

Estudio comparativo del aclaramiento de medianas moléculas (Tc-99m DTPA) en dializadores de fibra hueca

S. Cerezo Morales, S. del Río Samper, J. G. Hervás Sánchez, M. Manjón García, J. García-Valdecasas Valverde, J. J. Martínez Sampere, J. García de Diego *

Resumen

La importancia de la dialización de sustancias de peso molecular entre 400-700 daltons, correspondientes a los picos 7c de Bergström y b4-2 de Cuielle y Chapman, hace extraordinariamente útil el estudio del aclaramiento del Tc-99m DTPA, de peso molecular entre 500-700 daltons.

Hemos estudiado el aclaramiento de dicha sustancia en 9 dializadores capilares, de la siguiente forma: 5 dializadores de 1 m² de superficie en 14 enfermos en hemodiálisis y 4 dializadores de 1,3 m² para 10 pacientes, con un total de 175 aclaramientos. Administración 20 minutos prediálisis de 20 mci de Tc-99m DTPA. Determinación de creatinina y Tc-99m DTPA en sangre arterial y venosa a flujos de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 ml/m.

Resultados:

- 1) No hubo variaciones estadísticamente significativas en cuanto a dializancia de la creatinina entre cada uno de dichos dializadores.
- 2) El Tc-99m DTPA sólo fue significativo para Triex 1,3 frente a Triex 1 m² y Erica 1 m² ($p < 0,025$).
- 3) El grupo 1,3 m² frente a 1 m² no muestra diferencias estadísticas ni para creatinina ni para Tc-99m-DTPA.

Comparative study of the clearance of middle molecules (Tc-99m DTPA) of hollow fibers dialyzers

The importance of dialysis of substances of a molecular weight between 400-700 daltons, corresponding to the peaks 7c of Bergström and b4-2 of Cuielle and Chapman, make the study of the clearance of the Tc-99m DTPA, of a molecular weight of between 500-700 daltons extraordinarily useful.

We have studied the clearance of said substance in 9 capillary dialyzers in the following way: 5 dialyzers of 1 m² surface in 14 patients on hemodialysis and 4 dialyzers of 1.3 m² for 10 patients with a total of 175 clearances. The application of 20 mci of Tc-99m DTPA 20 minutes before dialysis. The determination of creatinine and Tc-99m DTPA in arterial and venous blood at flows of 50, 100, 150, 200, 250 and 300 ml/m.

Results:

- 1) There were no statistical differences with regard to

* Servicio de Nefrología. Hospital Clínico. Granada.

the clearance of creatinine between each one of said dialyzers.

2) The Tc-99m DTPA was only significant in Triex 1.3 as contrasted with Triex 1 m² and Erica 1 m² ($p < 0.025$).

3) The group 1.3 m² as contrasted with 1 m² does not show statistical differences neither for creatinine nor Tc-99m DTPA.

Introducción

La insuficiencia renal crónica trae como consecuencia el incremento en la sangre de nuevas sustancias que normalmente se eliminan por vía renal. A pesar de que desde hace más de 150 años su búsqueda es sistemática, aún no conocemos cuál o cuáles de ellas son las responsables de los efectos tóxicos que aparecen en estos enfermos, pues los síntomas urémicos pueden aparecer en ausencia de alteraciones significativas del metabolismo mineral, hídrico y ácido-base (1). La eliminación de estas sustancias es el objetivo de la depuración extrarrenal, y la valoración de la capacidad dialítica de los dializadores usados en hemodiálisis se había hecho hasta ahora mediante sustancias endógenas (urea, creatinina, ácido úrico) de peso molecular bajo.

La importancia del peso molecular de las toxinas urémicas aumenta extraordinariamente con los trabajos del grupo de Babb (2) sobre la «hipótesis del metro cuadrado-hora» y su posterior modificación por la «hipótesis de medianas moléculas» (3), solutos urémicos con un peso molecular entre 350-2.000 daltons.

Los estudios posteriores sobre la identificación de estas moléculas medias centran especial atención sobre diferentes picos electroforéticos, destacando la identificación del 7c de Fürst y Bergström (1, 4, 5) y b4-2 de Cuielle y Man (6) y

Chapman (7), con un peso molecular entre 400-700 daltons y como ellos demuestran están especialmente elevadas en pacientes urémicos, con polineuropatía, infecciones, sobrehidratación o desnutrición.

El Diethylenetriaminopentacetato (DTPA) es un agente quelante con peso molecular de 500 daltons (8) y que unido al Tc-99 puede oscilar entre 500-700 daltons (8, 9) y se ha usado para determinación del filtrado glomerular (10, 11).

Basados en estudios anteriores de aclaramiento de Tc-99m DTPA en hemodiálisis (8), hemos usado dicha sustancia para realizar un estudio comparativo del aclaramiento de medianas moléculas en un grupo de dializadores de fibra hueca, en enfermos en hemodiálisis.

Material y métodos

Hemos estudiado 24 pacientes en hemodiálisis (tabla I), 14 varones y 10 hembras, con edades comprendidas entre 18 y 59 años (\bar{x} 34,3 \pm 13,65), peso entre 45 y 75 kg (\bar{x} = 60 \pm 6,57) y con una permanencia en diálisis entre 6 y 120 meses (\bar{x} 45,60 \pm 47,72 meses).

TABLA I
Material

24 pacientes en hemodiálisis	14 V
	10 H
Edad: 18-59 años (\bar{x} 34,3 \pm 13,65)	
Peso: 45-75 kg. (\bar{x} 60 \pm 6,57)	
Tiempo en diálisis: 6-120 meses (\bar{x} 45,6 \pm 47,7)	

Los hemos dividido en dos grupos (tabla II): Grupo A) 14 enfermos para cinco tipos diferentes de dializadores de aproximadamente 1 m² de superficie, en un total de 98 aclaramientos; y Grupo B) 10 pacientes para cuatro tipos diferentes de dializadores de aproximadamente 1,3 m² de superficie, en un total de 77 aclaramientos.

TABLA II
Métodos

Grupo A: 14 pacientes para 5 tipos dializadores de 1 m ² 98 aclaramientos
Grupo B: 10 pacientes para 4 tipos dializadores de 1,3 m ² 77 aclaramientos

Se administró 20 minutos antes de la hemodiálisis una dosis de 20 mci de Tc-99m DTPA

(tabla III). Se determinaron la creatinina y Tc-99m DTPA en sangre arterial y venosa a flujos de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 ml/min. El flujo de sangre se determinó mediante el método de la burbuja usando tabla standard, y la dializancia mediante la fórmula $D = \frac{A-V}{A} \times F$ (D = dializancia; A = concentración arterial; V = concentración venosa, y F = flujo).

La determinación de Tc-99m DTPA se hizo mediante conteo de la actividad en contador automático gamma tipo Intertechnique modelo 2A111.

TABLA III
Métodos

- Administración i.v. de 20 mci, de Tc-99m DTPA, 20 minutos antes de la hemodiálisis.
- Determinación de creatinina y Tc-99m DTPA en sangre arterial y venosa, a flujos de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 ml/min.
- Cálculos de dializancia: $D = \frac{A - V}{A} \times F$.

Resultados

En la tabla IV, reseñamos los diferentes dializadores usados para el grupo A, de aproximadamente 1 m² de superficie, número de aclaramientos realizados para cada uno de ellos, media del flujo sanguíneo y media del aclaramiento de Tc-99m DTPA y de creatinina.

TABLA IV
Medias de flujo sanguíneo y aclaramiento de creatinina y Tc-99m DTPA en diferentes dializadores de 1 m²

N.º	Dializadores de 1 m ²			
	\bar{x} flujo	\bar{x} CDTPA	\bar{x} Ccr	
Erica	14	153,92	63,36	94,90
Spiraflo 1	28	159,22	69,45	104,76
Tecno 11 m	21	157,68	71,76	109,94
Discap	21	156,03	74,50	109,62
Triex 1	14	156,66	63,49	99,26

La tabla V recoge los mismos datos y en el mismo orden, para dializadores de aproximadamente 1,3 m² de superficie.

El estudio comparativo entre los diferentes dializadores de su grupo no es significativo para ninguno de ellos, ni para creatinina, ni para Tc-99m DTPA. Al comparar entre sí los dializadores del grupo 1 m² con cada uno de los del grupo de 1,3 m², no encontramos tampoco variación

TABLA V

Medias de flujo sanguíneo y aclaramiento de creatinina y Tc-99m DTPA en diferentes dializadores de 1,3 m²

	N.º	Dializadores de 1,3 m ²		
		\bar{X} flujo	\bar{X} CDTPA	\bar{X} Ccr
Triex 1,3	14	153,57	82,95	109,95
Hemoflow 1,3	14	156,65	79,70	120,16
Spiraflo 1,3	28	155,32	70,83	106,06
Spiraflo 1,5	21	153,57	69,34	108,51

estadísticamente significativa para la creatinina. Para el Tc-99m DTPA, encontramos diferencia significativa del Triex 1,3 frente a Triex 1 y Erica 1 con una $t = 2,12$ y una $p < 0,025$.

En la tabla VI se recogen las medias de los 98 aclaramientos realizados en el grupo A, las medias de flujo, aclaramiento de creatinina y aclaramiento de Tc-99m DTPA.

TABLA VI

Media de flujo sanguíneo y aclaramiento de creatinina y Tc-99m DTPA del grupo de 1 m²

	Dializadores de 1 m ² de superficie		
	Flujo (n = 98) (ml/min)	CDTPA (n = 98) (ml/min)	Ccr (n = 98) (ml/min)
\bar{X}	156,89	68,19	108,76
DE	93,26	24,71	49,70
ES	38,07	10,08	20,24

Iguales resultados para el grupo B se reseñan en la tabla VII, con un total de 77 aclaramientos.

El estudio comparativo entre ambos grupos no es significativo, resultando para el Tc-99m una $t = 1,21$ y para el de creatinina una $t = 0,27$, no siendo significativa la p en ninguno de los casos.

TABLA VII

Media de flujo sanguíneo y aclaramiento de creatinina y Tc-99m DTPA del grupo de 1,3 m² y estudio comparativo con el grupo de 1 m²

	Dializadores de 1,3 m ² de superficie (n = 4)		
	Flujo (n = 77) (ml/min)	CDTPA (n = 77) (ml/min)	Ccr (n = 77) (ml/min)
\bar{X}	155,06	72,88	110,74
DE	93,08	30,40	54,65
ES	38,00	12,41	22,31
		$t = 1,21$ $p = N.S.$	$t = 0,27$ $p = N.S.$

TABLA VIII

Resultados

- 1.º El estudio comparativo entre los diferentes dializadores de cada grupo, no es significativo ni para creatinina ni para Tc-99m DTPA.
- 2.º La comparación entre cada uno del grupo de 1 m² y de 1,3 m² no es significativo para la creatinina.
- 3.º Dicha comparación es estadísticamente significativa para Tc-99m DTPA de Triex 1,3 frente a Triex y Erica 1 ($p < 0,025$).

Discusión

Puesto que los síntomas y signos que aparecen en la uremia no están siempre en relación con los niveles plasmáticos de urea, creatinina y ácido úrico, se han buscado otras sustancias como guanidinas o indoles, que tampoco cumplieran esta relación (12), y se postuló la hipótesis sugestiva de la patofisiología en la sintomatología renal de un grupo de sustancias de peso molecular intermedio, entre los pequeños solutos de menos de 500 daltons, las conocidas toxinas urémicas (urea, creatinina y ácido úrico) y las grandes moléculas, como lipoproteínas, hormonas y proteínas. Esta hipótesis del grupo de Seattle (2), denominada de «medianas moléculas», estaba basada en la mejoría de los pacientes en diálisis peritoneal libres de neuropatía periférica, a pesar de los niveles más altos de urea y creatinina (13) y de la prevención de la neuropatía con el aumento del número de horas de hemodiálisis semanales, independientes de los niveles prediálisis de urea y creatinina (14).

Posteriormente, llega la demostración bioquímica de las medianas moléculas, sustancias de peso molecular entre 350 y 2.000 daltons, por diversos autores, apareciendo varios picos electroforéticos (1, 2, 4, 6, 7, 15, 16). Se demuestra que el peso molecular del pico 7 de Bergström y Fürst es de 1.200-1.400 daltons, similar al de la vitamina B₁₂ (4), mientras que el subpico 7c (1, 5), así como el b4-2 de Cuielle y Chapman (6, 7), posee un peso molecular entre 400-700 daltons.

El DTPA unido al Tc-99m alcanza un peso molecular entre 500-700 daltons (8, 9). Su administración intravenosa en pequeñas cantidades no es tóxica y su unión a proteínas es muy baja, menos del 5 % (8) o del 0,2 % (9), siendo su vida media muy corta, alrededor de 6 horas (9). Su distribución es exclusivamente extracelular, es decir en el mismo espacio que la inulina (8, 9).

Estudios de Ahrenholz y cols. (9) han demostrado que su pico electroforético 2, idéntico al

7c de Bergström y Fürst (1) y al b4-2 de Cuielle y Chapman (6, 7), presenta un coeficiente de correlación muy alto ($r = 0,9832$) con el Tc-99m DTPA, lo que permite concluir que esta última sustancia puede usarse perfectamente como test para el estudio de dicha fracción de medianas moléculas.

En nuestro estudio, vemos que los diferentes dializadores empleados en cada grupo no presentan entre sí variaciones en cuanto a los diferentes aclaramientos, puesto que en cada grupo las características de cada dializador son prácticamente las mismas.

Más sugestivo es el hecho de la comparación entre cada uno de los dializadores del primer grupo frente a los del segundo, sólo de valor significativo para el Triex 1,3 frente al mismo suyo de 1 m² y al Erica también de 1 m², mientras que en la comparación como grupo 1 frente al 2, aunque se aprecia un mejor aclaramiento de Cr y Tc-99m DTPA para el de mayor superficie, no es estadísticamente significativo.

Esto se podría explicar en el sentido de que la composición de la membrana del dializador de los dos grupos es la misma, y en consecuencia no hay variación de aclaramiento significativo, y que además esas moléculas fueran menos flujo-dependientes. En consecuencia, se imponen claramente nuevos estudios con membranas diferentes.

Bibliografía

1. Bergström, J.; Fürst, P.: Uremic middle molecules. *Clinical Nephrology*, vol. 5, n.º 4, 1976.
2. Babb, A. L.; Popovich, R. P.; Christopher, T. G.; Scribner, B. H.: The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 17, 81, 1971.
3. Babb, A. L.; Farrell, P. C.; Uveli, D. A.; Scribner, B. H.: Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 18, 98, 1972b.
4. Fürst, P.; Bergström, J.; Gordon, A.; Johnsson, E.; Zimmerman, L.: Separation of peptides of «middle» molecular weight from biological fluids of patients with uremia. *Kidney International*, vol. 7 (1975), p. S-272 S-275.
5. Fürst, P.; Zimmerman, L.; Bergström, J.: Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluids. *Clinical Nephrology*, vol. 5, n.º 4, 1976.
6. Cuielle, G.; Man, N. K.; Sausse, A.; Farges, J. P.; Funck-Brentano, J. L.: Characterization of subpeak b4-2, middle molecule. *Artif. Organs*, 4, 28, 1980 (Suppl).
7. Chapman, G. V.; Farrell, P. C.: Uremic middle molecules. *The International Journal of Artificial Organs*, 4, 52, 1981.
8. Wainer, E.; Boner, G.; Lubin, E.; Rosenfel, J. B.: Clearance of Tc-99m DTPA in hemodialysis and peritoneal dialysis: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 22, 768-771, 1981.
9. Ahrenholz, P.; Falkenhagen, D.; Roy, T.; Esther, G.; Klinkmann, H.: Tc-99m-DTPA a new test substance for detoxification devices. *The International Journal of Artificial Organs*, vol. 5, n.º 3, 1982.
10. Bianchi, C.; Bonadio, M.; Donadio, C.; Tramonti, G.; Figus, S.: Measurement of glomerular filtration rate in man using DTPA-Tc. *Nephron*, 24, 174-178, 1979.
11. Braren, V.; Versage, P.; Touya, J.; Bertrand Brill, A.; Goddard, J.; Rhamy, R. K.: Radioisotopic determination of glomerular filtration rate. *The Journal of Urology*, vol. 121, february 1979.
12. Henderson, L. W.: Middle molecules re-examined. *Nephron*, 22, 146-152, 1978.
13. Tenckhoff, H.; Curtis, F. K.: Experience with maintenance hemodialysis in the home. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 16, 90, 1970.
14. Jebsen, R. H.; Tenckhoff, H.; Honet, J. C.: Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis. *New Engl. J. Med.*, 277, 327, 1967.
15. Funck-Brentano, J.; Man, N.; Sausse, A.; Cuielle, G.; Zinfraff, J.; Drueke, T.; Jungers, P.; Billon, J. P.: Neuropathy and «middle» molecule toxins. *Kidney International*, vol. 7 (1975), p. S-352 S-356.
16. Ginn, H. E.; Teschan, P. E.; Walker, P. J.; Bourne, J. R.; Fristoe, M.; Ward, J. W.; McLain, W.; Johnston, H. B.; Hamel, B.: Neurotoxicity in uremia. *Kidney International*, vol. 7 (1975), p. S-357 S-360.