero-Saiz VJ, Cuadrado-Payán E, Rodriguez-Garcia 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 JTW. An adsorption study of indoxyl sulfate by zeolites and polyethersulfone–zeolite composite membranes. Mater Des. 2017 Apr 15;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 Jan 1;57(4):2909–23.
- Rodrigues FSC, 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(5):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 Sep 1;8(9).
- 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. American Journal of Kidney Diseases. 2006 Apr;47(4):565–77.
- Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. Sci Rep. 2015 Sep 23;5.

Pies de Figuras

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



Solution



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.

Figura suplementaria 1. Gráfico de dispersión de los porcentajes de reducción del indoxyl sulfato con el peso final (A) y el hematocrito (B) así como del p-cresyl sulfato (B y D, respectivamente). Se muestra los coeficientes de Pearson y el p-valor correspondiente.

Figura suplementaria 2. Gráfico de dispersión de los porcentajes de reducción del indoxyl sulfato con el volumen de sustitución (A) y la fracción de filtración (B) así como del p-cresyl sulfato (B y D, respectivamente). Se muestra los coeficientes de Pearson y el p-valor correspondiente.

Tabla 1. Variables relacionadas con la sesión de diálisis.

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

DE, desviación estándar; mL, mililitros; min, minutos; Kg, kilogramos; %, porcentaje; L, litros.

Solution Colored Color

| Variable | Media ± DE | Rango |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| BUN pre (mg/dL) | $49,47 \pm 14,65$ | 21-103 |
| BUN post (mg/dL) | $8{,}00\pm3{,}73$ | 4-21 |
| PRU (%) | $\textbf{83,9} \pm \textbf{4,9}$ | 70,7 – 91,8 |
| Creatinina pre (mg/dL) | 6,17 ± 1,83 | 2,61-11,78 |
| Creatinina post (mg/dL) | $1,\!43\pm0,\!56$ | 0,44-3,31 |
| PR Cr (%) | $\textbf{76,9} \pm \textbf{6,1}$ | 57,2 - 90,7 |
| Indoxyl sulfato pre (ng/mL) | $24299,48 \pm 13605,96$ | 2989-74521 |
| Indoxyl sulfato post | $11158,25\pm 6258,66$ | 613-30873 |
| (ng/mL) | | |
| PR IS (%) | $53,4\pm9,3$ | 24,6 – 75,5 |
| p-Cresyl sulfato pre (ng/mL) | 31936,99 ± 19413,39 | 179-98131 |
| p-Cresyl sulfato post (ng/mL) | $16469{,}58 \pm 10093{,}52$ | 85-46654 |
| PR pCS (%) | $\textbf{48,2} \pm \textbf{11,3}$ | 17,1 – 76,4 |

Tabla 2. Concentraciones séricas de toxinas urémicas.

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

| | | Indoxyl | sulfato | | p-Cresyl sulfato | | | |
|--------------------------------------|------------------------|---------|---------------------|---------|------------------------|---------|---------------------|---------|
| | Univari | ante | Multivariante | | Univariante | | Multivariante | |
| 0 | Correlación Pearson | p-valor | Coeficiente beta | p-valor | Correlación Pearson | p-valor | Coeficiente 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 sustitució n (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 | | |
| (76) Hto (%) | -0,185 | 0,03 | | | -0,165 | 0,057 | | |
| PR Urea (%) | 0,466 | <0,001 | 0,451 | <0,001 | 0,328 | <0,001 | | |
| PR Cr (%) | 0,442 | <0,001 | | | 0,383 | <0,001 | 0,383 | <0,001 |

Tabla 3. Análisis de correlación.

Min, minutos; Kg, kilogramos; L, litros; %, porcentaje; PR, porcentaje de reducción; Cr, creatinina

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 | 14 | Post-HDF | 311 | 619 | 248 | 44,8 | 40,4 |
| (2009) | | Pre-HDF | 315 | 535 | 249 | 48,5 | 41,9 |
| | | Pre-HF | 311 | 0 | 251 | 33,8 | 30,6 |
| Krieter (2010) | 8 | HD – af (PU-) | 378 ± 33 | 500 | 229 ± 22 | 50,4 ± 2,6 | 45,6 ± 2 |
| | | HD – af (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 |
| Lesafler | 10 | HD – BF | 250 | 500 | 240 | 42,4 | 32,9 |
| (2010) | | HD – af (FX60) | 250 | 500 | 240 | 42,6 | 41,4 |
| | | HD – af (TAC) | 250 | 500 | 240 | 41,5 | 32,4 |
| Meijers (2011) | 32 | HD – af (FX80) | 225 ± 19 | 300 | 471 ± 16 | 43 | 37 |
| Meert | 14 | Pre-HDF | 300 | 800 | 251 ± 19 | 48 | 45 |
| (2011) | | Post-HDF | 300 | 800 | 252 ± 19 | 48 | 45 |
| Sirich (2012) | 9 | HD – af (alto KoA) | 270 | 800 | 473 ± 20 | 66 ± 6 | 59 ± 8 |
| | | HD – af (bajo KoA) | 350 | 300 | 473 ± 20 | 46 ± 9 | 41 ± 11 |
| Eloot (2012) | 14 | OL-HDF | 343 | 725 | 249 | 48,7 | 44 |
| | | <i>Mild- dilution</i> HDF | 343 | 650 | 251 | 47,4 | 42,7 |
| Brettschneider (2013) | 5 | FPAD | 226 ± 3 | NA | 300 | 78 | 71 |
| Cornelis | 13 | HD – af | 300 | 600 | 246 ± 4 | 35 | 30 |
| (2015) | | HD – af | 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 |
| (/ | 17 | HFR | >350 | No | 240 | 48,8 | 50,7 |

| Esquivias- Motta (2017) | | HD – af | >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 |

n, número; Qb, flujo sanguíneo; mL, mililitros; min, minutos; Qd, flujo de diálisis; PR, porcentaje de reducción; IS, indoxyl sulfato; pCS, pcresyl sulfato; HD, hemodiálisis; af, alto flujo; PU, membrana PUREMA; HDF-OL, hemodiafiltración online; FPAD, Fractionated Plasma Separation and Adsorption Technique; NA, no aparece; HF, hemofiltración; pre-HDF, hemodiafiltración predilucional; TAC, triacetato celulosa; HFR, hemodiafiltración con reinfusión endógena.