



Depuración de grandes moléculas. Más allá de la β_2 -microglobulina

F. Maduell, J. J. Sánchez-Canel, J. A. Blasco*, V. Navarro, A. Ríus, E. Torregrosa, M. T. Pin, C. Cruz* y J. A. Ferrero*

*Servicios de Nefrología y Bioquímica. Hospital General de Castellón.

RESUMEN

La capacidad depurativa de toxinas urémicas depende en gran medida de los dializadores y de la modalidad de tratamiento dialítico. La hemodiálisis de bajo flujo tan sólo depura solutos con un peso molecular inferior a 5.000 Da. La diálisis de alto flujo representa una forma de hemodiafiltración de bajo volumen ya que tanto el filtrado interno como el retrofiltrado se producen en el dializador. Las técnicas de hemodiafiltración con elevados volúmenes de reposición son las que consiguen mayor depuración tanto de pequeñas como de medias y grandes moléculas. El objetivo del estudio fue valorar la depuración de moléculas grandes, superiores a la β_2 -microglobulina en hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración on-line con infusión postdilucional, en pacientes que seguían un esquema de tres sesiones semanales y otros con hemodiálisis diaria.

Se estudiaron 24 pacientes, 15 hombres y 9 mujeres en programa estable de hemodiálisis, doce en régimen estándar de 4 a 5 horas 3 sesiones semanales y doce de 2 a 2 1/2 horas 6 veces por semana. Todos se dializaron con monitor 4008 (Fresenius). Cada paciente recibió tres sesiones con hemodiálisis de alto flujo (HD) y tres sesiones con hemodiafiltración on-line (HDF-OL), manteniendo el resto de parámetros habituales. Dos sesiones con cada dializador (polisulfona HF80, polietersulfona Arylane H9 y nueva polisulfona APS 900). Se determinó la concentración pre y postdiálisis de urea, creatinina, β_2 -microglobulina (β_2 -m), mioglobina, prolactina (PRL) y α_1 -microglobulina (α_1 -m).

No hubo diferencias importantes en la depuración de urea y la creatinina. La depuración de β_2 -m fue del 68% con HD y del 81% con HDF-OL, sin apenas diferencias entre los tres dializadores. La mioglobina y PRL presentaron un patrón de depuración similar, con una mayor depuración en HD con los dializadores de nueva generación (60% con Arylane y 59% con APS) respecto a la polisulfona clásica (22% con HF80). La reducción de α_1 -m en HD fue del 6% y en HDF-OL del 22%. Con HDF-OL y APS 900 se obtuvo una depuración del 35,4%, muy superior con el resto de modalidades y dializadores.

En conclusión, los cambios introducidos en los dializadores de nueva generación han facilitado una mayor depuración de toxinas urémicas de tamaño superior a la β_2 -m, especialmente en la modalidad de HD. Es importante cuantificar la capacidad depurativa y en cada modalidad de tratamiento para una adecuada elección y comparación de los dializadores.

Palabras clave: α_1 -microglobulina. Hemodiafiltración en línea. Hemodiálisis alto flujo. Mioglobina. Prolactina.

Correspondencia: Francisco Maduell Canals
Servicio de Nefrología
Hospital General de Castellón
Av. Benicasim, s/n
12004 Castellón
E-mail: maduell_fra@gva.es

MIDDLE MOLECULES REMOVAL. BEYOND β_2 -MICROGLOBULIN

SUMMARY

The uremic toxin removal capacity mainly depends on dialyzer and hemodialysis modes. The low-flux hemodialysis only removes solutes having molecular weights less than 5.000 Da. High-flux hemodialysis represents a form of low-volume hemodiafiltration because of the internal filtration and back-filtration that can take place within a dialyzer. Hemodiafiltration with large volumes of replacement fluid seems to be the best technique for removing all small, medium-sized and large molecules. The objective of our study was to evaluate the large molecules removal bigger than β_2 -microglobuline on high flux haemodialysis and on-line hemodiafiltration with postdilutional infusion, in patients with three times a week dialysis and on short daily dialysis.

We studied 24 patients, 15 males y 9 females stable on haemodialysis programme, twelve on standard four to five hours three times a week dialysis and twelve on 2 to 2 1/2 hours six times a week dialysis. All patients were dialysed with Fresenius 4008 monitor, three sessions on high flux haemodialysis (HD) and three sessions on on-line hemodiafiltration (OL-HDF). Two sessions with each filter were performed (polisulfone HF80, polyethersulfone Arylane H9 and new polisulfone APS 900). Pre and postdialysis concentrations of urea, creatinine, (β_2 -microglobulin (β_2 -m), myoglobin, prolactin and α_1 -microglobulin (α_1 -m) were measured.

There was no difference in urea and creatinine small molecules removal. β_2 m removal was 68% on HD and 81% on OL-HDF. Myoglobin and prolactin present a similar removal pattern, a higher removal with new filters (60% with Arylane and 59% with APS) in comparison with clasical polisulfone (22% with HF80). The mean α_1 -m reduction rate on HD was 6% and on OL-HDF 22%. OL-HDF with APS 900 filter was the most remove technique (35.4%), significantly higher than the other modes and filters.

We can conclude that the new filters generation reach a better uremic toxins removal, specially in large molecules higher than β_2 -m and on HD modality.

Key words: α_1 -microglobulin. High-flux dialysis. On-line hemodiafiltration. Myoglobin. Prolactin.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal produce un acúmulo de sustancias en el organismo, denominadas toxinas urémicas. A lo largo de los años conocemos mejor estas sustancias y las clasificamos por su tamaño, pequeñas (< 500 Da), medias (500-5.000 Da) o grandes moléculas (5.000-50.000 Da); se clasifican en base al coeficiente de transferencia de masa intercompartimental o Kc; y conocemos un grupo de toxinas pequeñas unidas a proteínas cuya depuración con diálisis convencional o diálisis de alto flujo es insatisfactoria¹⁻³. El Grupo Europeo de trabajo sobre toxinas urémicas⁴ 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.

La capacidad depurativa de toxinas depende de los dializadores, de la modalidad y del esquema de tratamiento. La hemodiálisis de bajo flujo sólo depura solutos con un peso molecular inferior a 5.000 Da. La diálisis de alto flujo representa una forma de hemodiafiltración de bajo volumen ya que tanto el filtrado interno como la retrofiltración se producen en el dializador. Las técnicas de hemodiafiltración con elevados volúmenes de reposición son los que consiguen mayor depuración tanto de pequeñas como de medias y grandes moléculas⁵⁻⁶. La β_2 -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. Hay pocos estudios que estudien la depuración de toxinas con un peso molecular superior.

La industria farmacéutica ha desarrollado y perfeccionado sus dializadores para conseguir una mayor depuración de toxinas que se aproxime más al espectro depurativo del riñón sano. El objetivo del estudio fue valorar la depuración de moléculas grandes, superiores a la β_2 -microglobulina, en diferentes modalidades de diálisis, en distintos esquemas de frecuencia y en la nueva generación de dializadores.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio prospectivo y no randomizado comparando hemodiálisis de alto flujo y hemodiafiltración on-line. Se estudiaron 24 pacientes, 15 hombres y 9 mujeres, con una edad media $71,6 \pm 11$ años de edad (intervalo entre 35-83), en programa estable de hemodiálisis, doce en régimen estándar de 4 a 5 horas 3 sesiones semanales y doce en diálisis diaria corta, 2 a 2 1/2 horas 6 veces por semana.

La función renal residual era despreciable en todos los pacientes. Las etiologías de la insuficiencia renal crónica eran 6 glomerulopatías crónicas, 9 nefroangiosclerosis, 3 poliquistosis renal del adulto, 3 nefropatía tubulointersticial, 1 nefropatía diabética y 2 de origen no filiado.

Todos los pacientes se dializaron con monitor 4008 (Fresenius) con posibilidad de realizar HDF en línea. Cada paciente recibió seis sesiones de diálisis manteniendo los parámetros habituales del tiempo de diálisis 201 ± 66 min (2-5 h), flujo sanguíneo (Qb) 409 ± 37 ml/min (intervalo entre 350-450 ml/min), flujo de líquido de diálisis (QD) 800 ml/min, anticoagulación habitual con heparina de bajo peso molecular y ultrafiltración ajustada para alcanzar su peso seco. Sólo se varió la modalidad de diálisis, tres sesiones con hemodiálisis de alto flujo (HD) y tres sesiones con hemodiafiltración on-line (HDF-OL), y/o el tipo de dializador utilizado. Dos sesiones con la polisulfona clásica de alta permeabilidad (HF80, Fresenius), dos con poliaril-sulfona de nueva generación (Arylane H9, Hos-

pal) y dos con polisulfona de nueva generación (APS 900, Asahi); con una superficie de 1,89, 2,01 y 1,80 m² y un coeficiente de ultrafiltración (CUF) de 55, 98 y 75 ml/h/mmHg respectivamente. Todos los dializadores estaban esterilizados por radiaciones gamma o vapor de agua.

La β_2 -microglobulina se determinó con inmunoturbidimetría (Quantex β_2 -microglobulín immunoturbidimetry) con un rango de normalidad entre 1,1-2,4 mg/l. La concentración de mioglobina se determinó con método inmunoenzimático de «sandwich» (Access[®], Beckman), con intervalo de normalidad entre 0-70 ng/ml. La concentración de prolactina se determinó con método inmunoenzimático de «sandwich» (Immulite 2000[®], Beckman), con intervalo de normalidad entre 2-30 ng/ml. La concentración de β_1 -microglobulina se determinó con método de inmunoturbidimetría (Turbitex β_1 -microglobulina[®], Bicon), con intervalo de normalidad entre 5-25 mg/l.

Para corregir la hemoconcentración durante la diálisis, los porcentajes de reducción en plasma pre / postratamiento de la β_2 -microglobulina, mioglobina, prolactina y β_1 -microglobulina se calcularon usando la fórmula de Bergström y Wehle⁷.

Los resultados se expresan como la media aritmética \pm desviación típica. Para el análisis de la significación estadística de parámetros cuantitativos se ha empleado el test de la *t* de Student (datos pareados y no pareados), análisis de la varianza (ANOVA) para datos repetidos. Se ha considerado estadísticamente significativa una *P* < 0,05.

RESULTADOS

La tolerancia a las sesiones de diálisis durante el estudio fue satisfactoria. No aparecieron complicaciones relevantes durante la conexión, sesión y desconexión que dificultaran la realización de las pautas y analíticas programadas.

No hubo diferencias importantes en la depuración de pequeñas moléculas, tales como la urea y la creatinina, en las diferentes modalidades y dializadores evaluados (tabla I). El porcentaje de reducción de

Tabla I. Porcentaje de reducción de las distintas moléculas y en las distintas situaciones estudiadas

	Urea	Cr	β_2 -m	Mio	PRL	α_1 -m
HF 80 (HD)	74,0 \pm 10	64,8 \pm 10	62,0 \pm 9	21,5 \pm 7	23,3 \pm 9	-1,9 \pm 13
HF 80 (HDF-OL)	74,3 \pm 11	66,3 \pm 10	78,8 \pm 9	56,5 \pm 7	54,6 \pm 9	12,9 \pm 8
Arylane H9 (HD)	74,0 \pm 9	65,3 \pm 9	71,4 \pm 9	60,6 \pm 10	57,7 \pm 11	6,9 \pm 12
Arylane H9 (HDF-OL)	75,7 \pm 9	66,9 \pm 8	83,1 \pm 7	74,2 \pm 6	71,6 \pm 8	17,6 \pm 11
APS 900 (HD)	73,1 \pm 10	65,3 \pm 9	71,9 \pm 7	59,3 \pm 6	56,6 \pm 8	13,1 \pm 8
APS 900 (HDF-OL)	74,8 \pm 11	66,7 \pm 9	81,2 \pm 8	75,7 \pm 6	74,6 \pm 7	35,4 \pm 16

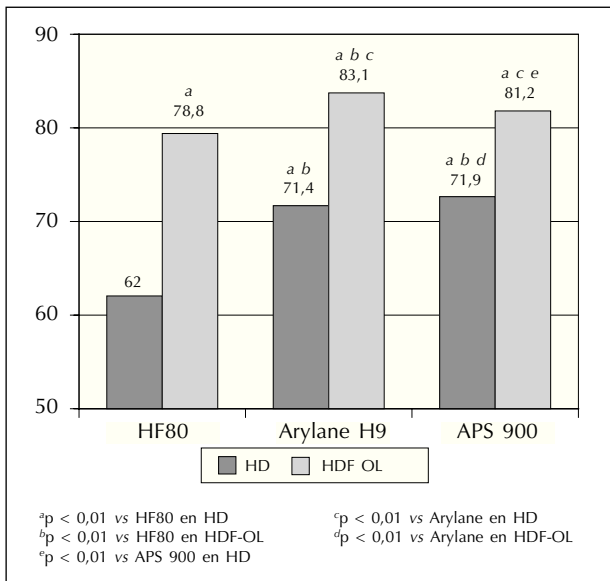


Fig. 1.—Porcentaje reducción β_2 -m (11.800 Da).

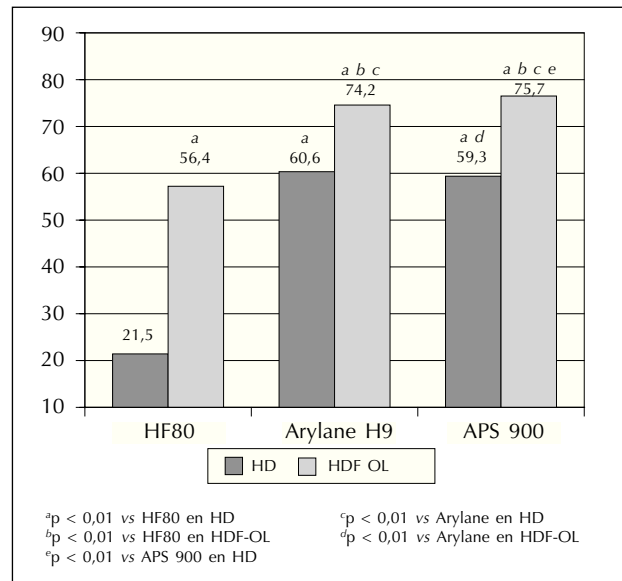


Fig. 2.—Porcentaje reducción mioglobina (17.200 Da).

urea era siempre superior (entre un 1 ó 2%) con la HDF-OL respecto a la HD, independiente del dializador, aunque sin alcanzar significación estadística. La única diferencia observada fue que la HDFOL con el dializador Arylane H9, el porcentaje de reducción de urea era ligeramente superior ($p < 0,01$) al de HD con el dializador APS900.

El valor medio prediálisis de β_2 m fue $25,8 \pm 8$ mg/L (intervalo entre 13-41 mg/L). Cuando valoramos la depuración de β_2 m, si observamos claras diferencias entre la HD y la HDF-OL, siendo entre un 13 y un 30% superior en la HDF-OL (fig. 1). No observamos grandes diferencias entre los tres dializadores estudiados, con la única excepción que el HF80 en la modalidad de HD presentaba un menor porcentaje de reducción, $62 \pm 9\%$ respecto a los otros dos dializadores de nueva generación estudiados, $71 \pm 8\%$ (fig. 1).

En cuanto a las moléculas de mayor peso molecular que la β_2 -m, la mioglobina y la prolactina presentaron un patrón de depuración similar. Los valores prediálisis de mioglobina estaban aumentados entre 3 y 4 veces el límite superior de la normalidad, 220 ± 156 ng/mL, mientras que la prolactina se mantenía en el rango de la normalidad, $23,9 \pm 25$ ng/mL. Observamos que el dializador HF80 en la modalidad de HD presentaba una depuración muy reducida, 21,5% y 23,3% de mioglobina y prolactina respectivamente, respecto a los dializadores de nueva generación evaluados que alcanzaban una depuración entre el 55 y el 60% (figs. 2 y 3). Tam-

bién se apreciaron diferencias, aunque no tan llamativas, en la modalidad de HDF-OL, de un 55% con el dializador HF80, se incrementó al 70-75% con los otros dos dializadores estudiados (figs. 2 y 3). Fue llamativo observar que la depuración de estas dos moléculas con HF80 en HDF-OL era similar a los dializadores de nueva generación en HD (figs. 2 y 3).

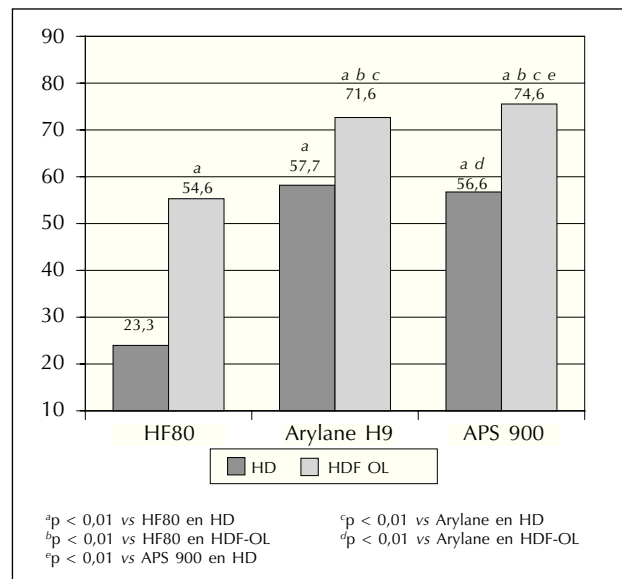


Fig. 3.—Porcentaje reducción prolactina (23000 Da).

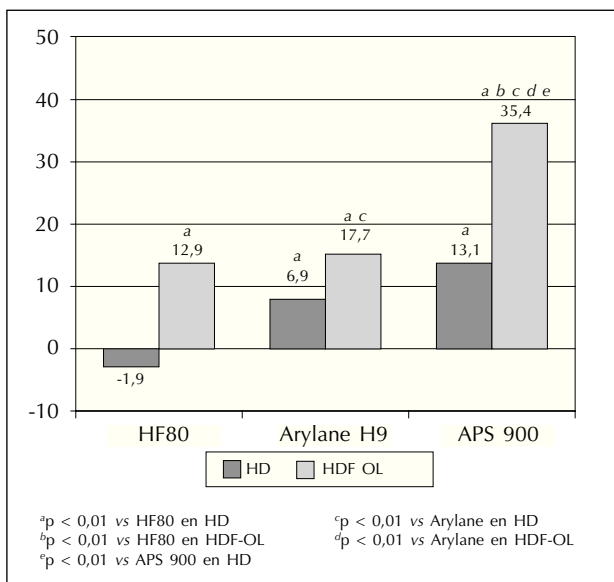


Fig. 4.—Porcentaje reducción α_1 -m (33.000 Da).

Las diferencias más destacables se apreciaron en la α_1 -microglobulina, con un peso molecular tres veces superior a la β_2 m. El valor medio prediálisis de α_1 -microglobulina fue 213 ± 133 mg/L (intervalo entre 11-448 mg/L), unas 8 veces por encima del rango superior de la normalidad. El porcentaje de reducción de α_1 -microglobulina en la modalidad de HD fue nula con HF80 y muy discreta con Arylane H9 y APS 900, $6,9 \pm 11\%$ y $13,1 \pm 8\%$ respectivamente (fig 4). Con la modalidad de HDF-OL se consiguieron las máximas depuraciones con diferencias significativas entre los tres dializadores estudiados (fig. 4). La mejor depuración se observó con el dializador APS 900, que aunque sólo fue del 35%, representaba el doble del Arylane H9 y el triple del HF80.

Por último comparamos los diferentes grupos de frecuencia. Doce pacientes en régimen de tres sesiones semanales con un tiempo medio de 262 ± 23 minutos y un volumen de reinfusión de $26,3 \pm 2$ L en la modalidad de HDF-OL. Los otros 12 pacientes en régimen de seis sesiones semanales con un tiempo medio de 139 ± 13 minutos y un volumen de reinfusión de $14,4 \pm 2$ L en la modalidad de HDF on-line. Como se puede observar en la tabla II, la depuración de urea, creatinina y β_2 m fue superior en la sesión de diálisis en régimen convencional, lógicamente por la mayor duración de la misma. Sin embargo llama la atención que la depuración de mioglobina, prolactina y α_1 -microglobulina fue similar en los dializadores HF80 y Ary-

Tabla II. Comparación de la depuración de diferentes moléculas estudiadas en régimen de 3 sesiones semanales o diálisis diaria

	3 sesiones/sem. (263 ± 23 min.)	Diálisis diaria (139 ± 13 min.)	Significación
HF80			
<i>Urea</i>			
HD	82,7 ± 5	65,4 ± 6	P < 0,001
HDF-OL	83,2 ± 5	65,5 ± 7	P < 0,001
<i>Creatinina</i>			
HD	72,4 ± 6	57,2 ± 6	P < 0,001
HDF-OL	74,1 ± 5	58,5 ± 6	P < 0,001
<i>β_2m</i>			
HD	68,5 ± 7	55,6 ± 6	P < 0,001
HDF-OL	84,7 ± 6	72,8 ± 9	P < 0,001
<i>Mioglobina</i>			
HD	24,6 ± 8	18,4 ± 6	P < 0,05
HDF-OL	54,6 ± 7	58,3 ± 8	NS
<i>Prolactina</i>			
HD	24,7 ± 7	21,9 ± 11	NS
HDF-OL	54,8 ± 9	54,4 ± 8	NS
<i>α_1m</i>			
HD	0,2 ± 11	-3,8 ± 15	NS
HDF-OL	11,3 ± 5	14,5 ± 11	NS
Arylane H9			
<i>Urea</i>			
HD	81,6 ± 6	66,6 ± 5	P < 0,001
HDF-OL	83,3 ± 6	68,2 ± 5	P < 0,001
<i>Creatinina</i>			
HD	72,5 ± 5	58,1 ± 5	P < 0,001
HDF-OL	73,3 ± 6	60,5 ± 4	P < 0,001
<i>β_2m</i>			
HD	76,0 ± 9	66,9 ± 5	P < 0,01
HDF-OL	85,9 ± 6	80,2 ± 7	P < 0,05
<i>Mioglobina</i>			
HD	63,7 ± 7	57,6 ± 11	NS
HDF-OL	75,1 ± 7	73,5 ± 5	NS
<i>Prolactina</i>			
HD	59,0 ± 10	56,4 ± 12	NS
HDF-OL	72,7 ± 10	70,5 ± 7	NS
<i>α_1m</i>			
HD	7,6 ± 13	6,2 ± 11	NS
HDF-OL	21,2 ± 12	14,4 ± 10	NS
APS 900			
<i>Urea</i>			
HD	81,8 ± 5	64,4 ± 5	P < 0,001
HDF-OL	84,2 ± 5	65,5 ± 5	P < 0,001
<i>Creatinina</i>			
HD	73,0 ± 6	57,7 ± 5	P < 0,001
HDF-OL	74,4 ± 6	59,0 ± 4	P < 0,001
<i>β_2m</i>			
HD	76,8 ± 6	67,0 ± 5	P < 0,001
HDF-OL	87,1 ± 6	75,4 ± 7	P < 0,001
<i>Mioglobina</i>			
HD	62,2 ± 7	56,4 ± 4	P < 0,05
HDF-OL	80,0 ± 4	71,6 ± 6	P < 0,001
<i>Prolactina</i>			
HD	59,3 ± 7	53,9 ± 8	NS
HDF-OL	78,4 ± 6	70,8 ± 7	P < 0,01
<i>α_1m</i>			
HD	15,5 ± 8	11,0 ± 9	NS
HDF-OL	44,6 ± 12	27,0 ± 15	P < 0,01

lane H9 a pesar que el tiempo de diálisis era el doble. Solo el dializador APS 900, en la modalidad de HDF-OL, se apreciaba una mayor depuración acorde con el tiempo.

DISCUSIÓN

La eliminación de la sobrecarga de volumen y solutos son los objetivos prioritarios en diálisis. Una adecuada depuración de toxinas urémicas puede evitar o retrasar complicaciones relacionadas con la uremia. La elección del dializador y de la modalidad de tratamiento es esencial en la depuración de sustancias. En este estudio hemos comprobado la mejoría en la capacidad depurativa de los dializadores de nueva generación en un amplio espectro de moléculas de diferentes pesos moleculares. Esta progresión se ha visto especialmente reflejada en las moléculas más grandes que la β_2m y en la modalidad de HD de alto flujo. Asimismo, como ya era previsible, se ha constatado la superioridad de la HDF-OL sobre la HD en todas las moléculas y dializadores evaluados.

En un estudio previo⁸ valoramos la capacidad depurativa en HDF-OL de once dializadores de alta permeabilidad, comparando la relación de sus prestaciones *in vitro* (coeficiente de ultrafiltración, aclaramientos y coeficiente de cribado para la β_2m) y las prestaciones *in vivo* (porcentaje de reducción de diferentes moléculas). Aunque se apreciaron diferencias entre los filtros y su capacidad convectiva, el estudio estaba limitado porque no valoró moléculas superiores a la β_2m .

La depuración de moléculas pequeñas se beneficia del flujo del líquido de diálisis y en menor medida del Q_b , mientras que la depuración de grandes moléculas sólo mejora con el aumento del flujo de infusión^{5,6,8}. La HD de alto flujo es una forma de HDF de bajo volumen, en la que se estima un volumen de infusión interna de 30 mL/min o entre 4-6 L en cuatro horas⁹.

Varios estudios han cuantificado la depuración de β_2m . Kerr y cols.¹⁰ reportaron a las 3 horas de sesión, una reducción del 54,8% con HD y del 62,7% con HDF-OL. A las 4 horas de sesión, Lornoy y cols.¹¹ observaron una reducción del 49,7% con HD y del 72,7% con HDF-OL. Maduell y cols.¹², tras 245 minutos de sesión, observaron reducciones -0,2%, 60% y 75% con HD de bajo flujo, HD de alto flujo y HDF-OL, respectivamente. En el presente estudio hemos observado una depuración similar con la polisulfona clásica (62% con HD y del 78% con HDF-OL) y ligeramente superior con los dializadores de nueva generación (71% con HD y del 82% con HDF-OL).

Hay pocos trabajos que valoren la depuración de moléculas con un peso molecular superior. En el presente estudio hemos valorado la mioglobina y la prolactina observado un patrón de depuración similar entre las moléculas entre 15.000-25.000 Da. Lepenies y cols.¹³ presentaron una depuración de leptina (16.000 Da) en HD del 7%, en HDF (10 L) del 31% y en hemofiltración (18 L) del 56% a los 240 minutos. Maduell y cols.¹² observaron una depuración de mioglobina en HD y en HDF-OL, a las 4 horas de sesión, de un 24,7% y 62,2%, respectivamente. Kim y cols.¹⁴, en un estudio realizado con polisulfona de 1,6 m², mostró un 22% de reducción de prolactina con HD y un 50% con HDF-OL con 15 L de infusión. En el presente trabajo se ha observado una depuración similar con la polisulfona clásica en HD, 21,5% de mioglobina y 23,2% de prolactina. Sin embargo con los dializadores de nueva generación se consigue eliminar el 60% de la mioglobina y el 57% de la prolactina en HD demostrando que las mejoras introducidas en estos dializadores se consiguen esencialmente en moléculas de mayor peso molecular que la β_2m y en la modalidad de HD.

Por encima de 30.000 Da hay una enorme dificultad de depuración y muy pocos artículos de referencia. Kim y cols.¹⁴ observaron, con polisulfona, una depuración nula de α_1 -microglobulina con HD y del 20% con HDF-OL con 20 L de infusión post-dilucional. La eliminación de α_1 -microglobulina se asoció a una mejoría del prurito y dolores articulares. En nuestro estudio, la reducción de α_1 -microglobulina en HD, ha sido también nula con la polisulfona clásica y se consiguió un 13 y 17% con los dializadores de nueva generación, demostrando de nuevo los avances que aportan. En HDF-OL se observó una reducción del 13% con polisulfona clásica que incrementó hasta el 35% con el dializador APS 900.

Durante los últimos años la industria farmacéutica ha comercializado dializadores de nueva generación. Mayores superficies, mejor disposición geométrica de las fibras, menor espesor de pared y/o mayor tamaño de sus poros, para conseguir una mayor depuración de toxinas. Van Tellingen y cols.¹⁵ observaron membranas «super flux» una mejor eliminación de solutos unidos a proteínas. Samtleben y cols.¹⁶ con nuevas polietersulfonas observaron una mayor depuración de albúmina respecto a polisulfona y poliamidas clásicas sugiriendo la mayor capacidad depurativa de moléculas de elevado peso molecular.

La dificultad en la depuración de las grandes moléculas puede explicarse por el bajo volumen de distribución debido a la resistencia de difusión entre

los órganos o tejidos; en ocasiones la depuración se limita tan sólo al espacio intravascular. Esta resistencia se puede cuantificar con el coeficiente de transferencia de masa intercompartimental o K_c y depende del tamaño molecular, el tiempo de diálisis y la frecuencia¹⁷⁻¹⁸. En el presente estudio hemos observado que la depuración de pequeñas moléculas incluso hasta el tamaño de la β_2m fue superior en régimen de tres sesiones semanales por el mayor tiempo de duración de las sesiones. Sin embargo, en las moléculas con un tamaño superior (mioglobina, prolactina y α_1 -microglobulina) la depuración fue similar entre diálisis convencional y diaria a pesar de que el tiempo de diálisis era el doble. Solo con el dializador APS 900, en la modalidad de HDF-OL, se consiguió una mayor depuración con mayor tiempo. Por tanto, el incremento en la frecuencia de diálisis facilitaría la mayor depuración de grandes moléculas debido este bajo K_c , ya que unos porcentajes similares de eliminación se conseguirían en un mayor número de veces a la semana.

En conclusión, los cambios introducidos en los dializadores de nueva generación han facilitado una mayor depuración de toxinas urémicas de tamaño superior a la β_2m , especialmente en la modalidad de HD. A pesar de esta mejoría existe dificultad en depuración de moléculas superiores a los 30.000 Da. Es importante cuantificar la capacidad depurativa *in vivo* y en cada modalidad de tratamiento para una adecuada elección y comparación de los dializadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maduell F: Diálisis Adecuada. *Nefrología* 22: 111-34, 2002.
2. Depner TA: Refinements and application of urea modeling. En Depner TA (Ed.): Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling. Boston, Kluwer 167-94, 1991.
3. Vanholder R, De Smet R, Lameire N: Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int* 59 (Supl. 78): S266-S270, 2001.
4. 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: 1934-43, 2003.
5. Ahrenholz P, Winkler E, Ramlow W, Tiess M, Müller W: On-line hemodiafiltration with preand postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 20: 81-90, 1997.
6. Maduell F, García H, Hdez.-Jaras J, Calvo C, Navarro V: Depuración de solutos en la hemodiafiltración en línea. Influencia del flujo de sangre y de infusión. *Nefrología* 19: 31-38, 1999.
7. Bergström J, Wehle B: No change in corrected β_2 -microglobulin concentration after cuprophane hemodialysis. *Lancet* 1: 628-69, 1987.
8. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B: Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 4): 27-30, 2001.
9. Ronco C, Brendolan A, Feriani M, Milan M, Conz P, Lupi A, Berto P, Bettini MC, La Greca G: A new scintigraphic method to characterize ultrafiltration in hollow fiber dialyzers. *Kidney Int* 41: 1383-93, 1992.
10. Kerr P, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion C: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 41 (4): 1035-40, 1992.
11. Lornoy W, Becaussat Y, Billioud JM, Sierens L, Van Malderen P: Remarkable removal of Beta-2-Microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 18 (2): 105-8, 1998.
12. 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): 582-9, 2002.
13. 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.
14. 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.
15. 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: 342-7, 2001.
16. Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B, Nothdurft A, Lemke H: Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES HF800 with conventional high-flux membranes during on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2382-6, 2003.
17. Depner TA: Quantifying hemodialysis and peritoneal dialysis: examination of the peak concentration hypothesis. *Semin Dial* 7: 315-7, 1994.
18. Depner TA: Benefits of more frequent dialysis: lower TAC at the same Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 20-4, 1998.