



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia dialítica y clínica de la hemodiálisis extendida  
en comparación con la hemodiafiltración en línea.**

**D. Fernando Francisco Hadad Arrascue**

**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia dialítica y clínica de la hemodiálisis extendida  
en comparación con la hemodiafiltración en línea.**

**Autor: D. Fernando Francisco Hadad Arrascue**

**Director: D. Juan Bernardo Cabezuelo Romero**





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Fernando Francisco Hadad Arrascue

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Eficacia dialítica y clínica de la hemodiálisis extendida en comparación con la hemodiafiltración en línea

y dirigida por,

D./Dña. Juan Bernardo Cabezuelo Romero

D./Dña.

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de marzo de 2023

Fdo.: Fernando Francisco Hadad Arrascue

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.*

*Un esfuerzo total es una victoria completa”*

*Mahatma Gandhi*

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi primer agradecimiento es para mi madre y mis hermanas; mi padre y mi abuela Luz, que los sigo teniendo siempre presentes; mi tío Paco, quien me orientó por el camino de la Medicina y la Nefrología; José Antonio y Nicola, que siempre han estado conmigo. Todos ellos son pilares fundamentales en mi vida y me han ayudado directa e indirectamente en este proyecto, por lo que les dedico mi tesis doctoral.

Al Dr. Juan Cabezuelo quiero expresar mi gratitud personal por todo el esfuerzo, aprendizaje y tiempo, que desde el primer momento creyó en mí, colaboró conmigo mano a mano y me animó a ser perseverante en este proyecto.

Al equipo clínico de Hemodiálisis de RTS Murcia, al equipo de Lars-Göran Nilsson, Angela Rivera y Angelito Bernardo, quienes, de forma desinteresada, me han facilitado el camino para continuar y culminar el estudio con éxito.

Y por último quiero agradecer a los protagonistas del estudio, los pacientes de hemodiálisis, quienes aceptaron darme su apoyo para la realización de este estudio y afianzar mi aprendizaje en la Nefrología.

---

# ÍNDICE

---



# INDICE GENERAL

<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y DEFINICIÓN DE OBJETIVOS .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
1.1. RESEÑA HISTÓRICA DE LA HEMODIÁLISIS .....	12
1.2. TOXINAS URÉMICAS Y DAÑO ORGÁNICO .....	16
1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS TOXINAS URÉMICAS .....	18
1.3.1. PEQUEÑAS MOLÉCULAS HIDROSOLUBLES .....	20
1.3.2. COMPUESTOS UNIDOS A PROTEÍNAS .....	24
1.3.3. MOLÉCULAS MEDIAS O MEDIANAS .....	27
1.4. COMPONENTES DE LA HEMODIÁLISIS .....	35
1.4.1. EL DIALIZADOR .....	36
1.4.2. LA MEMBRANA DEL DIALIZADOR .....	38
1.4.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS MEMBRANAS .....	39
1.4.4. NUEVAS MEMBRANAS.....	52
1.4.5. TRANSPORTE DE SOLUTOS.....	54
1.4.6. FLUIDOS DE DIÁLISIS .....	58
1.4.7. EL MONITOR DE HEMODIÁLISIS.....	62
1.5. MODALIDADES DE HEMODIÁLISIS .....	67
1.5.1. HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL .....	67
1.5.2. HEMODIÁLISIS CONVECTIVA.....	68
1.5.3. HEMODIÁLISIS EXTENDIDA .....	74
1.6. MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS .....	79
1.7. SUPERVIVENCIA EN HEMODIÁLISIS .....	81
1.8. CALIDAD DE VIDA EN DIÁLISIS .....	93

<b>CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>99</b>
2.1. PACIENTES .....	99
2.2. MÉTODOS.....	103
2.3. SESIONES DE HEMODIÁLISIS .....	109
2.4. ANALÍTICAS.....	112
2.5. EVENTOS ADVERSOS.....	117
2.6. CUESTIONARIOS DE SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD RENAL Y CALIDAD DE VIDA.....	118
2.7. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	119
2.7.1. VARIABLES DEMOGRÁFICOS .....	120
2.7.2. VARIABLES DEL TRATAMIENTO DE DIÁLISIS .....	122
2.7.3. VARIABLES DE LAS ANALÍTICAS DE LABORATORIO .....	125
2.7.4. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA.....	126
2.7.5. VARIABLES DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVESOS .....	137
2.8. MÉTODO ESTADÍSTICO .....	142
2.9. ASPECTOS ÉTICOS .....	144
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS .....</b>	<b>146</b>
3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN .....	146
3.2. SESIONES DE HEMODIÁLISIS .....	149
3.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DEPURATIVO DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS.....	153
3.3.1. DEPURACIÓN DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS .....	153
3.3.2. EVOLUCIÓN DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS EN EL TIEMPO.....	155
3.4. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DEPURATIVO DE MARCADORES INFLAMATORIOS .....	160
3.4.1. DEPURACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS.....	160
3.4.2. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL TIEMPO .....	162
3.5. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....	166
3.6. PARÁMETROS RELACIONADOS DE LA ANEMIA RENAL.....	174
3.7. EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS.....	184
3.8. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA KDQOL-36 .....	188
3.9. RESULTADOS DEL ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS.....	190

<b>CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>196</b>
4.1. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS .....	196
4.2. SOBRE LA DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS.....	205
4.3. SOBRE LA DEPURACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS. ....	217
4.4. SOBRE LA ANEMIA EN HDFOL Y HDx. ....	233
4.5. CALIDAD DE VIDA Y MODALIDAD DE HEMODIÁLISIS .....	239
4.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	248
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>250</b>
<b>CAPÍTULO VI. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES.....</b>	<b>253</b>
<b>CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>255</b>
<b>CAPÍTULO VIII. ANEXOS .....</b>	<b>293</b>

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**AEE:** Agentes estimulantes de la eritropoyesis

**AV:** Acceso vascular

**$\beta$ 2m:** Beta-2 microglobulina

**CC:** Coeficiente de cribado

**CLL- $\kappa$ :** Cadenas ligeras libres Kappa

**CLL- $\lambda$ :** Cadenas ligeras libres Lambda

**CUF:** Coeficiente de ultrafiltración

**CVAS:** Calidad de vida asociada a la salud

**Da:** Dalton

**DP:** Diálisis peritoneal

**DPE:** Desgaste proteico energético

**DSI:** Escala de índice de síntomas de diálisis

**eKt/V:** Kt/V equilibrado o bicompartimental

**EPO:** Eritropoyetina

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**EVAL:** Etilen-vinil-alcohol

**FAV:** Fístula arteriovenosa

**FGF-23:** Factor de crecimiento fibroblástico 23

**FNT- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**HCO:** Membrana de punto de corte alto o de alto cut-off

**HD:** Hemodiálisis

**HD-AF:** Hemodiálisis de alto flujo

**HDF:** Hemodiafiltración

**HDFOL:** Hemodiafiltración en línea o Hemodiafiltración on-line

**HDx:** Hemodiálisis extendida

**IL:** Interleuquina

**IRE:** índice de resistencia a la eritropoyetina

**KDQOL-36:** Cuestionario de enfermedad del riñón y calidad de vida

**KoA:** Eficacia depuradora de la membrana

**LD:** Líquido de diálisis

**MCO:** Membrana de punto de corte medio o de medio cut-off

**MIS:** Escala de desnutrición e inflamación o malnutrición e inflamación

**MM:** Moléculas medias o medianas

**PM:** Peso molecular

**PMMA:** Polimetilmetacrilato

**PRU:** Porcentaje de reducción de la urea o descenso porcentual de urea

**PTH:** Hormona paratiroidea o parathormona

**PTM:** Presión transmembrana

**PTX-3:** Pentraxina-3

**Q<sub>B</sub>:** Flujo de bomba de sangre

**Q<sub>D</sub>:** Flujo del líquido de diálisis

**Q<sub>F</sub>:** Flujo de ultrafiltración

**RR:** Porcentaje de reducción

**UF:** Ultrafiltración

**YKL-40:** Proteína 1 similar a la quitinasa-3

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> Clasificación clásica de las toxinas urémicas .....	18
<b>TABLA 2.</b> Composición química de la membrana de diálisis .....	41
<b>TABLA 3.</b> Composición del líquido de diálisis.....	59
<b>TABLA 4.</b> Niveles máximos admisibles de contaminantes biológicos.....	61
<b>TABLA 5.</b> Calendario de evaluaciones y actividades en cada visita. ....	105
<b>TABLA 6.</b> Cronograma de extracciones analíticas. ....	114
<b>TABLA 7.</b> Métodos de medición de la albúmina, moléculas medias y marcadores inflamatorios .....	115
<b>TABLA 8.</b> Principales características demográficas y clínicas. ....	147
<b>TABLA 9.</b> Etiología de la ERC.....	148
<b>TABLA 10.</b> Volumen de sustitución en el grupo HDFOL.....	149
<b>TABLA 11.</b> Duración de las sesiones de hemodiálisis. ....	150
<b>TABLA 12.</b> Evolución del volumen de ultrafiltración.....	151
<b>TABLA 13.</b> Reducción porcentual intradiálisis de moléculas medias en la semana 12. ....	154
<b>TABLA 14.</b> Evolución de la beta-2 microglobulina en la semana 12 y 24. ....	155
<b>TABLA 15.</b> Evolución de las cadenas ligeras libres Kappa en la semana 12 y 24. ....	156
<b>TABLA 16.</b> Evolución del factor de crecimiento fibroblástico 23 en la semana 12 y 24.....	157
<b>TABLA 17.</b> Evolución de la proteína 1 similar a la quitinasa 3 en la semana 12 y 24. ....	158

<b>TABLA 18.</b> Evolución de las cadenas ligeras libres Lambda en la semana 12 y 24. ....	159
<b>TABLA 19.</b> Reducción porcentual intradiálisis de marcadores inflamatorios en la semana 12 .....	161
<b>TABLA 20.</b> Evolución de la interleuquina-6 en la semana 12 y 24.....	162
<b>TABLA 21.</b> Evolución de la interleuquina-10 en la semana 12 y 24.....	163
<b>TABLA 22.</b> Evolución de la proteína C reactiva ultrasensible en la semana 12 y 24.....	164
<b>TABLA 23.</b> Evolución de la pentraxina-3 en la semana 12 y 24. ....	165
<b>TABLA 24.</b> Evolución de la albúmina en la semana 12 y 24.....	166
<b>TABLA 25.</b> Evolución del fibrinógeno en la semana 12 y 24.....	167
<b>TABLA 26.</b> Evolución del fósforo en la semana 12 y 24. ....	168
<b>TABLA 27.</b> Evolución del calcio en la semana 12 y 24.....	169
<b>TABLA 28.</b> Evolución de la parathormona en la semana 12 y 24. ....	170
<b>TABLA 29.</b> Evolución del KT/V equilibrado en la semana 12 y 24.....	172
<b>TABLA 30.</b> Evolución de la hemoglobina en la semana 12 y 24.....	175
<b>TABLA 31.</b> Evolución del hematocrito en la semana 12 y 24.....	176
<b>TABLA 32.</b> Evolución de la ferritina en la semana 12 y 24. ....	177
<b>TABLA 33.</b> Evolución del índice de saturación de la transferrina en la semana 12 y 24. ..	178
<b>TABLA 34.</b> Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. ....	179
<b>TABLA 35.</b> Evolución de la dosis de eritropoyetina semanal en la semana 12 y 24. ....	181
<b>TABLA 36.</b> Evolución del índice de resistencia a la eritropoyetina en la semana 12 y 24.	183

<b>TABLA 37.</b> Eventos clínicos adversos a lo largo del estudio. ....	184
<b>TABLA 38.</b> Resultados del cuestionario de calidad de vida KDQOL-36 durante 24 semanas. .....	189
<b>Tabla 39.</b> Síntomas relacionados con la diálisis en situación basal. ....	191
<b>TABLA 40.</b> Cambios en la frecuencia de los síntomas relacionado con la diálisis en 24 semanas de seguimiento. ....	192
<b>TABLA 41.</b> Variable síntoma de piernas inquietas.....	193
<b>TABLA 42.</b> Puntuación del índice de síntomas relacionado con la diálisis.....	194



## INDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> El primer riñón artificial. ....	14
<b>FIGURA 2.</b> Efecto fisiopatológico de las toxinas urémicas y trastornos asociados.....	16
<b>FIGURA 3.</b> Nueva clasificación de las toxinas urémicas. ....	19
<b>FIGURA 4.</b> Las presiones dentro de una fibra de un dializador.....	37
<b>FIGURA 5.</b> Clasificación multidimensional de las membranas de diálisis.....	38
<b>FIGURA 6.</b> Mecanismos de transporte en diálisis. ....	54
<b>FIGURA 7.</b> Diagrama del tratamiento de agua.....	60
<b>FIGURA 8.</b> Circuito sanguíneo.....	63
<b>FIGURA 9.</b> Curva de cambios de la volemia mediante las variaciones de la ultrafiltración y la concentración de sodio en el líquido de diálisis.....	66
<b>FIGURA 10.</b> Superficie interna de una membrana de polietersulfona .....	72
<b>FIGURA 11.</b> Superficie interna de las membranas MCO .....	75
<b>FIGURA 12.</b> Tamaño y distribución de los poros de las membranas .....	75
<b>FIGURA 13.</b> Componentes esenciales de la HDx. ....	76
<b>FIGURA 14.</b> Diagrama de flujo de los pacientes .....	102
<b>FIGURA 15.</b> Fases del estudio y visitas realizadas.....	103
<b>FIGURA 16.</b> Reducción porcentual intradiálisis de moléculas medias en la semana 12. ..	154
<b>FIGURA 17.</b> Reducción porcentual intradiálisis de marcadores inflamatorios en la semana 12 .....	161
<b>FIGURA 18.</b> Evolución de la hemoglobina a lo largo del estudio. ....	175

<b>FIGURA 19.</b> Evolución de la dosis de eritropoyetina semanal. ....	180
<b>FIGURA 20.</b> Evolución del índice de resistencia a la eritropoyetina a lo largo.....	183
<b>FIGURA 21.</b> Subescalas del cuestionario de calidad de vida KDQOL-36 basal, a las 12 y 24 semanas .....	188

# **INDICE DE ANEXOS**

**ANEXO I.** Formulario de información y consentimiento informado del paciente.

**ANEXO II.** Escala de comorbilidad de Charlson ajustado a enfermedad renal crónica.

**ANEXO III.** Escala de desnutrición e inflamación.

**ANEXO IV.** Escala de índice de síntomas de diálisis.

**ANEXO V.** Encuesta KDQOL-36 de enfermedad del riñón y calidad de vida.

**ANEXO VI.** Registro de eventos adversos en sala de tratamiento de diálisis.

**ANEXO VII.** Dictamen del comité de ética de la investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

**ANEXO VIII.** Autorización de la dirección médica del Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

**ANEXO IX.** Publicaciones en relación con la tesis.

---

**JUSTIFICACIÓN,  
HIPÓTESIS DE TRABAJO  
Y DEFINICIÓN DE OBJETIVOS**

---

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La eficacia de la purificación de la sangre mediante hemodiálisis (HD) depende principalmente del flujo de sangre y del líquido dializante, del tipo de membrana y su superficie y del tiempo de tratamiento. Por otro lado, la morbimortalidad del paciente en hemodiálisis se asocia en gran medida a la dificultad en la depuración de las toxinas urémicas mediante hemodiálisis convencional.

En los últimos 20 años ha surgido con fuerza la Hemodiafiltración on-line (HDFOL), que es una modalidad de HD que combina la difusión y la convección<sup>(1,2)</sup>. En estos años se ha ido acumulando evidencia progresiva, en varios ensayos clínicos randomizados<sup>(3-21)</sup> y metaanálisis<sup>(22-25)</sup>, de su superioridad global en términos de depuración de moléculas pequeñas y medias y de supervivencia cardiovascular respecto de la HD convencional<sup>(26-29)</sup>.

Las técnicas convectivas, especialmente la HDFOL posdilución, ha demostrado ser la técnica de hemodiálisis con menor morbimortalidad porque mejora la depuración de moléculas medias (MM) y es la técnica más eficiente en la eliminación de estas toxinas hasta la fecha.

Existen 4 requisitos básicos para realizar una técnica HDFOL adecuada:

- 1. Dializador de alto flujo:** Los dializadores con membranas de alta permeabilidad consiguen mejores aclaramiento de moléculas y mayor supervivencia del paciente hemodializado como lo demuestran los múltiples estudios clínicos publicados<sup>(30–38)</sup>.
- 2. Volumen convectivo elevado:** Existe una sólida relación entre la cantidad de transporte convectivo y la disminución de la morbimortalidad en los pacientes de diálisis<sup>(26,28,39–44)</sup>, y aunque el volumen de convección idóneo no está estandarizado, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han avalado que se consiguen mejores resultados cuando se obtienen volúmenes de convección superiores a 20 litros, siendo lo óptimo mayor a 23 litros<sup>(28,44–47)</sup>. Es necesario un control preciso de la ultrafiltración (UF).
- 3. Líquido de diálisis (LD) ultrapuro:** Para maximizar la eliminación por convección de moléculas más grandes, se necesita infusión de grandes volúmenes de líquido de sustitución generado por el monitor a partir del líquido de diálisis. Este fluido necesita un riguroso sistema de tratamiento de agua y filtros de bacterias y endotoxinas previo a la infusión al paciente<sup>(41,48,49)</sup>.
- 4. Buen acceso vascular (AV):** Para conseguir un rendimiento óptimo de la HDFOL se necesita un adecuado funcionamiento del AV, sea fístula o catéter de diálisis, que llegue a conseguir un flujo de bomba de sangre ( $Q_B$ ) sostenido de al menos 350 ml/min durante la sesión de hemodiálisis<sup>(41,50–52)</sup>.

No obstante, en la HDFOL existen varios inconvenientes que conviene destacar:

1. Muchos de los dializadores con membranas de alta eficiencia utilizados para hemodiálisis de alto flujo (HD-AF) no pueden emplearse en la HDFOL porque pueden producir una pérdida excesiva de albúmina y la eliminación no intencionada de nutrientes<sup>(53,54)</sup>.
2. Hemoconcentración, que se traduce en pérdidas hemáticas y anemia del paciente de diálisis<sup>(55-58)</sup>.
3. La producción de grandes volúmenes de líquido de sustitución, aumenta mucho el consumo de agua que además debe ser estéril y apirógeno porque se infunde directamente en el torrente sanguíneo de los pacientes<sup>(59,60)</sup>. Esto conlleva un impacto medioambiental desfavorable, por lo que sería preciso diseñar estrategias de mejora como sería reducir o reciclar<sup>(61,62)</sup>.
4. La HDFOL es una técnica con un alto coste económico porque requiere monitores de diálisis modernos, ultrafiltros, costos adicionales por el líquido de sustitución y los análisis microbiológicos periódicos; lo que puede ser un desafío en muchas unidades de diálisis<sup>(63-68)</sup>.
5. Existen estudios que no son concluyentes que cuestionan los beneficios de la HDFOL respecto a la HD estándar. Por todo ello se recomienda individualizar el tratamiento de hemodiálisis según perfiles de cada paciente o por subgrupos de riesgo<sup>(56,59,66,69)</sup>.

Recientemente se han desarrollado las membranas de punto de corte medio (MCO) que debido a su especial diseño facilitan la depuración de moléculas medias utilizando la modalidad de HD convencional, sin necesidad de altos volúmenes de transporte convectivo ni la infusión de líquido ultrapuro durante las hemodiálisis.

Estas membranas, que están diseñadas para mejorar la permeabilidad de los dializadores de alto flujo, poseen una distribución más uniforme y mayor diámetro de sus poros. También las fibras de sus capilares presentan un menor diámetro interno que favorecen la caída de presión en el compartimento vascular a lo largo del dializador, permitiendo así la filtración interna y la retrofiltración, lo que se traduce en un mayor coeficiente de cribado (CC) para moléculas medias con pesos moleculares (PM) superiores a 15 kDa, sin llegar a la pérdida de albúmina. Y así, la incorporación de las membranas de punto de corte medio ha dado lugar a la hemodiálisis extendida (HDx)<sup>(70-73)</sup>. La HDx es una modalidad de tratamiento dialítico que se realiza como una HD convencional, que incorpora un dializador de diseño especial de nueva generación y que combina a la vez una buena capacidad difusiva y de depuración de moléculas medias.

Hasta la fecha de inicio del presente estudio, la HDx ha sido considerada como una técnica segura y con una capacidad de depuración de toxinas urémicas y resultados clínicos muy prometedores, en comparación con la HD-AF y la HDFOL; sin embargo, los trabajos publicados con esta nueva modalidad de HD, son escasos, con corto tiempo de seguimiento, limitaciones metodológicas y resultados variables, por lo que hacen falta más estudios y a más largo plazo<sup>(73-78)</sup>.



## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

Las membranas de punto de corte medio utilizadas para la modalidad HDx, en un entorno clínico habitual de pacientes en hemodiálisis regular, pueden ofrecer una capacidad de eliminación de toxinas urémicas al menos igual a la HDFOL, en términos de depuración de moléculas medias y de marcadores inflamatorios; conservando al mismo tiempo, la capacidad depurativa sobre las moléculas pequeñas. Además, de mantener la buena tolerancia clínica, los niveles de seguridad exigibles y los parámetros de calidad de vida. Y con la ventaja adicional de no consumir más recursos tecnológicos ni medioambientales.

Para ello, nos planteamos este ensayo clínico aleatorizado, comparativo entre HDx y HDFOL, en el ámbito clínico de la hemodiálisis de mantenimiento con los siguientes objetivos.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos primarios son:

1. Evaluar la eliminación de las moléculas medias y su evolución en el tiempo, en pacientes dializados con HDx en comparación con HDFOL.

2. Analizar la eliminación y las variaciones en el tiempo de los marcadores inflamatorios, en los pacientes dializados con HDx en comparación con HDFOL.

Los objetivos secundarios son:

1. Analizar los cambios producidos en las moléculas pequeñas y en los principales parámetros analíticos evaluados en la hemodiálisis convencional, en los pacientes dializados con HDx en comparación con HDFOL.

2. Evaluar la tolerancia clínica y la seguridad de los pacientes dializados con HDx en comparación con la HDFOL.

3. Explorar los principales síntomas y esferas relacionadas con la calidad de vida, en los pacientes dializados con HDx en comparación con HDFOL.

Para conseguir estos objetivos hemos estructurado este documento en los siete capítulos.

**Capítulo I**, revisión bibliográfica de los principales conocimientos médicos en los que se fundamenta este trabajo.

**Capítulo II**, donde se describe la selección de pacientes, las variables y los principales procedimientos y métodos utilizados.

**Capítulo III**, en este apartado se describen los resultados obtenidos.

**Capítulo IV**, se discuten nuestros resultados y se comparan con los publicados por otros autores.

**Capítulo V**, se enuncian las conclusiones del estudio.

**Capítulo VI**, se muestran las publicaciones y comunicaciones a Congresos generadas por este trabajo.

**Capítulo VII**, en este apartado se citan los artículos, capítulos de libro y otros documentos consultados.

**Capítulo VIII**, finalmente, es el apartado dedicado a los anexos.

---

**CAPÍTULO I.**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

---

## CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad renal crónica (ERC), considerada como un problema de salud pública mundial<sup>(79)</sup>, es una enfermedad sistémica compleja definida como una alteración de la función y estructura del riñón en la que existe una reducción de la tasa de filtración glomerular y retención de múltiples productos derivados del metabolismo nitrogenado y de otras moléculas inorgánicas. Se considera el destino final de una constelación de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible.

Su prevalencia mundial es variable y se estima que actualmente es mayor del 10%, afectando a más de 800 millones de personas en todo el mundo<sup>(80)</sup>.

En España se sitúa en torno al 10% de adultos mayores de 30 años, y más del 20% en mayores de 60 años, mientras que, si añadimos factores de riesgo como hipertensión arterial o diabetes mellitus, la prevalencia se incrementa hasta un 35 - 40%<sup>(79)</sup>.

Todas las funciones del riñón pueden verse afectadas en la ERC, siendo más significativas en estadios más avanzados, lo que resulta en retención de toxinas urémicas, anomalías en el equilibrio de líquidos y electrolitos, anemia crónica, alteración del metabolismo mineral-ósea, y aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa<sup>(81-83)</sup>.

Cuando el filtrado glomerular está francamente disminuido, los pacientes necesitan reemplazo de terapia renal, hemodiálisis o diálisis peritoneal (DP); trasplante renal o manejo clínico conservador. La HD es la terapia renal sustitutiva más frecuente en España. Según el registro español de enfermos renales del 2020, el 79,5% de los pacientes que iniciaron terapia renal sustitutiva lo hicieron en HD, 1,1% más que en el 2019; mientras que un 16% y un 5,5% lo hicieron en DP y trasplante renal anticipado, respectivamente<sup>(84)</sup>.

## 1.1. RESEÑA HISTÓRICA DE LA HEMODIÁLISIS

En este apartado se intenta mostrar que la hemodiálisis, una técnica que mantiene la supervivencia de los enfermos renales, es el producto de interacciones entre conceptos científicos abstractos y el trabajo arduo de muchos investigadores que han hecho historia a lo largo del tiempo<sup>(85)</sup>.

Previo al término “diálisis”, se tuvo en cuenta el concepto pérdida de la función renal que causaba una enfermedad renal, que impedía la eliminación de las sustancias de desecho de la sangre y tejidos y de los líquidos sobrantes en el organismo.

La urea es una molécula orgánica, descrita por Hilaire-Marie Rouelle en 1773, como una sustancia jabonosa que se encontraba en la orina. Alrededor de los años 1800, esta sustancia denominada urea fue estudiada por Antoine-François de Fourcroy y Louis Nicolas Vauquelin, demostrando su alto contenido en elementos nitrogenados. Hacia 1821, Jean-Louis Prévost y Jean-Baptiste Dumas hallaron que, después de una nefrectomía bilateral, aparecía un aumento de urea en la sangre seguido de muerte del individuo. Y en 1839, Robert Christison, confirmó la presencia de urea en la sangre en un individuo normal, señalando a la urea como una sustancia tóxica que aparecía en el fallo renal<sup>(86)</sup>. Pierre-Adolphe Piorry denominó el estado urémico como “orina en la sangre”, y en los años 1900, Gabriel Richet<sup>(87)</sup> definió el término “uremia” como un desequilibrio químico en el metabolismo del cuerpo. Sin embargo, pese a que han transcurrido muchas décadas, hoy en día aún contamos con la urea, como una molécula principal del síndrome urémico, por ejemplo, para medir la eficacia de la diálisis.

Si consideramos el concepto de la diálisis como sinónimo de difusión, René Dutrochet, puede ser considerado como el padre intelectual de la diálisis por sus estudios sobre la transferencia de agua y solutos a través de las membranas de los animales; aunque el verdadero “padre” de la diálisis fue el inglés Thomas Graham que en siglo XIX describió por primera vez el mecanismo de la diálisis. Graham estudió la difusión de los gases, investigó sobre la ósmosis, demostró la gradiente de concentración mediante la transferencia de solutos a través de una membrana semipermeable, definiendo este evento como *“las moléculas se mueven por la fuerza de la difusión”*. Consideró que la urea podría pasar a través de membranas semipermeables, hecho importante que ayudó al estudio sobre la técnica de diálisis<sup>(88)</sup>.

En los siguientes años se probaron alrededor de quince membranas semipermeables, hasta que el alemán Adolph Fick en 1895, estudió el mecanismo de difusión de solutos a través del colodión, que era película permeable producto de la reacción de sales de celulosa con el alcohol y éter<sup>(89)</sup>.

John Jacob Abel, a primeros del siglo XX, fue el primero que realizó la diálisis en vivo. Extrajo la sangre de animales que contenían sustancias como salicilatos, fenolftaleína y soluciones yodadas, que previamente había administrado, y la hizo pasar por tubos huecos de colodión, que actuaron como membrana de diálisis. Luego de varios experimentos con animales, Georg Haas tuvo claro el concepto de la eliminación de toxinas urémicas, por lo que en 1924 realizó la primera diálisis en humanos. Para ello, Haas utilizó un dializador compuesto por un tubo de 120 cm de longitud con membranas de colodión con 1,5 a 2,1 m<sup>2</sup> de superficie. Canalizó el



circuito venoso, retiró la sangre y dializó en el circuito extracorpóreo, posteriormente retornaba la sangre en bolos y repetía el proceso varias veces. Su primera diálisis solo duró 15 minutos, pero 2 años después dializó a 4 pacientes durante 60 minutos. Posteriormente, Haas añadió heparina como anticoagulante para realizar sus siguientes sesiones de diálisis, y casi un siglo después la heparina sigue siendo parte del tratamiento de diálisis en nuestros pacientes<sup>(90,91)</sup>.

En 1937, William B. Thalhimer, basándose en el diseño de John Jacob Abel, construyó el primer “riñón artificial” con un tubo de celulosa de 30 cm de longitud por 2 cm de ancho, con el que realizó sesiones de diálisis a perros durante 4 a 5 horas.

Con los conocimientos de Hass, Abel y Thalhimer, en 1940, Willem Johan Kolff ante la impotencia de ver morir a pacientes jóvenes con uremia, construyó en 1939 el “riñón artificial para humanos”, un dializador de celofán con gran superficie, que tuvo la capacidad de lograr una diálisis satisfactoria y cuyo modelo sirvió de base hasta los años sesenta<sup>(92)</sup> (**Figura 1**).



**FIGURA 1.** El primer riñón artificial. Willem Kolff (1939).  
Fuente: centro de información de diálisis<sup>(93)</sup>.

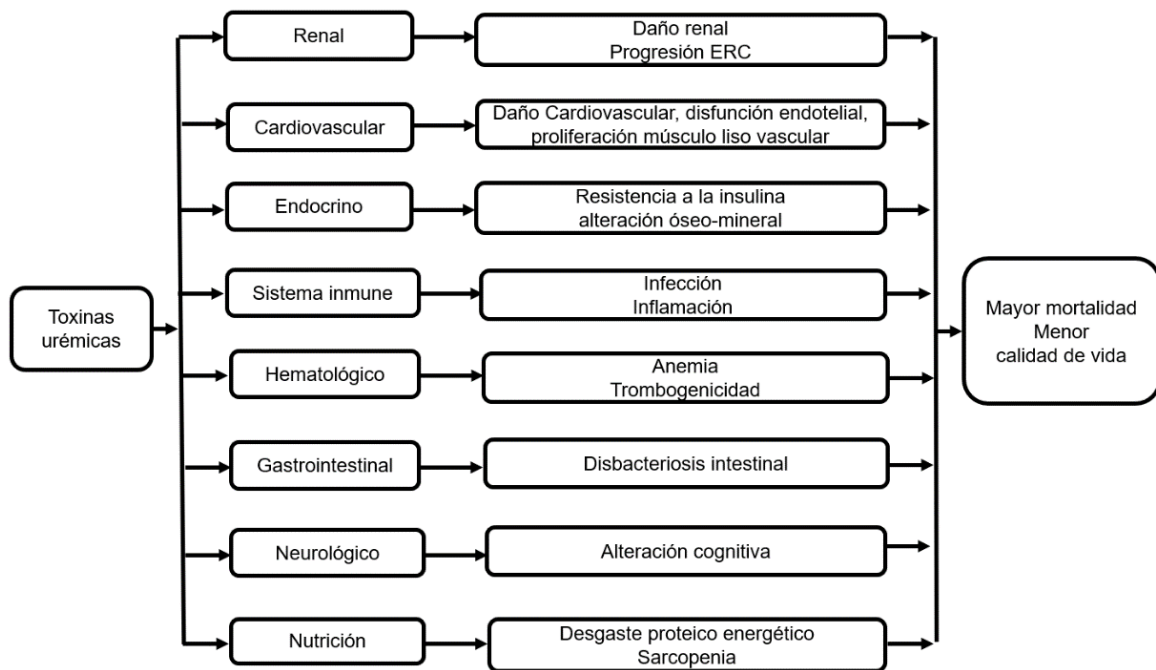
El proceso de aceptación de la hemodiálisis como tratamiento de rutina para la insuficiencia renal fue lento y difícil. Hubo alternativas en el camino, como el tratamiento conservador con restricción de las proteínas de la dieta; pasando por la exanguinotransfusión, la diálisis intestinal hasta llegar a la diálisis peritoneal<sup>(94)</sup>. Esto se debía a que pocos pensaban que la hemodiálisis pudiera salvar vidas, porque por lo general, se aplicaba en pacientes que estaban muy graves, y que por lo general fallecían. Así que, durante muchos años se pensó que el “riñón artificial” tenía poco o ningún impacto en la supervivencia de los pacientes.

En las últimas décadas hemos ganado conocimientos, experiencia, y se han producido importantes avances en la hemodiálisis. Desde la biocompatibilidad de las membranas de diálisis, con mejoría en la estructura y diseño de los dializadores, hasta los diferentes diseños y funciones que cumplen los monitores de diálisis, que nos permiten un control más estricto del volumen de ultrafiltración y aclaramiento de moléculas.; y además la individualización del tratamiento de nuestros pacientes.

## 1.2. TOXINAS URÉMICAS Y DAÑO ORGÁNICO

Aunque se hayan invertido décadas estudiando las toxinas urémicas, hoy en día, siguen siendo motivo de investigación. Hay algunas cuya acción y efectos desconocemos y se sospecha que hay otras aún por identificar.

Se ha definido el síndrome urémico como el deterioro progresivo de la función renal que produce la retención de metabolitos “urémicos”, que, al no ser eliminados adecuadamente, afectan el funcionamiento celular, denominándose a estos metabolitos toxinas urémicas. Estas toxinas urémicas deterioran múltiples órganos y sistemas de nuestro organismo y sus funciones bioquímicas y fisiológicas<sup>(95)</sup> (**Figura 2**).



**FIGURA 2.** Efecto fisiopatológico de las toxinas urémicas y trastornos asociados. Fuente: adaptado de M. Rosner et al.<sup>(95)</sup>

La afectación sistémica por el síndrome urémico puede causar toxicidad a los diferentes órganos por varios mecanismos. Algunas toxinas pueden tener un efecto sinérgico y otras pueden ser potenciadas por la alteración de otras moléculas con propiedades benéficas para nuestro organismo<sup>(96)</sup>. Conforme avanza el deterioro de la función renal, las toxinas urémicas se vuelven más relevantes ya que su eliminación por parte del organismo se va transformando en un reto progresivamente más difícil de superar<sup>(97)</sup>.

El daño cardiovascular es el mayor responsable de la morbimortalidad de los pacientes con enfermedad renal terminal. La ERC produce daño endotelial inducido por el estrés oxidativo, la microinflamación, el aumento de radicales libres y la alteración del mecanismo de reparación endotelial, así como afectación del músculo liso; que van favoreciendo que progrese la aterosclerosis, la inflamación y la isquemia<sup>(98,99)</sup>. También se producen otras muchas alteraciones celulares y de órganos y sistemas, entre las que destacan la disfunción del sistema inmunológico, la resistencia a la insulina, las alteraciones óseas y minerales, neurológicas y cognitivas, el desgaste proteico-energético y las alteraciones del sistema hematopoyético<sup>(100)</sup>.

### 1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS TOXINAS URÉMICAS

Las evidencias sobre el síndrome urémico y su relación con las toxinas urémicas han ido variando con el transcurso del tiempo. Se han identificado una gran variedad de toxinas urémicas, que se clasifican según las recomendaciones del grupo europeo de trabajo sobre Toxinas urémicas (EUTox), basándose principalmente en las propiedades fisicoquímicas de cada molécula según el tamaño, peso molecular, hidrosolubilidad y su grado de unión a las proteínas plasmáticas<sup>(101,102)</sup>.

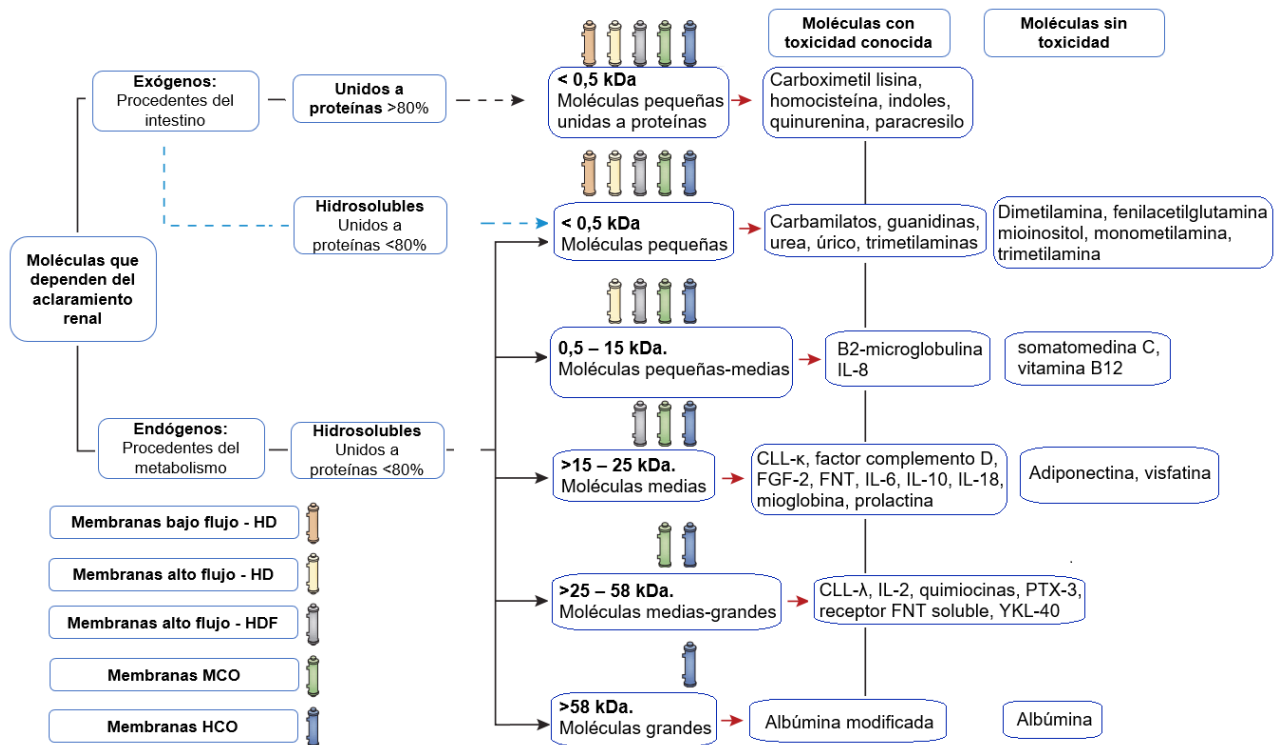
La mayoría de las toxinas urémicas se hallan unidas irreversiblemente a proteínas, alterando su estructura y función, siendo difícil su eliminación por las técnicas convencionales de diálisis. Es por ello, que diversos grupos de trabajo de órganos artificiales y técnicas de depuración extrarrenal están constantemente en la búsqueda de desarrollar o mejorar las terapias de sustitución renal mediante diálisis.

En el 2003 el grupo EUTox clasificó a las moléculas urémicas de acuerdo con sus características fisicoquímicas (**Tabla 1**). Esta clasificación fue actualizada en el 2018 (**Figura 3**).

**TABLA 1.** Clasificación clásica de las toxinas urémicas

Tipo de toxina	Peso molecular (Da, g/mol)	Mecanismo de eliminación	Prototipo ejemplo
Pequeños compuestos hidrosolubles	< 500	Difusión	Urea, creatinina, fósforo, ácido úrico, cianato, amonio, guanidinas, oxalato, TMAO, poliaminas, metilaminas, xantinas.
Moléculas medias	≥ 500	Convección	β2m, cistatina C, mioglobina, prolactina, leptina, IL-6, PTH, AGEs.
Compuestos unidos a proteínas	Variable	Adsorción y Convección	Homocisteína, fenoles, indoles.

Da: Dalton; TMAO: óxido de trimetilamina; β2m: beta-2 microglobulina; IL-6: interleuquina 6; PTH: hormona paratiroidea; AGEs: productos finales de glicosilación avanzada.



**FIGURA 3.** Nueva clasificación de las toxinas urémicas. β2m: beta-2 microglobulina; CLL-κ: cadenas ligeras libres Kappa; CLL-λ: cadenas ligeras libres Lambda; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; FNT: factor de necrosis tumoral; IL: interleuquina; PTX-3: pentraxina-3; YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa 3. Fuente: adaptado de M. Rosner et al.<sup>(95)</sup>

### 1.3.1. PEQUEÑAS MOLÉCULAS HIDROSOLUBLES

Las pequeñas moléculas hidrosolubles, son compuestos solubles en agua, que arbitrariamente tienen un peso molecular menor a 500 Dalton (Da), además de, una escasa unión a proteínas plasmáticas, lo que hace fácil su eliminación por las técnicas de diálisis.

Las moléculas pequeñas más importantes son:

#### A. LA UREA

La Urea con un PM de 60 Da, es una antigua toxina urémica utilizada como prototipo de las moléculas pequeñas. La urea es el producto final del metabolismo de las proteínas en los seres humanos. Los aminoácidos que no son reutilizados para formar otros aminoácidos o productos nitrogenados, canaliza los grupos amino hacia el  $\text{NH}_4$ , sustancia que a través del “ciclo de la urea” en la mitocondria del hepatocito, se transforma en urea, siendo esta la principal vía de depuración de los productos residuales nitrogenados<sup>(103)</sup>.

Muchos estudios han demostrado un efecto biológico tóxico de la urea en la enfermedad renal, que está mediado por varios mecanismos fisiopatológicos como la inhibición del cotransportador  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  en los hematíes<sup>(104)</sup>, la carbamilación de proteínas<sup>(105)</sup>, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico y producción de radicales libres<sup>(106)</sup>, la inducción de la apoptosis y muerte celular, el desarrollo de resistencia a la insulina <sup>(107)</sup>, la destrucción de la barrera protectora intestinal<sup>(108)</sup>, y la activación de mecanismos proinflamatorios y proaterogénicos<sup>(109)</sup>.

Todos ellos contribuyen a la aterogénesis y al daño endotelial. Por lo que la urea es considerada por algunos autores como un marcador global de la gravedad en la enfermedad renal<sup>(110)</sup>.

Los modelos cinéticos de la urea permiten calcular la generación de urea y medir su aclaramiento. Aunque esta medición no representa la eliminación de otras toxinas urémicas, se considera una de las principales herramientas para cuantificar la dosis de diálisis de los pacientes, ya que el porcentaje de eliminación de urea se correlaciona con eventos clínicos y mortalidad en los pacientes en diálisis<sup>(111,112)</sup>.

## **B. LAS GUANIDINAS**

Las guanidinas son un grupo de metabolitos estructurales de la arginina. Al igual que la urea, estos compuestos modifican funciones biológicas claves como la síntesis de óxido nítrico y producen radicales libres, inflamación, inhibición de la proliferación de la célula endotelial, disminución de la función del osteoblasto e incremento de la osteoclastogénesis con abolición de la síntesis de calcitriol<sup>(113)</sup>.

La dimetilarginina simétrica y asimétrica son un ejemplo de guanidinas que están elevados en la insuficiencia renal, por lo que son consideradas moléculas con un fuerte predictor de daño endotelial; además, se asocian con el desarrollo y progresión de la enfermedad renal, la rigidez vascular<sup>(114)</sup>, la reducción del flujo cerebral<sup>(115)</sup>, y la mortalidad cardiovascular en los pacientes renales<sup>(116)</sup>.



La eliminación dialítica de las guanidinas, a pesar de su bajo peso molecular, no es consistentemente comparable con la de la urea, lo que sugiere una distribución pluricompartimental<sup>(117)</sup>.

### **C. EL OXALATO**

Las concentraciones séricas de oxalato aumentan hasta 40 veces en la insuficiencia renal. Su acumulación produce depósitos de oxalato de calcio en múltiples tejidos; y a nivel vascular, produce un fallo en la proliferación y reparación del endotelio, por aumento del calcio intracelular en las células endoteliales<sup>(118)</sup>.

La eliminación plasmática de oxalato es similar a la de urea por técnicas de reemplazo renal.

### **D. EL ÁCIDO ÚRICO**

La retención de ácido úrico se relaciona con disfunción de la célula endotelial por la inducción de un efecto proinflamatorio y aumento del estrés oxidativo en la célula endotelial<sup>(119)</sup>, además, la hiperuricemia en la enfermedad renal se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>(120,121)</sup>.

## E. EL ÓXIDO TRIMETILAMINA

El óxido trimetilamina y sus derivados<sup>(122)</sup>, que se generan a partir de la descomposición digestiva de los alimentos, tienen un efecto aterogénico por alteración en el metabolismo del colesterol y ácidos biliares. La retención de estos compuestos se relaciona con aumento de los eventos cardiovasculares y mortalidad en la enfermedad renal<sup>(123)</sup>.

## F. EL FÓSFORO

La concentración sérica de fósforo es el resultado del catabolismo de proteínas y está claramente relacionado con el metabolismo óseo mineral.

La ERC disminuye la excreción renal de fósforo y produce retención de fósforo en sangre, acompañado de aumento de la calcemia y descenso de la vitamina D sérica. Todos ellos producen una proliferación de las células paratiroides, una mayor síntesis de hormona paratiroidea (PTH) y una reducción de la expresión de los receptores de calcio y vitamina D. Si este proceso persiste, se produce un aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), un descenso de klotho, que es una proteína transmembrana necesaria para activar la unión de su receptor con el FGF-23, una reducción de calcitriol y un mayor estímulo de la PTH, produciendo alteraciones óseas y cardiovasculares<sup>(124)</sup>.

Además, la hiperfosfatemia altera el metabolismo de las poliaminas al reducir las vellosidades intestinales, y se asocia con el desarrollo de prurito y progresión de la enfermedad renal<sup>(125)</sup>.

### 1.3.2. COMPUESTOS UNIDOS A PROTEÍNAS

La mayoría de estos compuestos son moléculas pequeñas que, por estar unidas a proteínas plasmáticas, son de difícil eliminación por técnicas dialíticas. La albúmina es la principal proteína de unión, que atenúa el efecto biológico de las moléculas a las que se liga<sup>(126)</sup>, y por ello, la hipoalbuminemia favorece el aumento de la fracción libre de estas moléculas, promoviendo respuestas biológicas exageradas<sup>(127)</sup>.

Los compuestos unidos a proteínas que más destacan son la familia de los indoles (sulfato de indoxilo, glucuronide de indoxilo, ácido quinurénico) y los fenoles (fenol sulfato, ácido fenilacético); hay sin embargo otras moléculas, como el ácido hipúrico, la homocisteína, el p-cresol sulfato, el ácido quinolínico, el ácido propanoico y los productos derivados de la glicación y oxidación avanzada. Se describe con más detalle, a continuación, alguno de estos compuestos.

#### A. LOS CRESOLES

Los cresoles son el producto final del catabolismo proteico, producido por bacterias intestinales que metabolizan la tirosina y la fenilalanina; y conjugado por el hígado a p-cresol sulfato y p-cresol glucuronide. El p-cresol, con un PM de 108 Da, es considerado el prototipo de toxina urémica lipofílica y unida a proteínas.

La acumulación de los cresoles en la enfermedad renal se ha relacionado con la activación leucocitaria, el estrés oxidativo, el daño endotelial, y directamente con la progresión de la enfermedad renal<sup>(128)</sup> y la mortalidad cardiovascular y global<sup>(129-131)</sup>.

La eliminación del p-cresol se ve obstaculizada en las técnicas de diálisis por difusión, siendo de elección el transporte convectivo o de adsorción para la eliminación de esta toxina<sup>(132,133)</sup>.

## **B. LOS INDOLES**

Los Indoles son metabolitos del triptófano producidos por el microbiota intestinal y conjugados por el hígado a indoxilsulfato, que es el indol más estudiado. El indoxilsulfato, con un PM de 123 Da, se excreta normalmente por el riñón; pero su acumulación, como ocurre en la enfermedad renal, se asocia con daño endotelial, calcificación vascular y mortalidad cardiovascular<sup>(134,135)</sup>.

Además, el indoxilsulfato induce mecanismos proinflamatorios, producción del factor tisular procoagulante, la activación del eje renina angiotensina y aldosterona<sup>(136)</sup> y la supresión del gen de klotho, promoviendo la fibrosis y progresión de la enfermedad renal<sup>(137)</sup>.

Tanto el p-cresol sulfato como el indoxilsulfato se asocian, de forma independiente, con mayor progresión de la enfermedad renal y mortalidad cardiovascular<sup>(128,138)</sup>.

### **C. LA HOMOCISTEÍNA**

La Homocisteína es un aminoácido de 135 Da, que contiene azufre, y que se obtiene de la desmetilación de la metionina. Su unión a las proteínas puede estar reducido por otras toxinas, como la Guanidina. Cuando la homocisteína aumenta en sangre, estimula la proliferación de la célula muscular lisa endotelial, promoviendo aterosclerosis; por lo que, se ha relacionado, de forma independiente, con mayor mortalidad cardiovascular en la enfermedad renal crónica<sup>(139-141)</sup>.

### **D. LOS ÁCIDOS UROFURÁNICOS**

El ácido propiónico es un soluto urémico fuertemente lipofílico, que se une a las proteínas casi en su totalidad, por lo que al acumularse compite por los sitios de unión de las proteínas. Se le considera, un potente inhibidor de la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas, y también interfiere con su metabolismo hepático<sup>(142)</sup>.

### 1.3.3. MOLÉCULAS MEDIAS O MEDIANAS

Por definición, las moléculas medianas tienen un peso molecular mayor a 500 Da<sup>(143)</sup>. En los últimos años, se han identificado alrededor de 40 moléculas que se ajustan a la definición estricta de moléculas medianas; y en 2018, el grupo EUTox propuso una nueva clasificación para las moléculas medianas, según su peso molecular<sup>(95)</sup> (**Figura 3**).

- Medianas-pequeñas, desde 500 hasta 15.000 Da.
- Medianas-medias, desde 15.000 hasta 25.000 Da.
- Medianas-grandes, desde 25.000 hasta 58.000 Da.

Actualmente las moléculas medianas son capaces de eliminarse mejor con membranas de poros grandes y técnicas convectivas. Los efectos biológicos de las moléculas medianas afectan especialmente a la integridad de la pared vascular al causar inflamación, coagulación, daño endotelial y proliferación de células de músculo liso del endotelio<sup>(144)</sup>.

Las principales moléculas medianas son:

### **A. LA BETA-2 MICROGLOBULINA**

La beta-2 microglobulina ( $\beta$ 2m), con un PM de 11,8 KDa, es considerada el prototipo de molécula mediana y ha sido la más estudiada de este grupo. El acúmulo de esta MM está directamente relacionada con el depósito extracelular de material amiloide<sup>(145,146)</sup>, con la inflamación, la enfermedad vascular<sup>(147)</sup>, la alteración de la remodelación ósea<sup>(148)</sup>, el envejecimiento y daño en la función cognitiva<sup>(149)</sup>, y la mortalidad por todas las causas<sup>(150)</sup>.

Se considera que la  $\beta$ 2m es un marcador de efectividad de los dializadores de alto flujo y se cree que la hemodiafiltración (HDF) que usa convección mejora su eliminación respecto a la diálisis convencional<sup>(117,151)</sup>.

### **B. LA HORMONA PARATIROIDEA**

La hormona paratiroidea, con un PM de alrededor de 9.000 Da, se reconoce como una importante toxina urémica. Como ya se explicó anteriormente, el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica, es el resultado de varios mecanismos homeostáticos compensatorios y se relaciona con la producción de FGF-23, la retención de fosfato, la disminución de la producción de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) y del calcio en sangre; que conduce a alteraciones en el remodelado y la mineralización del hueso, y a la enfermedad cardiovascular<sup>(124)</sup>.

### C. LOS PRODUCTOS DE LA GLICACIÓN

Los productos de la glicación avanzada (PM 2.000 - 6.000 Da), son proteínas modificadas que aparecen a nivel tisular y plasmático, derivadas de la reacción de los monosacáridos presentes en la sangre con los aminoácidos básicos de las proteínas. Los productos de glicación avanzada se forman en situaciones de hiperglucemia mantenida y/o alto estrés oxidativo, eliminándose en parte por vía renal. Así pues, los valores séricos de estos productos aumentan con la edad, la diabetes, la insuficiencia renal, la Insuficiencia cardiaca o el tabaco, entre otros muchos procesos, y dichos productos pueden acumularse en la piel, vasos sanguíneos, sistema nervioso, corazón y riñón; y finalmente se asocian con aumento de eventos cardiovasculares en la enfermedad renal crónica<sup>(152,153)</sup>.

### D. LAS CADENAS LIGERAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son proteínas producidas por las células plasmáticas y otras células del linaje de células B, que constan de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras idénticas. Existen 2 isotipos circulantes de cadenas ligeras, las cadenas ligeras libres Kappa (CLL- $\kappa$ ), monomérica, con PM de 22,5 kDa, y las cadenas ligeras libres Lambda (CLL- $\lambda$ ), predominantemente dimérica, con unos 45 kDa. Durante el proceso de síntesis de inmunoglobulinas se producen cadenas ligeras en exceso (aproximadamente 500 mg/día), que se liberan a la circulación, con una vida media de 2 a 6 horas porque la gran mayoría son filtradas, reabsorbidas y metabolizadas en su totalidad a nivel del túbulo contorneado proximal. Por lo tanto, los niveles séricos de las cadenas ligeras dependen de 2 factores, su tasa de producción que representa



la actividad del sistema inmunitario adaptativo, y su vida media en sangre que se ve afectada predominantemente por la función renal<sup>(154)</sup>.

Los mecanismos de daño y el tipo de repercusión sistémica dependerán de las características morfológicas y fisicoquímicas de las cadenas ligeras sintetizadas. A nivel renal, las CLL- $\kappa$ , están implicadas mayoritariamente en el desarrollo de tubulopatía proximal y enfermedad por depósitos de cadenas ligeras; mientras que, las CLL- $\lambda$ , lo están más en la amiloidosis AL<sup>(155)</sup>. Las cadenas ligeras que se acumulan en la ERC alteran las funciones de los neutrófilos y la respuesta inmune frente a infecciones. Además, inducen la activación de los mastocitos y afectan las respuestas de hipersensibilidad. La alteración de estos procesos favorece el estado inflamatorio crónico del paciente<sup>(156)</sup>.

## **E. EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23**

El FGF-23 es un péptido de 32 KDa secretado por los osteocitos y osteoblastos que, junto con su correceptor, la proteína klotho, mantienen el equilibrio en la concentración en sangre de calcio, fósforo calcitriol y PTH<sup>(157,158)</sup>.

En la enfermedad renal crónica aumentan los niveles de FGF-23 y se reduce la expresión de la proteína klotho, que se sigue de una alteración del metabolismo óseo-mineral<sup>(159)</sup>. El aumento del FGF-23, también se asocia con hipertrofia ventricular izquierda y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>(160,161)</sup> y de mortalidad global<sup>(162)</sup>.

## **F. LAS PENTRAXINAS**

Las pentraxinas son una gran familia de proteínas, cuyo prototipo es la pentraxina-3 con PM de 44 KDa. La pentraxina-3 está implicada en la activación del complemento y la respuesta inflamatoria. Junto con la proteína C-reactiva y el componente P del amiloide sérico, es un marcador inflamatorio relacionado con la disfunción endotelial, la enfermedad cardiovascular y el desgaste proteico energético<sup>(163,164)</sup>.

## **G. LA LEPTINA**

La leptina es una proteína plasmática de 16 KDa, relacionada con la inhibición del apetito y la reducción del peso corporal en la enfermedad renal, aún no está claro su rol como toxina urémica<sup>(165,166)</sup>.

## **H. LAS CITOQUINAS**

Las citoquinas plasmáticas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) de 26 KDa y las interleuquinas (IL), IL-8 (8 KDa), IL-10 (18 KDa) y especialmente IL-6 (24,5 KDa) tienen efectos proinflamatorios y se asocian de forma independiente con mortalidad en la enfermedad renal<sup>(167)</sup>.

## I. OTRAS MOLÉCULAS MEDIANAS

Hay otras MM que pueden relacionarse con la enfermedad renal:

- La **proteína 1 similar a la quitinasa-3 (YKL-40)**, 40 KDa, es una glicoproteína multifuncional que promueve la proliferación y diferenciación celular, el crecimiento tumoral y la angiogénesis. La detección de YKL-40 podría predecir, de forma independiente, la mortalidad por todas las causas en la enfermedad renal crónica<sup>(168,169)</sup>.
- El **péptido natriurético atrial (3.000 Da)** es un marcador de alteración de la masa del ventrículo izquierdo y de muerte cardiovascular en la enfermedad renal.
- El **neuropéptido Y (4.254 Da)** está asociado con la anorexia y es un predictor de eventos cardiovasculares en la enfermedad renal.
- La **adrenomedulina (6.000 Da)** está presente en pacientes en diálisis con sobrecarga hídrica.
- Los **polifosfatos de nucleósidos (1.000 Da)** inducen la proliferación de células musculares lisas<sup>(170)</sup> y la producción de radicales libres<sup>(171)</sup>.
- La **cistatina C (13,3 KDa)** es considerado un marcador de función renal y se utiliza para estimar el valor del filtrado glomerular. No hay datos sobre su efecto tóxico, y se considera que previene la metástasis tumoral. Hay indicios de su capacidad neuroprotectora porque protege de la citotoxicidad inducida por el amiloide  $\beta$  en la enfermedad de Alzheimer.
- La **endotelina-1** es un potente vasoconstrictor que causa inflamación, estrés oxidativo, rigidez vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis.

- La  **$\beta$ -endorfina** y su precursor  **$\beta$ - lipotropina** podrían tener relación con prurito en pacientes de diálisis.
- La **colecistoquinina** ha asociado con la alteración del apetito y la malnutrición en la ERC.
- Las **lipoproteínas y lípidos modificados** promueven inflamación, disfunción endotelial y aceleran la aterosclerosis.
- La **metionina-encefalina** suprime la sensación de dolor.
- El **péptido YY**, junto con niveles altos de leptina y neuropéptido Y, contribuyen a la alteración de la vasodilatación y a la hipertrofia cardíaca. Es un inhibidor de la motilidad gástrica, por lo que tiene efecto anoréxico.
- La **mioglobina (17,2 KDa)** es una hemoproteína estructural y funcionalmente muy parecida a la hemoglobina cuyas funciones son almacenar y facilitar la difusión del oxígeno. Se encuentra principalmente en el músculo esquelético y cardíaco, donde se requieren grandes cantidades de oxígeno para satisfacer la demanda energética de las contracciones. Frente al tejido muscular dañado se libera rápidamente, pudiendo ser un marcador de lesión muscular. Su acumulación se relaciona con la toxicidad del óxido nítrico en la célula endotelial<sup>(172)</sup>.
- La **alfa-1-glicoproteína ácida (41 KDa)** es una proteína que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas, que interviene en la extravasación de leucocitos, la agregación plaquetaria y la permeabilidad endotelial. Además muestra actividades antineutrófilos y anticomplemento en respuesta a infección, inflamación y daño tisular, por lo que es considerada un marcador de inflamación aguda<sup>(173)</sup>.

- La **grelina** (3.370 Da) está asociada con inflamación, malnutrición, anorexia y riesgo cardiovascular en pacientes renales.
- La **prolactina** (23 KDa) es un marcador de disfunción endotelial y mortalidad cardiovascular. Su elevación produce disfunción sexual en la enfermedad renal crónica.
- Los **factores de crecimiento endotelial vascular** (34,2 KDa).
- El **factor similar a la insulina tipo 1** (7.650 Da).
- La **proteína de unión al Retinol** induce apoptosis e inflamación en la célula endotelial.
- Otras MM, sin relevancia clínica conocida, son la **adiponectina** (26 KDa), la **orexina A**, el **factor del complemento D** (23,7 KDa), la **glomerulopresina**, el **factor estimulante de colonias de macrófagos**.

## 1.4. COMPONENTES DE LA HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis es un tratamiento complejo, confluencia de múltiples elementos, que aseguran que haya un líquido de diálisis adecuadamente preparado que entra en contacto con la sangre del paciente a través del dializador; y todo ello, controlado por el monitor de hemodiálisis. Así pues, los principales componentes del sistema de hemodiálisis son:

1. El dializador, que incluye una membrana artificial semipermeable.
2. Los fluidos (sangre, líquido de diálisis, líquido de reposición), que intervienen en el intercambio de moléculas.
3. El monitor de diálisis, que controla todas las variables importantes necesarias para hacer de la hemodiálisis un tratamiento eficaz y seguro.

### 1.4.1. EL DIALIZADOR

El dializador es un componente principal del sistema de hemodiálisis, y es el lugar donde se produce el intercambio y depuración de las toxinas urémicas.

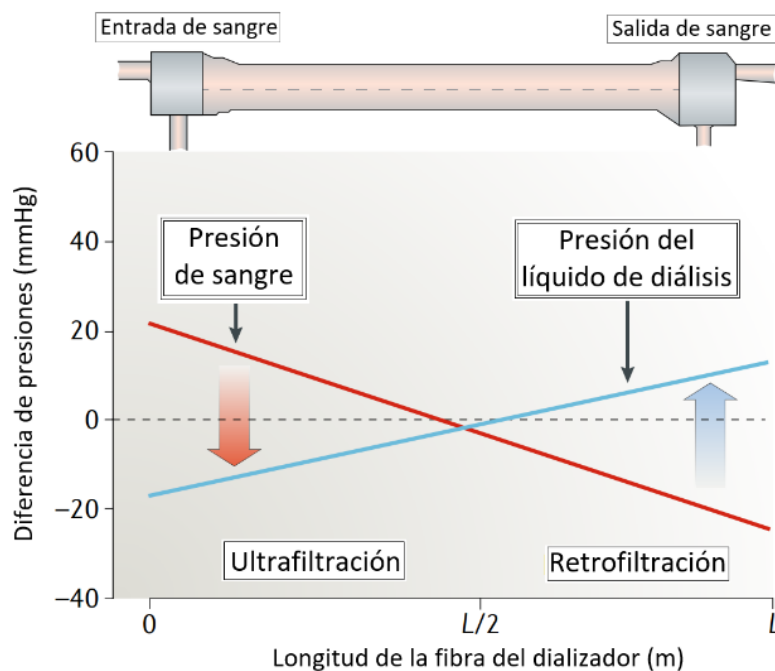
Los dializadores se pueden clasificar según su diseño geométrico, la composición de la membrana y por la capacidad de depurar solutos de la sangre<sup>(174)</sup>.

El diseño geométrico de los dializadores ha ido cambiando con el tiempo, evolucionando desde los dializadores en placas, cartuchos o tubos con fibras, que ya no se utilizan; hasta la fibra hueca o fibrillas capilares, que revolucionaron la geometría de los dializadores y que es la utilizada por todos los dializadores modernos<sup>(175)</sup>.

En los dializadores de tipo capilar, la membrana semipermeable separa dos compartimentos bien diferenciados y separados, por donde la sangre circula en el interior de las fibras, que están colocadas como un haz a lo largo del filtro y permanecen fijados a los extremos de la carcasa mediante unos anclajes. Por el exterior de la fibra, el líquido de diálisis circula en el sentido opuesto a la sangre<sup>(176)</sup>.

Con los dializadores modernos se intenta reducir las zonas de espacio muerto o de bajo flujo, con el fin de evitar la coagulación de la sangre en las fibras del dializador o el acumulo de aire, que condicionaría una disminución de la eficacia depuradora del dializador.

Las principales ventajas que ofrece el dializador de fibra hueca o capilar sobre los dializadores de placas (ya en desuso), son un menor volumen sanguíneo de cebado, una mayor diferencia de presiones entre los compartimentos de la sangre y el líquido de diálisis, que permiten una mejor depuración de moléculas por ultrafiltración y retrofiltración. Además, al incrementar la presión transmembrana (PTM) durante la sesión de diálisis, no modifica su capacidad de almacenamiento de sangre porque su distensibilidad es mínima<sup>(176)</sup> (**Figura 4**).



**FIGURA 4.** Las presiones dentro de una fibra de un dializador.  
Fuente: adaptado de C. Ronco et al.<sup>(177)</sup>

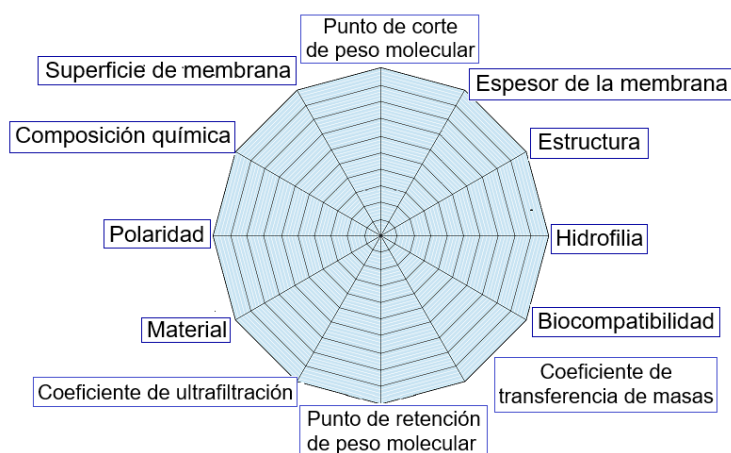
La filtración directa es el transporte de agua y solutos desde la sangre al líquido de diálisis por un gradiente positivo de presión transmembrana, mientras que la retrofiltración es un fenómeno positivo que refleja la eliminación de moléculas por filtración interna y mejora la eficacia de la diálisis por la depuración de toxinas urémicas más grandes.



### 1.4.2. LA MEMBRANA DEL DIALIZADOR

Desde que Thomas Graham, en el siglo XIX, creó las primeras membranas naturales para diálisis, pasando por la histórica membrana de colodión de George Hass en 1924; y ya posteriormente, ha habido grandes avances con el desarrollo de nuevas membranas, hasta llegar a las sintéticas, con más capacidad depurativa y mejor biocompatibilidad<sup>(178)</sup>.

El papel de la membrana como elemento de separación y transporte selectivo de moléculas resulta determinante en diálisis. La clasificación actual de las membranas de diálisis tiene en cuenta todas sus dimensiones, la composición química de su material, el grado de biocompatibilidad, la permeabilidad, la capacidad de depuración, la distribución simétrica o asimétrica, el tamaño de sus poros, la polaridad, y las propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas. Tener en cuenta estas propiedades de las membranas permiten hasta cierto punto, seleccionar la mejor membrana posible, con la finalidad de alcanzar resultados óptimos según las necesidades de los pacientes<sup>(179)</sup> (**Figura 5**).



**FIGURA 5.** Clasificación multidimensional de las membranas de diálisis.  
Fuente: adaptado de C. Ronco et al.<sup>(177)</sup>

### 1.4.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS MEMBRANAS

En este apartado revisamos las principales características de las membranas de hemodiálisis de uso en la actualidad en cuanto a sus propiedades, composición química y función.

#### 1.4.3.1. PROPIEDADES DE LAS MEMBRANAS

La membrana de un dializador tiene diferentes características estructurales que les confieren propiedades concretas cuando entra en contacto con los componentes de la sangre. Estas propiedades se relacionan con la capacidad depurativa de la membrana<sup>(180)</sup>.

Las principales son:

- **Hidrofilia**, es la capacidad de absorber agua. Cuando más hidrofílica es una membrana, mayor es su capacidad de difusión de moléculas, pero menor su biocompatibilidad.

- **Hidrofobia**, es la incapacidad de la membrana de interactuar con el agua. Las membranas hidrofóbicas tienen poros más grandes, mayor capacidad de absorber proteínas, y un elevado coeficiente de ultrafiltración (CUF). Esta propiedad le confiere a la membrana tener mejor biocompatibilidad.

- **Polaridad**, es el potencial eléctrico (potencial Z) que se genera en la interfase sangre y membrana debido a la presencia de cargas eléctricas negativas ubicadas en la capa interna de la membrana. El potencial Z es específico de cada membrana, ya que depende de su composición química y de su proceso de polimerización. La magnitud del potencial Z indica el grado de repulsión o atracción electrostática entre la membrana y las partículas cargadas, que puede facilitar o interferir con la capacidad de adsorción de sustancias específicas.

Se ha observado que cuanto más negativa sea la carga de una membrana, mayor riesgo de reacciones anafilácticas debido a la generación de bradicinina, por lo que la carga negativa superficial puede influir en la biocompatibilidad de la membrana<sup>(181)</sup>.

Para reducir el riesgo de anafilaxis, las superficies de las nuevas membranas tienen cargas menos negativas, por ejemplo -100 mV en membranas AN69 y -20mV en membranas de polisulfonas.

- **Membrana simétrica**, que presenta un tamaño de poro uniforme con un espesor de membrana homogéneo. Su espesor lo hace inversamente proporcional a su permeabilidad. Como ejemplo de membranas simétricas tenemos las celulósicas y las membranas de copolímero de etilen-vinil-alcohol (EVAL) y de poliacrilonitrilo AN69.

- **Membrana asimétrica**, que presenta una matriz esponjosa, con distribución variada de densidad y tamaño de poros. Como ejemplo tenemos las membranas sintéticas de poliamida, polifenileno, polimetilmetacrilato (PMMA), polisulfona, polietersulfona y de policarbonato.

### 1.4.3.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA MEMBRANA

Las membranas de diálisis se clasifican principalmente por su composición química y grado de permeabilidad. En cuanto a su composición química se dividen genéricamente en dos grandes familias, celulósicas y sintéticas (**Tabla 2**).

**TABLA 2.** Composición química de la membrana de diálisis

<b>Celulósicas</b>	No modificada	Cuprofán
		Acetato de celulosa
		Cuproamonio rayón
	Modificada	Hemofán
		Triacetato de celulosa
<b>Sintéticas</b>	Baja permeabilidad	Policarbonato
		Polisulfona
		Poliamida
	Alta permeabilidad	Polisulfona
		Poliamida
		Polimetilmetacrilato
		Poliestersulfona
		Poliariletersulfona
		Poliacrilonitrilo
		Helixona
		AN69ST

## A. MEMBRANAS CELULÓSICAS

Las membranas celulósicas se basan en una estructura compuesta de cadenas de polisacáridos con grupos hidroxilo libres, que al entrar en contacto con la sangre se hinchan modificando su estructura. El prototipo de la membrana celulósica es el cuprofán. Hacia los años ochenta perdió su liderazgo y fue reemplazada por membranas celulósicas modificadas, debido a que la membrana de cuprofán evidenció dos grandes desventajas, la falta de biocompatibilidad y la baja permeabilidad.

En las membranas de celulosa modificadas se modificó los grupos hidroxilos del cuprofán para convertirlos en más biocompatibles. En las membranas de hemofán se sustituyó solo el 1% mientras que en las membranas de acetato de celulosa se sustituyó entre el 75 - 80% de los grupos hidroxilos por radicales de acetato; y en el triacetato de celulosa se sustituyeron casi todos los grupos hidroxilo. El triacetato de celulosa es la única de este grupo que podría tener la característica de alta permeabilidad<sup>(182)</sup>.

En los últimos años se ha realizado una modificación en la simetría (asimétrico) del triacetato de celulosa. El triacetato de celulosa asimétrico tiene diferente distribución de la densidad y el tamaño de los poros que le confiere una mayor permeabilidad con una alta eficacia depuradora, por lo que podría usarse en HDF<sup>(183,184)</sup>.

## B. MEMBRANAS SINTÉTICAS O NO CELULÓSICAS

Había una necesidad de desarrollar unas membranas con mayor permeabilidad y mayor coeficiente de ultrafiltración que las membranas clásicas celulósicas, para lo que se utilizaron dos polímeros, el poliacrilonitrilo y la polisulfona<sup>(185)</sup>.

Las membranas sintéticas están compuestas de una matriz esponjosa central recubierta por dos películas porosas. La matriz les confiere resistencia y determina las propiedades del transporte difusivo y las cubiertas le da las propiedades del transporte convectivo; pudiendo ser hidrofóbicas o hidrofílicas.

Las membranas sintéticas hidrofóbicas pueden ser de baja permeabilidad (*low-flux*) como las membranas de policarbonato, polisulfona, poliamida; y de alta permeabilidad (*high-flux*) como las membranas de polisulfona, poliamida, PMMA, polietersulfona, poliariletersulfona, poliacrilonitrilo, helixona, AN69ST.

Las membranas sintéticas hidrofílicas como las de policarbonato y EVAL, tienen baja trombogenicidad, por lo que teóricamente requieren menor cantidad de anticoagulante en diálisis.

Las membranas de polisulfona son capaces de adsorber material endotóxico en toda su estructura, lo que contribuye a la seguridad en el tratamiento de diálisis debido a la eliminación por adsorción de posibles contaminantes en los otros componentes de la diálisis como el líquido de diálisis y de reposición.

La nanotecnología es una novedosa aplicación tecnológica que se aplica hoy día para el diseño y modificación de átomos y moléculas de las membranas de los dializadores, actúa sobre la estructura de las capas de su membrana, y permite que sus poros sean numerosos, de un tamaño adecuado y uniforme; y que sean apropiadas para aplicaciones médicas<sup>(186)</sup>.

### **1.4.3.3. CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LA MEMBRANA**

En este apartado se revisan brevemente las principales características funcionales de las membranas de los dializadores; es decir, su espesor, superficie, coeficiente de ultrafiltración y biocompatibilidad, todas ellas, de gran importancia para llevar a cabo las técnicas dialíticas.

#### **A. ESPESOR DE MEMBRANA**

El espesor de una membrana se corresponde a la distancia que separa ambos compartimentos el sanguíneo y el del líquido dializante, y es una de las principales barreras para el transporte de moléculas, especialmente las medianas. Las membranas celulósicas, debido a que poseen una estructura de pared plana, tienen un espesor de membrana menor (5 a 15 micras) que las membranas sintéticas convencionales (70 a 100 micras), inclusive que las membranas sintéticas modernas (aproximadamente 30 micras). Un aspecto relevante fue la reducción del espesor de la capa interna de las membranas sintéticas modernas que es muy delgada, solo llega a tener 1 a 2 micras, lo que reduce la resistencia de la membrana al transporte de moléculas y permite la combinación de los procesos de difusión y convección, útiles para las modalidades de hemodiálisis de alto flujo (HD-AF) y HDF<sup>(2,176,179)</sup>.



## B. SUPERFICIE DE MEMBRANA

La superficie es otra característica de la membrana del dializador que influye en el resultado de la hemodiálisis. Una mayor superficie aumenta la capacidad de depuración de pequeñas y medianas moléculas, pero al haber mayor superficie de contacto con la sangre del paciente, al mismo tiempo pueden aumentar los posibles efectos adversos<sup>(187)</sup>.

El contacto de la superficie con la sangre puede producir fenómenos indeseables como la activación de la cascada de la coagulación (que produce coágulos) o el depósito de proteínas (que conduce a la saturación de los poros de la membrana).

En las nuevas membranas de diálisis se ha intentado mejorar la hemocompatibilidad, la selectividad y la biocompatibilidad de sus superficies mediante modificaciones en las superficies de sus membranas con aditivos (polietilenglicol), mezclas de polímeros (óxido de polietileno o sulfonas), heparina (que reduce las necesidades de anticoagulación en hemodiálisis) o vitamina E (que reduce el estrés oxidativo)<sup>(179,188)</sup>.

Entre los principales efectos adversos de una mayor superficie se ha descrito mayor incidencia de cefaleas, de pérdida de albúmina, de trombocitopenia, mayor estímulo inflamatorio y activación de células del sistema inmunitario<sup>(187)</sup>.

### C. COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACIÓN Y TRANSFERENCIA DE SOLUTOS

La ultrafiltración es el proceso de separación del agua plasmática de la sangre total, que se produce en respuesta a un gradiente de PTM que representa la suma de la presión hidráulica ( $P$ ) y la presión oncótica ( $\pi$ ).

$$\text{PTM (mmHg)} = (P_b - P_d) - (\pi_b - \pi_d)$$

El coeficiente de ultrafiltración determina la permeabilidad al agua de una membrana, y viene dado por la relación al flujo de ultrafiltración ( $Q_F$ ) en función de la PTM que se ejerce sobre la membrana.

$$\text{CUF (mL/h/mmHg/m}^2\text{)} = Q_F \text{ (mL/h)} / \text{PTM (mmHg)}$$

Sin embargo, esta relación entre el flujo de ultrafiltración y la PTM no es lineal a lo largo de la sesión de diálisis debido a que existe un depósito de proteínas plasmáticas (conocida como segunda membrana, “*cake*”), lo que resulta en una disminución de la permeabilidad efectiva y reducción del CUF<sup>(58,189)</sup>.

Según el coeficiente de ultrafiltración se considera una membrana de baja permeabilidad o bajo flujo “*low-flux*” cuando el CUF es  $< 10 - 12$  mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>, de intermedia permeabilidad cuando el CUF es de  $12 - 20$  mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>; y de alta permeabilidad o alto flujo “*high-flux*” cuando el CUF es  $> 20$  mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>.

Los sistemas de clasificación de las membranas sintéticas más recientes incorporan CUF más altos y parámetros de eliminación de solutos. Una membrana con elevada permeabilidad, super flujo, “*super-flux*” (CUF 20 - 40 mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>) logra depurar moléculas de mayor peso molecular. Aunque cuanto mayor sea la permeabilidad de la membrana, se aumenta el riesgo de eliminar moléculas no deseadas como la albúmina.

La eficacia depuradora de la membrana (KoA) está determinada por la permeabilidad a los solutos y se clasifica según el grado de eficiencia: una eficacia depuradora baja (KoA < 400), moderada (KoA 400 - 700) y alta eficacia depuradora (KoA > 700).

El KoA depende de la porosidad, superficie y espesor de la membrana, del tamaño de la molécula, del flujo de sangre y del flujo del líquido de diálisis.

Al aclaramiento de un soluto determinado se le conoce como el coeficiente de cribado.

Actualmente las membranas sintéticas de alto flujo presentan una permeabilidad al agua de 20 - 40 mL/h/mmHg/m<sup>2</sup> con un coeficiente de cribado de beta-2 microglobulina de 0,7 - 0,8 y una pérdida de albúmina menor de 0,5 g/sesión de diálisis. También existen membranas con punto de corte alto (HCO), que poseen mayor permeabilidad al agua (> 40 mL/h/mmHg/m<sup>2</sup>), un coeficiente de cribado de beta-2 microglobulina de 0,9 - 1, y una pérdida de albúmina mayor (hasta 6 g/sesión de diálisis)<sup>(190)</sup>.

## D. LA BIOCAMPATIBILIDAD

El rol que tiene la membrana en la definición de la biocompatibilidad es una de las cuestiones clave en la diálisis moderna. No obstante, la biocompatibilidad de una membrana no está relacionada solo con el polímero de la membrana, sino que es un efecto acumulativo de todos los componentes del circuito extracorpóreo, y no excluyen al paciente<sup>(176,177,191)</sup>.

Cuando la sangre entra en contacto con la superficie de la membrana del dializador se producen una serie de reacciones, que potencialmente podrían producir daño en el paciente. La biocompatibilidad es la capacidad que tiene la membrana para evitar o neutralizar estas reacciones:

- **La activación de la vía alterna del complemento**, que se desencadena por los grupos hidroxilos de la estructura polisacárida de la membrana. Se induce la liberación de anafilotoxinas (C3a, C5a) y de otros productos biológicamente activos (C3b, iC3b, C5b-C9). El pico máximo de C5a ocurre a los 15 minutos del inicio de la sesión de diálisis, con un descenso progresivo de sus niveles hasta los 90 minutos.

El C3a y C5a son convertidos a C3adesArg y C5adesArg por la enzima N-carboxipeptidasa, por lo que perpetúan su capacidad de activación y modulación de los leucocitos periféricos, la liberación de beta-2 microglobulina por las células mononucleares, la producción de IL-1 por los monocitos; y la liberación de las especies reactivas de oxígeno. Pese a ello, son raras las reacciones anafilactoides agudas inducidas por la activación del complemento durante la diálisis.

La activación del complemento alcanza su máxima intensidad con la membrana de cuprofán, una intensidad intermedia con la membrana de policarbonato, copolímero de EVAL, PMMA y triacetato de celulosa; y una mínima actividad del complemento, con el poliacrilonitrilo, AN69, polisulfona y poliamida. La membrana de AN69 tiene gran capacidad de adsorción del complemento<sup>(177,179)</sup>.

- **La neutropenia transitoria** se produce desde los 2 minutos del inicio de la sesión de diálisis, con una reducción máxima a los 30 minutos y normalización de los neutrófilos a los 60 minutos de la diálisis. Este proceso se debe a una leucoagregación pulmonar y a la activación del complemento y se correlaciona directamente con el tipo de membrana del dializador. Las membranas sintéticas de alta permeabilidad, las membranas celulósicas modificadas y polímeros sintéticos producen una menor leucopenia, siendo mayor con las membranas de cuprofán.
- **La activación plaquetaria** puede producir una mayor producción de tromboxano, prostaglandinas, GP IIb/IIIa, que se puede aminorar con el uso de membranas sintéticas de alta permeabilidad.
- **La activación de la vía intrínseca del sistema de coagulación** representada fundamentalmente por el factor XII, el quininógeno de alto peso molecular, la precalicreína, la calicreína y el factor XI. La calicreína actúa sobre el quininógeno e induce la generación de un péptido vasoactivo, la bradiquinina.

- **La activación de la fibrinólisis** por la liberación del activador tisular del plasminógeno, que son minimizadas por las membranas sintéticas de alta permeabilidad.
- **La liberación de citoquinas** como IL-1, IL-2, IL-6 y FNT- $\alpha$ , que tienen una potente actividad proinflamatoria, catabólica e inmunorreguladora.
- **Otras reacciones** como la activación de basófilos y mastocitos con la liberación de histamina y leucotrienos, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación de monocitos por incremento de IL-1 y FNT- $\alpha$ , la activación de linfocitos por el aumento de la síntesis de beta-2 microglobulina, la alteración de las células asesinas naturales, el incremento de las especies reactivas de oxígeno; y la apoptosis celular<sup>(176)</sup>.

#### 1.4.4. NUEVAS MEMBRANAS

En los últimos años se han desarrollado nuevas membranas y por tanto nuevos dializadores que merecen una especial consideración.

- A.** Hay nuevas membranas denominadas como bio-membranas, entre las que destacan las recubiertas con Vitamina E. Estas membranas han dado lugar a nuevos dializadores que han demostrado un potencial efecto antioxidante y beneficioso de la aterosclerosis, en varios estudios; reducción del estrés oxidativo y de la IL-6, mejoría de la disfunción endotelial y de la fluidez en la circulación de los hematíes, reducción de los requerimientos de eritropoyetina (EPO) y reducción del espesor de la íntima-media de las carótidas. Aunque los resultados de estas biomembranas sobre variables clínicas de resultado más potentes están por demostrar<sup>(192)</sup>.
- B.** Membranas de medio y alto cut-off. Los poros de la membrana de un dializador deben ser de un tamaño determinado, numerosos y uniformes; y esto se consigue hoy día con la nanotecnología; sin embargo, la capa proteica que se produce sobre la superficie de la membrana al contactar con la sangre, no sólo obstaculiza la eliminación de moléculas, también modifica funcionalmente los poros<sup>(186)</sup>.

Como hemos comentado previamente, el CUF de un dializador es una de las características más importantes. El CUF y el diseño del dializador van a condicionar la retrofiltración que no debe generar ninguna preocupación cuando se usa líquido de diálisis ultrapuro. De hecho, la retrofiltración es una forma de eliminar moléculas medias y grandes, sin tener que recurrir a la HDF.

El dializador moderno debe tener un CUF > 40 mL/mmHg/hora y un coeficiente de cribado (CC) elevado para la  $\beta_2m$  > 0,6 - 0,7 sin que conlleve pérdidas significativas de albúmina (CC para la albúmina < 0,01). El CUF depende del número de poros y el CC de las moléculas medias y grande de su tamaño y uniformidad<sup>(193)</sup>.

Las membranas HCO tienen poros grandes, se diseñaron para eliminar moléculas grandes como las cadenas ligeras de la inmunoglobulinas y se utilizan para el tratamiento del mieloma múltiple<sup>(194)</sup>. Recientemente se han desarrollado membranas de punto de corte medio (MCO) con capacidad para eliminar moléculas de forma similar a las HCO, pero con capacidad para retener albúmina. Con estos últimos dializadores, observaciones preliminares demuestran buena capacidad de depuración de MM, y han dado lugar, a una nueva técnica de HD denominada HD extendida. Estos dializadores tienen un CC para la  $\beta_2m$  de 1, para otras moléculas mayores como la mioglobina  $\geq 0,8$  y CC para albúmina < 0,01; y no deben ser sometidas a PTM elevadas. Por otro lado, estas membranas con poros más grandes facilitan el paso de pirógenos del LD a la sangre, que puede ser neutralizado por la capacidad adsortiva de las membranas, y el uso de líquido de diálisis ultrapuro. Además, estos dializadores no pueden ser utilizados para HDFOL, por la alta pérdida de albúmina que producen<sup>(193)</sup>.

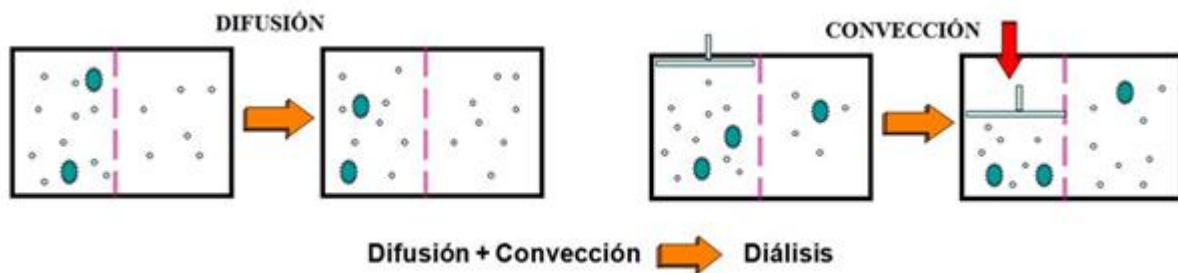


### 1.4.5. TRANSPORTE DE SOLUTOS

Los principales mecanismos de transporte de solutos a través de las membranas de hemodiálisis son la difusión, la convección y la adsorción.

#### 1.4.5.1. TRANSPORTE POR DIFUSIÓN

La difusión se define como un transporte bidireccional de solutos y agua a través de la membrana del dializador, de unas zonas de alta concentración a zonas con concentración inferior, con tendencia a alcanzar un equilibrio dinámico donde el soluto tendrá similar concentración en ambos compartimentos. Esta gradiente de concentración es máxima cuando el líquido de diálisis circula en sentido opuesto y paralelo a la sangre (**Figura 6**).



**FIGURA 6.** Mecanismos de transporte en diálisis.  
Fuente: adaptado de L. Sellarés et al.<sup>(195)</sup>

Además del gradiente de concentración que se genera entre ambos compartimentos, las propiedades fisicoquímicas de las moléculas (el flujo del soluto), las características de la membrana del dializador (espesor, superficie), la concentración de solutos y temperatura del líquido de diálisis son factores que determinan el intercambio de los solutos<sup>(196)</sup>.

Los aclaramientos de los solutos en HD dependen del PM del soluto y de los valores del flujo de bomba de sangre ( $Q_b$ ), flujo del líquido de diálisis ( $Q_D$ ), y  $Q_F$ . Por lo general, un aumento del  $Q_B$  y  $Q_D$  permiten un mayor aclaramiento de la molécula.

Las moléculas más pequeñas tienen más facilidad para difundir porque tienen mayor movilidad y colisionan con la membrana con mayor frecuencia, mientras las que tienen mayor tamaño difunden más lentamente porque se mueven más despacio, aunque los poros de la membrana sean adecuados como para permitir su paso.

Las moléculas unidas a proteínas plasmáticas difunden con mayor dificultad, excepto la fracción libre que no está unida a proteínas. Por lo general, las membranas de los dializadores no permiten que las proteínas la atraviesen, salvo que la membrana esté diseñada para ello.

La urea tiene una distribución uniforme en sangre y difunde sin dificultad a través de la membrana, mientras que otras moléculas se encuentran secuestradas en los tejidos, difunden más lentamente y necesitan tener un gradiente de concentración mayor entre el compartimento en el que se encuentran y la sangre que facilite la difusión del soluto al compartimento intravascular. La eliminación de estas moléculas se consigue con un mayor tiempo de diálisis<sup>(195)</sup>.

En resumen, para las moléculas pequeñas la permeabilidad depende sobre todo de la resistencia en la película de sangre y del líquido de diálisis, y será función, en gran medida de los flujos de sangre y del líquido de diálisis. Para las moléculas medias los principales factores limitantes serán la resistencia de la membrana, el número y tamaño de los poros, y la duración de las HD; en tanto que, el flujo de sangre es menos importante. Mientras que en los solutos de pequeño PM la difusión es más importante que la ultrafiltración, para solutos de PM elevado la convección es el mecanismo más relevante<sup>(176)</sup>.

#### **1.4.5.2. TRANSPORTE CONVECTIVO O CONVECCIÓN**

La convección permite el paso del agua junto con los solutos a través de los poros de la membrana del dializador, mediante un efecto de un gradiente de presión hidrostática entre la sangre y el líquido de diálisis (presión transmembrana), con lo que se obtiene el ultrafiltrado.

Este tipo de transporte depende del coeficiente de cribado, de la concentración del soluto en sangre, del CUF y de la PTM<sup>(195)</sup>.

El coeficiente de cribado es la relación entre la concentración de un soluto en el ultrafiltrado y su concentración en el plasma, y es específico de una membrana para cada soluto; y depende del PM del soluto y del número y tamaño de los poros de la membrana. Por ejemplo, para los solutos de bajo PM como el sodio, potasio y urea, el CC es similar a 1, es decir, la concentración de dichas moléculas es igual en el ultrafiltrado y en el plasma; mientras que los solutos con PM mayores, incapaces de

atravesar los poros de la membrana, tienen un CC muy cercano a cero<sup>(58)</sup>. La convección tiene mayor relevancia para moléculas con mayor PM y con un CC más bajo, que depende de la naturaleza de la membrana del dializador.

A medida que la ultrafiltración aumenta, existe mayor riesgo de hemoconcentración, que puede desencadenar la coagulación del dializador.

Durante la sesión de diálisis, si la proporción de sangre ultrafiltrada ( $Q_F / Q_B$ ) excede un 30 - 40% se debe incrementar el  $Q_B$  para mejorar el flujo de ultrafiltración<sup>(197)</sup>.

#### **1.4.5.3 ADSORCIÓN**

Se define adsorción como la unión de moléculas de la sangre a la superficie de un material sólido adsorbente, cuyas propiedades fisicoquímicas, le permiten retener a esos elementos en solución. Estos adsorbentes tiene como principal problema la saturación que puede ser una causa de limitación para su uso.

El carbón activado y las resinas macroporosas no iónicas son ejemplos de adsorbentes con propiedades hidrofóbica; mientras que las resinas de intercambio iónico de igual carga eléctrica, y los quimiosorbentes que establecen enlaces químicos entre adsorbente y soluto, son ejemplos de adsorbentes por afinidad química<sup>(198)</sup>.

### 1.4.6. FLUIDOS DE DIÁLISIS

El líquido de diálisis es uno de los elementos fundamentales en la diálisis, junto con el dializador y el monitor de diálisis.

Las exigencias sobre la calidad del agua y del líquido de diálisis han ido aumentando con el paso del tiempo. De este modo, se necesita un sistema de tratamiento del agua, que consiga un agua purificada libre de contaminantes, bacterias o endotoxinas, que puedan repercutir en el paciente tratado con HD<sup>(48,49)</sup>.

#### 1.4.6.1. COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS

El líquido de diálisis se forma a partir del agua purificada y un concentrado de electrolitos, y es la solución electrolítica isotónica con el plasma, que se pone en contacto con la sangre del paciente, a través de la membrana semipermeable del dializador, y participa en el intercambio de moléculas<sup>(48)</sup>.

El gradiente de difusión de la molécula, entre la sangre y el líquido de diálisis, se establece entre las concentraciones de iones en el líquido plasmático corregidas por las proteínas plasmáticas y el líquido de diálisis. Las concentraciones de los solutos disueltos en el líquido de diálisis se exponen en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Composición del líquido de diálisis

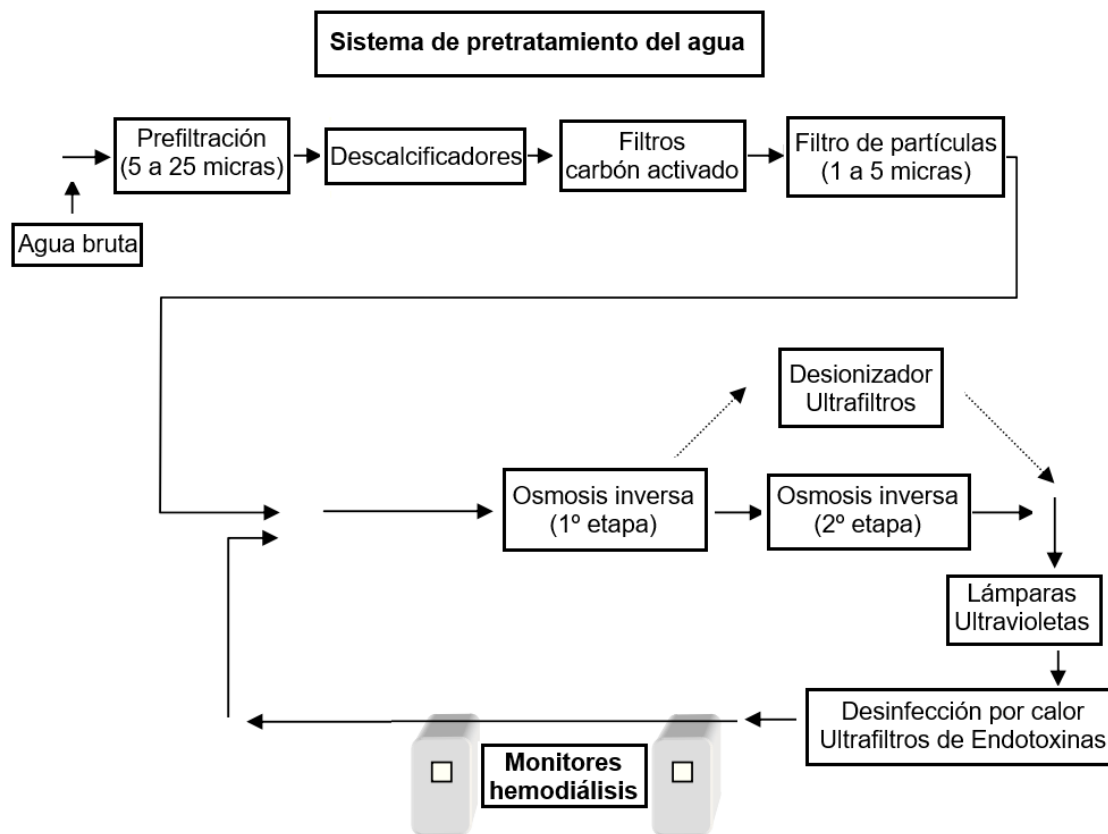
<b>Electrolitos</b>	<b>Rango de concentración</b>
Sodio	130 – 150 mEq/L
Calcio	2,5 – 3,5 mEq/L (1,25 – 1,75 mmol/L)
Potasio	0 – 4 mEq/L
Magnesio	0 – 1,5 mEq/L (0 – 0,75 mmol/L)
Cloro	87 – 120 mEq/L
<b>Amortiguadores (buffers)</b>	<b>Rango de concentración</b>
Acetato	2 – 4 mmol/L
Bicarbonato	25 – 38 mEq/L
Citrato	2,4 – 3 mEq/L (0,8 – 1 mmol/L)
Glucosa	0 – 200 mg/dL
pCO <sub>2</sub>	40 – 110 mmHg
pH	7,1 – 7,3

#### 1.4.6.2. PUREZA DE LOS FLUIDOS DE DIÁLISIS

La pureza del agua y del líquido de diálisis es un requisito indispensable, ya que la exposición a contaminantes como metales, cloraminas, compuestos orgánicos, endotoxinas, microorganismos, etc., puede conducir a complicaciones de muy diversa índole. Se han descrito complicaciones de todo tipo, que pueden clasificarse en inmediatas, agudas o tardías; y que en casos extremos, han llegado a ser muy graves con riesgo de muerte de pacientes<sup>(48)</sup>.

Por esto en los últimos años se ha preconizado la necesidad de disponer de agua purificada de gran calidad “agua ultrapura”, especialmente para poder realizar HDFOL. Para ello se necesitar diseñar plantas de tratamiento de agua como se representa en la **Figura 7**.

Una planta de agua moderna incluye: prefiltros, descalcificadores, carbón activado, osmosis inversa doble, producción de agua en línea; y una red de distribución del agua hasta los monitores, realizado con materiales calidad medicinal, que garanticen un flujo continuo del agua, tuberías sin de fondos de saco, sin depósitos de agua tratada y desinfección por calor. Algunas plantas pueden complementarse con filtros de endotoxinas, desionizadores o lámparas ultravioletas.



**FIGURA 7.** Diagrama del tratamiento de agua.  
Fuente: adaptado de R. Pérez-García et al.<sup>(48)</sup>

Además, se deben realizar controles periódicos de calidad del agua y del líquido de diálisis. Las guías españolas de gestión de calidad del líquido de diálisis incluyen unos niveles máximos de contaminantes químicos y microbiológicos<sup>(48)</sup>. Las características microbiológicas del agua y del líquido de diálisis recomendados para HD se muestran en la **Tabla 4**.

**TABLA 4.** Niveles máximos admisibles de contaminantes biológicos

Fluidos de hemodiálisis	Bacterias (UFC/mL)	Endotoxinas (UE/mL)
Agua estándar o purificada	≤ 100	≤ 0,25
Concentrados	≤ 100	≤ 0,25
Agua ultrapura	≤ 0,1	≤ 0,03
LD ultrapuro	≤ 0,1	≤ 0,03

UFC: Unidades formadoras de colonias (medio de cultivo R2A, incubación 7-14 días a T 17-23°C);  
 UE: Unidades de endotoxina (por ensayo LAL); LD: líquido de diálisis.



### **1.4.7. EL MONITOR DE HEMODIÁLISIS**

Los monitores de HD son imprescindibles para hacer diálisis más eficaces con garantías de seguridad. Los progresos en este campo en las últimas décadas han sido muy importantes, llegando hasta nuestros días, en que se dispone de una amplia variedad de modelos que permiten tratamientos más individualizados.

El monitor de hemodiálisis posee 4 elementos esenciales:

1. El circuito sanguíneo.
2. El sistema generador de líquido de diálisis.
3. Los sistemas de monitorización.
4. Los sistemas de retroalimentación.

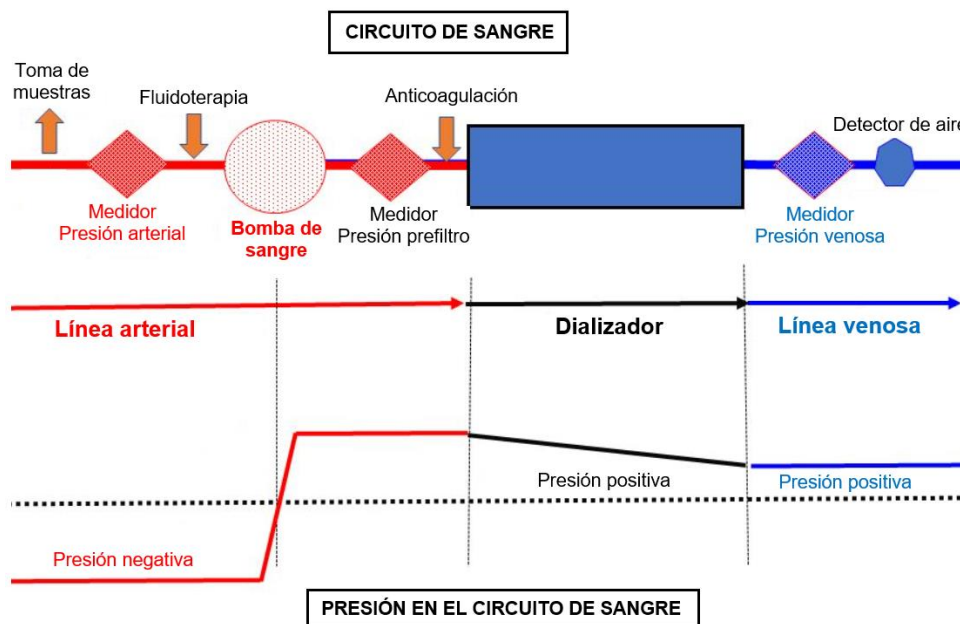
#### **1.4.7.1. EL CIRCUITO SANGUÍNEO**

El funcionamiento del circuito de sangre depende de la velocidad del flujo sanguíneo ( $Q_B$ ) y de la viscosidad de la sangre, y se realiza mediante una bomba peristáltica de rodillos, que moviliza la sangre en un flujo constante desde la línea arterial hacia el dializador, y la retorna al paciente a través de la línea venosa. Además, este circuito lleva intercalados medidores de presiones para su monitorización.

Para mantener el flujo de sangre y evitar la coagulación de esta, se generan cambios de presiones. Una presión negativa de succión antes de la entrada a la bomba peristáltica de rodillos, y una presión positiva a la salida de la sangre de la bomba.

La presión arterial también depende del diámetro de la aguja de punción, mientras que la presión prefiltro depende principalmente de las características de los capilares del dializador; y la presión venosa, de la resistencia del retorno venoso<sup>(199)</sup>.

Además, en el circuito de sangre tenemos puntos para la infusión de fluidos, medicamentos y el anticoagulante (**Figura 8**).



**FIGURA 8.** Circuito sanguíneo.  
Fuente: adaptado de M. Albalate et al.<sup>(199)</sup>

### 1.4.7.2. EL SISTEMA GENERADOR DE LÍQUIDO DE DIÁLISIS

El monitor de diálisis prepara el líquido de diálisis de forma continua mediante el concentrado de solutos y el agua tratada. Este preparado atraviesa varios filtros y sensores que regulan la conductividad de los electrolitos para conseguir un líquido de diálisis compatible bioquímicamente con la prescripción de diálisis, y libre de impurezas, de microorganismos y de endotoxinas<sup>(48,49)</sup>.

Además de la formación del líquido de diálisis, el monitor de diálisis controla el volumen ultrafiltrado. El método de control de ultrafiltración utiliza circuitos complejos como bombas y medidores del flujo (flujómetros), cuya finalidad es estimar con exactitud el volumen del líquido de diálisis en la entrada y salida del dializador. Este cálculo se relaciona con la PTM y el volumen convectivo en la modalidad hemodiafiltración en línea<sup>(48)</sup>.

### 1.4.7.3. LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN

Los sistemas de monitorización de los monitores de hemodiálisis se realizan a través de los biosensores, que son dispositivos no invasivos, que reciben señales del circuito de sangre o del sistema del LD en tiempo real y de forma constante. Y así, ante una señal de alarma, el monitor responde de forma automática con sistemas de retroalimentación<sup>(199)</sup>.

Los biosensores nos permiten realizar una prescripción de diálisis individualizada para cada paciente mediante el ajuste y monitorización de diversos parámetros como<sup>(199)</sup>:

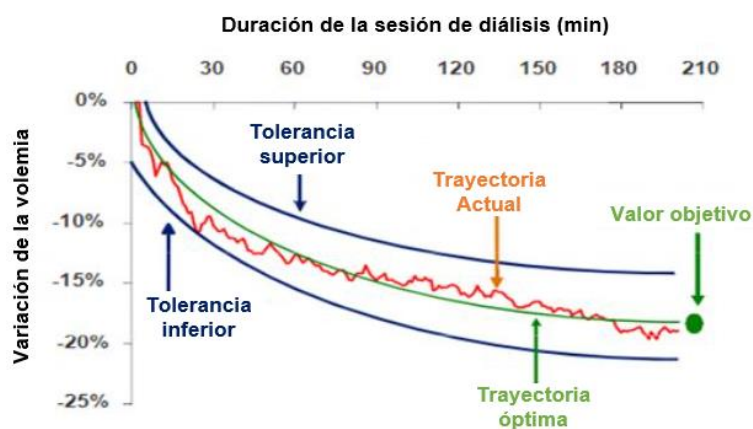
- La concentración de bicarbonato y de sodio.
- El volumen de ultrafiltración. Los métodos de control volumétrico de la ultrafiltración utilizan biosensores, que regulan directamente la cantidad de UF con mayor precisión y nos permiten utilizar con seguridad membranas de alta permeabilidad, sin los riesgos derivados de un exceso de ultrafiltración manteniendo la estabilidad hemodinámica del paciente.
- Los cambios en la temperatura del líquido de diálisis para mantener una temperatura corporal estable.
- La monitorización del aclaramiento de moléculas a través de la medida de la concentración de urea, la dialisancia iónica y la absorción de luz ultravioleta del líquido de diálisis.
- Los sistemas para el control de la estabilidad hemodinámica del paciente, que utilizan los cambios en el hematocrito o en la viscosidad de la sangre, en relación con las variaciones de la volemia durante la sesión de HD.
- La monitorización indirecta del acceso vascular (AV) mediante el cálculo de la recirculación utilizando modificaciones puntuales de la temperatura durante la sesión de diálisis.

Los biosensores y los sistemas de monitorización, con que cuentan los modernos monitores de HD, permiten un adecuado control y seguimiento de la dosis de diálisis y una reducción de las complicaciones asociadas a las sesiones de HD<sup>(199)</sup>.

#### 1.4.7.4. LOS SISTEMAS DE RETROALIMENTACIÓN

A continuación, se describen los sistemas de retroalimentación más importantes<sup>(199)</sup>:

- La automatización de la prescripción de sodio, es decir, que el monitor de diálisis nos permite cambios en la natremia del paciente durante la sesión de diálisis. Se relaciona con los objetivos deseados sobre la ganancia de peso interdiálisis y la estabilidad de la presión arterial.
- La automatización de los cambios en la volemia para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente durante la sesión de diálisis. La tasa de UF horaria y la concentración de sodio del LD juegan un papel fundamental en este proceso. En la **Figura 9** se muestra la evolución de la curva de contracción de la volemia permitida a lo largo de la sesión de diálisis, y que según su evolución se realiza la UF máxima posible. En el caso que la volemia descienda más de lo previsto, el sistema responde disminuyendo la tasa de UF y/o aumentando la conductividad de sodio para mejorar el relleno vascular<sup>(199)</sup>.



**FIGURA 9.** Curva de cambios de la volemia mediante las variaciones de la ultrafiltración y la concentración de sodio en el líquido de diálisis.  
Fuente: adaptado de M. Albalate et al.<sup>(199)</sup>

## 1.5. MODALIDADES DE HEMODIÁLISIS

Las técnicas de hemodiálisis se basan en los principios fisicoquímicos de difusión, convección y adsorción, mecanismos de transporte de solutos a través de las membranas de diálisis, que han sido descritos anteriormente. Las principales modalidades de hemodiálisis son la convencional y las técnicas convectivas.

### 1.5.1. HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL

La hemodiálisis convencional o estándar es la técnica más utilizada universalmente y emplea fundamentalmente el principio de difusión de las moléculas y solo utiliza la convección para ultrafiltrar el agua retenida en los periodos interdialíticos. Hay dos tipos de hemodiálisis convencional dependiendo de las características de la membrana del dializador utilizado.

La HD convencional de bajo flujo es eficaz para eliminar moléculas pequeñas pero insuficiente para depurar otras toxinas de tamaño más grande; mientras que la HD convencional de alto flujo, permite eliminar moléculas de mayor peso molecular, al emplear también el transporte convectivo bien por filtración directa o por retrofiltración en el interior del dializador, motivo este último, por el que se necesita un baño de diálisis de alta calidad<sup>(200,201)</sup>.

Algunos estudios han demostrado que la HD-AF se asocia a un mejor control de los niveles de algunas toxinas urémicas como la  $\beta_2m$  y a una menor prevalencia y severidad de la amiloidosis relacionada con la diálisis; y mayor supervivencia en algunos subgrupos de enfermos, como son los diabéticos con hipoalbuminemia o con larga permanencia en diálisis<sup>(201)</sup>.

### 1.5.2. HEMODIÁLISIS CONVECTIVA

Las técnicas convectivas incrementan la eliminación de moléculas de mayor peso molecular que normalmente no se pueden depurar por difusión. La transferencia de masas en la convección se realiza por el principio de arrastre del disolvente y depende principalmente de las características de la membrana del dializador y de la tasa de ultrafiltración, por eso la mayoría de las veces se utilizan membranas sintéticas biocompatibles de alto flujo<sup>(1)</sup>.

Las técnicas convectivas pueden utilizar exclusivamente el principio de convección sin difusión, como sucede en la hemofiltración, cuya eficacia es menor para las moléculas pequeñas porque solo utiliza transporte convectivo, o pueden combinar ambas la difusión y convección, hemodiafiltración, cuyos mecanismos de transporte compiten entre sí en el mismo dializador<sup>(201)</sup>.

Las técnicas convectivas realizan una ultrafiltración superior a la necesaria para equilibrar el peso seco del paciente y ese exceso de volumen extraído es sustituido con un líquido de reposición de composición fisiológica y estéril. El volumen convectivo es el equivalente al total del líquido ultrafiltrado y el volumen de reposición es el volumen convectivo menos el volumen correspondiente a la ganancia de peso del periodo interdiálisis<sup>(201)</sup>.

La reposición del líquido utiliza sistemas automáticos de control que regulan la velocidad de infusión, con la finalidad de obtener seguridad para el paciente, la mayor eficacia posible y sin problemas de coagulación del circuito. El líquido de reposición puede ir preparado en bolsas como sucede en la hemofiltración o prepararse automáticamente durante la sesión de diálisis como en la HDFOL.

Existen varias formas de suministrar líquido de reposición:

- A.** La forma más común es después de la salida de la sangre del dializador, en la línea venosa (modo posdilución), con ello se consigue los mejores resultados en la eliminación de moléculas, aunque su principal inconveniente es la hemoconcentración dentro del dializador y el aumento de la adsorción de proteínas en la membrana del dializar que finalmente reducen el transporte difusivo y convectivo. Además, la tasa de ultrafiltración está supeditada a la velocidad del flujo de sangre y ser inferior al 30% del  $Q_B$ <sup>(58)</sup>.
- B.** El líquido de reposición también puede infundirse en modo predilución (en la línea arterial) antes que la sangre entre al dializador, esto mejora la hemoconcentración pero se reduce la depuración de moléculas de forma significativa, pudiendo sólo mejorarla si se aumenta mucho el volumen de sustitución<sup>(201)</sup>.
- C.** En el modo mid-dilución la disposición de los capilares del dializador permiten que se combine el modo pre y posdilución, y se creó para reducir la hemoconcentración y mejorar la depuración de moléculas<sup>(202)</sup>.



Las principales técnicas convectivas de hemodiálisis son: hemofiltración, hemodiafiltración convencional y la hemodiafiltración en línea.

### **A. HEMOFILTRACIÓN CLÁSICA**

La eliminación de moléculas se realiza en exclusiva por convección, sin utilizar líquido de diálisis. En este caso, la depuración de moléculas depende del coeficiente de cribado (cociente entre la concentración del soluto en el ultrafiltrado y en el agua del plasma) y de la tasa de ultrafiltración. Para conseguir una dosis de diálisis adecuada para moléculas pequeñas es necesario alcanzar un volumen convectivo muy alto (de al menos 30 litros) suministrado en bolsas y un flujo de bomba de sangre mayor a 400 mL/min. Estos condicionantes han sido una limitación a su uso<sup>(58)</sup>.

### **B. HEMODIAFILTRACIÓN CONVENCIONAL**

Combina los dos principios de difusión y convección, con flujos arteriales menores que la hemofiltración y tasas de ultrafiltración de hasta 12 litros por sesión. Con esta técnica se consiguen tasas de depuración de moléculas pequeñas superior a la hemofiltración y también de moléculas medias. En esta técnica la difusión y convección no tienen efecto aditivo, sino que se interfieren mutuamente en la transferencia de moléculas<sup>(201)</sup>.

Hay otras dos modalidades de HDF que podemos denominar como “clásicas” que han intentado dar respuesta a algunos problemas puntuales.

- La biofiltración libre de acetato, conocida por el acrónimo AFB, es una modalidad de hemodiafiltración con tasas de ultrafiltración extra de 6 a 12 litros, el líquido de diálisis no lleva acetato y el líquido de reposición es una solución de bicarbonato sódico<sup>(201,203)</sup>. De esta técnica hay otra variante llamada AFB-K, que utiliza una concentración descendente de potasio en el baño de diálisis<sup>(201)</sup>.
- La hemodiafiltración emparejada es una técnica que evita la interferencia entre los transportes convectivo y difusivo, mediante la colocación de dos dializadores en serie, el primero realiza ultrafiltración y el segundo hemodiálisis convencional, infundiendo el líquido de reposición entre ambos. Incluso hay una modalidad que regenera el ultrafiltrado haciéndolo pasar por un cartucho de carbón activado<sup>(201,204)</sup>.

### **C. HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA**

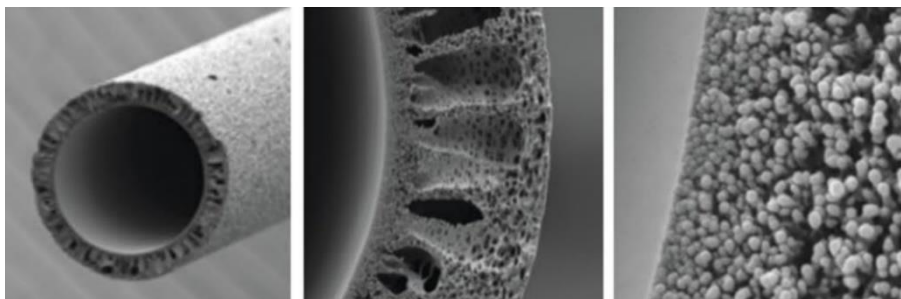
En 1978 se obtuvieron las primeras publicaciones sobre HDF<sup>(3)</sup> y desde 1987 en España<sup>(4)</sup>, y a hasta la actualidad se han generado grandes avances en esta técnica.

La posibilidad de infundir directamente baño de diálisis conforme se va produciendo en el monitor (preparación en línea) como líquido de sustitución fue el avance que relanzó el interés por las técnicas convectivas, ya que no era preciso tener líquido de sustitución estéril almacenado.

El líquido de infusión en línea necesita agua de alta calidad obtenida de después de una doble osmosis inversa sin almacenamiento y un líquido de diálisis de características ultrapuro, garantizado después de atravesar filtros de endotoxinas intercalados en el circuito del baño de diálisis. Esta forma de producir líquido en línea de infusión, permite hacer hemodiafiltración con elevados volúmenes de convección, que superan los obtenidos en la HDF clásica, sin la limitación física y económica que suponía tener líquido de infusión almacenado<sup>(202)</sup>.

Para realizar esta técnica se necesitan monitores con control volumétrico de la ultrafiltración, membranas de HD de alto flujo con CUF de al menos 20 mL/h/mmHg y un coeficiente de cribado para  $\beta_{2m} > 0,6$ .

La modalidad hemodiálisis en línea posdilucional, es el procedimiento que obtiene mejores resultados en la depuración de todo tipo de moléculas. Para optimizar la técnica y evitar el fenómeno de hemoconcentración, polarización de la membrana y aumento de la PTM se debe conseguir una fracción de filtración  $> 20\%$  y  $< 30\%$  con un  $Q_B$  de al menos 300 mL/min y un volumen de sustitución de al menos 20 litros<sup>(41)</sup>. Se recomiendan dializadores con diámetro interno  $\geq$  de 200  $\mu\text{m}$ , y con un diseño especial para reducir la hemoconcentración<sup>(205)</sup> (**Figura 10**).



**FIGURA 10.** Superficie interna de una membrana de polietersulfona (Polyflux®, Baxter S.L.). Microscopía electrónica de fibra (izquierda), pared de la fibra (centro) y visualización transversal de la capa interna (derecha) en donde se observa máxima asimetría con respecto a otros dializadores de similar composición. Fuente: adaptado de C. Ronco et al.<sup>(177)</sup>

La libre disposición de líquido de reposición en la HDFOL ha permitido el desarrollo de diferentes procedimientos de HDFOL para su empleo en pacientes con condiciones concretas. Por ejemplo, la modalidad HDFOL predilucional en pacientes con valores de hematocrito altos para evitar la hemoconcentración excesiva. Aunque como ya se ha comentado hay pérdida de eficacia al hemodiluir los solutos de la sangre antes de la entrada al dializador. Para evitar esta pérdida de eficacia se han propuesto diversas variaciones que combinan la infusión pre y posdilución, con resultados intermedios en términos de eficacia dialítica<sup>(201)</sup>:

- Modalidad mixta simultánea: el líquido de reposición es infundido pre y posdializador de forma simultánea.
- Modalidad secuencial: inicio en modo posdilución y paso a predilución cuando la presión transmembrana alcanza un determinado valor.
- Modalidad mid-dilución: utiliza un dializador con un diseño especial con dos partes, una con haces capilares central y otra con haces capilares periféricos. La primera parte hace HDFOL posdilucional y la segunda predilucional ya que el líquido de reposición se infunde entre ambas partes.

Existe finalmente, una modalidad de HDFOL que añade al procedimiento de hemodiafiltración en línea un proceso de adsorción, llamada hemodiafiltración con doble filtro y regeneración del ultrafiltrado, que ha demostrado en algunos estudios un descenso de las concentraciones de p-cresol e IL-6<sup>(206)</sup>. Sin embargo, es un proceso más complejo técnicamente y es necesario más estudios que comprueben la utilidad e indicaciones de esta técnica dialítica.

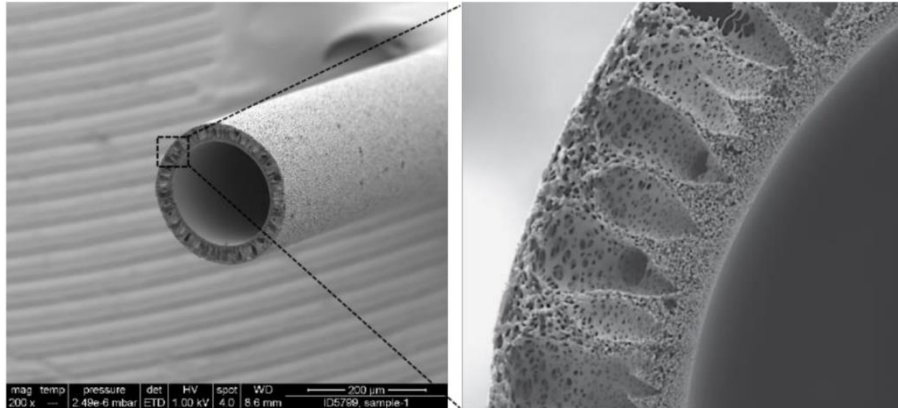
### 1.5.3. HEMODIÁLISIS EXTENDIDA

La hemodiálisis extendida como ya se ha comentado previamente es una técnica de hemodiálisis nueva que utiliza membranas de corte medio y que combina el transporte por difusión y por convección en el interior de un dializador, y no precisa líquido de reposición. Con la HDx se consigue aumentar la eficacia de la hemodiálisis, promoviendo la eliminación de toxinas urémicas de PM medio alto sin causar pérdida de albúmina<sup>(71,73)</sup>.

Las características de las membranas MCO difieren de las membranas de alto flujo que utilizamos en HD convencional y HDFOL<sup>(207)</sup>.

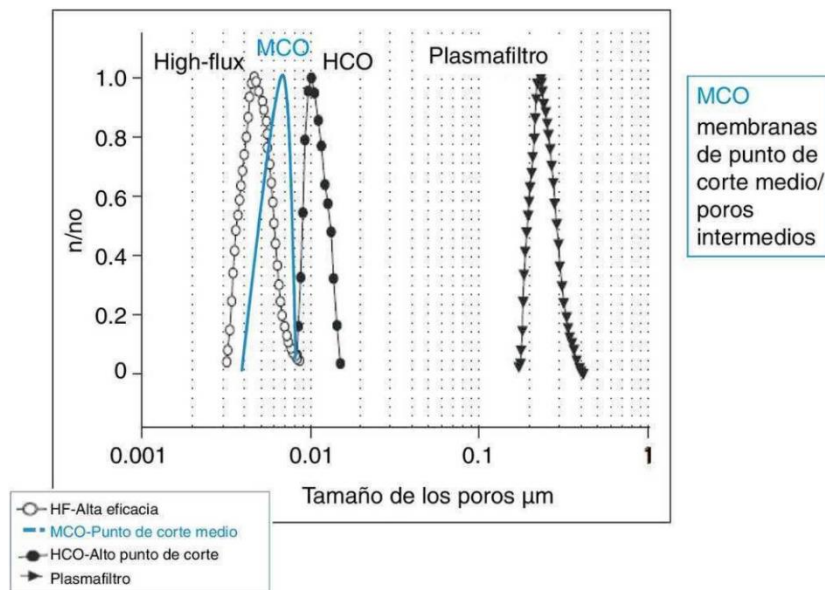
La combinación de mayor permeabilidad hidráulica y mejora de la estructura geométrica de las membranas MCO, aumentando el número de capilares de los dializadores, con diámetros internos < de 200  $\mu\text{m}$ , aumentan las resistencias internas y logran mayor retrofiltración; es decir, mayor convección en el interior del dializador<sup>(73)</sup>. Además, la distribución más uniforme y el tamaño de sus poros le permiten tener una curva de cribado más pronunciada y un amplio margen para la eliminación de moléculas de diferentes tamaño medio y alto sin llegar a la pérdida de albúmina<sup>(70,71)</sup>.

En la **Figura 11** se visualiza la estructura asimétrica de tres capas de las membranas MCO, que tienen un radio de poro efectivo de 3,0 a 3,5 nm después del contacto con la sangre del paciente, lo que permite la depuración de una gama amplia de toxinas urémicas<sup>(208)</sup>.



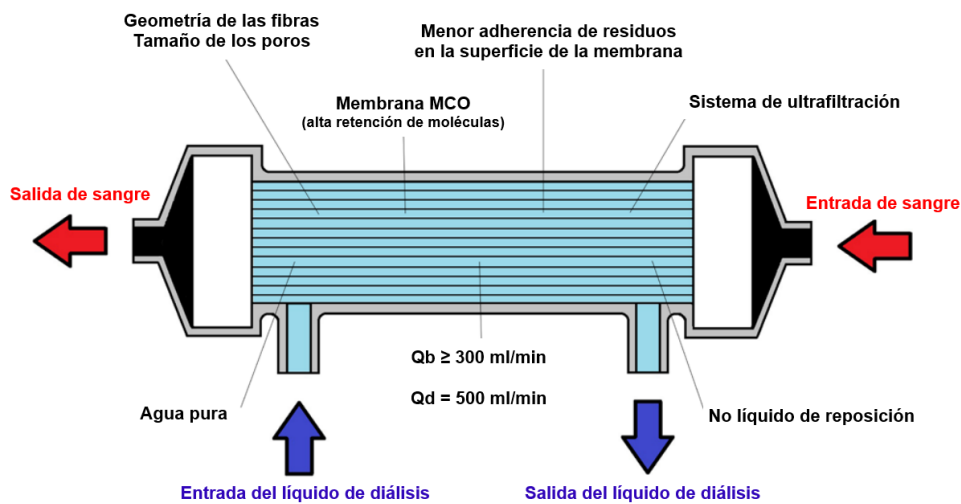
**FIGURA 11.** Superficie interna de las membranas MCO. Microscopía electrónica de la fibra (izquierda) y pared de la fibra (derecha). Fuente: adaptado de Z. Zhang et al.<sup>(208)</sup>

En la **Figura 12** se visualizan el tamaño y distribución de los poros en los diferentes tipos de dializadores.



**FIGURA 12.** Tamaño y distribución de los poros de las membranas. Membranas de corte medio (MCO), membranas de corte alto (HCO), plasmafiltros y dializadores de alta eficacia (HF).  $n/no$  es el número de poros de cada tamaño normalizado en tanto por uno. Fuente: R. Pérez-García et al.<sup>(207)</sup>

La HDx utiliza el mismo procedimiento que la HD convencional, y a diferencia de la HDFOL no necesita monitores especiales, y los costos en líneas de diálisis y en consumo de agua son menores<sup>(209)</sup>. Aunque la pureza del agua es importante para evitar la contaminación debido a la gran cantidad de retrofiltración en el interior del dializador (**Figura 13**).



**FIGURA 13.** Componentes esenciales de la HDx. HDx: hemodiálisis extendida; MCO: punto de corte medio. Fuente: adaptado de J. Jonny et al.<sup>(73)</sup>

En el momento del diseño del estudio se comercializaba membranas MCO (Theranova®, Baxter S.L.) con dos superficies, 1,7 m<sup>2</sup> y 2,0 m<sup>2</sup>, aunque posteriormente en un estudio de Maduell et al.<sup>(210)</sup> no se observaron diferencias significativas en la depuración de moléculas al comparar ambas superficies de los dializadores MCO.

La mayoría de los estudios realizados con HDx se han centrado en la capacidad de eliminación de moléculas con PM medios y altos, comparándola bien con HD convencional o hemodiafiltración.

En un ensayo prospectivo y aleatorizado con 19 pacientes, Kirsch et al.<sup>(211)</sup> compararon la HDx con dializadores MCO de 1,7 m<sup>2</sup>, con la HD convencional y la HDF utilizando dializadores de alta eficiencia, helixona de 1,8 y 2,0 m<sup>2</sup>, respectivamente. No hallaron diferencias en la eliminación de pequeños solutos en los 3 grupos, pero observaron mayor depuración de moléculas medias en los grupos HDx y HDF, respecto a la HD convencional. Asimismo, demostraron superioridad de la HDx frente a HDF en moléculas con PM > 24 KDa.

Posteriormente García-Prieto et al.<sup>(212)</sup>, realizaron un estudio con 18 pacientes y similar diseño que el anterior, compararon la reducción de moléculas con diferente PM con HDx, HDF y HD convencional, y analizaron también las pérdidas de albúmina. Observaron que HDx fue no inferior a HDF en depuración de moléculas medias y medias grandes; y que HDx tuvo menor pérdida de albúmina.



Reque et al.<sup>(74)</sup>, en un estudio prospectivo y cruzado con 10 pacientes, compararon HDx, (con dializador MCO de 2,0 m<sup>2</sup>) con HDFOL (dializador de alta eficiencia de 2,0 m<sup>2</sup>), y concluyeron que ambas técnicas eran igualmente eficaces en el aclaramiento de moléculas pequeñas y medias, mientras que, en la depuración de moléculas de mayor PM, HDx podría ser superior que HDFOL.

En otro estudio<sup>(213)</sup> se estudiaron 10 pacientes y se comparó HDx (dializador MCO, 2,0 m<sup>2</sup>) y HDFOL (dializador de alta permeabilidad, 2,0 m<sup>2</sup>). No encontraron diferencias en la depuración de moléculas pequeñas ni medias entre ambas modalidades de HD.

## 1.6. MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS

La mortalidad cardiovascular y global de los pacientes con ERC y en tratamiento con diálisis es muy elevada, y es mayor que la mortalidad de otras enfermedades crónicas de mal pronóstico como cáncer, diabetes, insuficiencia cardíaca o accidente vascular cerebral<sup>(214–216)</sup>. Según el Registro Español de Enfermos Renales, la mortalidad anual global fue del 8% en el 2021, siendo mayor en HD (13,3%) que en DP (8,9%) o trasplante renal (3,4%)<sup>(217)</sup>.

Algunos de los factores relacionados con la mayor mortalidad de los pacientes en diálisis dependen de sus características propias o comorbilidades y otras derivan directamente de la condición de dializados<sup>(218)</sup>. Existen algunos factores no modificables como la raza (mayor en caucásicos e hispanos)<sup>(219,220)</sup>, la edad, el sexo o la enfermedad renal primaria<sup>(221)</sup>. La edad a la que los enfermos inician diálisis ha aumentado progresivamente, sin embargo, su expectativa de vida es menor que la población general. En pacientes menores de 80 años la expectativa de vida es un tercio menor que la población con la misma edad sin enfermedad renal, mientras que en > 80 años la expectativa de vida se reduce a la mitad<sup>(222)</sup>. Según el Registro Español de Enfermos Renales del 2021, la mortalidad en los pacientes de HD entre 65 y 74 años es del 12,9% y en > 75 años, del 19,2%<sup>(217)</sup>.

Numerosos estudios han mostrado factores modificables, en los que se puede actuar y que tienen influencia en la mortalidad del paciente. Así, los factores de mortalidad que se relacionan directamente con la diálisis son la función renal al iniciar diálisis, el estado de sobrehidratación crónica independientemente de los efectos de la presión arterial, la técnica de hemodiálisis, la pérdida de diuresis residual<sup>(223)</sup>, los

episodios de hipotensión, la ultrafiltración rápida o excesiva<sup>(224)</sup>. Así, Movilli et al.<sup>(225)</sup> concluyeron que la mortalidad era más alta con tasas de UF > 12,37 mL/h/kg. Además, la disfunción del acceso vascular<sup>(226)</sup> y la alteración de los parámetros analíticos (hiperparatiroidismo secundario, anemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, etc.) claramente influyen en el pronóstico del paciente de HD<sup>(227–230)</sup>.

Por otro lado, otros factores como el control de los factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo<sup>(231)</sup>, etc.), la adherencia al tratamiento farmacológico<sup>(232)</sup> y la reducción en la ingesta de sal<sup>(233–236)</sup> también influyen en la morbimortalidad<sup>(237)</sup>.

La malnutrición e inflamación crónica, que se relaciona con la pérdida de masa muscular y de las reservas de energía (desgaste energético proteico), y que se acompaña de pérdida del apetito y de peso, reducción de la prealbúmina y albúmina séricas, afecta con frecuencia al paciente renal y lo conduce a un estado de inflamación sistémica y crónica<sup>(238–241)</sup>.

Finalmente, el riesgo de fragilidad<sup>(242)</sup> y de fracturas, especialmente fracturas de cadera<sup>(243,244)</sup>, la calidad de vida, la situación socioeconómica, y la tendencia a la depresión, son aspectos muy importantes y que también se deben tener en cuenta, ya que tienen impacto en la mortalidad de los pacientes con ERC.

## 1.7. SUPERVIVENCIA EN HEMODIÁLISIS

La supervivencia global de los pacientes en hemodiálisis ha evolucionado a lo largo del tiempo. Según el Registro Español de Enfermos Renales del 2021 la probabilidad de supervivencia del paciente de diálisis se ha mantenido estable desde el 2012, un 92% de los pacientes sobreviven en el primer año tras el inicio de diálisis, y un 82% y 58%, en el segundo y tercer año, respectivamente, siendo la mediana de supervivencia de 6,37 años (IC 95%: 6,31 - 6,44)<sup>(217)</sup>.

Al principio las deficiencias tecnológicas eran, por sí mismas, un factor limitante del acceso de pacientes a HD y por tanto de la supervivencia de los pacientes con ERC. Hoy en día, las mejoras tecnológicas han favorecido el acceso de los pacientes a la HD y el aumento de la supervivencia en la técnica. No obstante, la mortalidad sigue siendo elevada, debido entre otras causas, al aumento muy importante de pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades que acceden a HD.

Los principales elementos dependientes de la hemodiálisis que han hecho posible esta mejora de la supervivencia son: una dosis óptima de sesión de diálisis, la frecuencia de las sesiones, las mejoras en las membranas y monitores de HD, en la calidad del líquido de diálisis y en las modalidades de hemodiálisis con técnicas convectivas. A continuación, vamos a analizar algunos de estos elementos en los siguientes apartados.

### 1.7.1. DOSIS DE DIÁLISIS

La eficacia de la diálisis se basa en la eliminación de las toxinas urémicas que depende principalmente de las propiedades y características de las moléculas, de la eficiencia del dializador determinado por el diseño y las características de la membrana, y del flujo de sangre y del líquido de diálisis.

Hay varios métodos utilizados en clínica para medir la dosis de hemodiálisis:

- La reducción de la concentración de una sustancia antes y después de una sesión de HD. La más utilizada es el descenso porcentual de urea (PRU), que se considera adecuado cuando es superior al 70%<sup>(245)</sup>.
- Medir la cantidad de una molécula que atraviesa la membrana del compartimento sanguíneo al del baño de diálisis.
- El método más común y estandarizado para medir la dosis de diálisis es el  $Kt/V$ , y representa el aclaramiento total de urea (K) en función del tiempo y del volumen de distribución (V). El  $Kt/V$  de la urea es el método más preciso que mide la dosis de diálisis, calcula el aclaramiento de la urea en el volumen de sangre depurada<sup>(246,247)</sup>, y se asocia a reducción de la mortalidad en HD, a diferencia del  $Kt/V$ <sup>(248)</sup>.

Por evitar el efecto rebote de la salida de urea de los tejidos hacia la sangre después de la diálisis, se utiliza el método  $Kt/V$  equilibrado o bicompartimental ( $eKt/V$ ), que tiene un valor absoluto menor que el  $Kt/V$  estandarizado o monocompartmental. Estos valores se aproximan conforme aumenta el tiempo de la sesión de diálisis<sup>(249)</sup>.

No obstante, el Kt/V tiene limitaciones entre las que destacan: el aclaramiento de urea no es representativo para el resto de las moléculas<sup>(250)</sup>, representa solo una medida aislada de la sesión de diálisis, su valor se sobreestima en pacientes desnutridos o con disminución de la masa muscular<sup>(251)</sup>; y no toma en cuenta factores independientes como la ultrafiltración, el tiempo de diálisis y la frecuencia de diálisis<sup>(252)</sup>.

Con el transcurso del tiempo se ha ido conociendo la relación entre la dosis de diálisis con la supervivencia del paciente, hallando un mayor beneficio cuando se consiguen Kt/V más altos. La mayoría de los estudios han centrado como valor objetivo del Kt/V entre 1,2 a 1,4, otros recomiendan llegar hasta 1,6. Aunque, los valores de Kt/V más altos de 1,6 se han relacionado con mayor mortalidad porque pueden reflejar un estado de mal nutrición<sup>(247,253,254)</sup>.

Los monitores de diálisis poseen biosensores que monitorizan en tiempo real la eficacia de la diálisis y evitan la utilización de pruebas de laboratorio para medir la dosis de diálisis. Por ello, otra forma de medir la dosis de diálisis es la dialisancia iónica que calcula el aclaramiento de urea mediante la diferencia de conductividad del líquido de diálisis a la entrada y salida del dializador. Se asume que el aclaramiento del sodio es similar al de la urea.

Se considera que una dosis de diálisis adecuada es la que consigue un aclaramiento de moléculas eficaz, un correcto control del exceso de volumen, del equilibrio iónico, con buena tolerancia clínica, mejoría de los síntomas urémicos; y que a largo plazo, contribuyen a un mejor control del metabolismo óseo mineral, de la supervivencia del paciente y de la calidad de vida<sup>(255)</sup>.

### 1.7.2. FRECUENCIA Y TIEMPO DE DIÁLISIS

El tiempo de duración de la diálisis y la frecuencia de diálisis se relacionan directamente con la mortalidad<sup>(256)</sup>. A menor tiempo de diálisis y menor número de sesiones de diálisis por semana, existe mayor riesgo de mortalidad, con independencia del valor del  $Kt/V$ <sup>(257)</sup>.

De forma convencional, atendiendo a criterios de eficacia y logística de las sesiones de hemodiálisis, se establecieron 3 sesiones de diálisis a la semana para los pacientes de HD, aunque se han realizado estudios comparativos con HD diaria y larga, los hallazgos han sido variables. Algunos demostraron mayor supervivencia, pero otros, en las que se incluía la HD diaria nocturna, no se halló mejor pronóstico frente a la HD intermitente<sup>(258)</sup>. Aunque sí se observaron algunos beneficios como menor incidencia de hipertensión arterial, mejor control del metabolismo óseo mineral, tasas de ultrafiltración más reducidas y reducción de la polimedicación<sup>(259)</sup>.

El estudio DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) con más de 20.000 pacientes observó un descenso del 7% del riesgo de mortalidad global por cada aumento de 30 minutos de diálisis, teniendo como base una sesión de 240 minutos<sup>(260)</sup>. Con una sesión de diálisis de al menos 240 minutos, además de reducción de la mortalidad, se consigue una mejor tolerancia hemodinámica y de la ultrafiltración, beneficios en el control del metabolismo óseo mineral, de la nutrición y la anemia<sup>(261)</sup>.

El tiempo en HD se relaciona con el número de sesiones por semana. En un estudio con más de 30.000 pacientes se observó mayor riesgo de mortalidad de causa cardiovascular e infecciosa en el periodo largo interdialítico que en el corto, en relación con la ingesta excesiva de fluidos, a los cambios hemodinámicos y electrolíticos; y a la acumulación de toxinas urémicas<sup>(262)</sup>.

### 1.7.3. MEMBRANAS DE DIÁLISIS

En las dos últimas décadas se han realizado estudios que demuestran que el uso de dializadores con membranas de alta permeabilidad sugiere una mayor tasa de supervivencia en diálisis<sup>(31,34)</sup>.

El estudio norteamericano de Hemodiálisis (HEMO) con 1.846 pacientes aleatorizados comparó la dosis de diálisis medido por el Kt/V y el uso de dializadores de bajo y alto flujo. En un primer momento, tras un seguimiento de más de 4 años, se observó que el riesgo de mortalidad por cualquier causa era similar al usar membranas de alto o bajo flujo; pero la limitación del estudio HEMO fue que se reutilizaron los dializadores, con una vida útil del dializador de hasta 20 sesiones<sup>(30,263)</sup>.

Posteriormente se realizaron análisis secundarios del estudio HEMO y se objetivó mayor beneficio en el uso de dializadores de alto flujo. Se observó asociación entre los niveles de  $\beta_2m$  y la mortalidad. Se observó que el incremento en sangre de 10 mg/L de  $\beta_2m$  aumentaba el riesgo de mortalidad por causa infecciosa y global el 21% y 11%, respectivamente<sup>(150,264)</sup>.



Otro análisis post hoc del mismo estudio demostró aumento de la supervivencia cardiovascular por la reducción de los eventos cerebrovasculares en los pacientes que usaron membranas de alto flujo<sup>(215,265)</sup>.

Después del estudio HEMO se realizaron otros estudios que demostraron mayor supervivencia con las membranas de alto flujo<sup>(31,32)</sup>.

El estudio europeo MPO (membrane permeability outcome study) con 738 pacientes, que relacionó los niveles de albúmina sérica y las membranas de alta y baja permeabilidad, observó una reducción de la mortalidad con la utilización de las membranas de alta permeabilidad. Además, de mayor supervivencia en el subgrupo de pacientes con valores de albúmina inferiores a 4 g/dL, y en los pacientes diabéticos independientemente del valor de su albúmina sérica<sup>(32,33,266)</sup>.

El estudio MPO también consiguió demostrar una mayor eliminación de  $\beta_2m$ , con niveles bajos sostenidos en el tiempo en los pacientes dializados con dializadores de alto flujo, aunque sin diferencias en el  $Kt/V$ <sup>(267)</sup>.

El subanálisis de un estudio turco con 704 pacientes aleatorizados, que comparó las membranas de alta y baja permeabilidad junto con el líquido de diálisis convencional y ultrapuro, demostró mayor supervivencia global con una membrana de alta permeabilidad asociado a un líquido de diálisis ultrapuro<sup>(268)</sup>.

Los resultados de estos estudios sugieren que las membranas de alta permeabilidad y la HD-AF tienen un efecto beneficioso sobre la supervivencia cardiovascular y global de algunos subgrupos de pacientes, probablemente relacionado con una mayor depuración de moléculas de mayor peso molecular<sup>(269)</sup>.

Las recomendaciones de la calidad de Resultados de Enfermedades Renales de la Fundación Nacional del Riñón, con sus siglas en inglés KDOQI, son el uso de las membranas de alta permeabilidad especialmente en pacientes diabéticos, desnutridos o con mayor antigüedad en diálisis<sup>(247)</sup>.

Actualmente y cada vez más, hay una tendencia a utilizar membranas de alta permeabilidad, más biocompatibles, cuya eficacia depuradora se incrementa cuando se utilizan en modalidades de diálisis con alto transporte convectivo como es la HDFOL.

Un estudio japonés comparó las diferentes membranas, y demostró que hay mayor supervivencia global con membranas de polietersulfona y polimetilmetacrilato, y mayor mortalidad con las de triacetato de celulosa, los polímeros de poliéster, el EVAL y las de poliacrilonitrilo<sup>(36)</sup>.

Las membranas de punto de corte alto, como ya se ha comentado previamente, tienen poros suficientemente grandes para eliminar moléculas de mayor peso molecular como las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, por lo que son empleadas en el tratamiento de Mieloma Múltiple. Y desde hace unos pocos años se van incorporando a nuestra práctica clínica membranas de medio cut-off, que se utilizan en la Hemodiálisis Extendida como ya hemos comentado en otro apartado.

Estas membranas tienen capacidad de eliminar moléculas medias, medias grandes, pero sin pérdida significativa de albúmina. Se han iniciado estudios para demostrar su eficacia, seguridad y efectos en la supervivencia de los pacientes, comparándola con la HDFOL y la HD-AF<sup>(211)</sup>.

#### 1.7.4. TÉCNICAS CONVECTIVAS Y SUPERVIVENCIA

Desde la aparición de la HDFOL se han realizado diversos estudios comparativos, multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, con un alto número de pacientes, cuyo objetivo principal fue valorar la relación entre la supervivencia de los pacientes y las técnicas de diálisis.

Aunque los resultados de estos estudios son variables, actualmente la técnica de elección es la HDFOL con volumen convectivo alto, debido a su capacidad de depurar moléculas más grandes; por ello, tiene mejor pronóstico al reducir la morbimortalidad cardiovascular y global en el paciente de hemodiálisis<sup>(270,271)</sup>.

El estudio europeo DOPPS con una gran población de pacientes europeos, comparó la HD convencional y la HDFOL, observando una reducción de más del 35% de la mortalidad en HDFOL, después de ajustar los factores de confusión como la edad, las comorbilidades asociadas o el tiempo de diálisis<sup>(39)</sup>.

El estudio italiano RISCAVID (*RISchio Cardiovascolare nei pazienti afferenti all'Area Vasta In Dialisi*) también comparó HD convencional y HDFOL, demostrando mejoría de los marcadores inflamatorios, reducción de la sobrecarga de volumen y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, y mejoría de la calidad de vida en los pacientes en HDFOL<sup>(272)</sup>.

En 2011, el grupo europeo EUDIAL (*EUropean DIALlysis*), analizó las técnicas convectivas de diálisis y determinó que la HDFOL posdilución era eficaz y segura para los pacientes en hemodiálisis, demostrando mejores resultados con el uso de un dializador de alto flujo, un flujo de bomba de sangre de al menos 350 mL/min con una

duración del tratamiento igual o mayor a 240 minutos por sesión, en donde se consiga al menos 96 litros de sangre tratada y se obtenga un volumen convectivo superior al 20% de la sangre procesada, es decir mayor a 19 litros<sup>(41)</sup>.

Tanto el estudio CONTRAST (*Convective Transport Study*) con 714 pacientes y el estudio turco (Turkish OL-HDF Study) con 782 pacientes, que compararon la HD-AF y la HDFOL, observaron una mayor supervivencia cardiovascular y global en el grupo HDFOL, con menor tasa de hospitalizaciones y reducción de los eventos cardiovasculares al conseguir un volumen convectivo mayor a 21,9 y 17,4 litros por sesión, respectivamente<sup>(26,40)</sup>.

Estudios posteriores han demostrado que conseguir un volumen convectivo superior a 20 litros en HDFOL, reduce el riesgo de mortalidad con un rango que va desde 24 a 75%, por lo que se debe considerar que la HDFOL es la técnica de elección en los pacientes de HD<sup>(42,45)</sup>.

El estudio español de supervivencia de HDFOL "*ESHOL study*" realizó un estudio de 3 años de seguimiento a 906 pacientes aleatorizados en 2 grupos, HDFOL y HD-AF, observando una disminución del 30% de la mortalidad global y cardiovascular, y una reducción del 50% de la mortalidad de causa infecciosa en el grupo HDFOL. La reducción fue mayor con volúmenes convectivos más altos. Con un volumen convectivo entre 23,1 y 25,4 litros por sesión, la mortalidad se redujo un 40%; mientras que, con un volumen convectivo mayor a 25,4 litros, la reducción de la mortalidad fue de 45%.

En análisis posteriores del estudio ESHOL, la HDFOL con un volumen convectivo de al menos 23 litros, demostró una mayor estabilidad hemodinámica durante las hemodiálisis, una menor tasa de hospitalizaciones y una reducción de más del 40% de la mortalidad por todas las causas<sup>(28)</sup>.

Posteriormente se realizó un análisis de Cox tiempo-dependiente en los pacientes que abandonaron el estudio ESHOL, antes de culminar los 3 años de seguimiento, y se observó una reducción de la mortalidad en 24% en el grupo de HDFOL<sup>(28)</sup>.

Dos años después del estudio ESHOL, un estudio francés con 2.793 pacientes observó una reducción de la mortalidad global en pacientes con HDFOL y volúmenes convectivos mayores a 23 litros<sup>(43)</sup>.

Además, de la reducción de la mortalidad, también se han observado otros beneficios de la HDFOL respecto a la HD convencional de alto flujo, como por ejemplo mayor estabilidad hemodinámica, reducción de los eventos de hipotensión arterial intradiálisis<sup>(273,274)</sup>. Sin embargo, otros estudios comparativos entre HDFOL y HD-AF no han demostrado diferencias entre ellas<sup>(22,23,42)</sup>.

Los diferentes estudios han demostrado que el volumen convectivo es un factor importante para conseguir un mayor beneficio con la HDFOL respecto a la HD convencional, ya que la HDFOL sin las condiciones óptimas (una membrana de alta permeabilidad, un volumen convectivo alto, un  $Q_B$  alto, un líquido de diálisis ultrapuro) no ofrece mejores resultados que la HD convencional<sup>(275)</sup>.

Aunque todavía no se ha determinado el volumen convectivo óptimo en la HDFOL, si se puede afirmar que se han visto mayores beneficios que en la HD convencional con volúmenes convectivos superiores a 23 litros por sesión de hemodiálisis<sup>(43,44)</sup>.

La combinación de una membrana de alto flujo, un líquido de diálisis ultrapuro y volúmenes convectivos altos en HDFOL se asocian a una mayor eliminación de moléculas medias, de marcadores inflamatorios y de toxinas unidas a proteínas<sup>(15,276–278)</sup>.

En España se tiene más de 20 años de experiencia con la hemodiálisis en línea, y se han realizado diferentes estudios comparativos, prospectivos, cruzados, aleatorizados entre la HDFOL posdilución y la HD convencional, demostrando que con la HDFOL se obtiene mayor supervivencia del paciente y reducción de la mortalidad cardiovascular y global<sup>(279)</sup>. Además, la HDFOL ha demostrado beneficios en el control del hiperparatiroidismo secundario y la eliminación del fósforo<sup>(280,281)</sup>, en mejorar la anemia crónica con reducción de la resistencia a la eritropoyetina<sup>(29)</sup>, en la reducción del estado inflamatorio y daño endotelial<sup>(282)</sup>, en la disminución de síntomas inespecíficos como síndrome de piernas inquietas, insomnio<sup>(283)</sup>; y en la mejoría de la calidad de vida del paciente en diálisis<sup>(284)</sup>.

Actualmente, la hemodiafiltración en línea ha demostrado ser la técnica de elección frente a la HD convencional de bajo y alto flujo, aunque los requisitos que se necesitan para realizar esta técnica limitan su uso. Muchos pacientes de diálisis permanecen en HD convencional porque no reúnen las características para la indicación de HDFOL, debido a flujos de bomba de sangre subóptimos, que refleja de forma indirecta disfunción del AV; además, por carecer de líquido de diálisis ultrapuro en las unidades de diálisis.

Por ello, se están buscando alternativas a la HDFOL, para conseguir una técnica superior a la HD convencional; y además, al menos equivalente a los beneficios que ofrece la HDFOL.

## 1.8. CALIDAD DE VIDA EN DIÁLISIS

En la actualidad, existe un consenso que los beneficios que ofrecen las intervenciones sanitarias no solo deben mirar la supervivencia del paciente sino también el impacto en su calidad de vida.

La calidad de vida asociada a la salud (CVAS) se define como un valor asignado a la duración de la vida del paciente que es modificado por el estado funcional físico y mental, la percepción de la salud y el bienestar social y emocional; y se relaciona con una enfermedad o/y con su tratamiento médico.

Este valor es individual y depende de una percepción subjetiva del paciente y apoya la evaluación de los resultados y la calidad de la atención médica<sup>(285,286)</sup>.

La medición de CVAS se realiza a través de cuestionarios, que pueden ser genéricos, es decir, que aplica a todos los pacientes y sus patologías; o pueden ser específicos de una patología concreta, como en la enfermedad renal.

A lo largo de los años muchos estudios han demostrado que la ERC y el tratamiento de diálisis afectan negativamente la vida cotidiana de los pacientes y reducen su CVAS en comparación con la población general<sup>(287,288)</sup>. Además, se conoce que la salud física y la salud mental de los pacientes en diálisis es peor que la observada en los pacientes con otras comorbilidades como cardiopatía crónica, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica o hipertensión<sup>(289)</sup>.



El papel de la hemodiálisis se concibe como una terapia para mejorar el estado general del paciente; pero no solo para mantener la vida, sino también mantener una buena calidad de vida<sup>(290,291)</sup>.

En muchos pacientes el inicio de la hemodiálisis se asocia con una importante reducción de su calidad de vida en comparación con otros tratamientos de reemplazo renal como la diálisis peritoneal<sup>(292)</sup> o el trasplante renal<sup>(293)</sup>, incluso con el manejo conservador sin diálisis<sup>(294)</sup>.

El tratamiento de hemodiálisis implica sesiones repetidas, en donde los pacientes pasan varias horas a la semana en los hospitales o centros especializados de diálisis, por lo que sus vidas se ven afectadas significativamente. Además, los pacientes de diálisis también experimentan mayor riesgo de desnutrición, inflamación y hospitalización en comparación con la población general, que también contribuyen a disminuir su percepción de calidad de vida y al mismo tiempo su supervivencia.

La evaluación de la CVAS en la ERC se utiliza como una forma de predecir la efectividad de la intervención médica<sup>(295)</sup>.

Se han desarrollado diferentes escalas de calidad de vida para las enfermedades crónicas. El primer estudio sobre calidad de vida en diálisis en España fue realizado por Moreno et al.<sup>(296)</sup> que utilizaron dos cuestionarios para evaluar la calidad de vida. El primero fue un indicador global que midió la capacidad funcional (escala de rendimiento de Karnofsky), y el otro evaluó el comportamiento disfuncional relacionado con la enfermedad renal. Ambas escalas o cuestionarios ya no se utilizan en la actualidad.

Las herramientas de calidad de vida más utilizadas en la ERC hoy en día son la escala de salud de 24 ítems y su forma corta de 12 ítems, que determinan la carga de morbilidad de la ERC y otras comorbilidades; y el cuestionario de enfermedad del riñón y calidad de vida (KDQOL-36), que viene del inglés “*Kidney Disease and Quality of Life*”, comúnmente utilizada, validada y aceptada para la investigación en los pacientes con ERC<sup>(297)</sup>. Esta escala añade otros apartados más como son los síntomas o problemas de los pacientes renales, los efectos de la enfermedad renal en la vida diaria del paciente, la afectación de la salud física y mental.

El cuestionario de calidad de vida KDQOL-36, que fue desarrollada en la década de los 1990 por Hays et al.<sup>(298)</sup> y posteriormente adaptada para los enfermos renales por Yildirim et al.<sup>(299)</sup>, se compone de 5 apartados de 36 preguntas. Las preguntas se refieren a los síntomas, los efectos de la enfermedad renal en la vida diaria del paciente, la carga de la enfermedad renal, la salud física y la salud mental. La carga de la enfermedad renal se refiere a la dificultad que los pacientes sienten para afrontar su enfermedad.

La salud física y mental contienen varias subescalas que incluyen la salud general, la función física, el dolor corporal, el grado de energía o fatiga, el bienestar social y emocional. Cuanto mayor sea la puntuación de la escala, mejor será la CVAS que siente el paciente.

Kalantar-Zadeh et al.<sup>(300)</sup> demostraron que una reducción de 10 puntos en la puntuación del cuestionario KDQOL-36 duplicaba el riesgo relativo de muerte en el paciente de diálisis, mientras que Liebman et al.<sup>(301)</sup> observaron mayor mortalidad con la reducción de 5 puntos en la salud mental de los pacientes.

En la ERC pueden aparecer síntomas angustiantes como náuseas, fatiga, dolor, prurito, calambres musculares, alteración del sueño y vigilia, disfunción sexual, cuya carga sintomática aumenta en estadios más avanzados y en diálisis; que afecta negativamente el estado funcional (físico, mental, emocional, social) y la calidad de vida del paciente<sup>(288,302)</sup>. Se consideran que los estados emocionales negativos son un predictor de afectación física y mental de la CVAS en la ERC<sup>(288,303)</sup>.

La escala del índice de síntomas de diálisis (DSI) es un instrumento específico de evaluación de síntomas que fue desarrollado para el paciente en hemodiálisis<sup>(304,305)</sup>. Este cuestionario pregunta sobre los síntomas que el paciente ha padecido durante la última semana, y consta de 30 elementos medidos con formato de respuestas de 5 puntos, con un rango de intensidad para cada síntoma que oscila desde "nada" (0) hasta "muchísimo" (4), siendo el grado de intensidad más elevado el de mayor puntuación. El DSI mide las siguientes dimensiones: estado de ánimo, sueño y vigilia, apetito, piernas inquietas, astenia, calambres musculares, dolor, prurito, síntomas digestivos, síntomas respiratorios y otros síntomas (edema, mareos, sequedad bucal y alteraciones de la libido).

El impacto de las terapias de HD en la CVAS percibida por el paciente es fundamental para el éxito del tratamiento.

En los últimos años, las posibilidades terapéuticas en diálisis han variado mucho; por ejemplo, el uso de membranas de alta eficiencia en la HD convencional, la utilización de la HDFOL para depuración de moléculas de mayor tamaño, la aparición de las nuevas membranas de corte medio en la HDx, las terapias para corregir o prevenir complicaciones de la enfermedad renal (anemia, alteración del metabolismo mineral óseo); y todas ellas, son factores que tienen una influencia directa sobre la calidad de vida de los pacientes en diálisis<sup>(40,209)</sup>. Aunque se sospecha que existe una asociación entre la reducción de las toxinas urémicas y la mejoría de la CVAS, el mecanismo aún sigue siendo desconocido.

---

**CAPÍTULO II:  
PACIENTES Y MÉTODOS**

---

## **CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **2.1. PACIENTES**

#### **2.1.1. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

Para dar cumplimiento con los objetivos del presente estudio se ha realizado un estudio observacional, prospectivo, controlado, aleatorizado en una población de pacientes con ERC en hemodiálisis. Los pacientes fueron seleccionados de un centro especializado en terapia renal sustitutiva, supervisada por el Hospital General Universitario Reina Sofía en Murcia. El periodo de estudio comprendió 24 semanas, desde abril hasta octubre de 2018. El estudio se registró en ClinicalTrials.gov con la identificación de NCT03499691.

##### **2.1.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes clínicamente estables de ambos sexos y edad entre 18 y 80 años.
2. Con ERC estadio G5D en Hemodiálisis con al menos 12 meses de antigüedad en hemodiálisis.
3. En tratamiento con HDFOL posdilución como su técnica habitual de hemodiálisis de mantenimiento, con un volumen de infusión promedio de al menos 22 litros por sesión y 3 sesiones de hemodiálisis por semana de 240 minutos de duración; al menos, durante los 3 últimos meses previos a su inclusión.

### 2.1.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron:

1. Imposibilidad de asegurar una correcta HDFOL por hemoconcentración en el circuito extracorpóreo, acceso vascular inestable, no alcanzar un flujo de bomba > 350 mL/min, o por necesidad de hacer cambios intermitentes a HD convencional.
2. Hospitalizaciones o eventos cardiovasculares, episodios hemorrágicos, necesidad de transfusiones de hemoderivados, antecedente de afectación hepática crónica, enfermedad asociada a paraproteínas o neoplasia activa en los últimos 3 meses previos a la inclusión en el estudio.
3. Intervención quirúrgica programada con duración prevista de la hospitalización superior a 1 semana.
4. Pacientes incluidos en la lista de espera de trasplante renal de donante vivo.
5. Pacientes gestantes, en periodo de lactancia o previsión de embarazo durante la duración del estudio.
6. Antecedentes de un trastorno psiquiátrico, una incapacidad mental u otra afección que pudiese interferir con la capacidad del paciente para otorgar el consentimiento informado.
7. Negativa a la firma del consentimiento informado.
8. Pacientes que estuvieran participando en otros estudios o ensayo clínico en los últimos 3 meses previos al inicio del reclutamiento.

### 2.1.1.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

De 63 pacientes de una unidad de hemodiálisis que mostraron disposición a participar en el estudio, se descartaron 20 pacientes, 15 por no cumplir los criterios de inclusión y 5 por presentar algún criterio de exclusión. Por lo que fueron seleccionados 43 pacientes para el estudio.

Los 43 pacientes fueron estratificados aleatoriamente según la diuresis residual del paciente fuera inferior o superior a 100 mL por día medida en el periodo más largo entre sesiones de hemodiálisis. Se obtuvieron dos grupos, el denominado anúrico (diuresis < 100 mL/día) y el no anúrico (diuresis > 100 mL/día).

La aleatorización consistió en dos grupos de sobres cerrados y numerados que contenían en su interior la asignación al azar de las técnicas HDFOL o HDx. Al abrir el sobre se asignaba al paciente permanecer en la técnica HDFOL o cambiar a la técnica HDx. Los sobres fueron diseñados por un estadístico externo al estudio. Tanto los investigadores como los pacientes desconocieron el contenido de los sobres.

La aleatorización determinó que 21 pacientes permutaran a la técnica HDx y que 22 pacientes continuasen en la técnica HDFOL.

Posteriormente, en las primeras 12 semanas del estudio, el grupo de HDx permaneció estable y sin cambios, mientras que el grupo de HDFOL perdió 3 pacientes. Los motivos de las pérdidas fueron: un paciente fallecido por parada cardíaca tras fibrilación ventricular, otro trasladado a otro centro de hemodiálisis y el tercero sufrió un episodio de fibrilación auricular. Así pues, al final de la semana 12, había 21 pacientes en el grupo de HDx y 19 en el grupo de HDFOL.



Finalmente, entre la 12 y la 24 semana el grupo de HDFOL perdió 7 pacientes debido a un traslado a otro centro (> 2 semanas) mientras que en el grupo HDx discontinuaron 2 pacientes, uno por hospitalización prolongada (> 2 semanas) y el otro por traslado temporal (> 2 semanas) a otro centro. De este modo, en la semana 24 había 19 pacientes en el grupo de HDx y 12 pacientes en el grupo de HDFOL (Figura 14).

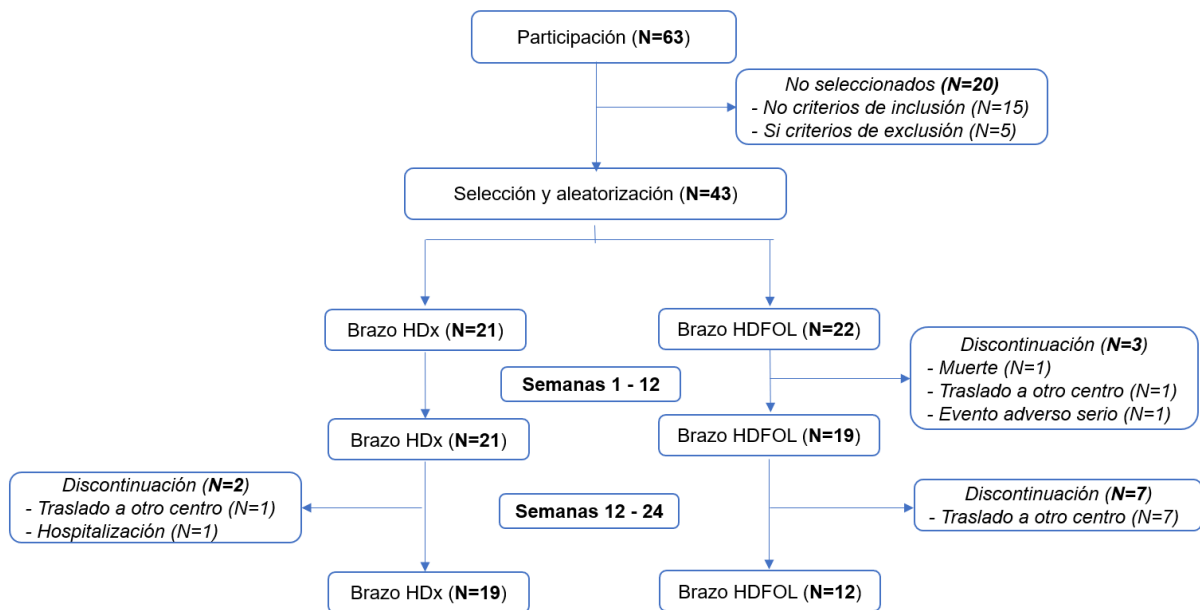


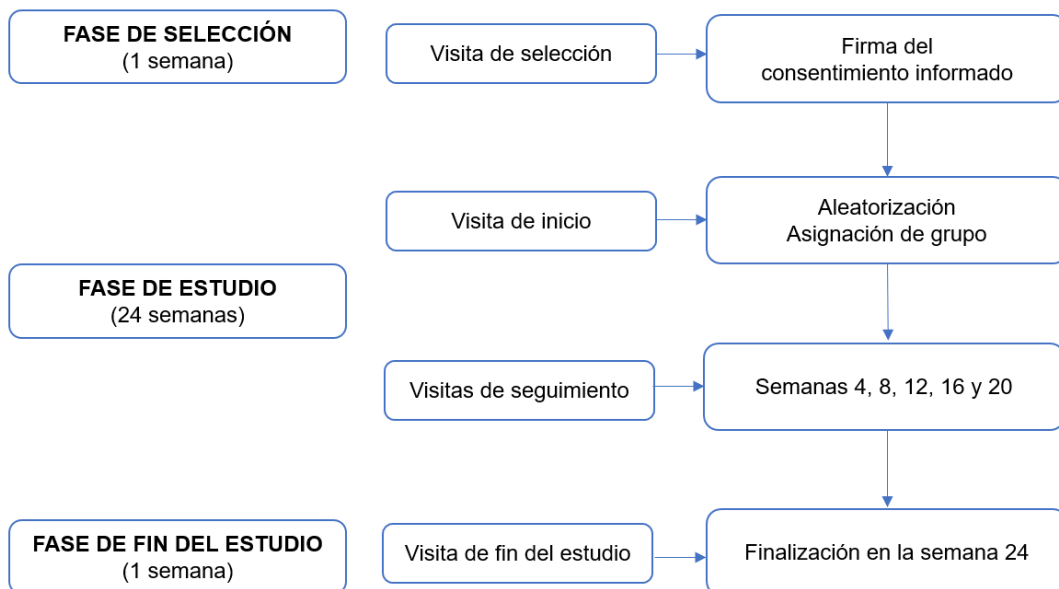
FIGURA 14. Diagrama de flujo de los pacientes.

## 2.2. MÉTODOS

### 2.2.1. FASES Y VISITAS DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en 3 fases: de selección, de estudio y fin del estudio; y cada fase tenía un número limitado de visitas (**Figura 15**).

- La fase de selección tuvo dos visitas, una visita de selección y otra de inicio del estudio.
- En la fase de estudio, que duró 24 semanas, se realizaron 5 visitas de seguimiento en las semanas 4, 8, 12, 16 y 20.
- La fase de fin del estudio consistió en una única visita realizada en la semana 24.



**FIGURA 15.** Fases del estudio y visitas realizadas.

### 2.2.2. VISITA DE SELECCIÓN

En la visita de selección se realizaron una serie de actuaciones encaminadas a evaluar si el paciente cumplía criterios para ser candidato al estudio. En concreto se procedió a evaluar:

- Historia clínica completa y medicación ambulatoria.
- Cumplimiento de los criterios de inclusión y no exclusión.
- Exploración física y del estado del acceso vascular
- Resultados previos de laboratorio.
- Pauta de sesión de diálisis, dosis y complicaciones de la hemodiálisis. Así como de la medicación suministrada intradiálisis.
- Funcionamiento del acceso vascular mediante la observación de los flujos alcanzados en las sesiones de hemodiálisis y las mediciones de flujo mediante ecografía Doppler de las fístulas.

Una vez comprobado que cumplía con los criterios de selección se le explicaba el protocolo del estudio y si el paciente estaba de acuerdo y no manifestaba objeción alguna, se le entregaba el documento del consentimiento informado para su firma en el plazo máximo de una semana (**Anexo I**).

El calendario de la actuaciones realizadas en cada visita está resumido en la **Tabla 5**.

TABLA 5. Calendario de evaluaciones y actividades en cada visita.

Evaluaciones	Visitas de seguimiento (semanas)								
	Selección	Inicio	4	8	12 PreHD	12 PosHD	16	20	Fin
Consentimiento informado	x								
Criterios de inclusión/exclusión	x								
Revisión de historia clínica	x	x	x	x	x		x	x	x
Aleatorización		x							
Medicación concomitante	x	x	x	x	x		x	x	x
Examen físico	x	x	x	x	x		x	x	x
Signos vitales	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Índice de comorbilidad de Charlson		x			x				x
Escala de malnutrición inflamación		x			x				x
Peso seco		x	x	x	x		x	x	x
Cuestionario de Calidad de vida*		x			x				x
Índice de síntomas de diálisis		x			x				x
Muestras de laboratorio	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Identificación de eventos adversos			x	x	x	x	x	x	x
Utilización de recursos sanitarios		x	x	x	x		x	x	x
Prescripción de diálisis		x	x	x	x		x	x	x
Evaluaciones clínicas		x	x	x	x		x	x	x

\*Cuestionario de calidad de vida para pacientes con enfermedad renal crónica KDQOL-36; HD: hemodiálisis

### 2.2.3. VISITA DE INICIO

La visita de inicio o primera visita del estudio se realizó después de la firma del consentimiento informado por el paciente. En esta visita se realizó la asignación aleatoria de cada paciente a su grupo de tratamiento y se realizaron las siguientes intervenciones:

- Recolección de las variables demográficas del estudio procedentes de la historia clínica y la entrevista con el paciente.
- Exploración física del paciente, que incluía la medición de los signos vitales: presión arterial sentado y de pie, la frecuencia del pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura.
- Determinación del peso seco del paciente, mediante por el examen físico del paciente y la lectura de la bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia.
- Prescripción de la pauta de hemodiálisis según la modalidad asignada.
- Evaluaciones clínicas relacionadas con la diálisis que incluyeron el volumen de UF, el peso corporal del paciente antes y después de la sesión de diálisis, la tasa de flujo sanguíneo alcanzado, la duración del tratamiento y el volumen de sustitución (en el grupo de HDFOL).
- Evaluación de la medicación intradiálisis: agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), suplementos de hierro, análogos de vitamina D y calcimiméticos. Se calculó también el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE).
- Evaluación de la medicación habitual: fármacos antihipertensivos, captadores del fósforo, resinas de intercambio iónico.
- Extracción de la analítica de inicio o basal (**Tabla 6**).
- Cálculo del índice de comorbilidad de Charlson<sup>(306)</sup> (**Anexo II**).
- Cálculo de la escala de desnutrición e inflamación (MIS)<sup>(307)</sup> (**Anexo III**).
- Aplicación de los cuestionarios de índice de síntomas de diálisis (**Anexo IV**) y de calidad de vida KDQOL-36 (**Anexo V**).

## 2.2.4. VISITAS DE SEGUIMIENTO

Las visitas de seguimiento fueron 5 en cada paciente. Hubo dos tipos de visitas de seguimiento, la primera las realizadas en las semanas 4,8,16 y 20; y la segunda, la realizada en la semana 12.

A) En las semanas 4,8,16 y 20 se realizaron las siguientes actuaciones:

- Entrevista con el paciente.
- Revisión de la historia clínica y de la medicación habitual.
- Evaluación de los signos vitales y la exploración física.
- Revisión y actualización de la prescripción de diálisis.
- Revisión del peso seco y demás evaluaciones clínicas relacionadas con la diálisis.
- Recolección de los acontecimientos adversos ocurridos antes, durante y después de las sesiones de hemodiálisis (**Anexo VI**).
- Evaluación de la dosis y frecuencia de uso de los AEE, suplementos de hierro y cálculo del IRE.

B) Extracción de los análisis de laboratorio objeto del estudio. Estos se realizaron a mitad de semana y antes del inicio de la sesión de hemodiálisis (**Tabla 6**). En la semana 12 se realizaron las mismas actuaciones que en las semanas 4,8,16, 20 y además las siguientes:

- Las analíticas de sangre fueron extraídas pre y posdiálisis para hacer el cálculo de los descensos porcentuales de las moléculas medias y marcadores inflamatorios.
- Se recalcularon los índice de Charlson y MIS y se aplicaron la escala DSI y el cuestionario de calidad de vida KDQOL-36.

### **2.2.5. VISITA FINAL**

La visita fin del estudio se realizó al finalizar la semana 24. Se realizaron las mismas intervenciones que en las semanas 4,8,16 y 20, y nuevamente como en la semana 12 se recalcularon los índice de Charlson y MIS y se aplicaron la escala DSI y el cuestionario de calidad de vida KDQOL-36.

## 2.3. SESIONES DE HEMODIÁLISIS

La unidad de diálisis en donde se realizó el estudio disponía de una planta de agua con doble osmosis y producción de agua ultrapura on-line, y líquido de hemodiálisis ultrapuro según las normativa vigente para la realización de las hemodiafiltración en línea<sup>(48)</sup>. Por tanto, se dispuso de agua ultrapura durante todo el tiempo que duró el estudio para ambos grupos.

Todas las sesiones de HD se realizaron con el mismo modelo de monitor de HD, Artis Physio (Gambro Dasco S.p.A., Medolla, Italia), todos ellos automáticos, con control volumétrico de la ultrafiltración y equipados con todo lo necesario para hacer hemodiálisis convencional y hemodiafiltración en línea.

La pauta de tratamiento estándar en los pacientes del brazo HDFOL fue:

- Dializador Polyflux 170H<sup>®</sup> (Gambro Dialysatorem GmbH, Hechingen, Germany), con una membrana de poliamix, mezcla de poliariletersulfona, polivinilpirrolidona y poliamida con una superficie de membrana de 1,7 m<sup>2</sup>, y un diámetro interno y espesor de la pared del capilar de 215 y 50 µm, respectivamente. Un coeficiente de ultrafiltración de 70 mL/h x mmHg, un coeficiente de cribado de 0,82; 0,37; y 0,0022 para la β<sub>2</sub>-microglobulina, mioglobina y albúmina, respectivamente; y un KoA de urea de 1153 mL/min, que le confieren la característica de ser un dializador de alta permeabilidad.
- Tiempo de HD: 4 horas.
- Flujo de sangre: ≥ 350 mL/min.
- Flujo de líquido de diálisis: 600 mL/min.



- Volumen convectivo:  $\geq 22$  litros.
- La composición del líquido de diálisis:  $\text{Na}^{+1}$  140 mmol/L;  $\text{NaHCO}_3^{-1}$  34 mmol/L;  $\text{K}^{+1}$  1,5 mmol/L;  $\text{Ca}^{2+}$  1,25 mmol/L;  $\text{Mg}^{2+}$  0,5 mmol/L;  $\text{Cl}^{-1}$  109,5 mmol/L; Acetato 3 mmol/L; Glucosa 1 g/L
- Si necesidad de anticoagulación: Bemiparina sódica de 2.500 UI.

La pauta de tratamiento de los pacientes de brazo HDx fue:

- Dializador Theranova 500<sup>®</sup> (Gambro Dialysatorem GmbH, Hechingen, Germany), con una membrana de punto de corte medio, compuesta de una mezcla de poliariletersulfona y polivinilpirrolidona con una superficie de membrana de 2,0 m<sup>2</sup>, y un diámetro interno y espesor de la pared del capilar de 180 y 35  $\mu\text{m}$ , respectivamente, un coeficiente de ultrafiltración de 59 mL/h x mmHg, un coeficiente de cribado de 1; 0,9; y 0,008 para la  $\beta_2$ -microglobulina, mioglobina y albúmina, respectivamente; y un KoA de urea de 1.630 mL/min.
- Tiempo de HD: 4 horas.
- Flujo de sangre:  $\geq 350$  mL/min.
- Flujo de líquido de diálisis: 600 mL/min.
- La composición del líquido de diálisis:  $\text{Na}^{+1}$  140 mmol/L;  $\text{NaHCO}_3^{-1}$  34 mmol/L;  $\text{K}^{+1}$  1,5 mmol/L;  $\text{Ca}^{2+}$  1,25 mmol/L;  $\text{Mg}^{2+}$  0,5 mmol/L;  $\text{Cl}^{-1}$  109,5 mmol/L; Acetato 3 mmol/L; Glucosa 1 g/L
- Si necesidad de anticoagulación: Bemiparina sódica de 2.500 UI.

En ambos grupos, en cada paciente y sesión de HD, se realizaron la toma de constantes habituales durante las sesiones de hemodiálisis: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, temperatura corporal.

Durante el periodo de estudio se monitorizó el funcionamiento del acceso vascular en cada sesión de HD, mediante la exploración física, la monitorización del flujo y las presiones del circuito de sangre, y la medida de la recirculación y exploración ecográfica del AV, cuando fuera preciso. Y se registraron todas las incidencias surgidas.

## 2.4. ANALÍTICAS

Las muestras de sangre se obtuvieron previo a la sesión de hemodiálisis en las visita de inicio y en las visitas de las semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24, y siempre en el día de mitad de semana, miércoles o jueves, según el turno de hemodiálisis de cada paciente (**Tabla 6**). Al inicio y cada 4 semanas hubo extracción de sangre posdiálisis para la urea y el cálculo del eKtV, pero solo en la semana 12 hubo extracción de sangre posdiálisis para las MM y marcadores inflamatorios. El método de toma de muestras analíticas pre y posdiálisis fue el estándar. La extracción de la muestra de sangre prediálisis se realizó por extracción directa del acceso vascular antes de iniciar la sesión de HD. En las fístulas se extrajo la sangre inmediatamente tras puncionar la vena mientras que en los catéteres la muestra se recogió tras desechar 5 ml de sangre, directamente del ramal arterial del catéter. Para la extracción de la muestra de sangre posdiálisis se utilizó el método de flujo detenido, “stopped flow”, se disminuyó el flujo de bomba de sangre a 50 mL/min durante 2 minutos, inmediatamente antes de finalizar la sesión de HD se recogió la muestra del ramal arterial del circuito de sangre<sup>(226,308)</sup>.

Se analizaron los siguientes elementos de la sangre (**Tabla 6**):

- Hemograma completo, antes de la hemodiálisis, al inicio o basal y cada 4 semanas.
- Perfil férrico, con ferritina e índice de saturación de transferrina, antes de hemodiálisis basal y en las semanas 12 y 24.
- Bioquímica con urea, creatinina, fosforo, calcio, transaminasas, PTH, sodio y potasio: antes de hemodiálisis basal y cada 4 semanas. La urea es la única variable de este bloque que se analizó antes y después de las hemodiálisis. Albúmina y fibrinógeno, extracción prediálisis basal y semanas 12 y 24.
- Moléculas medias,  $\beta_2m$ , cadenas ligeras libres kappa y lambda, proteína 1 tipo quitinasa-3, y factor de crecimiento fibroblástico 23, antes de HD, basal y semanas 12 y 24; y después de hemodiálisis en la semana 12.
- Marcadores de inflamación, PCR, pentraxina-3, IL-6, IL-10, antes de HD basal y semanas 12 y 24; y después de las hemodiálisis en la semana 12.

**TABLA 6.** Cronograma de extracciones analíticas.

<b>Variables Analíticas</b>	<b>Momento de medición</b>	<b>Frecuencia del análisis (semanas)</b>
<b>Moléculas medias</b>		
β2-microglobulina	PreHD PosHD*	0,12 y 24
Cadena ligera libre kappa		
Cadena ligera libre lambda		
Proteína 1 tipo quitinasa-3**		
Factor de crecimiento fibroblástico 23		
<b>Marcadores de inflamación</b>		
Proteína C-reactiva	PreHD PosHD*	0,12 y 24
Pentraxina-3		
Interleucina-6		
Interleucina-10		
<b>Parámetros hematológicos</b>		
Hemograma	PreHD	0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24
<b>Perfil de hierro plasmático</b>		
Índice de saturación de transferrina	PreHD	0,12 y 24
Ferritina		
<b>Bioquímica sérica</b>		
Urea	Pre y PosHD	0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24
Creatinina	PreHD	
Fósforo		
Calcio		
Transaminasas		
PTHi		
Iones***		
Albúmina		
Fibrinógeno		

\*Solo en la semana 12; \*\*YKL-40; \*\*\*sodio y potasio; HD: hemodiálisis.

Las analíticas básicas como hemograma, bioquímica básica, perfil férrico fueron medidas mediante autoanalizador en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía.

Las moléculas medias, marcadores inflamatorios y albúmina sérica fueron medidas en el laboratorio del Centro Inmunológico de la Comunidad Valenciana (Cialab), según los métodos expresados en la **Tabla 7**.

**TABLA 7.** Métodos de medición de la albúmina, moléculas medias y marcadores inflamatorios

Variables	Valores de referencia	Métodos de medición
Albúmina sérica	3,5 - 5,0 g/dL	Vitros Albumin (Ortho Clinical Diagnostics, Inglaterra)
$\beta$ 2-Microglobulina	< 2,4 mg/L	Beta2-microglobulin Universal Kit (DiAgam, España)
Cadenas ligeras Kappa	6,7 - 22,4 mg/L	N Latex CLL Kappa (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Alemania)
Cadenas ligeras Lambda	8,3 - 27 mg/L	N Latex CLL Lambda (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Alemania)
Factor de crecimiento fibroblástico 23	15,63 - 1.000 pg/mL	Human FGF-23 (Intact) ELISA Kit (Immutopics, CA, EEUU)
Interleucina-6	< 5,9 pg/mL	Immulate 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Alemania)
Interleucina-10	< 3,3 pg/mL	Human IL-10 ELISA Kit (Elabscience Biotechnology, EEUU)
Pentraxina-3	0,31 - 20 ng/mL	Quantikine ELISA Human Pentraxin 3/TSG-14 Immunoassay (R&D Systems Inc., MN, EEUU)
Proteína 1 tipo quitinasa-3	65 - 100 ng/mL	MicroVue Bone YKL-40 EIA (Quidel, CA, EEUU)
Proteína C reactiva ultrasensible	< 1,0 mg/L	Vitros hsCRP (Ortho Clinical Diagnostics, Inglaterra)

El porcentaje de reducción (RR) de cada molécula media y de los marcadores inflamatorios se calculó en función de las concentraciones plasmáticas pre y posdiálisis. Con el propósito de corregir los valores de la RR al grado de hemoconcentración al final de la HD, se utilizó la fórmula de Bergström y Wehle<sup>(309)</sup>:

$$RR (\%) = (1 - C_{\text{poscorregida}} / C_{\text{pre}}) \times 100$$

donde **RR** es la reducción de la molécula, **C<sub>poscorregida</sub>** es la concentración de la molécula medida posdiálisis ajustada a la hemoconcentración y **C<sub>pre</sub>** es la concentración de la molécula medida prediálisis.

La corrección de la concentración posdiálisis de la molécula se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$C_{\text{poscorregida}} = C_{\text{pos}} / [1 + (\text{Peso}_{\text{pre}} - \text{Peso}_{\text{pos}}) / (0,2 \times \text{Peso}_{\text{pos}})]$$

donde **C<sub>poscorregida</sub>** es la concentración posdiálisis corregida, **C<sub>pos</sub>** es la concentración posdiálisis, **Peso<sub>pre</sub>** es el peso prediálisis del paciente, **Peso<sub>pos</sub>** es el peso posdiálisis del paciente.

## 2.5. EVENTOS ADVERSOS

Se registraron todas las incidencias ocurridas en todas y cada una de las sesiones durante el periodo de estudio y que fueron valoradas por el médico responsable del estudio.

Se registraron también todos los síntomas que durante el periodo de estudio que fueran referidos por el paciente de origen cardiovascular como hipertensión e hipotensión arterial, dolor torácico o arritmias cardíacas; eventos infecciosos de cualquier etiología, neurológicos, digestivos, osteomusculares, endocrinos y de piel y faneras.

Y así mismo se registraron las hospitalizaciones y los fallecimientos acaecidos durante el estudio.



## 2.6. CUESTIONARIOS DE SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD RENAL Y CALIDAD DE VIDA

Para valorar la calidad de vida se aplicaron los dos cuestionarios más frecuentemente utilizados y validados para pacientes con enfermedad renal crónica<sup>(310)</sup>.

La escala del índice de síntomas de diálisis es un instrumento específico de evaluación de síntomas que fue desarrollado para paciente en hemodiálisis<sup>(304,305)</sup>. Este cuestionario pregunta sobre los síntomas que el paciente ha padecido durante la última semana, y consta de 30 elementos medidos con formato de respuestas de 5 puntos, con un rango de intensidad para cada síntoma que oscila desde "nada" (0) hasta "muchísimo" (4), siendo el grado de intensidad más elevado el de mayor puntuación (**Anexo IV**).

El cuestionario de calidad de vida KDQOL-36 es específico para pacientes con ERC<sup>(310)</sup>, y consta de 5 áreas temáticas con un total de 36 preguntas. Cada área temática formula preguntas que exploran: la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad, la carga de la enfermedad, los efectos de la diálisis en la vida del paciente, el estado físico y el estado mental (**Anexo V**).

## 2.7. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se confeccionó una ficha de recogida de datos que incluía todas las variables que se consideraron necesarias para llevar a cabo los objetivos del estudio. Las variables se agruparon por bloques temáticos: demográficas, de tratamiento de diálisis, analíticas del laboratorio, de calidad de vida y acontecimientos adversos.

Los datos se exportaron directamente mediante transferencia electrónica desde el sistema electrónico de historia clínica de los pacientes hacia una hoja de cálculo Excel previamente formateada.

Las variables del estudio fueron:

### 2.7.1. VARIABLES DEMOGRÁFICOS

Las **variables demográficas y clínicas** analizadas fueron:

1. EDAD (años).

2. SEXO:

1: Hombre.

2: Mujer.

3. TALLA (cm).

4. PESO SECO (Kg).

5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (Kg/m<sup>2</sup>).

6. VOLUMEN DE DIURESIS RESIDUAL (mL/24h):

1: < 100.

2: > 100.

7. TIEMPO EN DIÁLISIS (meses).

8. ÍNDICE DE CHARLSON:

0: Ausencia de comorbilidad ( $\leq$  1 punto).

1: Comorbilidad baja (2 puntos).

2: Comorbilidad alta ( $\geq$  3 puntos).

9. ÍNDICE DE DESNUTRICIÓN E INFLAMACIÓN:

0: Ausencia (< 8 puntos).

1: Leve (8 - 12 puntos).

2: Moderado (13 - 17 puntos).

3: Severo (18 - 30 puntos).

10. ETIOLOGÍA DE LA ERC:

1: Diabética.

2: Glomerular.

3: Vascular.

4: Poliquistosis renal.

5: Otra.

6: No conocida.

## 2.7.2. VARIABLES DEL TRATAMIENTO DE DIÁLISIS

### De prescripción de diálisis:

#### 1. MODALIDAD DE DIÁLISIS:

1: HDFOL.

2: HDx.

#### 2. TIPO DE DIALIZADOR:

1: Membrana de corte medio (Theranova 500<sup>®</sup>) para HDx.

2: Membrana de alto flujo (Polyflux 170H<sup>®</sup>) para HDFOL.

#### 3. DOSIS DE DIÁLISIS:

##### A. eKt/V mensual:

0:  $\leq 1,2$ .

1:  $> 1,2$ .

##### B. Porcentaje de reducción de la urea (PRU):

0:  $\leq 65\%$ .

1:  $> 65\%$ .

##### C. KT mensual:

0:  $\leq 45$ .

1:  $> 45$ .

4. FRECUENCIA DE DIÁLISIS (nº de sesiones por semana).
5. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE DIÁLISIS (min).
6. FLUJO DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS (ml/min).
7. TEMPERATURA DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS (º Celsius).
8. VOLUMEN CONVECTIVO EN HDFOL (L).

**Del acceso vascular:**

1. TIPO DE ACCESO VASCULAR:

1: Fístula nativa.

2: Fístula protésica.

3: Catéter.

2. FLUJO DE SANGRE (ml/min).
3. PRESIÓN ARTERIAL (mmHg).
4. PRESIÓN VENOSA (mmHg).
5. TASA DE RECIRCULACIÓN (%).

**De la medicación administrada:**

1. HEPARINIZACIÓN DEL CIRCUITO EXTRACORPÓREO:

0: Sin heparina.

1: Heparina de bajo peso molecular.

2: Heparina sódica.

2. DOSIS DE ANTICOAGULANTE (UI por semana).

3. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS:

0: Sin eritropoyetina.

1: Epoetina alfa.

2: Epoetina beta.

4. DOSIS DE AEE (UI por semana).

5. FERROTERRAPIA IV:

0: Sin hierro.

1: Hierro sacarosa.

6. DOSIS DE HIERRO (mg por semana).

7. CALCIMIMÉTICOS:

0: Sin calcimiméticos.

1: Cinacalcet.

2: Etecalcetide.

8. DOSIS DE CALCIMIMÉTICOS (mg por semana).

9. ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D:

0: Sin paricalcitol.

1: Paricalcitol.

10. DOSIS DE PARICALCITOL (mcg por semana).

**2.7.3. VARIABLES DE LAS ANALÍTICAS DE LABORATORIO**

Definidas en el apartado de procedimientos analíticos (**Tabla 6 y 7**).



## 2.7.4. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

Del cuestionario KDQOL-36 de calidad de vida:

### 1. SINTOMAS:

A. Dolor muscular:

0: No.

1: Si.

B. Dolor torácico:

0: No.

1: Si.

C. Calambres:

0: No.

1: Si.

D. Prurito:

0: No.

1: Si.

E. Sequedad de piel:

0: No.

1: Si.

F. Falta de aire:

0: No.

1: Si.

G. Mareos:

0: No.

1: Si.

H. Hiporexia:

0: No.

1: Si.

I. Agotamiento:

0: No.

1: Si.

J. Entumecimiento de manos o pies:

0: No.

1: Si.

K. Náuseas:

0: No.

1: Si.

L. Problemas con el acceso vascular:

0: No.

1: Si.

2. EFECTOS DE LA ENFERMEDAD RENAL:

A. Limitación en la ingesta de líquidos:

0: No.

1: Si.

B. Limitación en la dieta:

0: No.

1: Si.

C. Limitaciones para actividades cotidianas:

0: No.

1: Si.

D. Dependencia:

0: No.

1: Si.

E. Vida sexual activa:

0: No.

1: Si.

F. Alteración de la vigilia:

0: No.

1: Si.

3. CARGA POR LA ENFERMEDAD RENAL:

A. Afección de la enfermedad sobre la vida:

0: No.

1: Si.

B. La enfermedad es el centro de su vida:

0: No.

1: Si.

C. Sensación de frustración, preocupación o ansiedad:

0: No.

1: Si.

D. Sensación de carga para la familia:

0: No.

1: Si.

4. AFECTACIÓN DE LA SALUD FÍSICA, EMOCIONAL Y MENTAL:

A. Afectación del estado general:

0: No.

1: Si.

B. Afectación del estado físico:

0: No.

1: Si.

C. Afectación del estado emocional:

0: No.

1: Si.

**Del cuestionario de síntomas de enfermedad renal:**

A. Estreñimiento:

0: No.

1: Si.

B. Náuseas:

0: No.

1: Si.

C. Vómito:

0: No.

1: Si.

D. Diarrea:

0: No.

1: Si.

E. Disminución del apetito:

0: No.

1: Si.

F. Calambres musculares:

0: No.

1: Si.

G. Hinchazón en las piernas:

0: No.

1: Si.

H. Falta de aire:

0: No.

1: Si.

I. Mareos:

0: No.

1: Si.

J. Piernas inquietas:

0: No.

1: Si.

K. Adormecimiento en los pies:

0: No.

1: Si.

L. Sensación de cansancio:

0: No.

1: Si.

M. Tos:

0: No.

1: Si.

N. Boca seca:

0: No.

1: Si.



O. Dolor osteoarticular:

0: No.

1: Si.

P. Dolor en el pecho:

0: No.

1: Si.

Q. Dolor de cabeza:

0: No.

1: Si.

R. Dolor muscular:

0: No.

1: Si.

S. Dificultad para concentrarse:

0: No.

1: Si.

T. Sequedad de la piel:

0: No.

1: Si.

U. Picor:

0: No.

1: Si.

V. Sentirse preocupado:

0: No.

1: Si.

W. Sentirse nervioso:

0: No.

1: Si.

X. Dificultad para conciliar el sueño:

0: No.

1: Si.

Y. Problemas para mantener el sueño:

0: No.

1: Si.

Z. Sentirse irritable:

0: No.

1: Si.

AA. Sentirse triste:

0: No.

1: Si.

AB. Disminución del interés por el sexo:

0: No.

1: Si.

AC. Dificultad para practicar sexo:

0: No.

1: Si.

## 2.7.5. VARIABLES DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVESOS

### 1. INTRADIALÍTICOS:

#### A. Hipotensión arterial:

0: No.

1: Si.

#### B. Hipertensión arterial:

0: No.

1: Si.

#### C. Palpitaciones:

0: No.

1: Si.

#### D. Náuseas:

0: No.

1: Si.

#### E. Vómitos:

0: No.

1: Si.

F. Dolor:

0: No.

1: Si.

G. Calambres:

0: No.

1: Si.

H. Prurito:

0: No.

1: Si.

I. Otros síntomas:

0: No.

1: Si.

2. Nº DE COMPLICACIONES (media).

3. COMPLICACIONES DE LA FÍSTULA:

0: Ausencia.

1: Hematoma.

2: Extravasación.

3: Trombosis.

4: Infección.

5: Otros.

4. COMPLICACIONES DEL CATÉTER:

0: Ausencia.

1: Infección.

2: Trombosis.

3: Otros.

5. SEVERIDAD DEL EVENTO ADVERSO:

1: Leve.

2: Moderado.

3: Severo.

6. RELACIÓN DEL EVENTO ADVERSO CON LA MODALIDAD DE HEMODIÁLISIS:

0: No.

1: Si.

7. TIPO DE EVENTO ADVERSO:

0: Ausencia.

1: Disfunción parcial.

2: Disfunción permanente.

3: Hospitalización prolongada.

4: Intervención quirúrgica.

5: Muerte.

8. RESULTADO DEL EVENTO ADVERSO:

0: No recuperado.

1: Recuperado.

2: Recuperado con secuelas.

3: Desconocido.

9. LA MEDIA DE HOSPITALIZACIONES POR CUALQUIER CAUSA.

10. CAUSAS DE LA SALIDA DEL ESTUDIO:

1: Inestabilidad clínica.

2: Trasplante renal.

3: Diálisis Peritoneal.

4: Recuperación de la función renal.

5. Deseo de retirada del estudio.

6. Pérdida de seguimiento.

7. Violación del protocolo.

8. Muerte.

9. Otros.

11. FALLECIDOS POR CUALQUIER CAUSA (n°).



## 2.8. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). El estudio se realizó con dos grupos con objetivos primarios y secundarios. Los criterios de valoración secundarias se consideraron de apoyo. Se realizó el análisis estadístico de las variables como se recopilaron. No se realizaron análisis intermedios para el tratamiento de los datos ni tampoco se realizaron análisis de subgrupos.

Se analizó la distribución normal de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cuantitativas que mostraron distribución normal se expresaron como media y desviación estándar, y aquellas que siguieron un patrón de distribución no normal como mediana y rango intercuartílico.

Las variables cuantitativas se expresan con números y/o porcentajes. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron comparadas entre grupos mediante la prueba de t-Student y aquellas con distribución no normal mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas son representadas como valores absolutos y/o porcentajes y fueron analizadas utilizando tablas de contingencia. Se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson en caso de las observaciones esperadas fuesen mayor a 5, y la prueba exacta de Fisher para observaciones esperadas menores de 5.

Las pruebas no paramétricas nos ayudaron a analizar la asociación entre las variables, las características de la población y la depuración de moléculas.

Se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA), modelo lineal que integró el ANOVA y la regresión lineal múltiple, para relacionar las variables cuantitativas con otros factores. El modelo ANCOVA incluyó como covariables a la concentración inicial de las moléculas antes de la diálisis y la diuresis residual inicial, mientras que el tipo de terapia se consideró como variable fija en este modelo.

El cambio porcentual de las moléculas medias se calculó utilizando mediciones antes y después de la sesión de diálisis.

Los modelos de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) incluyeron al paciente como el efecto aleatorio, mientras que la terapia, las visitas y el tratamiento como los efectos fijos.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ , con un intervalo de confianza del 95%.

## 2.9. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía en Murcia (**Anexo VII y VIII**).

Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes seleccionados para recogida de los datos clínicos, encuestas y las muestras de sangre (**Anexo I**).

A cada paciente se le asignó un número específico para el estudio. Los números de paciente tuvieron 8 dígitos y comenzaron con un número de 4 dígitos que identificaba al centro de diálisis, seguido de un guion y un número de 4 dígitos que identificaba el registro del paciente (p. ej., 0054-0001). Los números de paciente se asignaron por orden a medida que los pacientes iban firmando el consentimiento informado.

Se asignó un código de muestras de sangre de los pacientes, que no permitió ni permitirá la identificación del paciente en el futuro.

El estudio respetó los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki<sup>(311)</sup> y el convenio del consejo de Europa sobre los derechos humanos y la biomedicina<sup>(312)</sup>.

---

**CAPÍTULO III.  
RESULTADOS**

---

## CAPÍTULO III. RESULTADOS

### 3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

Durante el periodo de tiempo considerado en este estudio, fueron valorados un total de 43 pacientes, 28 hombres y 15 mujeres, distribuidos homogéneamente entre el grupo HDx y el grupo HDFOL. La edad media fue de  $60,7 \pm 14,3$  años en el grupo HDx y de  $61,8 \pm 9,4$  años en el grupo HDFOL, sin diferencias estadísticamente significativas.

La antigüedad media en programa de HD fue de  $58 \pm 58,7$  meses y de  $59,7 \pm 78,3$  meses en los grupos HDx y HDFOL respectivamente, sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística.

Tampoco hubo diferencias en las variables peso e índice de masa corporal entre ambos grupos.

La diuresis residual medida en 24 horas en el grupo HDx fue  $371 \pm 551$  mL y en el grupo HDFOL  $424 \pm 524$  mL, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se apreciaron cambios significativos en el volumen de orina a las 24 semanas del estudio en ambos grupos.

El índice de comorbilidad de Charlson fue de  $2,5 \pm 1,7$  en el grupo HDx y de  $1,9 \pm 1,8$  en el grupo HDFOL, sin apreciar diferencias significativas entre ambos grupos.

La puntuación de la escala de desnutrición e inflamación fue  $3,4 \pm 2,1$  en el grupo HDx y  $3,5 \pm 1,4$  en el grupo HDFOL, sin hallar diferencias entre ambos grupos (Tabla 8).

**TABLA 8.** Principales características demográficas y clínicas.

Variables	HDx (n=21)	HDFOL (n=22)	p
Edad (años)	60,7 ± 14,3	61,8 ± 9,4	0,86
Peso (kg)	76,6 ± 13,1	75,9 ± 16,0	0,85
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,3 ± 5,0	27,1 ± 5,5	0,25
Tiempo en diálisis (meses)	58 ± 58,7	59,7 ± 78,3	0,94
Diuresis residual basal (mL)	371 ± 551	424 ± 524	0,29
Índice de comorbilidad de Charlson	2,5 ± 1,7	1,9 ± 1,8	0,06
Escala de malnutrición e inflamación	3,4 ± 2,1	3,5 ± 1,4	0,90
Índice de síntomas de diálisis	37 ± 19	35 ± 23	0,77

Los valores son pacientes (%); los valores expresan media ± desviación estándar.

En la evaluación de los antecedentes personales de los pacientes no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a porcentajes de pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia e hiperparatiroidismo secundario.

En relación con la etiología de la enfermedad renal, la más frecuente en esta población fue la causa vascular, seguida de la diabetes mellitus, poliquistosis renal y enfermedad glomerular, siendo el porcentaje de casos similar entre ambos grupos (**Tabla 9**).

**TABLA 9.** Etiología de la ERC.

<b>Etiología de ERC</b>	<b>HDx (n=21)</b>	<b>HDFOL (n=22)</b>
Vascular	7 (33,4)	5 (22,7)
Diabética	4 (19,0)	3 (13,6)
Poliquistosis renal	3 (14,3)	2 (9,1)
Glomerular	1 (4,8)	2 (9,0)
Desconocida	4 (19,0)	6 (27,3)
Otras	2 (9,5)	4 (18,1)

ERC: enfermedad renal crónica; los valores son pacientes (%)

El porcentaje de pacientes fue de 48,8% en el grupo HDx y de 51,2% en el grupo HDFOL al inicio del estudio, sin diferencias estadísticamente significativas. En la semana 12, el porcentaje de pacientes se mantuvo constante en el grupo HDx y se redujo 7% en el grupo HDFOL, sin diferencias significativas, mientras que en la semana 24 el porcentaje de pacientes se redujo 4,6% en el grupo HDx y 23,4% en el grupo HDFOL ( $p=0,019$ ).

## 3.2. SESIONES DE HEMODIÁLISIS

### 1. VOLUMEN DE SUSTITUCIÓN

El volumen de sustitución en el grupo de HDFOL y fue  $24,5 \pm 3,1$  litros al inicio del estudio, de  $24,4 \pm 3,2$  litros en la semana 12; y de  $24,8 \pm 2,5$  litros en la semana 24. El cambio desde la situación basal respecto a la semana 12 y 24 fue  $-0,4 \pm 2,1$  litros y  $-0,8 \pm 2,9$  litros, respectivamente, sin hallar diferencias significativas.

**TABLA 10.** Volumen de sustitución en el grupo HDFOL.

Momento	Población (n)	Volumen de sustitución (litros)	Diferencia respecto basal (litros)	p
<b>A</b>	22	$24,5 \pm 3,1$	N/A	N/A
<b>B</b>	19	$24,4 \pm 3,2$	$-0,4 \pm 2,1$	0,5
<b>C</b>	12	$24,8 \pm 2,5$	$-0,8 \pm 2,9$	0,7

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; N/A: no aplica; los valores son media  $\pm$  desviación estándar.



## 2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Toda los pacientes recibieron tres sesiones de diálisis a la semana a lo largo del estudio. La duración media del tratamiento al inicio del estudio fue de  $241 \pm 6,7$  min en el grupo de HDx y de  $239 \pm 2,8$  en el grupo de HDFOL. La duración de las sesiones de hemodiálisis se mantuvo, en cifras similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas en las semanas 12 y 24 (**Tabla 11**).

**TABLA 11.** Duración de las sesiones de hemodiálisis.

Momento	Grupo	Población (n)	Duración del tratamiento (min)	Diferencia respecto basal (min)	Diferencia entre grupos (min)	p
A	HDx	21	$241 \pm 6,7$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$239 \pm 2,8$	N/A		
B	HDx	21	$241 \pm 3,9$	$0,1 \pm 4,1$	$0,07 \pm 5,5$	0,34
	HDFOL	19	$238 \pm 6,6$	$-0,2 \pm 6,6$		
C	HDx	19	$240 \pm 2,6$	$0,1 \pm 3,0$	$0,2 \pm 1,4$	0,31
	HDFOL	12	$239 \pm 3,1$	$0,4 \pm 1,5$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; N/A: no aplica; los valores son media  $\pm$  desviación estándar.

### 3. FLUJO DE LA BOMBA DE SANGRE

El flujo de la bomba de sangre fue de  $399 \pm 8,7$  mL/min en el grupo HDx y de  $402 \pm 7,3$  mL/min en el grupo HDFOL, diferencias que no fueron estadísticamente significativo. Tampoco se observaron diferencias a las 12 y 24 semanas respecto de los valores de inicio ni entre los grupos.

### 4. VOLUMEN DE ULTRAFILTRACIÓN

El volumen de UF fue de  $2,7 \pm 0,1$  litros en el grupo HDx y de  $2,5 \pm 0,8$  litros en el grupo HDFOL, al inicio del estudio. En las semanas 12 y 24 no apreciamos diferencias significativas respecto de los valores de UF del inicio ni entre los grupos (Tabla 12).

**TABLA 12.** Evolución del volumen de ultrafiltración.

Momento	Grupo	Población (n)	Volumen de ultrafiltración (litros)	Diferencia respecto basal (litros)	Diferencia entre grupos (litros)	p
A	HDx	21	$2,7 \pm 0,1$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$2,5 \pm 0,8$	N/A		
B	HDx	21	$2,5 \pm 0,8$	$-0,1 \pm 0,6$	$-0,1 \pm 0,1$	0,49
	HDFOL	19	$2,1 \pm 0,8$	$-0,2 \pm 0,7$		
C	HDx	19	$2,6 \pm 0,9$	$0,1 \pm 0,6$	$0,1 \pm 0,1$	0,50
	HDFOL	12	$2,5 \pm 0,8$	$0,2 \pm 0,7$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; N/A: no aplica; los valores son media  $\pm$  desviación estándar.

## 5. ACCESO VASCULAR

Al inicio del estudio la totalidad de la población eran portadores de fístula arteriovenosa nativa; y así fue hasta el final, excepto en un paciente que finalizó el estudio con un catéter venoso central, debido a trombosis no recuperada de la fístula arteriovenosa (FAV).

## 6. ANTIACOGULACIÓN

La mayoría de los pacientes (81,4%) precisó anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante las sesiones de diálisis, con heparina de bajo peso molecular. A las 8 semanas de estudio, se observó una reducción del 4,8% de las necesidades de heparina en el grupo HDx, sin significación estadística, y se mantuvo sin cambios hasta la semana 24. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que precisaron anticoagulación entre ambos grupos.

Ningún paciente estaba en tratamiento con anticoagulantes orales, pero si antiagregantes orales, el 16,3% de los pacientes en HDx, y el 17,8% de los pacientes en HDFOL, sin que las diferencias fueran significativas.

### 3.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DEPURATIVO DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS

#### 3.3.1. DEPURACIÓN DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS

En la semana 12 del estudio, en la sesión de hemodiálisis de mitad de semana, se midieron las concentraciones pre y posdiálisis y se calculó el porcentaje de reducción de las moléculas medias siguientes: la beta-2 microglobulina con un peso molecular de 11,8 KDa, las cadenas ligeras libres Kappa con un PM de 22,5 KDa, el factor de crecimiento fibroblástico 23 con una PM de 32 KDa, la proteína 1 similar a la quitinasa 3 (YKL-40) con un PM de 40 KDa; y las cadenas ligeras libres Lambda con un PM de 45 KDa.

El porcentaje de reducción durante la hemodiálisis de  $\beta$ 2m fue del  $76,6 \pm 5,6$  % en el grupo HDx y del  $77,2 \pm 5,6$  % en el grupo HDFOL; el de CLL- $\kappa$  del  $67,0 \pm 5,9$  % en el grupo HDx y del  $64,9 \pm 6,9$  % en el HDFOL; el de FGF-23 fue del  $48,1 \pm 21,3$  % en el grupo HDX y del  $45,1 \pm 20,8$  % en el grupo HDFOL. El porcentaje de reducción intradiálisis de la molécula YKL-40 fue del  $58,1 \pm 9,5$  % en el grupo HDx y de  $42,4 \pm 12,5$  % en el grupo HDFOL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de reducción de CLL- $\lambda$  fue del  $67,7 \pm 6,1$  % en el grupo HDx y del  $65,9 \pm 8,2$  % en el grupo HDFOL, sin que las diferencias alcanzaran significación estadística (**Tabla 13, Figura 16**).

TABLA 13. Reducción porcentual intradiálisis de moléculas medias en la semana 12.

Moléculas medias	HDx (n=21)	HDFOL (n=19)	Diferencia entre grupos	p
$\beta$ 2m	76,6 $\pm$ 5,6	77,2 $\pm$ 5,6	-1,2 $\pm$ 1,6	0,47
CLL-k	67,0 $\pm$ 5,9	64,9 $\pm$ 6,9	1,4 $\pm$ 1,6	0,40
FGF-23	48,1 $\pm$ 21,3	45,1 $\pm$ 20,8	3,3 $\pm$ 6,8	0,63
YKL-40	58,1 $\pm$ 9,5	42,4 $\pm$ 12,5	14,9 $\pm$ 3,3	<b>&lt;0,0001*</b>
CLL- $\lambda$	67,7 $\pm$ 6,1	65,9 $\pm$ 8,2	2,0 $\pm$ 2,0	0,31

$\beta$ 2m: beta2-microglobulina (mg/L); CLL-k: cadenas ligeras libres Kappa (mg/L); FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23 (pg/mL); YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa 3 (ng/mL); CLL- $\lambda$ : cadenas ligeras libres Lambda (mg/L); los valores son porcentajes que se expresan como media  $\pm$  desviación estándar; \*p<0,05.

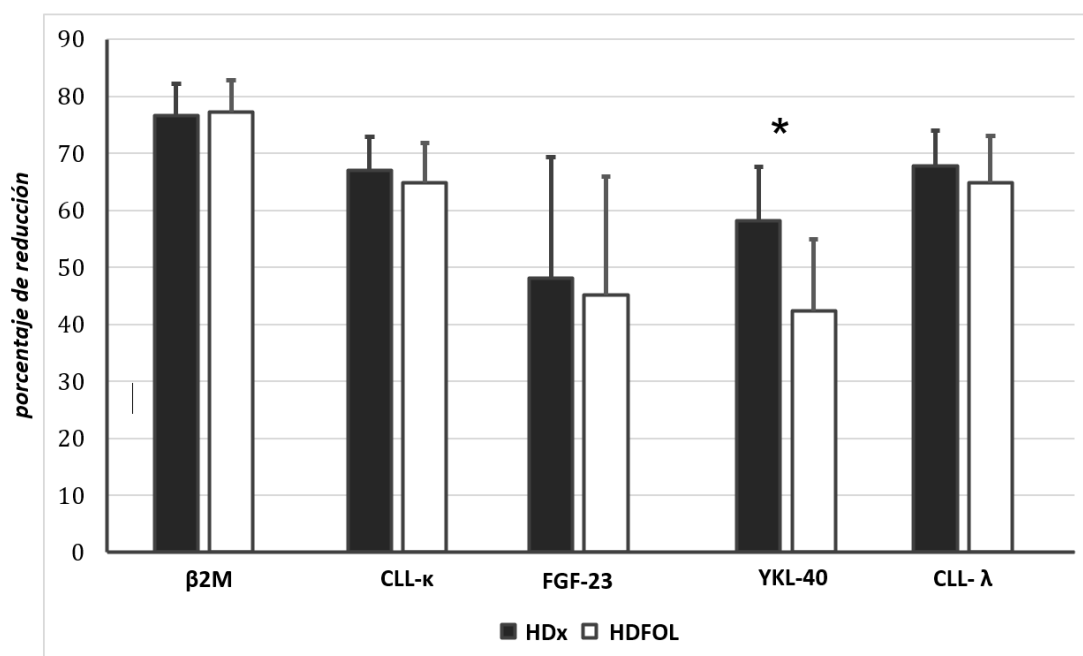


FIGURA 16. Reducción porcentual intradiálisis de moléculas medias en la semana 12.  $\beta$ 2m: beta2-microglobulina; CLL-k: cadenas ligeras libres Kappa; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa 3; CLL- $\lambda$ : cadenas ligeras libres Lambda. \*p<0,0001.

### 3.3.2. EVOLUCIÓN DE LAS MOLÉCULAS MEDIAS EN EL TIEMPO

Los valores prediálisis de las moléculas  $\beta$ 2m, CLL- $\kappa$ , FGF-23, YKL-40 y CLL- $\lambda$  de los grupos HDx y HDFOL al inicio del estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

#### 1. BETA-2 MICROGLOBULINA

En el grupo HDx los valores medios de la  $\beta$ 2m fueron  $25,4 \pm 7,6$ ;  $24,9 \pm 7,4$ ; y  $23,8 \pm 6,0$  en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $24,3 \pm 7,5$ ;  $23,1 \pm 5,8$ ; y  $26,4 \pm 8,1$  en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En el grupo HDFOL hubo un descenso de la  $\beta$ 2m en la semana 12 que no se confirmó en la semana 24. Las diferencias de los valores de la  $\beta$ 2m en la semana 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales fueron estadísticamente significativo ( $p < 0,045$ ) (Tabla 14).

**TABLA 14.** Evolución de la beta-2 microglobulina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	$\beta$ 2m-microglobulina (mg/L)	Diferencia respecto basal (mg/L)	Diferencia entre grupos (mg/L)	p
A	HDx	21	$25,4 \pm 7,6$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$24,3 \pm 7,5$	N/A		
B	HDx	21	$24,9 \pm 7,4$	$-0,6 \pm 3,6$	$0,7 \pm 1,1$	0,55
	HDFOL	19	$23,1 \pm 5,8$	$-1,0 \pm 4,5$		
C	HDx	19	$23,8 \pm 6,0$	$-0,6 \pm 3,9$	$-3,1 \pm 1,5$	<b>0,045*</b>
	HDFOL	12	$26,4 \pm 8,1$	$3,3 \pm 6,1$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica; \* $p < 0,05$ .

## 2. CADENAS LIGERAS LIBRES KAPPA

En el grupo HDx los valores medios de las CLL-κ fueron  $143 \pm 41$ ;  $137 \pm 44$ ; y  $151 \pm 65$  en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $151 \pm 44$ ;  $144 \pm 48$ ; y  $157 \pm 63$  en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En la semana 12 se observó un descenso no significativo de los valores plasmáticos de las CLL-κ en el grupo HDx de  $5,5 \pm 16$  mg/L y en el grupo HDFOL de  $3,6 \pm 30$  mg/L; pero no se observaron los mismos hallazgos en ambos grupos en la semana 24. Las diferencias de los valores de CLL-κ en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 15**).

**TABLA 15.** Evolución de las cadenas ligeras libres Kappa en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	CLL Kappa (mg/L)	Diferencia respecto basal (mg/L)	Diferencia entre grupos (mg/L)	p
A	HDx	21	$143 \pm 41$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$151 \pm 44$	N/A		
B	HDx	21	$137 \pm 44$	$-5,5 \pm 16$	$-2,4 \pm 8$	0,75
	HDFOL	19	$144 \pm 48$	$-3,6 \pm 30$		
C	HDx	19	$151 \pm 65$	$7,2 \pm 35$	$-8,8 \pm 15$	0,56
	HDFOL	12	$157 \pm 63$	$19,5 \pm 46$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; CLL: cadenas ligeras libres; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

### 3. FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23

En el grupo HDx los valores de la mediana del FGF-23 fueron 1153 (402, 1979); 1001 (785, 2177); y 852 (202, 1944) en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron 825 (277, 1438); 997 (434, 1433); y 1334 (455, 2068) en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En el grupo HDx se observó un descenso no significativo en los tres momentos analizados, pero no fue así en el grupo HDFOL. En el grupo HDx hubo un descenso del FGF-23 en la semana 12 y 24, no siendo así en el grupo HDFOL. Las diferencias de los valores del FGF-23 en la semana 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales fueron estadísticamente significativo ( $p < 0,039$ ) (Tabla 16).

**TABLA 16.** Evolución del factor de crecimiento fibroblástico 23 en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	FGF-23 (pg/mL)	Diferencia respecto basal (pg/mL)	Diferencia entre grupos (pg/mL)	p
A	HDx	21	1153 (402, 1979)	N/A	NA	N/A
	HDFOL	22	825 (277, 1438)	N/A		
B	HDx	21	1001 (785, 2177)	-20 (-597, 512)	-285 ± 403	0,45
	HDFOL	19	997 (434, 1433)	208 (-537, 494)		
C	HDx	19	852 (202, 1944)	-24 (-623, 202)	-226 ± 584	<b>0,039*</b>
	HDFOL	12	1334 (455, 2068)	343 (44, 1152)		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; CCL: cadenas ligeras libres; los valores son medianas (percentiles 25-75); la diferencia entre grupos son media ± desviación estándar; N/A: no aplica; \* $p < 0,05$ .



#### 4. PROTEÍNA 1 SIMILAR A LA QUITINASA 3

En el grupo HDx los valores medios de la proteína 1 similar a la quitinasa-3 (YKL-40) fueron  $432 \pm 325$ ;  $434 \pm 350$ ; y  $451 \pm 354$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $507 \pm 491$ ;  $432 \pm 364$ ; y  $490 \pm 428$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de la YKL-40 se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto del valor inicial. Las diferencias de los valores de YKL-40 en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 17**).

**TABLA 17.** Evolución de la proteína 1 similar a la quitinasa 3 en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	YKL-40 (ng/mL)	Diferencia respecto basal (ng/mL)	Diferencia entre grupos (ng/mL)	p
A	HDx	21	$432 \pm 325$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$507 \pm 491$	N/A		
B	HDx	21	$434 \pm 350$	$1,8 \pm 114$	$-4,4 \pm 57$	0,94
	HDFOL	19	$432 \pm 364$	$-2,8 \pm 234$		
C	HDx	19	$451 \pm 354$	$-0,3 \pm 132$	$-131 \pm 90$	0,16
	HDFOL	12	$490 \pm 428$	$103 \pm 432$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa 3; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

## 5. CADENAS LIGERAS LIBRES LAMBDA

En el grupo HDx los valores medios de CLL- $\lambda$  fueron  $129 \pm 37$ ;  $126 \pm 44$ ; y  $144 \pm 59$  mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron de  $173 \pm 141$ ;  $181 \pm 179$ ; y  $182 \pm 64$  en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de las CLL- $\lambda$  se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto del valor inicial. Las diferencias de los valores de CLL- $\lambda$  en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 18**).

**TABLA 18.** Evolución de las cadenas ligeras libres Lambda en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	CLL Lambda (mg/L)	Diferencia respecto basal (mg/L)	Diferencia entre grupos (mg/L)	p
A	HDx	21	$129 \pm 37$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$173 \pm 141$	N/A		
B	HDx	21	$126 \pm 44$	$-3,2 \pm 28$	$-4,9 \pm 11$	0,65
	HDFOL	19	$181 \pm 179$	$8,4 \pm 43$		
C	HDx	19	$144 \pm 59$	$19,1 \pm 37$	$-19,7 \pm 18$	0,28
	HDFOL	12	$182 \pm 64$	$44,1 \pm 58$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; CLL: cadenas ligeras libres; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

## 3.4. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DEPURATIVO DE MARCADORES INFLAMATORIOS

### 3.4.1. DEPURACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS

En la semana 12 se analizaron los valores antes y después de la diálisis y el descenso porcentual de las siguientes moléculas inflamatorias: la interleuquina-6 con PM de 24,5 KDa, la interleuquina-10 con un PM de 18 KDa, la proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us) con un PM de 125 KDa; y la pentraxina-3 con un PM de 44 KDa.

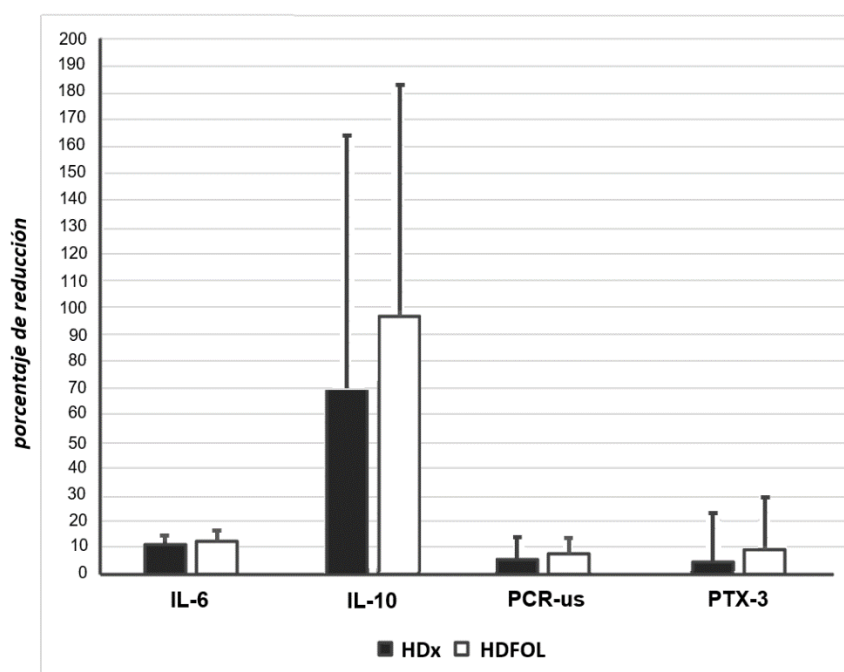
El porcentaje medio de reducción de la IL-6 fue del  $13,7 \pm 13$  % en el grupo HDx y del  $16,9 \pm 15$  % en el grupo HDFOL; el de IL-10 fue del  $69,8 \pm 163$  % en el grupo HDx y del  $96,3 \pm 186$  % en el grupo HDFOL; el de PCR-us fue del  $7,2 \pm 12$  % en el grupo HDX y del  $8,8 \pm 11$  % en el grupo HDFOL; el de PTX-3 fue del  $5,2 \pm 25$  % en el grupo HDx y del  $8,6 \pm 30$  % en el grupo HDFOL, ninguno de ellos resultó ser estadísticamente significativo (**Tabla 19, Figura 17**).

Como puede observarse, el descenso porcentual de reducción de las moléculas inflamatorias IL-6, PCR-us y PTX-3 fue menor del 20% en ambos grupos, y aunque ligeramente mejor en HDFOL, las diferencias no fueron significativas. La molécula mejor depurada fue IL-10 con porcentajes de reducción mejores, siendo del casi 70% de promedio en el grupo HDx y del 96% en el grupo HDFOL, si bien esas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística.

**TABLA 19.** Reducción porcentual intradiálisis de marcadores inflamatorios en la semana 12.

Marcadores inflamatorios	HDx (n=21)	HDFOL (n=19)	Diferencia entre grupos	p
IL-6	13,7 ± 13	16,9 ± 15	4,7 ± 4	0,29
IL-10	69,8 ± 163	96,3 ± 186	22,6 ± 57	0,69
PCR-us	7,2 ± 12	8,8 ± 11	1,8 ± 4	0,62
PTX-3	5,2 ± 25	8,6 ± 30	7,0 ± 9	0,45

IL-6: interleuquina-6 (pg/mL); IL-10: interleuquina-10 (pg/mL); PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible (mg/L); PTX-3: pentraxina 3 (ng/mL); los valores son porcentajes que se expresan como media ± desviación estándar.



**FIGURA 17.** Reducción porcentual intradiálisis de los marcadores inflamatorios en la semana 12. IL-6: interleuquina-6 (pg/mL); IL-10: interleuquina-10 (pg/mL); PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible (mg/L); PTX-3: pentraxina 3 (ng/mL); los valores son porcentajes que se expresan como media ± desviación estándar.

### 3.4.2. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL TIEMPO

Los valores prediálisis de las moléculas IL-6, IL-10, PCR-us y PTX-3 de los grupos HDx y HDFOL al inicio del estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

#### 1. INTERLEUQUINA 6

En el grupo HDx los valores medios de la IL-6 fueron  $8,6 \pm 5,3$ ;  $8,3 \pm 4,9$ ; y  $8,4 \pm 5,6$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $7,2 \pm 3,2$ ;  $7,0 \pm 2,6$ ; y  $5,9 \pm 1,6$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de IL-6 se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de IL-6 en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 20**).

**TABLA 20.** Evolución de la interleuquina-6 en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	IL-6 (pg/mL)	Diferencia respecto basal (pg/mL)	Diferencia entre grupos (pg/mL)	p
A	HDx	21	$8,6 \pm 5,3$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$7,2 \pm 3,2$	N/A		
B	HDx	21	$8,3 \pm 4,9$	$-0,3 \pm 2,6$	$0,2 \pm 0,8$	0,83
	HDFOL	19	$7,0 \pm 2,6$	$-0,1 \pm 3,1$		
C	HDx	19	$8,4 \pm 5,6$	$-0,5 \pm 2,2$	$0,6 \pm 0,9$	0,49
	HDFOL	12	$5,9 \pm 1,6$	$-0,1 \pm 2,3$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; IL-6: interleuquina-6; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

## 2. INTERLEUQUINA 10

En el grupo HDx los valores medios de la IL-10 fueron  $3,4 \pm 2,8$ ;  $6,1 \pm 5,1$ ; y  $4,7 \pm 3,9$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $4,9 \pm 5,0$ ;  $4,3 \pm 3,2$ ; y  $11,1 \pm 13,7$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de IL-10 se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de IL-10 en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 21**).

**TABLA 21.** Evolución de la interleuquina-10 en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	IL-10 (pg/mL)	Diferencia respecto basal (pg/mL)	Diferencia entre grupos (pg/mL)	p
A	HDx	21	$3,4 \pm 2,8$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$4,9 \pm 5,0$	N/A		
B	HDx	21	$6,1 \pm 5,1$	$2,8 \pm 5,8$	$1,7 \pm 1,4$	0,25
	HDFOL	19	$4,3 \pm 3,2$	$0,3 \pm 5,4$		
C	HDx	19	$4,7 \pm 3,9$	$1,5 \pm 5,2$	$-6,6 \pm 3,4$	0,059
	HDFOL	12	$11,1 \pm 13,7$	$6,2 \pm 13,5$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; IL-10: interleuquina-10; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

### 3. PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE

En el grupo HDx los valores de la mediana de PCR-us fueron 2,4 (1,3, 4,7); 2,2 (1, 4,8); y 1,7 (0,7, 5,5) en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron 5,6 (2,6, 8,4); 2,7 (0,9, 5,8); y 5,6 (1,5, 11) en mg/L; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de la PCR-us se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de PCR-us en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 22**).

**TABLA 22.** Evolución de la proteína C reactiva ultrasensible en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	PCR-us (mg/L)	Diferencia respecto basal (mg/L)	Diferencia entre grupos (mg/L)	p
A	HDx	21	2,4 (1,3, 4,7)	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	5,6 (2,6, 8,4)	N/A		
B	HDx	21	2,2 (1, 4,8)	-0,3 (-1, 0,3)	-2,2 ± 3,1	0,34
	HDFOL	19	2,7 (0,9, 5,8)	-0,7 (-4, 0,1)		
C	HDx	19	1,7 (0,7, 5,5)	0 (-0,7, 1,1)	-5,9 ± 4,4	0,68
	HDFOL	12	5,6 (1,5, 11)	-0,4 (-1,6, 4,2)		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; los valores son medianas (percentiles 25-75); la diferencia entre grupos son media ± desviación estándar; N/A: no aplica.

#### 4. EVOLUCIÓN DE LA PENTRAXINA-3

En el grupo HDx los valores medios de la PTX-3 fueron  $4,8 \pm 2,7$ ;  $5,4 \pm 3,4$ ; y  $4,7 \pm 2,5$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $6,8 \pm 4,8$ ;  $6,5 \pm 3,3$ ; y  $7,2 \pm 4,6$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de PTX-3 se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de PTX-3 en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 23**).

**TABLA 23.** Evolución de la pentraxina-3 en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	PTX-3 (ng/mL)	Diferencia respecto basal (ng/mL)	Diferencia entre grupos (ng/mL)	p
A	HDx	21	$4,8 \pm 2,7$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$6,8 \pm 4,8$	N/A		
B	HDx	21	$5,4 \pm 3,4$	$0,6 \pm 2,1$	$0,6 \pm 0,7$	0,39
	HDFOL	19	$6,5 \pm 3,3$	$-0,9 \pm 2,4$		
C	HDx	19	$4,7 \pm 2,5$	$0,0 \pm 1,8$	$-0,3 \pm 0,9$	0,75
	HDFOL	12	$7,2 \pm 4,6$	$-1,0 \pm 3,9$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; PTX-3: pentraxina 3; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.



### 3.5. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Los valores prediálisis de la albúmina, fibrinógeno, fósforo, calcio, parathormona, sodio, potasio, urea y creatinina de los grupos HDx y HDFOL al inicio del estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

#### 1. ALBÚMINA

En el grupo HDx los valores prediálisis de albúmina sérica fueron  $3,7 \pm 0,4$ ;  $3,7 \pm 0,5$ ; y  $3,6 \pm 0,4$  en g/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $3,8 \pm 0,3$ ;  $3,8 \pm 0,4$ ; y  $3,8 \pm 0,3$  en g/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de albúmina se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de albúmina sérica en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 24**).

**TABLA 24.** Evolución de la albúmina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Albúmina (g/dL)	Diferencia respecto basal (g/dL)	Diferencia entre grupos (g/dL)	p
A	HDx	21	$3,7 \pm 0,4$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$3,8 \pm 0,3$	N/A		
B	HDx	21	$3,7 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,5$	$0,02 \pm 0,1$	0,89
	HDFOL	19	$3,8 \pm 0,4$	$-0,01 \pm 0,3$		
C	HDx	19	$3,6 \pm 0,4$	$-0,02 \pm 0,3$	$-0,05 \pm 0,1$	0,59
	HDFOL	12	$3,8 \pm 0,3$	$-0,02 \pm 0,3$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

## 2. FIBRINÓGENO

En el grupo HDx los valores prediálisis del fibrinógeno fueron  $352 \pm 94$ ;  $308 \pm 76$ ; y  $320 \pm 81$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $376 \pm 126$ ;  $313 \pm 93$ ; y  $297 \pm 55$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de fibrinógeno se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de fibrinógeno en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 25**).

**TABLA 25.** Evolución del fibrinógeno en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Fibrinógeno (mg/dL)	Diferencia respecto basal (mg/dL)	Diferencia entre grupos (mg/dL)	p
A	HDx	21	$352 \pm 94$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$376 \pm 126$	N/A		
B	HDx	21	$308 \pm 76$	$-45 \pm 75$	$7 \pm 23$	0,78
	HDFOL	19	$313 \pm 93$	$-73 \pm 115$		
C	HDx	19	$320 \pm 81$	$-22 \pm 74$	$37 \pm 23$	0,13
	HDFOL	12	$297 \pm 55$	$-94 \pm 103$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

### 3. METABOLISMO ÓSEO MINERAL

#### A. FÓSFORO

En el grupo HDx los valores prediálisis del fósforo fueron  $4,2 \pm 1,1$ ;  $4,3 \pm 1,2$ ; y  $4,4 \pm 1,0$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $3,8 \pm 0,7$ ;  $4,2 \pm 1,0$ ; y  $4,3 \pm 0,9$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En ambos grupos se observó un discreto ascenso del fósforo en las semanas 12 y 24 respecto de su valor inicial, sin significación estadística. Las diferencias de los valores del fósforo en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 26**).

**TABLA 26.** Evolución del fósforo en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Fósforo (mg/dL)	Diferencia respecto basal (mg/dL)	Diferencia entre grupos (mg/dL)	p
A	HDx	21	$4,2 \pm 1,1$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$3,8 \pm 0,7$	N/A		
B	HDx	21	$4,3 \pm 1,2$	$0,04 \pm 1,5$	$0,1 \pm 0,2$	0,63
	HDFOL	19	$4,2 \pm 1,0$	$0,4 \pm 0,9$		
C	HDx	19	$4,4 \pm 1,0$	$0,2 \pm 1,2$	$0,1 \pm 0,05$	0,36
	HDFOL	12	$4,3 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,7$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

**B. CALCIO**

En el grupo HDx los valores prediálisis de calcio fueron  $9,0 \pm 0,7$ ;  $9,2 \pm 0,6$ ; y  $8,6 \pm 0,5$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $8,7 \pm 0,4$ ;  $8,9 \pm 0,5$ ; y  $8,6 \pm 0,5$  en mg/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En ambos grupos se observó un ascenso del valor de calcio plasmático en la semana 12 respecto de su valor inicial, pero no fue así en la semana 24, sin hallar significación estadística. Las diferencias de los valores de calcio en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 27**).

**TABLA 27.** Evolución del calcio en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Calcio (mg/dL)	Diferencia respecto basal (mg/dL)	Diferencia entre grupos (mg/dL)	p
A	HDx	21	$9,0 \pm 0,7$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$8,7 \pm 0,4$	N/A		
B	HDx	21	$9,2 \pm 0,6$	$0,2 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,1$	0,09
	HDFOL	19	$8,9 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,4$		
C	HDx	19	$8,6 \pm 0,5$	$-0,4 \pm 0,8$	$-0,03 \pm 0,2$	0,22
	HDFOL	12	$8,6 \pm 0,5$	$-0,1 \pm 0,6$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

### C. PARATHORMONA

En el grupo HDx los valores prediálisis de PTH fueron  $413 \pm 214$ ;  $457 \pm 340$ ; y  $484 \pm 341$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $309 \pm 181$ ;  $325 \pm 229$ ; y  $512 \pm 354$  en pg/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En ambos grupos se observó un ascenso de la parathormona en la semana 12 y 24 respecto al basal, aunque sin significación estadística. Las diferencias de los valores de PTH en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 28**).

**TABLA 28.** Evolución de la parathormona en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Parathormona (pg/mL)	Diferencia respecto basal (pg/mL)	Diferencia entre grupos (pg/mL)	p
A	HDx	21	$413 \pm 214$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$309 \pm 181$	N/A		
B	HDx	21	$457 \pm 340$	$36 \pm 328$	$133 \pm 156$	0,44
	HDFOL	19	$325 \pm 229$	$34 \pm 191$		
C	HDx	19	$484 \pm 341$	$51 \pm 330$	$-29 \pm 17,8$	0,26
	HDFOL	12	$512 \pm 354$	$210 \pm 293$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

#### **4. SODIO, POTASIO, UREA Y CREATININA**

Los valores plasmáticos prediálisis de sodio, potasio, urea y creatinina en sangre no experimentaron variaciones significativas en las semanas 12 y 24 respecto de los valores iniciales basales en cada uno de los grupos HDx y HDFOL. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales en los momentos analizados.

## 5. KT/V EQUILIBRADO, PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE UREA Y EL KT.

El eKt/V y el PRU son métodos cuantitativos que garantizan que los pacientes reciben una dosis de diálisis mínima adecuada. En el grupo HDx los valores del del KTV equilibrado fueron  $1,83 \pm 0,24$ ;  $1,83 \pm 0,26$ ; y  $1,84 \pm 0,31$ ; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $1,72 \pm 0,27$ ;  $1,78 \pm 0,31$ ; y  $1,85 \pm 0,36$ ; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores del eKt/V se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores del eKt/V en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (Tabla 29).

**TABLA 29.** Evolución del KT/V equilibrado en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	KT/V equilibrado	Diferencia respecto basal	Diferencia entre grupos	p
A	HDx	21	$1,83 \pm 0,24$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$1,72 \pm 0,27$	N/A		
B	HDx	21	$1,83 \pm 0,26$	$0,01 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,06$	0,46
	HDFOL	19	$1,78 \pm 0,31$	$1,10 \pm 1,80$		
C	HDx	19	$1,84 \pm 0,31$	$-0,10 \pm 0,10$	$-0,10 \pm 0,07$	0,88
	HDFOL	12	$1,85 \pm 0,36$	$0,08 \pm 2,20$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; KT/V: volumen de plasma depurado de la urea dividido por el volumen de distribución de la urea; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

Con respecto al porcentaje de reducción de la urea, en el grupo HDx los valores fueron  $78,4 \pm 3,6$ ;  $78,8 \pm 4,7$ ; y  $77,8 \pm 5,5$  en porcentaje; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL los valores del PRU fueron  $76,5 \pm 5,4$ ;  $77,5 \pm 5,4$ ; y  $76,4 \pm 35,1$  en porcentaje; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores del PRU se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores del PRU en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas.

Una forma real de monitorizar la dosis de diálisis es el KT, que se mantuvieron estables a lo largo del estudio en ambos grupos. En el grupo HDx fueron  $55,8 \pm 3,1$ ;  $55,2 \pm 3,3$ ; y  $54,9 \pm 2,8$  en litros; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $54,9 \pm 3,1$ ;  $55,2 \pm 2,2$ ; y  $56,1 \pm 3,6$  en litros; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores del KT se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores del KT en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales tampoco fueron estadísticamente significativas.



## 3.6. PARÁMETROS RELACIONADOS DE LA ANEMIA RENAL.

### 1. HEMOGLOBINA

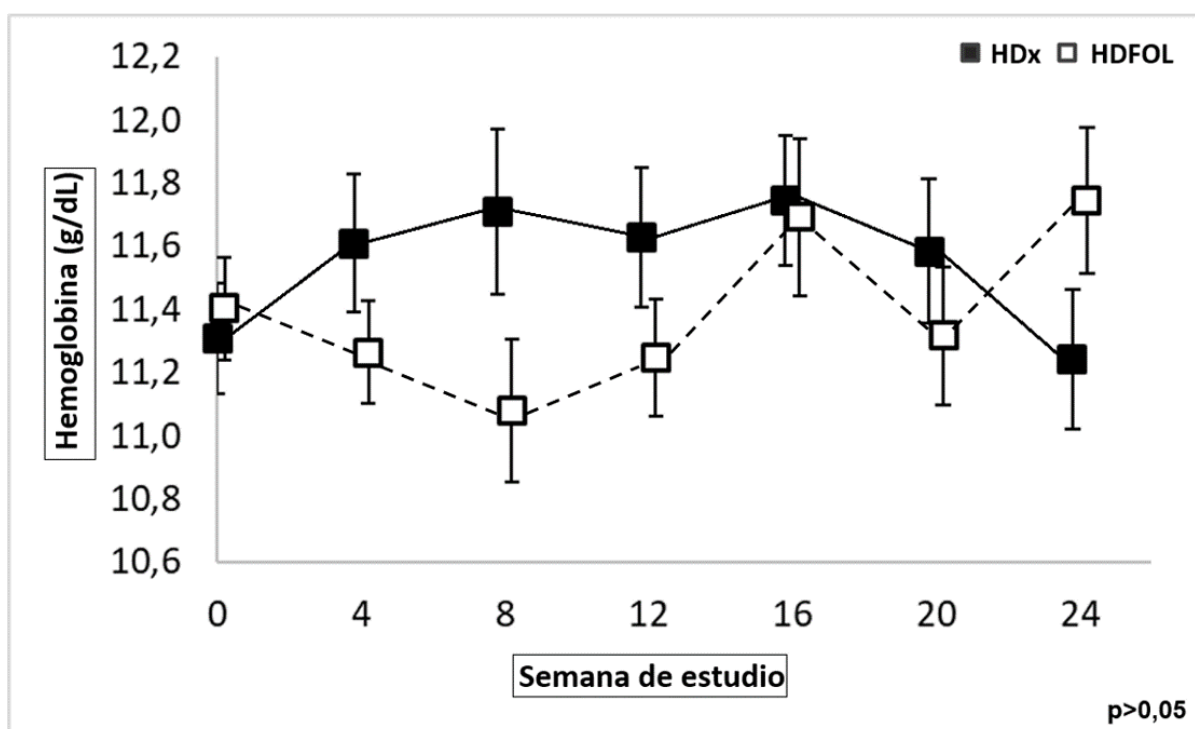
En el grupo HDx los valores de la Hemoglobina fueron  $11,3 \pm 0,8$ ;  $11,6 \pm 1,0$ ; y  $11,2 \pm 1,0$  en g/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $11,4 \pm 0,8$ ;  $11,2 \pm 0,8$ ; y  $11,7 \pm 0,8$  en g/dL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Las diferencias entre los grupos HDx y HDFOL en el valor basal de la Hemoglobina y en las semanas 12 y 24 no tuvieron significación estadística (**Tabla 30**).

En la evolución de la hemoglobina mes a mes se observó que la Hb en el grupo HDx tuvo un ligero ascenso a las 4 y 8 semanas del estudio respecto del valor basal, con estabilización en las siguientes semanas. Por el contrario, en el grupo HDFOL la Hb descendió en las semanas 4 y 8 respecto del valor basal, con recuperación posterior en las semanas 12, 16, 20 y 24. Sin embargo, esas diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Figura 18**).

**TABLA 30.** Evolución de la hemoglobina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Hemoglobina (g/dL)	Diferencia respecto basal (g/dL)	Diferencia entre grupos (g/dL)	p
A	HDx	21	11,3 ± 0,8	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	11,4 ± 0,8	N/A		
B	HDx	21	11,6 ± 1,0	0,3 ± 1,2	0,4 ± 0,3	0,30
	HDFOL	19	11,2 ± 0,8	-0,3 ± 1,1		
C	HDx	19	11,2 ± 1,0	-0,2 ± 1,0	-0,5 ± 0,3	0,22
	HDFOL	12	11,7 ± 0,8	0,05 ± 1,0		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media ± desviación estándar; N/A: no aplica.



**FIGURA 18.** Evolución de la hemoglobina a lo largo del estudio.

## 2. HEMATOCRITO

En el grupo HDx los valores del hematocrito fueron  $33,4 \pm 2,9$ ;  $34,5 \pm 3,3$ ; y  $33,2 \pm 3,2$  en %; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $34,0 \pm 2,4$ ;  $33,9 \pm 2,6$ ; y  $34,6 \pm 2,0$  en %; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Las diferencias entre los grupos HDx y HDFOL en el valor basal del hematocrito y en las semanas 12 y 24 no tuvieron significación estadística (**Tabla 31**).

**TABLA 31.** Evolución del hematocrito en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Hematocrito (%)	Diferencia respecto basal (%)	Diferencia entre grupos (%)	p
A	HDx	21	$33,4 \pm 2,9$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$34,0 \pm 2,4$	N/A		
B	HDx	21	$34,5 \pm 3,3$	$1,1 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,9$	0,51
	HDFOL	19	$33,9 \pm 2,6$	$-0,2 \pm 0,3$		
C	HDx	19	$33,2 \pm 3,2$	$-0,2 \pm 0,4$	$-1,3 \pm 1,6$	0,44
	HDFOL	12	$34,6 \pm 2,0$	$0,5 \pm 0,5$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

### 3. FERRITINA

En el grupo HDx los valores de ferritina fueron  $213 \pm 275$ ;  $287 \pm 214$ ; y  $277 \pm 246$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $222 \pm 201$ ;  $192 \pm 173$ ; y  $228 \pm 155$  en ng/mL; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de ferritina se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de ferritina en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 32**).

**TABLA 32.** Evolución de la ferritina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Ferritina (ng/mL)	Diferencia respecto basal (ng/mL)	Diferencia entre grupos (ng/mL)	p
A	HDx	21	$213 \pm 275$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$222 \pm 201$	N/A		
B	HDx	21	$287 \pm 214$	$10 \pm 108$	$72 \pm 58$	0,33
	HDFOL	19	$192 \pm 173$	$-20 \pm 71$		
C	HDx	19	$277 \pm 246$	$9 \pm 134$	$50 \pm 128$	0,68
	HDFOL	12	$228 \pm 155$	$20 \pm 130$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

#### 4. INDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA (IST)

En el grupo HDx los valores de IST fueron  $23 \pm 8$ ;  $26 \pm 9$ ; y  $25 \pm 10$  en %; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $21 \pm 7$ ;  $22 \pm 12$ ; y  $21 \pm 6$  en %; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Los valores plasmáticos prediálisis de IST se mantuvieron sin cambios significativos en ambos grupos HDx y HDFOL en la semana 12 y 24 del estudio respecto de su valor inicial. Las diferencias de los valores de IST en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de sus valores basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 33**).

**TABLA 33.** Evolución del índice de saturación de la transferrina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Índice de saturación de la transferrina (%)	Diferencia respecto basal (%)	Diferencia entre grupos (%)	p
A	HDx	21	$23 \pm 8$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$21 \pm 7$	N/A		
B	HDx	21	$26 \pm 9$	$3,2 \pm 6$	$4,2 \pm 3,7$	0,35
	HDFOL	19	$22 \pm 12$	$1,2 \pm 8$		
C	HDx	19	$25 \pm 10$	$2,6 \pm 10$	$4,9 \pm 5,8$	0,44
	HDFOL	12	$21 \pm 6$	$-0,2 \pm 11$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

## 5. ERITROPOYETINA

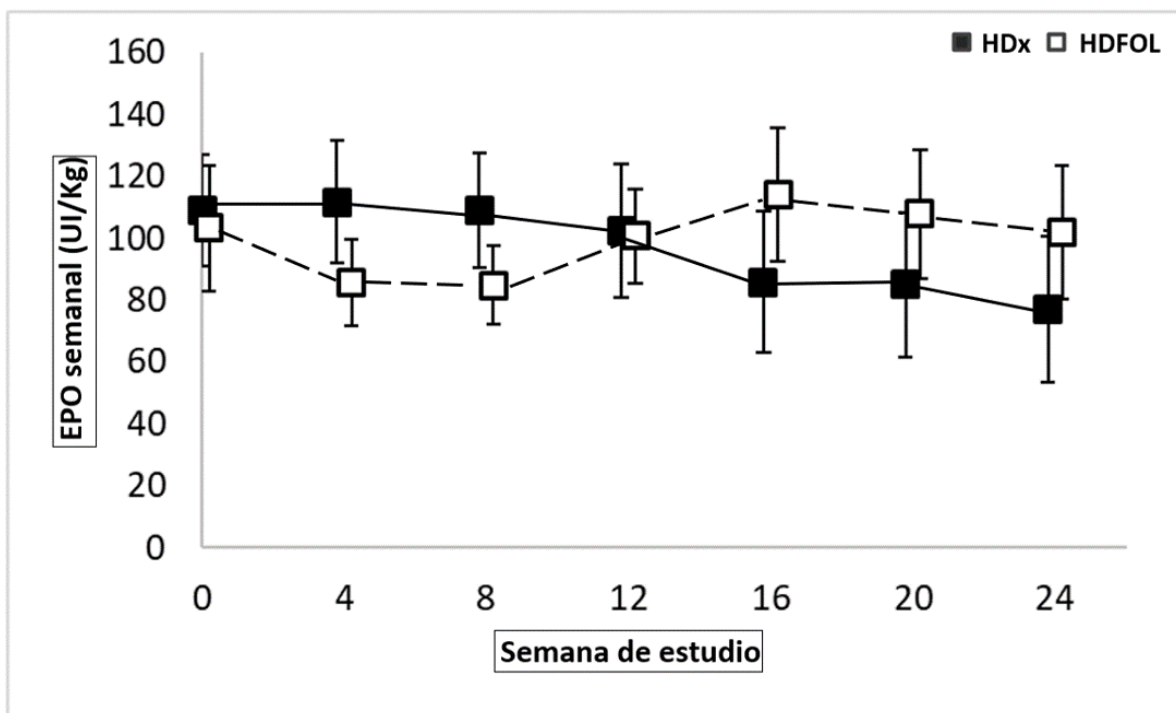
Al inicio del estudio 38 de 43 pacientes estaban en tratamiento con eritropoyetina. En la semana 12 seguían con EPO 38 pacientes de 40, y en la semana 24, 26 de 31 pacientes; sin detectar diferencias entre el porcentaje de pacientes tratados en cada grupo (**Tabla 34**).

**TABLA 34.** Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Momento	Grupo	Población (n)	Utilización de Eritropoyetina
A	HDx	21	19 (90,5)
	HDFOL	22	19 (86,4)
B	HDx	21	19 (90,5)
	HDFOL	19	19 (86,4)
C	HDx	19	15 (78,9)
	HDFOL	12	11 (91,7)

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son nº de pacientes (%).

Cuando analizamos el uso de AEE medio por UI/kg por meses en cada grupo se observó que en el grupo HDx hubo una tendencia a la reducción de la dosis de eritropoyetina desde la semana 8 a la 24, mientras que en el grupo HDFOL la dosis de eritropoyetina mostró tendencia a aumentar a partir de la semana 8; sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística (**Figura 19**).



**FIGURA 19.** Evolución de la dosis de eritropoyetina semanal.

En el grupo HDx la dosis de eritropoyetina semanal fue  $8.333 \pm 6.240$ ;  $7.524 \pm 6.720$ ; y  $5.605 \pm 7.115$  en UI; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fue  $8.136 \pm 7.766$ ;  $7.316 \pm 3.787$ ; y  $7.667 \pm 5.867$  en UI; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. En el grupo HDx se observó una reducción de la dosis de EPO en la semana 24 respecto a la dosis inicial, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias de la dosis de EPO en la semana 12 y 24 entre los grupos HDx y HDFOL respecto de las dosis basales no fueron estadísticamente significativas (**Tabla 35**).

**TABLA 35.** Evolución de la dosis de eritropoyetina semanal en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	PoPoblación (n)	Dosis de EPO semanal (UI/semana)	Diferencia respecto basal (UI/semana)	Diferencia entre grupos (UI/semana)	p
A	HDx	21	$8333 \pm 6240$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$8136 \pm 7766$	N/A		
B	HDx	21	$7524 \pm 6720$	$-810 \pm 3894$	$208 \pm 4149$	0,95
	HDFOL	19	$7316 \pm 3787$	$-105 \pm 6523$		
C	HDx	19	$5605 \pm 7115$	$-2500 \pm 5278$	$-2061 \pm 1765$	0,35
	HDFOL	12	$7667 \pm 5867$	$-417 \pm 6829$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.



## 6. ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA

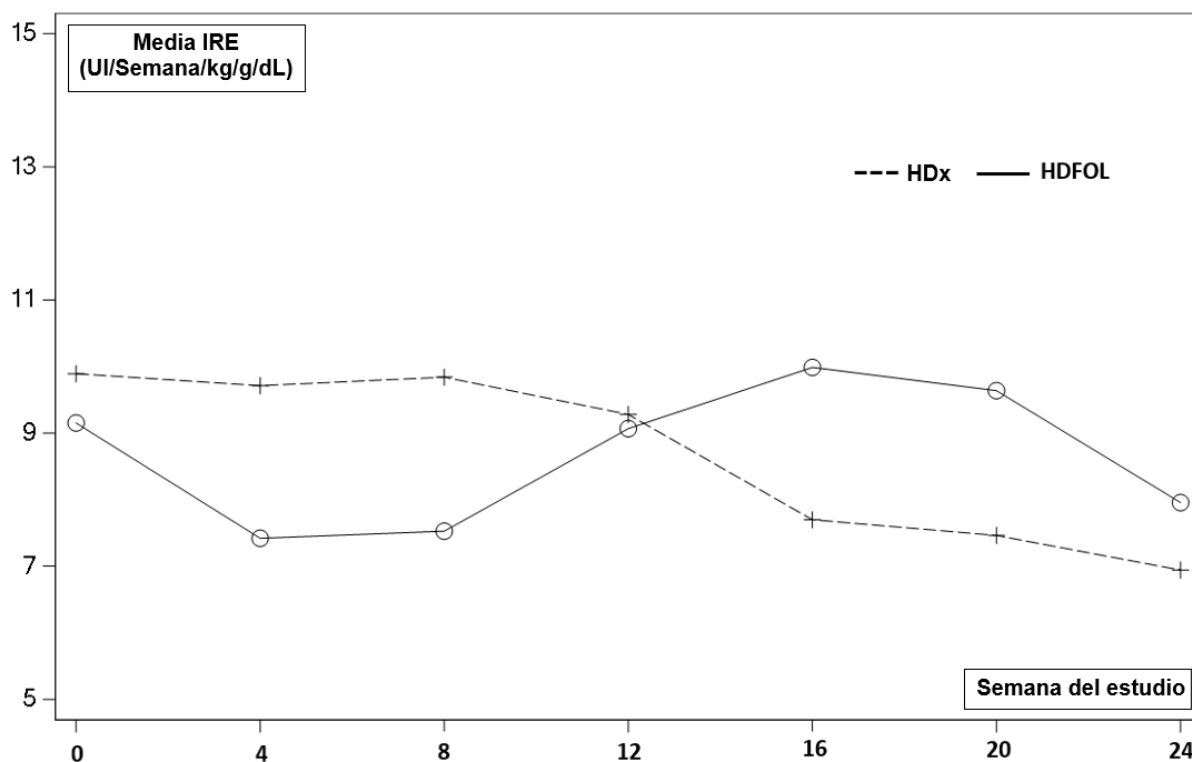
En el grupo HDx los valores del índice de resistencia a la eritropoyetina fueron  $9,9 \pm 8$ ;  $9,3 \pm 10$ ; y  $6,9 \pm 9$  en UI/kg/semana/g/dL de Hb; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $9,1 \pm 9$ ;  $9,1 \pm 6$ ; y  $7,9 \pm 6$  en UI/kg/semana/g/dL de Hb; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Las diferencias entre los grupos HDx y HDFOL en el valor basal del IRE y en las semanas 12 y 24 no tuvieron significación estadística (**Tabla 36**).

Cuando analizamos la evolución del índice de resistencia a la eritropoyetina cada mes se observó en el grupo HDx una tendencia a la reducción del IRE desde la semana 8 a la 24, mientras que en el grupo HDFOL el índice de resistencia a la eritropoyetina mostró tendencia a aumentar a partir de la semana 8 hasta la 20, con reducción en la 24; sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística (**Figura 20**).

**TABLA 36.** Evolución del índice de resistencia a la eritropoyetina en la semana 12 y 24.

Momento	Grupo	Población (n)	Índice de resistencia a EPO (UI/kg/sem/g/dL)	Diferencia respecto basal (UI/kg/sem/g/dL)	Diferencia entre grupos (UI/kg/sem/g/dL)	p
A	HDx	21	9,9 ± 8	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	9,1 ± 9	N/A		
B	HDx	21	9,3 ± 10	-0,6 ± 5	0,2 ± 6	0,96
	HDFOL	19	9,1 ± 6	1,0 ± 7		
C	HDx	19	6,9 ± 9	-2,5 ± 5	-1,0 ± 4,6	0,81
	HDFOL	12	7,9 ± 6	-0,6 ± 6		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media ± desviación estándar; N/A: no aplica.



**FIGURA 20.** Evolución del índice de resistencia a la eritropoyetina a lo largo.

### 3.7. EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS

A lo largo del estudio se registraron todas las incidencias clínicas que les ocurrieron a los pacientes, tuvieran que ver o no con las sesiones de hemodiálisis. Un total de 37 pacientes (86,1%) tuvieron alguna incidencia, 18 (85,7%) en el grupo HDx y 19 (86,4%) en el grupo HDFOL. De un total de 2611 sesiones de HD, 1426 en el grupo HDx y 1185 en el grupo HDFOL, se registraron 134 eventos adversos, 79 en el grupo HDx y 55 en el grupo HDFOL, lo que supuso un 5,5% de efectos adversos del total de sesiones de hemodiálisis en el grupo HDx y un 4,6% en el grupo HDFOL, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,037$ ).

Los efectos adversos agrupados por órganos y sistemas fueron los siguientes (Tabla 37):

**TABLA 37.** Eventos clínicos adversos a lo largo del estudio.

Eventos	HDx (n=21)		HDFOL (n=22)		p
	Pacientes	Eventos	Pacientes	Eventos	
<b>Cardiovasculares</b>	12 (57,1)	22	11 (50)	15	0,40
<b>Musculoesquelético</b>	16 (76,2)	18	8 (36,4)	12	0,32
<b>Relacionadas con acceso vascular</b>	12 (57,1)	15	4 (18,2)	5	<b>0,038*</b>
<b>Gastrointestinales</b>	5 (23,8)	6	5 (22,7)	6	0,99
<b>Neurológicos</b>	5 (23,8)	7	2 (9,1)	3	0,44
<b>Infeciosos</b>	3 (14,3)	3	4 (18,2)	4	0,79
<b>Otros</b>	7 (33,3)	8	11 (50)	10	0,46

Los valores son pacientes (%) y número de eventos; \* $p<0,05$ .

## 1. Cardiovasculares

Hubo 22 (27,8%) eventos cardiovasculares en el grupo HDx y 15 (27,3%) en el grupo HDFOL. Los más frecuentes fueron hipertensión arterial, hipotensión arterial, fibrilación auricular, fibrilación ventricular y síncope; sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

## 2. Musculoesquelético

Hubo 18 (22,8%) eventos musculoesqueléticos en el grupo HDx y 12 (15,2%) en el grupo HDFOL. Los más frecuentes fueron dolor osteomuscular y espasmos musculares; sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

## 3. Relacionado con el acceso vascular

En este apartado en el grupo HDx 12 (57,1%) pacientes tuvieron 15 (18,9%) eventos adversos relacionados con el AV y en el grupo HDFOL 4 (18,2%) pacientes tuvieron 5 (9,1%) eventos adversos; las diferencias objetivadas fueron significativas ( $p=0,038$ ). Los más frecuentes fueron coagulación del circuito extracorpóreo, hematoma de la FAV, dificultad en la punción de la FAV y disfunción del AV.

#### **4. Gastrointestinales**

Hubo 6 (7,6%) eventos gastrointestinales en el grupo HDx y 6 (10,9%) en el grupo HDFOL. Los más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y hemorroides; sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos.

#### **5. Neurológicos**

Hubo 7 (8,9%) eventos neurológicos en el grupo HDx y 3 (5,5%) en el grupo HDFOL. Los más frecuentes fueron ansiedad, cefalea, mareo y temblor; sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

#### **6. Infecciones**

Hubo 3 (3,8%) eventos infecciosos en el grupo HDx y 4 (7,3%) en el grupo HDFOL. Los más frecuentes fueron infecciones respiratorias, oculares, abdominales y de la piel; sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

## 7. Otros eventos relacionados con las hemodiálisis

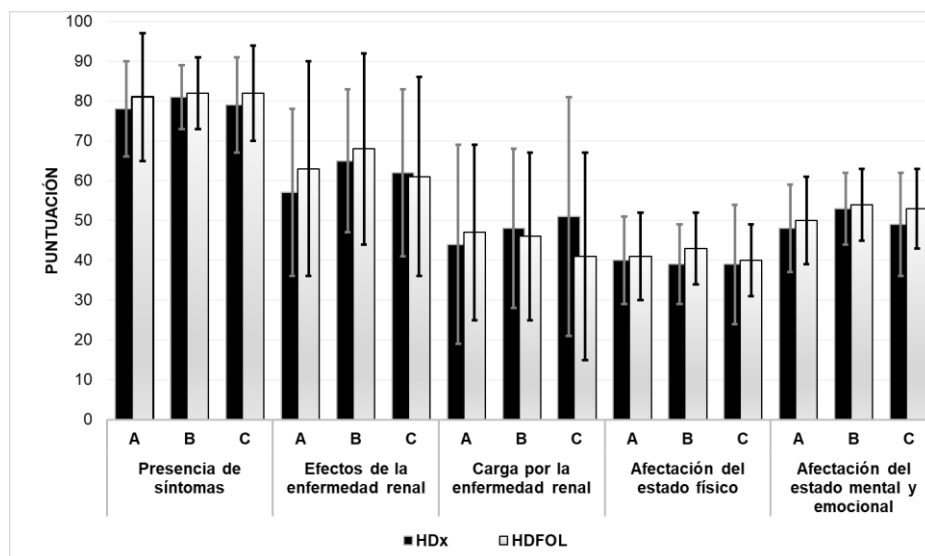
En este apartado se recogieron los siguientes síntomas o signos clínicos no encuadrables en los apartados anteriores: calambres, dolor osteomuscular, disnea, hematuria, hiperpotasemia, hipoglucemia, prurito, gingivitis, caída, tos y malestar general. En este grupo hubo 8 (10,1%) eventos adversos en el grupo HDx y 10 (18,2%) en el grupo HDFOL, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

La mayoría de los eventos fueron leves o moderados sin repercusión clínica mayor. Sin embargo, hubo 5 pacientes en lo que se registraron 8 efectos adversos graves, 2 pacientes en el grupo HDX y 3 en el grupo HDFOL. Los eventos graves consistieron en 3 episodios de fibrilación auricular, 1 de fibrilación ventricular, 3 neumonías bacteriana y 1 sepsis abdominal. El paciente con fibrilación ventricular, perteneciente al grupo HDFOL, falleció por muerte súbita en su domicilio, en día de no diálisis, siendo atendido por la Unidad de Emergencias Médicas. El total de eventos graves fue del 0,14 del total de sesiones de hemodiálisis en el grupo HDx y de 0,25% en el grupo HDFOL, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Ninguno de estos efectos adversos graves fue atribuido por los investigadores a las sesiones de hemodiálisis.

### 3.8. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA KDQOL-36

Como ya ha sido explicado anteriormente, el cuestionario KDQOL-36 explora cinco áreas de la salud de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Tres áreas son específicas y exploran los síntomas, los efectos y la carga de la enfermedad renal en el estado de salud de los pacientes. Las otras dos áreas exploran el estado de salud general físico, y el emocional, mental.

Las puntuaciones obtenidas en cada una de 5 subescalas del cuestionario KDQOL-36 basales y a las 12 y 24 semanas se muestran en la **Figura 21** y **Tabla 38**. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a las puntuaciones basales. El cuestionario fue repetido en las semanas 12 y 24 en los grupos HDx y HDFOL, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las subescalas, respecto de los valores basales ni entre los grupos.



**FIGURA 21.** Subescalas del cuestionario de calidad de vida KDQOL-36 basal, a las 12 y 24 semanas. A: inicio del estudio (pacientes 21HDx, 22 HDFOL); B: semana 12 (pacientes 21 HDx, 19 HDFOL); C: semana 24 (pacientes 19 HDx, 12 HDFOL); los valores son medias de la puntuación.

TABLA 38. Resultados del cuestionario de calidad de vida KDQOL-36 durante 24 semanas.

Cuestionario KDQOL-36	Momento	HDx	Diferencia respecto basal	HDFOL	Diferencia respecto basal	Diferencia entre grupos	p
Presencia de síntomas	A	78 ± 12	N/A	81 ± 16	N/A	N/A	N/A
	B	81 ± 8	3,1 ± 9	82 ± 9	0,8 ± 11	2,3 ± 2,8	0,46
	C	79 ± 12	1,4 ± 8	82 ± 12	-0,5 ± 9	1,9 ± 1,4	0,31
Efectos de la enfermedad renal	A	57 ± 21	N/A	63 ± 27	N/A	N/A	N/A
	B	65 ± 18	8,5 ± 22	68 ± 24	-0,5 ± 9	9 ± 18,4	0,61
	C	62 ± 21	6,2 ± 21	61 ± 25	-3,1 ± 16	9,3 ± 7,1	0,31
Carga por la enfermedad renal	A	44 ± 25	N/A	47 ± 22	N/A	N/A	N/A
	B	48 ± 20	4,5 ± 16	46 ± 21	-3,6 ± 22	9,1 ± 8,5	0,41
	C	51 ± 30	7,2 ± 27	41 ± 26	-4,7 ± 32	11,9 ± 5,0	0,25
Afectación del estado físico	A	40 ± 11	N/A	41 ± 11	N/A	N/A	N/A
	B	39 ± 10	-0,3 ± 9	43 ± 9	1,1 ± 10	-1,4 ± 1,4	0,39
	C	39 ± 15	0,7 ± 12	40 ± 9	-0,5 ± 9	1,2 ± 4,2	0,76
Afectación del estado mental y emocional	A	48 ± 11	N/A	50 ± 11	N/A	N/A	N/A
	B	53 ± 9	4,7 ± 12	54 ± 9	3,7 ± 11	1,0 ± 1,4	0,49
	C	49 ± 13	1,3 ± 12	53 ± 10	4,5 ± 14	-3,7 ± 3,5	0,38

A: inicio del estudio (pacientes 21HDx, 22 HDFOL); B: semana 12 (pacientes 21 HDx, 19 HDFOL); C: semana 24 (pacientes 19 HDx, 12 HDFOL); los valores son medias de la puntuación; N/A: no aplica.



### 3.9. RESULTADOS DEL ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS

Los síntomas relacionados con la diálisis se evaluaron mediante la escala específica de síntomas relacionados con la enfermedad renal y la diálisis, DSI, que mide las siguientes dimensiones: estado de ánimo, sueño y vigilia, apetito, piernas inquietas, astenia, calambres dolor, prurito, síntomas digestivos, síntomas respiratorios y otros síntomas (edema, mareos, sequedad bucal y alteraciones de la libido).

El porcentaje de pacientes para cada síntoma en la situación basal está resumido en la **Tabla 39**. Se observó que piel seca, prurito, cansancio y boca seca fueron los síntomas más comunes relacionados con la diálisis, mientras que los menos frecuentes fueron vómitos, dolor torácico y edemas. Los síntomas como boca seca, piel seca, prurito, piernas inquietas, calambres, pérdida de la libido y problemas sexuales fueron calificados como los más molestos.

**Tabla 39.** Síntomas relacionados con la diálisis en situación basal.

Síntomas de Diálisis	Pacientes n (%)	Síntomas de Diálisis	Pacientes n (%)
Ansiedad	16 (37)	Mareos	21 (49)
Anorexia	22 (51)	Náuseas	16 (37)
Boca seca	27 (63)	Pérdida de concentración	21 (49)
Calambres	22 (51)	Pérdida de la libido	23 (53)
Cansancio	29 (67)	Piel seca	33 (77)
Cefalea	20 (47)	Piernas inquietas	17 (40)
Dolor articular	23 (53)	Problemas sexuales	22 (51)
Dolor torácico	15 (35)	Prurito	31 (72)
Dolor muscular	21 (49)	Sentirse adormilado	24 (56)
Diarrea	17 (40)	Sentirse nervioso	25 (58)
Disnea	18 (42)	Sentirse preocupado	18 (42)
Edemas	15 (35)	Sentirse triste	19 (44)
Estreñimiento	23 (53)	Tos	17 (40)
Insomnio	21 (49)	Tumefacción	21 (49)
Irritabilidad	16 (37)	Vómitos	13 (30)

El cálculo es sobre toda la población (43 pacientes) al inicio del estudio.

Cuando analizamos los 30 síntomas reportados por los pacientes, respecto a la situación basal, se observó en el grupo HDx mejoría significativa ( $p < 0,05$ ) de las piernas inquietas náuseas y vómitos en la semana 12 y de la diarrea en la semana 24, mientras que en el grupo HDFOL se observó mejoría significativa del prurito en la semana 12 y de las piernas inquietas en la semana 24. En ambos grupos se observó reducción significativa de los mareos en la semana 12 y de los vómitos en la semana 24; sin embargo, en el resto de los síntomas no hubo diferencias significativas (**Tabla 40**).

**TABLA 40.** Cambios en la frecuencia de los síntomas relacionados con la diálisis en 24 semanas de seguimiento.

Síntomas	Momento	HDx	HDFOL	Síntomas	Momento	HDx	HDFOL
Ansiedad	A	50,0	28,6	Mareos	A	60,0	42,9
	B	47,6	36,8		B	<b>19,0*</b>	<b>5,3*</b>
	C	33,3	33,3		C	27,8	25,0
Anorexia	A	60,0	47,6	Náuseas	A	50,0	28,6
	B	33,3	31,6		B	<b>9,5*</b>	10,5
	C	22,2	25,0		C	27,8	21,3
Boca seca	A	75,0	57,1	Pérdida de concentración	A	55,0	47,6
	B	52,4	57,9		B	23,8	31,6
	C	61,1	66,7		C	38,9	26,7
Calambres	A	55,0	52,4	Pérdida de la libido	A	55,0	60,0
	B	23,8	57,9		B	33,3	42,1
	C	44,4	36,7		C	35,3	41,7
Cansancio	A	80,0	61,9	Piel seca	A	80,0	81,0
	B	81,0	57,9		B	71,4	78,9
	C	77,8	83,3		C	61,1	66,7
Cefalea	A	55,0	42,9	Piernas inquietas	A	55,0	28,6
	B	28,6	31,6		B	<b>23,8*</b>	26,3
	C	22,2	16,7		C	33,3	<b>8,3*</b>
Dolor articular	A	65,0	47,6	Problemas sexuales	A	60,0	50,0
	B	47,6	36,8		B	47,6	47,4
	C	44,4	33,3		C	41,2	50,0
Dolor torácico	A	45,0	28,6	Prurito	A	70,0	81,0
	B	14,3	10,5		B	66,7	<b>57,9*</b>
	C	27,8	21,1		C	50,0	66,7
Dolor muscular	A	50,0	52,4	Sentirse adormilado	A	65,0	52,4
	B	28,6	42,1		B	52,4	42,1
	C	38,9	33,3		C	38,9	41,7
Diarrea	A	50,0	33,3	Sentirse nervioso	A	70,0	52,4
	B	23,8	31,6		B	47,6	52,6
	C	<b>5,6*</b>	16,7		C	44,4	41,7
Disnea	A	55,0	33,3	Sentirse preocupado	A	50,0	38,1
	B	19,0	15,8		B	57,1	47,4
	C	38,9	21,7		C	38,9	41,7
Edemas	A	45,0	28,6	Sentirse triste	A	50,0	42,9
	B	19,0	31,6		B	61,9	42,1
	C	22,2	18,3		C	44,4	50,0
Estreñimiento	A	65,0	47,6	Tos	A	45,0	38,1
	B	42,9	36,8		B	19,0	26,3
	C	38,9	50,0		C	38,9	21,7
Insomnio	A	45,0	57,1	Tumefacción	A	50,0	52,4
	B	47,6	52,6		B	23,8	26,3
	C	27,8	50,0		C	38,9	18,3
Irritabilidad	A	40,0	38,1	Vómitos	A	40,0	23,8
	B	42,9	21,1		B	<b>4,8*</b>	10,5
	C	27,8	33,3		C	<b>11,1*</b>	<b>8,3*</b>

A: inicio (pacientes 21 HDx, 22 HDFOL); B: sem 12 (pacientes 21 HDx, 19 HDFOL); C: sem 24 (pacientes 19 HDx, 12 HDFOL); los valores son % de pacientes; \*p<0,05 respecto del momento A en cada grupo.

Cuando comparamos los síntomas uno a uno entre el brazo de estudio y el brazo control, en el síntoma de piernas inquietas, las puntuaciones del grupo HDx fueron de  $1,1 \pm 1,3$ ;  $0,5 \pm 1$ ; y  $0,7 \pm 1,2$ ; al inicio y a las 12 y 24 semanas, respectivamente; y en el grupo HDFOL de  $0,7 \pm 1,4$ ;  $0,7 \pm 1,2$ ; y  $0,3 \pm 1,2$ ; basal y a las 12 y 24 semanas, respectivamente. La reducción de la puntuación observada en el grupo HDFOL en la semana 24 en relación con el grupo HDx fue significativa ( $p=0,039$ ) (**Tabla 41**).

En el resto de los síntomas explorados con la escala DSI, los valores de la escala de valoración a las 12 y 24 semanas no mostraron variaciones estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**TABLA 41.** Variable síntoma de piernas inquietas.

Momento	Grupo	Población (n)	Síntoma de piernas inquietas	Diferencia respecto basal	Diferencia entre grupos	p
A	HDx	21	$1,1 \pm 1,3$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$0,7 \pm 1,4$	N/A		
B	HDx	21	$0,5 \pm 1$	$-0,6 \pm 1$	$-0,2 \pm 0,4$	0,66
	HDFOL	19	$0,7 \pm 1,2$	$0,1 \pm 1,2$		
C	HDx	19	$0,7 \pm 1,2$	$-0,3 \pm 1,5$	$0,4 \pm 0,03$	<b>0,039*</b>
	HDFOL	12	$0,3 \pm 1,2$	$-0,001 \pm 1,5$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica; \* $p<0,05$ .

Las puntuaciones del índice de síntomas de diálisis en el brazo HDx fueron  $37 \pm 19$ ;  $32 \pm 18$ ; y  $32 \pm 22$ ; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente; y en el grupo HDFOL fueron  $35 \pm 23$ ;  $31 \pm 21$ ; y  $28 \pm 18$ ; basal y en las semanas 12 y 24, respectivamente, sin significación estadística. Aunque en el brazo HDx se observó una tendencia a la reducción de las puntuaciones respecto a su basal en la semana 12 y 24, éstas no tuvieron significación estadística. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos HDx y HDFOL en las puntuaciones en las semanas 12 y 24 (Tabla 42).

**TABLA 42.** Puntuación del índice de síntomas relacionado con la diálisis.

Momento	Grupo	Población (n)	Índice de síntomas en Diálisis	Diferencia respecto basal	Diferencia entre grupos	p
A	HDx	21	$37 \pm 19$	N/A	N/A	N/A
	HDFOL	22	$35 \pm 23$	N/A		
B	HDx	21	$32 \pm 18$	$-4,7 \pm 12$	$-4,2 \pm 14$	0,75
	HDFOL	19	$31 \pm 21$	$-0,5 \pm 22$		
C	HDx	19	$32 \pm 22$	$-3,3 \pm 22$	$7,0 \pm 5$	0,81
	HDFOL	12	$28 \pm 18$	$-1,7 \pm 17$		

A: inicio del estudio; B: semana 12; C: semana 24; los valores son media  $\pm$  desviación estándar; N/A: no aplica.

---

**CAPÍTULO IV:  
DISCUSIÓN**

---

## **CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN**

### **4.1. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

Nuestro estudio se llevó a cabo en una unidad de hemodiálisis donde la HDFOL es la técnica de hemodiálisis habitual junto con la HD-AF. Nuestra población objeto del estudio tenía un edad media de 61 años y había una mayor proporción de hombres que de mujeres, en consonancia con la constatación epidemiológica de que hay una mayor proporción de hombres que de mujeres con enfermedad renal crónica y en terapia renal sustitutiva. En cuanto a la etiología de la enfermedad renal, las causas más frecuentes fueron la enfermedad vascular y diabética.

La muestra fue homogénea en ambos grupos en cuanto a sus características demográficas y clínicas, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto al peso, índice de masa corporal, antigüedad en hemodiálisis ni diuresis residual. Asimismo, las puntuaciones en las escalas de comorbilidad de Charlson, de malnutrición e inflamación y el índice de síntomas de diálisis también fueron similares a lo largo del estudio.

Nuestro estudio se diseñó para valorar los efectos de la HDx en 24 semanas, lo que representaba en ese momento, el tiempo de observación más largo con esta modalidad de hemodiálisis. Acorde con ello los pacientes estuvieron bajo monitorización clínica y analítica durante 24 semanas, pudiéndose evaluar convenientemente la tolerancia y seguridad de la HDx, su capacidad para eliminar moléculas medias y de la inflamación, y explorar la calidad de vida. Utilizando como grupo control a un grupo de pacientes que continuaron normalmente con sus sesiones de HDFOL (**Tabla 5**).

En el grupo HDFOL se utilizó el dializador Polyflux 170H<sup>®</sup> (Gambro Dialysatorem GmbH, Hechingen, Germany) que ya estaban utilizando todos los pacientes antes de entrar en el estudio. Se trata de un dializador de altas prestaciones diseñado para mejorar el transporte convectivo, y para uso en HD-AF y HDFOL, cuyas características principales según su ficha técnica son: membrana de poliamix (mezcla de poliariletersulfona, polivinilpirrolidona y poliamida), de 1,7 m<sup>2</sup>, CUF 70 mL/h/mmHg, KoA urea 1.153, diámetro interno de las fibras 215 µm, grosor de la pared de las fibras 50 µm, y coeficientes de cribado de Inulina de 1, de β<sub>2</sub>m 0,82, de mioglobina 0,37, de albumina 0,0022.

Para el grupo HDx se utilizó un dializador que incorpora una membrana innovadora de punto de corte medio de alta permeabilidad (Theranova 500<sup>®</sup>, Gambro Dialysatorem GmbH, Hechingen, Germany) diseñada para eliminar moléculas grandes entre 25 y menos de 60 kDa y por tanto ampliar el rango de soluto eliminado durante la hemodiálisis. La HDx se llevó a cabo con el mismo monitor de hemodiálisis que el paciente utilizaba antes de la aleatorización; pero en modalidad estándar y no



precisó de generación de fluidos de reemplazo. El dializador utilizado tiene las siguientes características según su ficha técnica, membrana mezcla de poliariletersulfona y polivinilpirrolidona, de 2,0 m<sup>2</sup>, CUF 59 mL/h/mmHg, KoA urea 1.630, diámetro interno de las fibras 180 µm, espesor de la pared de las fibras 35 µm, y coeficientes de cribado de Inulina de 1, de β<sub>2</sub>m 1, de mioglobina 0,9, de albumina 0,008.

En nuestro estudio, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos según su diuresis residual, unos pacientes formaron parte del grupo de estudio HDx y otros del grupo control, que continuaron con las hemodiálisis en la modalidad HDFOL. En el grupo HDFOL, se alcanzaron volúmenes convectivos promedio de 24 - 26 L/sesión, con un flujo medio de bomba de 350 mL/min y una tasa de flujo convectivo medio cercana al 28% del flujo sanguíneo; valores que se mantuvieron a lo largo del estudio (**Tabla 10**). Estos parámetros muestran que la calidad de la técnica de HDFOL que realizamos en estos pacientes fue la estándar en clínica, pero con volúmenes convectivos más elevados que los obtenidos en algunos estudios autores, como los de Kirsch et al.<sup>(211,313)</sup>, similares a otros como los de Belmouaz et al.<sup>(213,314)</sup>, Reque et al.<sup>(74)</sup>, García-Prieto et al.<sup>(212)</sup>; y finalmente menores que los obtenidos por Maduell et al.<sup>(315)</sup> Así, desde el estudio CONTRAST<sup>(40)</sup> sabemos que la dosis de volumen convectivo óptimo es de al menos 23 L/sesión, y en otro estudio se determinó que un flujo convectivo cercano al 35% en relación con el flujo sanguíneo aunque podría aumentar la eliminación de moléculas más grandes en HDFOL, habría mayor riesgo de pérdida de albúmina y hemoconcentración del dializador<sup>(316)</sup>.

En nuestro estudio no se ajustó el volumen de sustitución en la HDFOL al peso corporal o índice de masa corporal (**Tabla 10**). De hecho, relacionado con ello, los estudios realizados hasta ahora muestran que en la HDFOL la estandarización de los pacientes por peso o índice de masa no proporciona una ventaja de supervivencia significativa; aunque si, los volúmenes de convección más altos<sup>(44)</sup>.

Además del volumen y flujo convectivo, otro factor que mejora la depuración de moléculas es el aumento del tiempo de diálisis, hallazgo demostrado en los estudios de Maduell et al.<sup>(317,318)</sup> y Huang et al.<sup>(319)</sup>, que correlacionaron la reducción de la mortalidad en HDFOL con volúmenes de infusión más elevados y la prolongación de la sesión de diálisis, en relación a la depuración de moléculas de mayor tamaño.

Nuestro estudio fue diseñado y se realizó en un entorno de hemodiálisis crónica regular estándar de cuatro horas tres veces por semana; y entre nuestros objetivos, no estaba medir el impacto de la duración de las HD en la eliminación de moléculas ni en la supervivencia a largo plazo. No obstante, en todo momento y mientras duró el estudio, se fue muy estricto para que en todas las sesiones de hemodiálisis se cumpliera estrictamente con el tiempo de hemodiálisis prescrito.

En este estudio, se valoró la eficacia de las hemodiálisis con método basado en la eliminación de urea, mediante el porcentaje de reducción de la urea, el Kt/V equilibrado o bicompartimental y el KT, ampliamente utilizados en la práctica clínica común. Las recomendaciones actuales de dosis de diálisis según las guías europea, española, americana, canadiense y la australiana para hemodiálisis recomiendan utilizar el eKt/V para evitar el efecto rebote y los desequilibrios Intercompartmentales,

con un mínimo de 1,1 y/o un PRU del 65% cuando se utilizan esquemas de hemodiálisis de tres veces por semana; pero es recomendando un  $eKt/V$  de 1,3 - 1,4 y un PRU del 70% para asegurar una óptima dosis de diálisis<sup>(320)</sup>, como fue nuestro caso (**Tabla 29**). Además, estas guías recomiendan la monitorización continua de la dosis de diálisis de forma no invasiva, el KT, que utiliza las propias sondas de conductividad de los monitores de diálisis para medir el aclaramiento de urea (K) por el tiempo transcurrido de diálisis (t), que debe ser mayor a 45 L<sup>(320)</sup>, como también ocurrió en nuestros pacientes a lo largo del estudio.

En nuestros pacientes los valores medios de  $eKt/V$ , PRU y el KT fueron óptimos y homogéneos basal y a las 12 y 24 semanas, en ambos grupos de estudio, con valores medios del  $eKt/V$  en HDx de 1,83 - 1,84 y en HDFOL de 1,78 - 1,85; del PRU en HDx de 78,8 - 77,8% y en HDFOL de 77,5 - 76,4%; y del KT en HDx de 55,2 - 54,9 L y en HDFOL 55,2 - 56,1 L.

Existe evidencia clínica de que valores de  $Kt/V$  por debajo de los valores recomendados en las guías se asocian con peor resultado clínico en términos de morbilidad y mortalidad; sin embargo, valores de  $Kt/V$  de 1,7 respecto de 1,3, no han demostrado mayor calidad de las hemodiálisis ni de los resultados clínicos en términos de supervivencia, hospitalización, nutrición ni otros beneficios clínicos<sup>(1)</sup>. No obstante,  $Kt/V$  sigue siendo un parámetro principal de monitorización de los pacientes en programa de hemodiálisis periódica.

En el estudio de Zhao et al.<sup>(77)</sup>, un metaanálisis y revisión sistemática sobre la hemodiálisis extendida, analizaron la medida del Kt/V en cuatro estudios, demostrando como nosotros que no hubo diferencias significativas en el Kt/V entre los pacientes dializados con HDx y HDFOL o HD. Acorde con estos resultados, la tasa de reducción de urea, en la mayoría de los estudios analizados ha sido uniforme y alrededor del 80% tanto con HDx realizada con membranas MCO con superficie de 1,7 y 2,0 m<sup>2</sup> como con HDFOL (todo tipo de membranas de alto flujo y superficies de 1,7 - 2,0 m<sup>2</sup>)<sup>(74,211,213,313,315)</sup>. Por tanto, a la luz de la literatura actual, HDx tiene la misma capacidad de difusión y de eliminar pequeñas moléculas que la hemodiálisis convencional y la HDFOL<sup>(77)</sup>.

A lo largo del estudio no apreciamos diferencias de significación en los valores preanálisis a las 12 y 24 semanas respecto de los valores basales en cada grupo, en las pequeñas moléculas como urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosforo ni fibrinógeno. Tampoco en los valores de la hormona paratiroidea (molécula media pequeña), ni en los niveles de albúmina (**Tabla 24**).

Una de las principales preocupaciones de la hemodiálisis extendida es el riesgo de pérdida de albúmina a través de su membrana MCO. Algunos estudios han analizado las pérdidas de albúmina en el dializado con las membranas de MCO en comparación con otros dializadores de alto flujo en HD convencional y en HDFOL. Kirsch et al.<sup>(211)</sup> hallaron mayor pérdida de albúmina en el grupo HDx que en HD y HDF; pero otros autores como García-Prieto et al.<sup>(212)</sup> encontraron mayor pérdida significativa de albúmina en HDFOL (3,1 g/sesión con HDFOL vs. 0,03 g/sesión con HDx). En general se estima que la pérdida de albúmina en el dializado con las

membranas de MCO están entre 2 a 4 g/sesión de HD<sup>(210,211,315)</sup>; y estas pérdidas son equiparables a las descritas en dializadores de alto flujo en HDFOL<sup>(27,315,321)</sup>, lo cual hasta la fecha no se ha relacionado con un aumento de los parámetros de malnutrición en HD<sup>(53)</sup>.

Algunos autores han encontrado una disminución de los valores de albúmina prediálisis en los pacientes que inician HDx en relación con la HD convencional (asociado a un aumento significativo de la eliminación de albumina durante la sesión de diálisis); pero no cuando se compara con la HDFOL<sup>(77)</sup>.

En este mismo aspecto, Cho et al.<sup>(322)</sup> que la albúmina sérica prediálisis era ligeramente inferior a los dos meses del inicio de HDx, pero no fue significativo en los 12 meses de observación en relación con HD convencional. El estudio norteamericano de Weiner et al.<sup>(323)</sup> con 172 pacientes de 21 unidades de HD, encuentran que los pacientes con HDx tienen niveles de albúmina ligeramente inferior que los pacientes HD después de 24 semanas, sin embargo, los niveles prediálisis de albumina no difirieron significativamente entre ambos grupos. En la misma línea, Lim et al.<sup>(324)</sup> hallaron un discreto descenso de la albúmina sérica en las primeras 12 semanas en HDx respecto a la HD convencional, mientras que Zickler et al.<sup>(325)</sup> observaron descenso significativo de la albúmina en las primeras 4 semanas y posterior normalización de los valores de albúmina a las 8 semanas.

Cabe resaltar que otros trabajos que comparan HDx y HD-AF como el estudio australiano de Krishnasamy et al.<sup>(326)</sup>, el español de García-Prieto et al.<sup>(212)</sup> y de Hadad-Arrascue et al.<sup>(327)</sup>, el macedonio de Bushljetik et al.<sup>(328)</sup> y el estudio colombiano multicéntrico de Bunch et al.<sup>(329)</sup> no hallaron diferencias en la albúmina sérica. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los valores de la albúmina prediálisis entre los grupos HDx y HDFOL, durante un periodo de observación de 24 semanas, hallazgo concordante con lo publicado por otros autores<sup>(77,330)</sup>.

Barril et al.<sup>(331)</sup> estudiaron 2.748 pacientes de 52 unidades de HD de España, y observaron que una puntuación de la escala malnutrición e inflamación (MIS) < 5 se asoció con menor riesgo de desnutrición y fue significativamente mayor en HDFOL que en HD-AF. En nuestro estudio, los valores de la escala de MIS fue < 5 en basal y se mantuvo a lo largo de estudio, sin hallar diferencias significativas entre los grupos HDx y HDFOL, resultado equiparable con otros autores<sup>(331,332)</sup>. Podemos afirmar que los pacientes dializados en HDx durante 24 semanas, mantuvieron la puntuación MIS en niveles similares a HDFOL, y no mostraron un riesgo aumentado de desnutrición.

En este estudio, valoramos los acontecimientos o efectos adversos clínicos sucedidos a lo largo del mismo. La mayoría de las sesiones de HD fueron realizadas sin incidentes adversos notables. En los 6 meses de duración del estudio se registraron 134 acontecimientos adversos, 79 en el grupo HDx y 55 en el grupo HDFOL, lo que representó un 5,5% y un 4,6%, respectivamente, en relación con el total de sesiones de HD realizadas en cada grupo, diferencias que resultaron ser

estadísticamente significativas. Cuando se analizaron los acontecimientos adversos agrupados, se objetivó que la única diferencia significativa estuvo en las complicaciones relacionadas con el acceso vascular y coagulación del circuito extracorpóreo, que fue mayor en el grupo HDx, porque hubo mayor número de episodios de hematoma en zona de punción de la FAV y coagulación del sistema que en el grupo HDFOL. En el resto de grupo de eventos: cardiovasculares, musculoesqueléticos, gastrointestinales, neurológicos, infecciosos y otros; no hubo diferencias. Los eventos adversos más graves tuvieron lugar en pacientes de ambos brazos del estudio con distribución homogénea. Los acontecimientos adversos observados no estuvieron relacionados, en ningún caso y a juicio de los investigadores, con la modalidad de hemodiálisis. En un metaanálisis en que se valoraron los eventos adversos observados en pacientes dializados con la modalidad HDx respecto de HDFOL o HD, no encontraron diferencias significativas<sup>(77)</sup>, así mismo, otros autores han demostrado que la HDx es una modalidad de HD bien tolerada<sup>(208,324,329)</sup>.

En resumen, la HDx es una modalidad de hemodiálisis que depura bien las moléculas pequeñas, es una técnica segura y bien tolerada, que mantiene los niveles de albúmina, los parámetros nutricionales y se asocia con pocos eventos adversos equiparables a la HDFOL.

## 4.2. SOBRE LA DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS

La eliminación eficaz de un amplio espectro de toxinas urémicas es uno de los objetivos clave en el tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis.

El aclaramiento efectivo de las moléculas medias de mayor peso molecular en hemodiálisis depende de varios factores de los cuales unos dependen de factores no modificables y otros pueden modificarse. Entre los no modificables destacan el peso molecular de la molécula, el porcentaje de su unión a las proteínas, y su volumen de distribución en el organismo. Sin embargo, existen otros factores potencialmente modificables que dependen de la técnica de hemodiálisis (mayor transporte convectivo que difusivo), de las características y propiedades de la membrana del dializador que permitan aumentar el aclaramiento de moléculas medias, del volumen convectivo, del flujo convectivo respecto del flujo de la sangre en el circuito y del modo de reinfusión (predilucional, posdilucional o mixto). Muchas de estas condiciones modificables, como ya hemos comentado en la revisión bibliográfica, se han conseguido con la HDFOL posdilucional, pero no con la HD convencional<sup>(2)</sup>.

La acumulación de las moléculas medias en la uremia está asociada a múltiples disfunciones de la mayoría de los otros órganos y sistemas del organismo, así como, como al aumento de la morbilidad y mortalidad de los enfermos con enfermedad renal crónica y los que reciben tratamiento con diálisis. Por eso, en los últimos años los esfuerzos en hemodiálisis se han centrado en mejorar la eliminación de moléculas medias mediante la HD-AF. De hecho, los dializadores de alto flujo utilizados en la modalidad HD-AF, han mejorado la eliminación de moléculas medias como la  $\beta_2m$ . Sin embargo, ha sido con la HDFOL y con el aumento progresivo del



volumen de convección cuando ha mejorado considerablemente la eliminación de estas moléculas medias. No obstante, también en estos años, se ha demostrado que los dializadores de alto flujo tienen valores de corte de aproximadamente 20 kDa, y por tanto tienen una capacidad limitada para eliminar moléculas medias más grandes a pesar de los avances del conocimiento y la optimización de la HDFOL<sup>(211,313)</sup>.

Entre las moléculas de PM < 20 kDa más evaluadas en estudios clínicos se encuentran la  $\beta$ 2m (11,8 kDa) y mioglobina (17,2 kDa); y de PM > de 20 kDa están CLL- $\kappa$  (22,5 kDa), prolactina (23 kDa), factor de complemento D (24 kDa), FGF-23 (32 kDa), alfa-1-microglobulina (33 kDa), alfa-1-glicoproteína ácida (41 kDa), YKL-40 (40 kDa) y CLL- $\lambda$  (45 kDa).

Uno de los resultados más relevantes de nuestro estudio es haber demostrado que la depuración de las MM estudiadas, medida por la reducción porcentual de las mismas en HDx respecto de HDFOL, fueron equiparables en cuanto a la  $\beta$ 2m, CLL- $\kappa$ , FGF-23, y CLL- $\lambda$ ; y significativamente mayor, en HDx para la molécula YKL-40.

La  $\beta$ 2m es reconocida como una toxina urémica asociada con la enfermedad ósea-mineral de la enfermedad renal crónica y como un marcador de aumento de la mortalidad de los pacientes en diálisis<sup>(148,150)</sup>. En nuestro estudio los descensos porcentuales de  $\beta$ 2m en la semana 12 de estudio fueron del 76% en el grupo HDx y del 77% en el grupo HDFOL, sin diferencias estadísticamente significativas.

Varios estudios han demostrado tasas de reducción intradialítica de  $\beta_2m$  en la modalidad HDx de hasta del 80%<sup>(315,324)</sup>.

En los estudios que han comparado HDx con HD-AF, las tasas de reducción fueron inferiores en HD-AF a los alcanzados en HDx, en algunos sin significación estadística<sup>(324)</sup> y en otros con significación estadística<sup>(211)</sup>.

Los estudios que han comparado HDx con HDFOL, son escasos e informan de resultados discrepantes en relación con la depuración de MM. En el estudio de Kirsch et al.<sup>(211)</sup> los porcentajes de reducción de  $\beta_2m$  fueron inferiores significativamente en el grupo HDx (membranas MCO 1,7 m<sup>2</sup>) respecto HDFOL (membrana de helixona con 21,4 L de volumen de sustitución), con valores del 78% vs 80%, respectivamente. Por otro lado, Belmouaz et al.<sup>(213)</sup> encontraron una tasa de reducción de  $\beta_2m$  similar en HDx (MCO 2,0 m<sup>2</sup>) respecto de HDFOL (con membranas de poliamida y polinefrón con 24,4 L de volumen de sustitución); y en la misma dirección Reque et al.<sup>(74)</sup> demostraron una tasa de reducción de  $\beta_2m$  similar 77% y 73%, con HDx (membrana MCO 2,0 m<sup>2</sup>) y HDFOL (con membrana de poliamida 2,1 m<sup>2</sup> y 23,5 L de volumen de sustitución), respectivamente. Sin embargo, García-Prieto et al.<sup>(212)</sup> encontraron una reducción de  $\beta_2m$  mayor con HDFOL (helixona con 26 L de volumen de sustitución) que con HDx. Y finalmente, Maduell et al.<sup>(315)</sup> observaron descensos de la  $\beta_2m$  en HDx (MCO 1,7 m<sup>2</sup>) del orden del 80% y en HDFOL del 81 - 85% probando 8 dializadores diferentes y con volúmenes convectivos medios por sesión del orden de 32 L, pero sin diferencias significativas con respecto a HDx, excepto con un dializador de membrana de polietersulfona de 1,9 m<sup>2</sup> de superficie de membrana.

La mioglobina es una molécula media de PM < 20 kDa, cercana a la  $\beta_2m$ , que no ha sido objeto de análisis en nuestro estudio, pero sí en otros; y que en nuestra opinión merece comentario, porque ayuda a analizar y comprender mejor nuestros resultados y aumenta el conocimiento sobre la depuración de las MM con estas modalidades de HD. Los estudios que han comparado esta molécula en la modalidad HDx y HDFOL encuentran también algunas discrepancias. En el estudio de Kirsch et al.<sup>(211)</sup> los porcentajes de reducción de mioglobina fueron superiores significativamente en el grupo HDx respecto HDFOL (membrana de helixona y 21,4 L de volumen de sustitución) a diferencia de lo que hallaron con la  $\beta_2m$ . Belmouaz et al.<sup>(213)</sup> encontraron una tasa de reducción de mioglobina similar en HDx (MCO 2,0 m<sup>2</sup>) respecto de HDFOL (con membranas de poliamida y polinefrón de 2,0 m<sup>2</sup> y 24,4 L de volumen de sustitución). Reque et al.<sup>(74)</sup> demostraron una tasa de reducción de mioglobina significativamente mayor con las membranas MCO (2,0 m<sup>2</sup>) que con HDFOL (membrana de poliamida 2,1 m<sup>2</sup> y 23,5 L de volumen de sustitución). Sin embargo, García-Prieto et al.<sup>(212)</sup> encontraron una reducción de mioglobina mayor con HDFOL (helixona y 26 L de volumen de reemplazo) que con HDx. Y finalmente, Maduell et al.<sup>(315)</sup> hallaron descensos de la mioglobina en HDx (MCO 1,7 m<sup>2</sup>) del 71%, valor similar a HDFOL con 4 dializadores con valores medios de reducción del 71 a 73%, e inferior significativamente con otros 4 con reducciones medias de 76 a 80%, (polietersulfona, polisulfona, helixona y triacetato de celulosa asimétrica y volúmenes convectivos medios de 32 L).

En este estudio hemos analizado moléculas medianas con pesos moleculares superiores a 20 kDa; en concreto, CLL- $\kappa$  (22,5 kDa) y FGF-23 (32 kDa) con pesos moleculares similares a prolactina (23 kDa), factor de complemento D (24 kDa) y alfa-1-microglobulina (33 kDa), MM analizadas en otros estudios; y las moléculas YKL-40 (40 kDa) y CLL- $\lambda$  (45 kDa), similares en tamaño a alfa-1-glicoproteína ácida (41 kDa) analizada en otros estudios. Dejando aparte las cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$  para analizarlas más adelante, nosotros hemos encontrado una tasa de reducción media para FGF-23 mayor en el grupo HDx respecto del grupo HDFOL del 48% y 45%, respectivamente, aunque sin significación estadística; y una tasa de reducción para YKL-40 del 58% en el grupo HDx y del 42% en el grupo HDFOL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 13**).

En este rango de MM grandes los estudios que han comparado las hemodiálisis con MCO y la HDFOL también encuentran discrepancias. En el estudio de kirsch et al.<sup>(211)</sup> los porcentajes de reducción de factor D del complemento y alfa-1-microglobulina fueron mayores significativamente en el grupo HDx (MCO, 1,7 m<sup>2</sup>) que en el HDFOL (con membrana de helixona, 1,8 m<sup>2</sup> y 2,0 m<sup>2</sup>; y 21,4 L de volumen de sustitución). En este mismo estudio, la tasa de reducción de YKL-40 fue más elevada en HDx que en HDFOL y en HD-AF, con valores de 68%, 45% y 30% respectivamente, con significación estadística; estando en total concordancia con nuestros hallazgos. En el estudio de Reque et al.<sup>(74)</sup> se demostró que la tasa de reducción de prolactina fue significativamente mayor con HDx (MCO 2,0 m<sup>2</sup>) que con HDFOL (membrana de poliamida 2,1 m<sup>2</sup> y 23,5 L de volumen de sustitución).

Sin embargo, García-Prieto et al.<sup>(212)</sup> encontraron una tasa de reducción de prolactina mayor con HDFOL (helixona con 26 L de volumen de sustitución) que con HDx. Y finalmente, Maduell et al.<sup>(315)</sup> hallaron que la prolactina tuvo una tasa de reducción del 68% con HDx (MCO 1,7 m<sup>2</sup>) y del 63 al 74% en la HDFOL, sin diferencias significativas; tampoco encontraron diferencias significativas entre la reducción porcentual de alfa-1-microglobulina y alfa-1-glicoproteína ácida entre los grupos de HDx y HDFOL con los 8 dializadores utilizados y volúmenes convectivos medios del orden de 32 L. Los niveles de reducción porcentual en este último estudio fueron bajos en un rango del 20 al 26%, para la alfa-1-microglobulina; y muy bajos, alrededor del 10% para la alfa-1-glicoproteína ácida<sup>(315)</sup>.

Una consideración diferenciada merece la depuración de cadenas ligeras de inmunoglobulinas kappa y lambda por sus implicaciones clínicas como toxinas urémicas<sup>(154,333)</sup>. En nuestro estudio el descenso porcentual de CLL-κ fue del 67% en el grupo de pacientes con HDx y del 65% en el grupo HDFOL con volumen de sustitución del 24 L por sesión; y la reducción porcentual para la CLL-λ fue del 68% y del 66% en el grupo HDx y HDFOL respectivamente, sin diferencias significativas en ningún caso (**Figura 16**). Nuestros resultados discrepan de los publicados por Kirsch et al.<sup>(211)</sup>; en este estudio el descenso porcentual de CLL-κ en los pacientes dializados con HDx fue aproximadamente de 75% y para las CLL-λ del 42 a 53%, siendo este porcentaje de reducción mayor significativamente en comparación con la HD-AF, que fue de 36% para la CLL-κ, y del 13% CLL-λ. Estos autores también estudiaron la depuración de estas moléculas con la HDFOL (volumen de sustitución medio de 21,4 L por sesión), encontrando en este caso porcentajes de reducción de CLL-κ de 72%, y de CLL-λ del 38%, ambos valores significativamente menores que en HDx.

En el estudio, Lim et al.<sup>(324)</sup>, con un dializador MCO de 1,7 m<sup>2</sup>, la tasa de reducción media de CLL-κ fue del 55,8% y de la CLL-λ del 56,1%, porcentajes menores a los nuestros y similares entre ambas cadenas. En este mismo estudio, las tasas de descenso porcentual en la modalidad HD-AF fueron del 45% para CLL-κ y del 41% para la CLL-λ, similares entre ellas y menores significativamente que las obtenidas con HDx; no hubo comparación con HDFOL. En el estudio de Belmouaz et al.<sup>(314)</sup>, el descenso porcentual de CLL-κ en HDx (MCO 2,0 m<sup>2</sup>) fue de 66% y para CLL-λ de 46%; y para HDFOL (con membranas de poliamida y polinefrón de 2,0 m<sup>2</sup> y 24,4 L de volumen de sustitución) el descenso de CLL-κ fue de 67% y para CLL-λ de 43%, sin significación estadística. En resumen, unos autores encontraron mayor depuración de CLL-κ y CLL-λ en HDx en relación con HDFOL, y otros dos, incluido el nuestro, no encontraron diferencias en la depuración de cadenas ligeras entre la HDx y la HDFOL. Sin embargo, la mayoría de los autores hallaron diferencias significativas en la depuración de cadenas ligeras entre la HDx y HD-AF<sup>(211,324)</sup>.

Existe cierta controversia sobre si los valores de la CLL-λ se miden adecuadamente, ya que se han detectado discrepancias importantes, según el método de análisis inmunoquímico utilizado. Algunos estudios recientes han comparado los dos métodos inmunoquímicos más utilizados, a saber, Siemens de N Látex (que utiliza un cóctel de anticuerpos monoclonales) y Binding Site Freelite (por sitio de unión con anticuerpos policlonales), y han revelado diferencias significativas en su capacidad para discriminar entre monómeros y dímeros de cadenas λ<sup>(334–338)</sup>. Sobre la base de estos datos, algunos autores han recomendado el uso del método Binding Site Freelite para medir las cadenas ligeras λ en futuros estudios en pacientes en hemodiálisis (**Tabla 7**).

La depuración de toxinas urémicas ha sido siempre el objetivo primario de la diálisis, y su capacidad depurativa debería extenderse, al menos teóricamente, para incluir sustancias con pesos moleculares de hasta 50 kDa, que es el punto de corte del riñón natural<sup>(339)</sup>. Como ya se ha comentado, las características de la membrana del dializador son fundamentales para eliminar MM, siendo un aspecto crucial el cribado potencial dependiente del tamaño del poro de las membranas que se utilicen, que permitan el paso de MM más grandes y evite, al mismo tiempo, la pérdida significativa de albúmina. El desarrollo de las nuevas membranas de punto de corte alto que filtran proteínas<sup>(190)</sup> y de otras más permeables para MM grandes descritas como de MCO<sup>(71,177,179,180,209)</sup>, ha permitido desplegar nuevas modalidades de diálisis. Así surge la HDx, como una HD que utiliza membranas MCO y que proporciona un perfil de eliminación de solutos mayor que la HD-AF y más parecido a la HDFOL.

En los últimos años, ha aumentado notablemente la eficacia depurativa de los nuevos dializadores, y esto junto con las nuevas técnicas de hemodiálisis, ha permitido una mayor depuración de MM, pequeñas como  $\beta$ 2m y mioglobina, tanto con HDx como con HDFOL, respecto de la HD convencional; incluso mejorando la eliminación de moléculas mayores que estas, como prolactina<sup>(74,212,315)</sup>. Sin embargo, en algunas MM de mayor PM hay más controversia. Así, en el estudio de Maduell et al.<sup>(315)</sup> y de Kirsch et al.<sup>(211)</sup>, la eliminación de MM con peso molecular > 30 kDa (alfa-1-microglobulina) fue de < 30%, y la de las MM con PM > 40 kDa (alfa-1-glicoproteína ácida) fue de < 20%, tanto en HDx como en HDFOL de muy alto volumen de sustitución. Por el contrario, en nuestro estudio, la tasa de reducción de otras MM

grandes fue superior, como con FGF-23 de PM > 30 kDa, que alcanzó tasas de eliminación en HDx y HDFOL entre 45 y 50%; y de MM de PM > 40 kDa (YKL-40 y CLL- $\lambda$ ) que alcanzaron porcentajes de reducción entre el 42 y el 67%. En el estudio de Reque et al.<sup>(74)</sup>, la tasa de reducción de prolactina (32 kDa) fue del 63% en HDx y 47% en HDFOL, y en el estudio de Kirsch et al.<sup>(211)</sup>, la tasa de reducción de YKL-40 (40 kDa) fue del 64 a 68% con membranas MCO, del 44% en HDFOL y solo del 19% en HD-AF.

Estos datos ponen en evidencia que la eliminación de MM varía no sólo según el peso molecular y la modalidad de hemodiálisis, sino también en función de la propia MM elegida en cada estudio, y esto es particularmente cierto en las MM de mayor tamaño. La eliminación de MM de mayor tamaño puede verse particularmente influenciado por la densidad, el tamaño y la distribución del poro; sin descartar otros posibles factores<sup>(71)</sup>, o cuestiones técnicas relacionadas con el método bioquímico utilizado, como sucede con la medida de las cadenas ligeras libres lambda.

Aun así, pensamos como algunos otros autores<sup>(315)</sup>, que a pesar de los avances recientes, el reto de dializar moléculas medias grandes continua, y que todavía hay margen de mejora antes de que se consigan dializadores con un perfil depurativo superior, manteniendo unas pérdidas de albumina asumibles.

Algunos autores<sup>(315)</sup> han propuesto una puntuación global de eliminación utilizando 8 moléculas de diferentes PM, como la urea, creatinina,  $\beta$ 2m, mioglobina, prolactina, alfa-1-microglobulina, alfa-1-glicoproteína ácida y la albúmina. Utilizando este método han demostrado que HDx con MCO de 1,7 m<sup>2</sup>, obtiene una puntuación media del 55% similar a las obtenidas en la modalidad HDFOL (55 - 60%) con ocho



dializadores diferentes de alto flujo y con volumen de sustitución de 32 - 34 L/sesión. Consideran que esta puntuación es una herramienta que puede ayudar a evaluar y comparar, de una manera simple y práctica, dializadores y modalidades diferentes de tratamiento. De hecho, estos mismos autores han descrito que esta puntuación global de eliminación de MM ha mejorado paulatinamente en los últimos años pasando del 31%, al 47%, y al 58%, coincidiendo con el desarrollo de nuevos dializadores más eficientes y con avances en la HDFOL. No obstante, la traslación a la clínica corriente de estos modelos de puntuación no está recomendada por sus autores ya que la elección de las MM en esa puntuación ha sido elegida de forma arbitraria<sup>(315)</sup>, y como hemos comentado anteriormente unas moléculas medias grandes (FGF-23, YKL-40, CLL- $\lambda$ ) tienen tasas de depuración mayores que otras (alfa-1-microglobulina y alfa-1-glicoproteína ácida).

En nuestro estudio, cuando analizamos el valor de la MM prediálisis a los 3 meses no encontramos diferencias significativas entre el grupo de estudio HDx y el grupo HDFOL, en las MM estudiadas:  $\beta$ 2m, CLL- $\kappa$ , FGF-23, YKL-40 y CLL- $\lambda$ . Mientras que, a los 6 meses, si encontramos una reducción significativa de la  $\beta$ 2m y FGF-23 en el brazo HDx (**Tablas 14 y 16**).

Hasta hoy, la única vía de eliminación de MM ha sido ir incrementando la convección. Como el aclaramiento de las moléculas medias en la HDFOL, depende del producto de la ultrafiltración por el coeficiente de cribado, para aumentarlo, se ha sido incrementado progresivamente el volumen de ultrafiltración en HDFOL. Sin embargo, en HDx la eliminación de las mismas MM o incluso de mayor tamaño puede conseguirse a pesar de una menor UF, por tener un mayor coeficiente de cribado para esas moléculas.

La HDx consigue un volumen significativo de convección, a través de una adecuada cantidad de retrofiltración interna. Estas membranas MCO consiguen una elevada retrofiltración interna por una singular combinación de aumento de la permeabilidad hidráulica y reducción del diámetro interno de las fibras que, sumado a la mejora en el coeficiente de cribado, mejoran la eliminación de un amplio espectro de moléculas retenidas en la uremia<sup>(340)</sup>. Por tanto, es obligado disponer de un líquido de diálisis de alta calidad química y microbiológica para garantizar la seguridad de las sesiones de HDx<sup>(70)</sup>.

La principal ventaja de la HDx es que consigue un buen aclaramiento de las MM independientemente del volumen convectivo (a diferencia de la HDFOL); y, por tanto, puede utilizarse en pacientes con acceso vascular subóptimo y en aquellos con catéteres. La siguiente pregunta por responder es, si esta mejora en la eliminación de las MM alcanzado por la HDx se asocia con mejores resultados en los pacientes en términos de morbilidad, como ya se ha demostrado en la HDFOL.

En base a los nuevos descubrimientos acerca de la eliminación de MM, Rosner et al.<sup>(95)</sup> han propuesto una nueva clasificación de las toxinas urémicas, según su relación con las nuevas membranas de hemodiálisis<sup>(341)</sup>. La propuesta sería, MM grandes con PM > 25 - 58 kDa son eliminadas eficazmente solo con membranas de medio y alto corte, aplicables solo para hemodiálisis. Compuestos de PM > 15 - 25 kDa (MM medianas) son eliminados por membranas de punto de corte medio y alto, y por membranas de alto flujo en modalidad HDFOL. Las membranas de alto flujo utilizadas en modalidad de HD-AF sólo pueden eliminar solutos hasta 15 kDa. Finalmente, la categoría de 0,5 a 15 kDa fue definida como MM pequeñas, dializables por la mayoría de los dializadores y modalidades de HD, salvo las moléculas ampliamente unidas a proteínas.

### 4.3. SOBRE LA DEPURACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS.

Desde hace más de 20 años, la inflamación persistente y crónica es reconocida como un componente principal del fenotipo urémico. Este estado inflamatorio crónico de la uremia, se ha asociado a un sinnúmero de complicaciones médicas como arteriosclerosis, aterosclerosis, osteoporosis, fragilidad, diabetes, cáncer, depresión y desgaste proteico energético (DPE)<sup>(238)</sup>, siendo además un fuerte predictor de peor resultado clínico en términos de supervivencia en pacientes dializados<sup>(342,343)</sup>.

Actualmente se conoce que la inflamación crónica en los pacientes con ERC y en diálisis es de etiología multifactorial, e intervienen factores celulares, como el estrés oxidativo y los monocitos; factores tisulares, como la hipoxia, sobrecarga de líquidos y de sodio; factores microbianos, como la disfunción inmunitaria, disbiosis intestinal, translocación bacteriana o de endotoxinas; retención de toxinas urémicas, como sulfato de indoxilo, productos finales de glicación avanzada, partículas de calcio proteína, y moléculas medianas y grandes<sup>(342,344)</sup>; y factores exógenos, como las membranas de diálisis y los catéteres venosos centrales utilizados en las hemodiálisis.

El estado inflamatorio en la ERC tiene una prevalencia creciente según decrece la función renal<sup>(345)</sup>. Diferentes estudios como el de Carrero et al.<sup>(344)</sup> muestran que más de la mitad de los pacientes en diálisis tienen niveles elevados de PCR; y además, en este grupo de pacientes, la inflamación sistémica se asocia con peores resultados clínicos, que incluyen mala calidad de vida y aumento de la mortalidad, debido a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y complicaciones infecciosas, que a su vez están relacionadas con un mayor disfunción inmunitaria adquirida, osteoporosis, depresión y trastornos metabólicos y nutricionales que conducen al DPE<sup>(346-348)</sup>. Además, existen datos que respaldan la idea de que la inflamación persistente favorece el envejecimiento prematuro<sup>(349)</sup>.

Según la clasificación más reciente del grupo EUTox (grupo Europeo de toxinas urémicas), las moléculas medias constituyen un 23% del total de toxinas urémicas identificadas, y entre ellas se encuentran muchas citoquinas y otros mediadores proinflamatorios<sup>(350)</sup>. Algunos autores han demostrado que en la ERC existe un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias<sup>(351)</sup> y el problema aumenta por el pobre aclaramiento metabólico y renal de estas moléculas, que no se ve compensado por la pobre eliminación que ofrecen la mayoría de las técnicas de diálisis actuales, y este hecho, es un desafío para el tratamiento de esta población, que ya de por sí, tienen un elevado grado de fragilidad<sup>(342)</sup>.

De todas las proteínas de fase aguda y marcadores plasmáticos de inflamación vascular, la PCR, especialmente la ultrasensible, se ha convertido en el marcador inflamatorio de riesgo CV futuro más utilizado en el ámbito clínico. Dos estudios en pacientes con HD informaron que la PCR medida convencionalmente predijo la mortalidad con una precisión similar a la del ensayo de alta sensibilidad<sup>(352,353)</sup>.

La PCR es un subproducto bioquímico que aumenta rápidamente después de un estímulo inflamatorio. Los hepatocitos producen PCR en respuesta principalmente a niveles elevados de IL-6 que ocurren durante la fase aguda de la inflamación. Sin embargo, la naturaleza de la PCR no es específica en comparación con la IL-6<sup>(344)</sup>.

Dependiendo de la severidad del estímulo inflamatorio, los niveles de PCR pueden aumentar mucho su valor normal debido a un estilo de vida poco saludable, que incluye inactividad física, obesidad y tabaquismo. Por eso, el valor promedio de la PCR en la población occidental oscila entre 1 y 3 mg/L<sup>(344)</sup>.

Los pacientes de diálisis europeos tienen niveles medios de PCR de 7 a 8 mg/L con una mediana de 4 a 5 mg/L; en EEUU los valores son ligeramente más altos y son sustancialmente más bajos en Corea y Japón<sup>(344)</sup>. Según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III (NHANES III) aproximadamente el 69% de los pacientes en HD tenían niveles de PCR > 2,1 mg/L<sup>(354)</sup>.

Se podría argumentar que en la insuficiencia renal crónica hay un estado inflamatorio basal y que el procedimiento de diálisis por sí mismo podría tener un impacto adicional, pero no extenso, porque el tratamiento de diálisis también podría ser un factor estabilizador en un proceso inflamatorio dinámico<sup>(344,348)</sup>.

En nuestro estudio encontramos valores medios de PCR-us prediálisis elevados desde la situación basal y a las 12 y 24 semanas en ambos grupos de pacientes en HDx y HDFOL, sin diferencias respecto de sus valores basales entre ambos grupos (**Figura 17**). Resultados que están en consonancia con los datos publicados por otros autores, en pacientes en hemodiálisis<sup>(344,354)</sup>.

La IL-6 es una molécula particularmente interesante ya que tiene efectos tanto pro como antiinflamatorios. El sistema IL-6 promueve eventos inflamatorios a través de la activación y proliferación de linfocitos, la diferenciación de células B, reclutamiento de leucocitos y la inducción de una respuesta proteica de fase aguda en el hígado<sup>(351)</sup>.

La IL-6 (24,5 kDa) es producida por numerosos tipos de células inmunitarias, incluidos monocitos, células mesoteliales, fibroblastos, adipocitos y linfocitos, generalmente en respuesta a estímulos fisiológicos, como el FNT- $\alpha$ , IL-1, endotoxinas bacterianas, el ejercicio físico y el estrés oxidativo. La IL-6 actúa sobre las células diana a través de su receptor, IL-6R, y está involucrada en la transición entre la fase temprana y tardía de la respuesta inflamatoria<sup>(355)</sup>.

A diferencia de la mayoría de las otras citoquinas que funcionan a través de mecanismos paracrinós/autocrinós, los principales efectos de la IL6 son consecuencia de su presencia en la circulación, por lo que podría considerarse una citoquina "mala" porque promueve el envejecimiento, la aterosclerosis y la atrofia muscular (sarcopenia), procesos que ocurren de una forma más acusada en pacientes en diálisis<sup>(351,356)</sup>. De hecho, Kalantar-Zadeh et al.<sup>(357)</sup> han demostrado que la anorexia en pacientes en hemodiálisis se asocia con niveles más altos de IL-6. Otros estudios clínicos han demostrado que los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias, FNT- $\alpha$  e IL-6, aumentan en pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo mayor la producción de IL-6 en pacientes en diálisis<sup>(358)</sup>.

Algunos autores han demostrado que la medida de algún biomarcador inflamatorio en pacientes en HD es útil como predictor independiente de resultado<sup>(359,360)</sup>. Y que IL-6 ha resultado ser mejor marcador pronóstico que otras moléculas como PCR o FNT- $\alpha$ <sup>(167,361)</sup>.

En nuestro estudio encontramos valores medios de IL-6 prediálisis elevados desde la situación basal y a las 12 y 24 semanas en ambos grupos de pacientes en HDx y HDFOL, sin diferencias respecto de sus valores basales entre ambos grupos (**Tabla 20**). Resultados que están en consonancia con los datos publicados por otros autores, en pacientes en hemodiálisis<sup>(167,361)</sup>.



La IL-10 (18 kDa) es un producto de células inmunoactivas, principalmente monocitos y linfocitos, que ha sido considerada como una de las citocinas inmunorreguladoras antiinflamatorias más importantes. La secreción de IL-10 se retrasa algunas horas y siempre aparece posterior a la de los factores proinflamatorios<sup>(351)</sup>.

La IL-10 puede actuar de forma auto o paracrina sobre la respuesta inflamatoria localizada. La inducción exclusiva de IL-10 sin secreción previa de citoquinas proinflamatorias parece ser un evento raro. En pacientes de diálisis, la producción más relevante de IL-10 parece ocurrir en monocitos y macrófagos. Los estímulos típicos que conducen a su producción son las endotoxinas y los fragmentos de complemento activado, agentes conocidos por mediar reacciones de bioincompatibilidad durante la diálisis. Por tanto, el tratamiento de diálisis puede contribuir al nivel general de la citocina de acción prolongada, aunque no parece que se produzca una modificación relevante de los niveles plasmáticos de IL-10 en una sola sesión de diálisis<sup>(351)</sup>.

Dado que la IL-10 se elimina principalmente a través de los riñones, probablemente por filtración glomerular y metabolismo tubular, su vida media plasmática aumenta notablemente en diálisis, lo que lleva a niveles plasmáticos elevados<sup>(362)</sup>.

Aunque la IL-10 regula las citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL6 y FNT- $\alpha$ , sus efectos no se limitan a estos mediadores. De hecho, la IL-10 también reduce la producción de factores quimiotácticos, como la IL-8 o las quimiocinas, que pueden atraer más leucocitos al lugar de la actividad inflamatoria<sup>(363)</sup>.

Si bien los niveles de IL-10 están elevados en la uremia, cada vez es más evidente que los pacientes con los niveles más altos de IL-10 tienen un mejor equilibrio inmunitario<sup>(351)</sup>.

El interés en la IL-10 como citoquina potencialmente protectora en el proceso aterosclerótico se basa en la hipótesis de que el desarrollo de la aterosclerosis formadora de placa es un proceso inflamatorio localizado de la pared vascular<sup>(351)</sup>. De hecho, la IL-10 puede actuar como un factor antiaterogénico por varios mecanismos diferentes además de la mera inhibición de las citocinas proinflamatorias. En primer lugar, la IL-10 interfiere con el primer paso de la aterogénesis al inhibir la unión de las células inmunitarias circulantes al endotelio<sup>(364)</sup>. En segundo lugar, la IL-10 inhibe la secreción de proteínas quimiotácticas por parte de los macrófagos que podrían atraer más leucocitos al lugar de la inflamación subendotelial<sup>(363)</sup>. Además, la IL-10 reduce la producción de enzimas líticas producidas por los monocitos y suprime la producción de anión superóxido, lo que sugiere que la IL-10 podría prevenir la desestabilización de la placa<sup>(365)</sup>.

En vista de estos efectos combinados, la IL-10 teóricamente podría considerarse como una citoquina antiaterosclerótica "buena". De hecho, los experimentos con animales confirman tales efectos antiateroscleróticos de la sobreexpresión de IL-10 en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que reduce la aterosclerosis<sup>(366)</sup>. Sin embargo, los estudios clínicos sobre el efecto antiaterosclerótico de la IL-10 han sido controvertidos.

Algunos estudios han observado niveles plasmáticos más bajos de IL-10 en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>(367)</sup>, otros no lo han confirmado<sup>(368)</sup>. Dado que la mayoría de los efectos de la IL-10 pueden actuar localmente dentro de la pared vascular, es posible que los estudios sobre los niveles circulantes de IL-10 no puedan detectarlos<sup>(351)</sup>.

Los pacientes de HD con “baja producción” de IL-10 tienen un riesgo significativamente mayor de muerte por ECV en comparación con los “altamente productores” de IL-10<sup>(369)</sup>. En nuestro estudio encontramos valores medios de IL-10 prediálisis elevados desde la situación basal y a las 12 y 24 semanas en ambos grupos de pacientes en HDx y HDFOL, sin diferencias respecto de sus valores basales entre ambos grupos (**Tabla 21**). Resultados que están en consonancia con los datos publicados por otros autores, en pacientes en hemodiálisis<sup>(351)</sup>.

De los muchos mediadores inflamatorios que han despertado interés en el contexto de la uremia en los últimos años, la pentraxina-3 (PM 44 kDa) puede ser una de las más interesantes<sup>(370)</sup>. PTX-3 es un mediador multimérico que comparte homología estructural con las pentraxinas hepáticas cortas, como la PCR y el componente amiloide P sérico<sup>(371)</sup>. A diferencia de la PCR, que se deriva exclusivamente de los hepatocitos, la PTX-3 es sintetizada por una variedad de tejidos y células, incluidas las células endoteliales vasculares y los macrófagos, lo que refleja la actividad inflamatoria de los tejidos locales<sup>(371)</sup>.

En particular, los niveles de PTX-3 en pacientes con ERC están aumentados y comparten fuertes vínculos independientes con la disfunción endotelial y la albuminuria<sup>(372)</sup>. En varios estudios con pacientes de diálisis, los niveles elevados de

PTX-3 fueron fuertes predictores de morbimortalidad y lo hicieron independientemente de los factores de riesgo tradicionales y de la propia PCR<sup>(373,374)</sup>. La PTX-3 está presente en las lesiones ateroscleróticas y está implicada en el engrosamiento de la íntima y probablemente la elevación de la PTX-3 podría ser un mecanismo compensatorio fallido del daño endotelial<sup>(375–377)</sup>.

El factor de necrosis tumoral alfa (26 kDa) no ha sido objeto de análisis en nuestro estudio, pero es conveniente repasar brevemente su función en la estructura de la inflamación, con el objeto de completar el conocimiento actualizado en esta materia. FNT- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria asociada originalmente con la destrucción de células tumorales, que tiene un papel fundamental en la regulación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. El FNT- $\alpha$  ha sido considerado como un “regulador maestro” de la cascada de citocinas que proporciona una forma rápida defensa del huésped contra la infección, pero que en exceso resulta contraproducente. El FNT- $\alpha$  es altamente multifuncional con efectos sobre el metabolismo de los lípidos, la coagulación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. A diferencia de la IL-6, su asociación con la PCR es débil, lo que sugiere que los niveles circulantes de FNT- $\alpha$  pueden no ser el reflejo de la actividad biológica a nivel tisular<sup>(351)</sup>.

Los niveles altos de FNT- $\alpha$  se han relacionado con la resistencia a la insulina, la sobrecarga de volumen y la obesidad, sin claros datos que avalen relación entre los niveles de FNT- $\alpha$  y la enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis, aunque existen muchas razones para creer que el FNT- $\alpha$  puede tener propiedades

perjudiciales que promueven la aterogénesis<sup>(351)</sup>. De hecho, un estudio ha demostrado fuerte asociación entre el FNT- $\alpha$  y la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria<sup>(378)</sup>.

Por lo tanto, en la ERC la IL-10 parece tener un papel fundamental en la supresión de la respuesta inflamatoria, las otras dos citoquinas, IL-6 y PTX-3 parecen tener propiedades proinflamatorias y proaterogénicas. Y aunque la actividad FNT- $\alpha$  parece estar regulada al alza en la ERC, los datos que relacionan los niveles elevados de FNT- $\alpha$  circulante con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad no han sido tan claros como con para la IL-6.

Las estrategias de tratamiento de la inflamación crónica en la enfermedad renal crónica y en diálisis deben considerarse desde dos enfoques diferentes, primero, intervenciones dirigidas a disminuir la producción de moléculas inflamatorias; y segundo, estrategias encaminadas a aumentar la eliminación de sustancias inflamatorias mediante diálisis, especialmente las moléculas de mayor peso molecular<sup>(342)</sup>.

Mientras que la eliminación de moléculas medias por la HD convencional no ha logrado reducir el nivel de citoquinas, las nuevas estrategias de diálisis pueden representar las opciones de intervención más eficientes para disminuir las concentraciones de estas moléculas. Así algunos autores han demostrado reducción significativa de IL-1, IL-6, FNT- $\alpha$  en la HDFOL<sup>(40,379,380)</sup>.

En el estudio CONTRAST se observó una reducción de la PCR de 1 mg/dL en el grupo HDFOL respecto a HD de bajo flujo y se mantuvo a lo largo de 3 años de seguimiento<sup>(381)</sup>.

El estudio RISCAVID<sup>(379)</sup> con 757 pacientes en HDFOL con un seguimiento de 30 meses, demostró que la PCR y las citoquinas proinflamatorias como IL-6 eran fuertes predictores de mortalidad cardiovascular y por todas las causas, resultados equiparables a los observados por Canaud et al. en el estudio DOPPS<sup>(39)</sup>.

Otro aspecto importante para tener en cuenta es la implicación directa del propio procedimiento de HD en la inflamación de los pacientes con ERC. La interacción de los monocitos circulantes con membranas poco biocompatibles<sup>(382)</sup>, el contacto de la sangre con solución de dializado no estéril o no puro<sup>(383)</sup>, el aumento del transporte convectivo; y la frecuencia y duración de la diálisis, han sido señalados como factores que pueden contribuir al proceso inflamatorio durante las sesiones de hemodiálisis<sup>(384)</sup>.

La biocompatibilidad de la membrana es uno de los aspectos más estudiados y que repercute claramente en la inflamación del paciente en diálisis incluso las más modernas. Las membranas de polisulfona de alto flujo están especialmente implicadas en el aumento de los índices inflamatorios circulantes (PCR, IL-1, IL-6 y FNT- $\alpha$ )<sup>(385,386)</sup> debido a que el contacto de la sangre con la membrana durante la sesión de diálisis desencadena una reacción de cuerpo extraño con reclutamiento de neutrófilos y monocitos, que liberan citoquinas proinflamatorias.

Se han realizado algunos estudios sobre la medición de neutrófilos y monocitos y de su activación o apoptosis que ha proporcionado información útil sobre la biocompatibilidad de la membrana del dializador<sup>(387-389)</sup>. También se han realizado estudios comparativos entre diferentes membranas de alta eficiencia. Ojeda et al.<sup>(38)</sup>

compararon 4 membranas (poliamida, polinefrona, helixona y triacetato de celulosa asimétrica) en 15 pacientes en HDFOL durante 4 semanas, y observaron que la biocompatibilidad fue similar entre las 4 membranas, sin hallar diferencias significativas en los niveles plasmáticos de complemento, plaquetas, monocitos, IL-1, IL-6, IL-10 ni PCR, aunque los niveles de FNT- $\alpha$  disminuyeron con la membrana de triacetato de celulosa asimétrica. En la misma línea, Donati et al.<sup>(390)</sup> están realizando un estudio comparativo entre 2 dializadores de alta eficiencia (helixona 2,2 m<sup>2</sup> y triacetato de celulosa asimétrica 2,1 m<sup>2</sup>) en 32 pacientes en HDFOL durante 24 meses, para observar las posibles consecuencias de la retención de toxinas urémicas y la aterosclerosis acelerada por las citoquinas inflamatorias (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, FNT- $\alpha$ ).

Recientemente, un número creciente de estudios clínicos ha investigado la eficacia de la HDx con la membrana MCO en la eliminación de citoquinas inflamatorias en comparación con la hemodiálisis convencional<sup>(323,325,391–395)</sup>.

El estudio aleatorizado y cruzado de Zickler et al.<sup>(325)</sup>, con 48 pacientes por 12 semanas, encontraron reducción significativa de las citoquinas proinflamatorias (IL-6 y FNT- $\alpha$ ) pre y posdiálisis en el grupo HDx en comparación a HD-AF en las primeras 4 semanas del estudio, pero estas diferencias no se demostraron en la semana 12 semana. Sin embargo, los estudios aleatorizados y controlados de Lim et al.<sup>(393)</sup> y de Weiner et al.<sup>(323)</sup> con 49 por 12 semanas y 172 pacientes por 24 semanas, respectivamente, observaron una mayor reducción porcentual (pre y posdiálisis) del FNT- $\alpha$  en HDx respecto a HD-AF, y esta diferencia significativa se mantuvo constante a largo del estudio.

Otros autores como Belmouaz et al. con 40 pacientes por 24 semanas no observaron diferencias significativas en la reducción de IL-1, IL-6 y FNT- $\alpha$  entre HDx y HD-AF. Cozzolino et al.<sup>(394)</sup> con 20 pacientes por 24 semanas observó mayor reducción de IL-1, IL-6 y FNT- $\alpha$  en el grupo HDx, pero sin significación estadística. En la misma línea fueron los hallazgos del trabajo de Sevinc et al.<sup>(391)</sup>, que con 52 pacientes por 24 semanas, observaron reducción de los valores de pre a posdiálisis de IL-6, IL-10, IL-17 e interferón gamma, pero sin diferencias significativas en HDx y HD-AF.

Yeter et al.<sup>(395)</sup>, con 42 pacientes por 24 semanas, observaron reducción significativa de la PCR solo en los pacientes con niveles elevados de PCR en el grupo HDx en comparación a HD de bajo y alto flujo; sin embargo, no hallaron diferencias en indicadores de estrés oxidativo entre los 3 grupos.

De lo anteriormente expuesto, cabe deducir que los resultados de los estudios comparativos entre HDx y HD convencional, en cuanto a la depuración de las moléculas inflamatorias, no son concluyentes; ya que unos encuentran mejora de los parámetros inflamatorios en HDx respecto HD-AF, pero otros no.

El otro estudio de Lee, et al.<sup>(396)</sup>, con 80 pacientes, compararon parámetros cardiovasculares (fracción eyección y masa del ventrículo izquierdo, péptido natriurético, troponinas) y marcadores inflamatorios (IL-6 y PCR) entre pacientes en la modalidad HDx y HDFOL, durante 12 meses. En sus resultados no observaron diferencias significativas entre ambas técnicas de hemodiálisis en los parámetros evaluados; y así mismo, la mortalidad cardiovascular y por todas las causas también fue similar entre los dos grupos.



Nosotros medimos los niveles prediálisis de los 4 marcadores inflamatorios más comunes, IL-10 (18 kDa), IL-6 (24,5 kDa), PTX-3 (44 kDa) y PCR (125 kDa), al inicio y a las 12 y 24 semanas (**Tabla 19**). Los valores estaban por encima de los valores normales de referencia en todos los momentos analizados prediálisis (basal y a las 12 y 24 semanas) tanto en HDx como en HDFOL, sin apreciar diferencias a lo largo del estudio entre ambos grupos. El descenso porcentual de IL-10 fue del 68% en el grupo HDx y del 90% en el grupo HDFOL; el de IL-6 fue del 14% en el grupo HDx y del 17% en el grupo HDFOL, el de PTX-3 fue del 5% en el grupo HDx y del 8,6% en el HDFOL, y finalmente el de la PCR-us fue del 7% en el grupo HDx y del 8,8% en el grupo HDFOL, sin que en ningún caso las diferencias resultaran significativas. Solo la IL-10, de menor PM que los demás marcadores inflamatorios, tuvo un descenso mayor en ambas modalidades de HD. La eliminación intradiálisis de las demás moléculas resultó inferior al 20% en la IL-6 e inferior al 10% en PTX-3 y PCR-us.

Tiene sentido que la molécula inflamatoria más pequeña analizada en nuestro estudio, la IL-10 (18 kDa), sea la que mejor se ha eliminado con ambas modalidades de HD, cercano a los porcentajes de eliminación obtenidos con las CLL- $\kappa$  (PM 22,5 kDa). También se comprende que, en términos de eliminación de solutos durante la diálisis, que la PCR-us de 125 kDa, tenga un porcentaje de depuración menor del 10%, dado su elevado PM superior al de la albúmina. Sin embargo, es más sorprendente que IL-6 con PM similar a la CLL-k y menor que FGF-23 tenga un porcentaje de eliminación tan bajo. Y así mismo, PTX-3 con PM similar a YKL-40 y CLL- $\lambda$  tenga una depuración tan baja en HDx.

No obstante, nuestros resultados son concordantes con la mayoría de los estudios publicados en cuanto a la ausencia de diferencias entre la HDx y la HDFOL, cuando se analizan los niveles prediálisis y la eliminación intradialítica de las moléculas inflamatorias analizadas. Además, también se objetiva la dificultad de interpretar, como ya observamos con la depuración de la MM, que sustancias dentro de un mismo rango de peso molecular, se eliminan en proporciones diferentes, lo que sugeriría que el peso molecular no es el único determinante de la depuración de las MM por las técnicas más convectivas. Si tomamos como ejemplo PTX-3, Suliman et al, demostraron que los valores normales en población sana de PTX-3 fueron de 1,8 ng/mL; en ERC grado 3-4, 2,2 ng/mL; y en HD, 5,7 ng/mL<sup>(373)</sup>. En los pacientes en HD no encontraron diferencias según edad, sexo, etiología de la ERC, tipo de diálisis (bajo y alto flujo), ni tiempo en HD; pero sí que hubo diferencias en el subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular y desgaste proteico energético, con niveles medios de PTX-3 más elevados según un riesgo medio o alto de 11 y 16 ng/mL, respectivamente. Es decir, PTX-3 está considerablemente aumentado en pacientes de HD con signos de enfermedad cardiovascular y DPE, como un reactante de fase aguda; y tiene un valor significativamente inferior en los pacientes en HD sin esas comorbilidades concretas<sup>(373)</sup>.

En nuestra serie los valores de PTX-3 basales y hasta los 6 meses mantuvieron unos niveles en el rango medio de 4,8 a 7,2 ng/mL, similares a los valores de riesgo bajo del estudio de Suliman et al<sup>(373)</sup>.

En resumen, analizar las moléculas inflamatorias en los pacientes en HD plantea múltiples interrogantes, ya que su estimulación está influenciada por el estado inflamatorio de bajo grado de la uremia, cada molécula tiene su particular fisiopatología y significado clínico, algunas son macromoléculas y por tanto no depurables mediante las diferentes modalidades de HD regular convencional, otras son MM de diversos tamaños moleculares y plantean los mismos problemas de eliminación que las MM no citoquinas; y finalmente, las membranas de diálisis pueden activarlas.

La HDFOL, con las membranas de alta eficiencia y alto volumen convectivo, ha demostrado que se puede alargar la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis, y esto ha sido atribuido a una eliminación más eficaz de las toxinas urémicas en el rango de las moléculas medias y a una menor activación de la inflamación crónica en comparación con la HD-AF. Paralelamente, y en concordancia con nuestros resultados, y la revisión de la literatura realizada, la HDx comparativamente con HDFOL, elimina igualmente las MM pequeñas y medianas, mejora la depuración de las MM grandes, y, por tanto, cabe pensar que tiene potencial para mejorar el estado inflamatorio y con ello reducir el riesgo cardiovascular y el desgaste proteico energético de los pacientes en HD; aunque este extremo está aún por demostrar. Finalmente, algunos estudios in vitro han demostrado que el suero de pacientes dializados con HDx reducen el grado de calcificación y la concentración de proteínas asociadas a la calcificación en comparación con sueros de pacientes en HD-AF, lo que se atribuye a una mayor eliminación de marcadores inflamatorios<sup>(397)</sup>.

#### 4.4. SOBRE LA ANEMIA EN HDFOL Y HDx.

La anemia renal es un problema clínico frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis, de origen multifactorial, relacionada principalmente con la falta de disponibilidad del hierro, del estado inflamatorio y nutricional del paciente, de la adecuación de la diálisis y de la respuesta individual a los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Un aspecto de gran interés clínico es la resistencia a los AEE, circunstancia clínica caracterizada por la necesidad de dosis excesivas de EPO o por la incapacidad de mantener los niveles de hemoglobina objetivo a pesar de dosis máximas de EPO, en un contexto de utilización adecuado del hierro. El índice de resistencia de la eritropoyetina, es una relación entre el nivel de hemoglobina y la dosis de EPO necesaria<sup>(398-401)</sup>.

En el tratamiento de la anemia renal ha habido muchos hitos históricos. Por ejemplo, se sabe desde hace muchos años, que la adecuación de la diálisis influye en la respuesta a los AEE. Ifudu et al.<sup>(402)</sup> en pacientes infradializados tratados con EPO, observaron que la optimización de la dosis de diálisis aumentaba el hematocrito sin necesidad de modificar la dosis de AEE. Por otro lado, Movilli et al.<sup>(403)</sup> demostraron que una dosis óptima de diálisis era insuficiente para mejorar la anemia del paciente renal, ya que no hallaron relación entre el nivel de hematocrito y el Kt/V en rango óptimo, pero si una relación inversa entre Kt/V y dosis semanal de EPO.

En los últimos años, se ha demostrado que puede haber una mejor respuesta a los AEE dependiendo de la modalidad de diálisis, con membranas de alta permeabilidad, con el uso de líquido de diálisis ultrapuro, y con volúmenes convectivos más elevados en HDFOL; probablemente y entre otros factores, en relación con una mayor reducción de moléculas inflamatorias que se sigue de una reducción posterior de las necesidades de EPO<sup>(19,404,405)</sup>.

Diversos estudios, además han servido para identificar los valores objetivos de hemoglobina en los pacientes con ERC y en diálisis, normalizando las dosis de EPO, ajustadas a unos niveles de hemoglobina adecuados, que eviten las transfusiones de sangre y efectos adversos indeseables cardiovasculares<sup>(406,407)</sup>.

El papel de la técnica de HD en el tratamiento de la resistencia a los AEE es controvertido. Se ha investigado la relación entre la modalidad de HD, la mejoría del estado inflamatorio, la reducción de los niveles de hepcidina y la necesidad de AEE. La hepcidina es una molécula media pequeña con un peso molecular de 2,8 kDa, reconocida como el principal regulador de la respuesta eritroide al estímulo inflamatorio<sup>(400,405)</sup>. La hepcidina se une a la ferroportina (canal de hierro transmembrana), bloquea la salida del hierro desde sus reservas provocando una verdadera deficiencia de hierro. La hepcidina se regula al alza por el aumento de las reservas de hierro y por la inflamación; y a la baja por la deficiencia de hierro, la hipoxia y la anemia<sup>(400)</sup>.

Algunos autores han demostrado una menor respuesta a los AEE en pacientes en diálisis más inflamados, con hipoalbuminemia y niveles más elevados de PCR<sup>(408)</sup>.

Otros autores han demostrado una mayor reducción de los niveles de hepcidina con la utilización de técnicas convectivas y membranas de alta eficiencia<sup>(409,410)</sup>.

Hay controversia, sin embargo, con respecto a la eficacia de la HDFOL en reducir la resistencia a la EPO; así Oates et al.<sup>(411)</sup> no hallaron diferencias entre HDFOL y la HD convencional; y Marcelli et al.<sup>(412)</sup> sólo demostraron reducción de la resistencia a la EPO en los pacientes tratados con AEE intravenosos. Algunos estudios demostraron reducción del IRE o menor consumo de EPO en HDFOL<sup>(11,15,19,413)</sup>, pero otros no<sup>(8)</sup> comparado con HD-AF.

Los tres estudios más grandes de supervivencia en HDFOL, CONTRAST<sup>(414)</sup>, el estudio turco<sup>(26)</sup> y el ESHOL<sup>(27)</sup>, también evaluaron los parámetros de anemia y el uso de EPO. El primero, observó una tendencia hacia un menor consumo de EPO en el grupo HDFOL, sin significación estadística. El segundo, observó una reducción significativa de la dosis de EPO y del índice de resistencia a la EPO en más del 20%. Mientras que el tercero, no encontró diferencias en los parámetros de la anemia, del hierro ni en el consumo de EPO.

Sin embargo, un análisis posterior demostró que los pacientes del estudio ESHOL, tratados con AEE de acción corta tenían un aumento del consumo de EPO en el grupo HD convencional y estabilidad en el grupo HDFOL, no siendo así en los que utilizaron AEE de acción prolongada<sup>(412)</sup>. Posteriormente, los resultados del estudio REDERT, de Panichi et al.<sup>(29)</sup> demostraron niveles significativamente más

bajos de hepcidina y reducción de la resistencia a la EPO en pacientes dializados con HDFOL de alto volumen convectivo, comparativamente con la HD convencional. La mejora de la hiporrespuesta a los AEE no debe buscarse en una única intervención terapéutica, sino en la combinación de diferentes medidas, como el descenso de los niveles de hepcidina mediante la HDFOL junto con el uso de AEE de acción corta posdiálisis<sup>(400)</sup>.

En nuestro estudio, al evaluar a los sujetos que completaron las 24 semanas, los del grupo HDFOL (12 pacientes) mostraron una dosis semanal media estable de AEE a lo largo del tiempo,  $99 \pm 74$ ;  $113 \pm 75$ ;  $102 \pm 74$  en UI/kg; basal y en la semana 12 y 24, respectivamente; mientras que los sujetos del brazo de estudio HDx (19 pacientes) mostraron una tendencia hacia una disminución de la dosis semanal de AEE a partir de la semana 8;  $106 \pm 87$ ;  $98 \pm 102$ ;  $77 \pm 103$  en UI/kg; basal y en la semana 12 y 24, respectivamente.

El índice de resistencia a la eritropoyetina en pacientes tratados con AEE mostró una tendencia similar sin diferencias significativas entre los grupos, mientras que el nivel de hemoglobina parecía estable en el tiempo en ambos grupos (**Figura 20**).

El uso de hierro intravenoso no difirió significativamente entre los brazos de tratamiento, aunque tuvo una tendencia de menor necesidad con el tiempo en el brazo HDx. La saturación de transferrina y los niveles medios de ferritina fueron

comparables al inicio, en ambos brazos del estudio, y los cambios durante el periodo de estudio fueron similares entre grupos (**Tabla 32 y 33**).

Nuestro estudio es de los pocos que hasta ahora han evaluado la anemia en HDx comparativamente con HDFOL. Observamos una tendencia a la reducción de la dosis de AEE a lo largo del tiempo en el brazo HDx sin una reducción concomitante en el nivel de hemoglobina, lo que sugeriría una mejor respuesta al AEE administrado en comparación con HDFOL (**Figura 18 y 19**). Como hemos comentado en los párrafos anteriores algunos autores han demostrado que HDFOL es superior a la HD convencional de bajo flujo en la reducción de la resistencia ESA<sup>(29)</sup> pero otros autores no<sup>(405)</sup>. Posiblemente un efecto positivo de HDFOL en el manejo de la anemia se limite solo para los pacientes que reciben eritropoyetina intravenosa<sup>(400,412)</sup>.

La hiporrespuesta a los AEE en pacientes en diálisis normalmente replecionados con hierro se considera relacionada con un estado de inflamación. En nuestro estudio, no encontramos evidencia de una diferencia entre HDx y HDFOL en los biomarcadores inflamatorios analizados. Sin embargo, cabe señalar que la variabilidad de los datos y el pequeño tamaño de la muestra nos dieron poca potencia para detectar tal diferencia.

Lim et al.<sup>(393)</sup> han demostrado una disminución de la resistencia a los AEE en pacientes en HDx a las 12 semanas en relación con HD-AF. Los pacientes con HDx mostraron mayor reducción de FNT- $\alpha$  y menor nivel sérico de FNT- $\alpha$  a las 12 semanas comparada con HD-AF; pero no hubo diferencias en la reducción de hepcidina, ni en los niveles séricos de AEE y hepcidina entre ambos grupos.



Actualmente no está claro si los efectos de ahorro de los AEE y la reducción de citocinas se deben a una mayor eliminación de moléculas medias o a una biocompatibilidad mejorada de la membrana MCO de nueva generación.

Similares resultados fueron observados por Sanabria et al.<sup>(415)</sup> pero en este caso los hallazgos fueron un año después de la transferencia de pacientes de HD convencional a HDx. El metaanálisis de Zhang et al.<sup>(208)</sup> observaron que además de la reducción de la dosis de EPO, también se optimizó la dosis de hierro con mejoría de los parámetros férricos, y lo relaciona con una mejoría de los marcadores inflamatorios y reducción de la hepcidina.

Finalmente, Ariza et al.<sup>(416)</sup>, estudiaron 81 pacientes trasplantados de HD convencional a HDx, y al cabo de un año demostraron mejora de los parámetros relacionados con la anemia, menor dosis de AEE y de hierro; y también en otros parámetros, como los costes en algunos medicamentos y reducción de la tasa de hospitalización.

## 4.5. CALIDAD DE VIDA Y MODALIDAD DE HEMODIÁLISIS

Las terapias de diálisis tienen como objetivo principal la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, y al mismo tiempo, mantener o minimizar cualquier impacto negativo sobre su calidad de vida. La presencia de síntomas intradiálisis se asocia significativamente con la reducción de la calidad de vida asociada a la salud (CVAS) de los pacientes en diálisis<sup>(417)</sup>.

En los últimos años, se han realizado diversos estudios sobre la calidad de vida de pacientes en hemodiálisis comparando la HDFOL y HD convencional, utilizando principalmente la escala de KDQOL-36, observando mejoras en el grupo HDFOL<sup>(418-420)</sup>. Así, el estudio CONTRAST, evaluó la calidad de vida en HDFOL y HD convencional por 102 semanas y demostró que una menor puntuación en la salud física, en la salud emocional y en la actividad social se asociaba significativamente con la mortalidad, independientemente de la edad de los pacientes<sup>(421)</sup>. Una de las ventajas clínicas de la HDFOL es que mejora el estado cardiovascular, que podría contribuir a mejorar la calidad de vida a través de la reducción de síntomas como fatiga, calambres, mareos, cefalea o episodios de hipotensión intradiálisis<sup>(422)</sup>.

Sin embargo, otros autores no han observado que HDFOL mejore la calidad de vida en relación con la HD convencional<sup>(8,39,296,423)</sup>. Y otros, han hallado escasas diferencias, así en el metaanálisis de Suwabe et al.<sup>(25)</sup>, solo observaron diferencias significativas en la actividad social en favor de HDFOL, pero ninguna en las puntuaciones relacionadas con la salud física y mental.

La evaluación de la calidad de vida incluye dos dominios destacados, la salud física y la salud mental, los cuales se correlacionan bien con una reducción importante de la calidad de vida asociada a la salud, y tienen la consideración de predictores independientes de mortalidad en hemodiálisis<sup>(424)</sup>. El estudio DOPPS<sup>(425)</sup>, determinó que la dependencia funcional de los pacientes en hemodiálisis estaba fuertemente asociada con la mortalidad y, además, demostraron que el riesgo de muerte aumentaba un 25%, 13% y 11%, cuando la puntuación media se reducía en 10 puntos en cada una de las subescalas salud física, salud mental y efectos de la enfermedad renal del cuestionario KDQOL-36, respectivamente.

En nuestro estudio, los cuestionarios KDQOL-36 fueron ofrecidos a los pacientes en formato impreso y fueron cumplimentados por ellos mismos en la situación basal y a las 12 y 24 semanas. En este cuestionario un valor más elevado significa estar mejor.

En la subescala de **síntomas de la enfermedad** del cuestionario KDQOL-36, encontramos puntuaciones medias en HDx, de 78, 81 y 79; y en HDFOL de 81, 82 y 82; al inicio, 12 y 24 semanas, respectivamente, sin diferencias significativas. Alarcón et al.<sup>(426)</sup> en un estudio multicéntrico realizado en Colombia, analizaron la calidad de vida al año de 992 pacientes que cambiaron de HD-AF a HDx. Las puntuaciones encontradas fueron 78,6 y 81,5; basal y al año, respectivamente, con diferencias significativas. Sin embargo, y a diferencia de este estudio, otros autores no han encontrado diferencias. Así, Lim et al.<sup>(324)</sup>, a las 12 semanas encontraron puntuaciones medias en la subescala de síntomas en HDx de 82 y 81; y en HD-AF de 75 y 78, basal y a las 12 semanas; respectivamente, sin diferencias significativas,

entre los grupos. En el metaanálisis de Kandi et al.<sup>(427)</sup>, se analizaron 22 estudios comparativos entre hemodializados con membranas MCO y de alto flujo. En la subescala síntomas, las puntuaciones medias de los grupos fueron entre 70 y 81 en los estudios aleatorizados, y de 79 a 89 en los estudios no aleatorizados, con poca o ninguna diferencia significativa y baja certeza debido a los riesgos de sesgos e imprecisiones<sup>(427)</sup>.

Con respecto a la subescala de los **efectos de la enfermedad renal** del cuestionario KDQOL-36, en nuestro estudio las puntuaciones medias fueron comparables, en HDx, de 57, 65 y 62; y en HDFOL de 63, 68 y 61; al inicio, 12 y 24 semanas, respectivamente. Alarcón et al.<sup>(426)</sup> encontraron mejoría significativa en las puntuaciones medias desde 70 puntos basal (HD-AF) a 75 al año (HDx), con significación estadística. En el estudio de Lim<sup>(324)</sup>, las puntuaciones en este dominio fueron en HDx, 68 puntos en basal y 65 a las 12 semanas; y en HD-AF, 61 y 68 respectivamente, sin diferencias significativas. En el metaanálisis de Kandi et al.<sup>(427)</sup> la puntuación media con dializadores de alto flujo fue alrededor de 70 puntos, y en un estudio no aleatorizado incluido<sup>(426)</sup>, hubo una mejoría media de 5,4 puntos más en HDx después de un año de tratamiento, con un nivel de certeza moderado, rebajado un nivel por riesgo de sesgo.

En relación con la subescala **carga de la enfermedad** del cuestionario KDQOL-36, en nuestro estudio, observamos una tendencia a mejorar en el grupo de estudio de una puntuación media basal de 44 a 48 y 51 en las semanas 12 y 24, respectivamente; mientras que en el grupo control no la hubo, con puntuaciones medias de 47, 46 y 41 basal, y en las semanas 12 y 24, respectivamente. En el estudio

colombiano<sup>(426)</sup> hallaron mejoría significativa, con puntuaciones medias de 46 a 50 puntos; basal y a las 52 semanas, respectivamente. En el estudio coreano<sup>(324)</sup>, las puntuaciones medias fueron menores que las nuestras, en HDx, 41 y 39; y en HD-AF, 31 y 31, basal y a las 12 semanas, respectivamente, sin significación estadística. Kandi et al.<sup>(427)</sup> muestran una puntuación de la carga de la enfermedad de 46 puntos con membranas de alto flujo que mejoró en 4 puntos después de un año con HDx, con poca o ninguna diferencia y moderada certeza.

En relación con la subescala **estado físico**, las puntuaciones medias de nuestra población en ambos grupos fueron comparables, en HDx, 40, 39 y 39; y en HDFOL, 41, 43 y 40, al inicio y en la semanas 12 y 24, respectivamente. En el estudio de Alarcón et al.<sup>(426)</sup> las puntuaciones fueron 41, 41 y 42 basal y en las semanas 26 y 52, respectivamente, sin significación estadística. Respecto al estado físico, Lim et al.<sup>(324)</sup> si hallaron una reducción significativa en la puntuación media en el grupo HD-HF y una tendencia a mejorar la puntuación media en el grupo HDx a las 12 semanas; en HDx, 56 y 61; y en HD-AF, 44 y 39, basal y a las 12 semanas respectivamente. El metaanálisis de Kandi et al.<sup>(427)</sup> determinó que los resultados de los estudios analizados proporcionaron poca o ninguna diferencia estadística cuando se compara HD-AF con HDx o pacientes en HDx y que previamente estuvieron en HD-AF, con un nivel bajo de certeza.

Con respecto a la subescala **estado mental**, nosotros tuvimos puntuaciones medias en HDx de 48, 53 y 49; y en HDFOL de 50, 54 y 53; basal y en la semana 12 y 24, respectivamente. En el estudio colombiano<sup>(426)</sup>, las puntuaciones medias fueron de 51, 52 y 52, al inicio y en la semana 26 y 52, respectivamente, sin significación

estadística. En el estudio coreano<sup>(324)</sup>, observaron una tendencia a una mejor puntuación en el grupo HDx en la semana 12, la puntuación media en esta subescala fue mayor en el grupo HDx (61 y 63, basal y a las 12 semanas) que en el grupo HD-AF (39 y 45; basal y a las 12 semanas) aunque no fue significativo. El metaanálisis de Kandi et al.<sup>(427)</sup> determinó que los resultados de los estudios analizados proporcionaron poca o no mejoría en HDx, con nivel de certeza bajo-moderado, cuando se compara HD-AF con HDx o en pacientes en HDx que previamente estuvieron en HD-AF<sup>(427)</sup>.

En resumen, nuestros pacientes tuvieron la mejor puntuación en la subescala de síntomas, seguido por la subescala efectos de la enfermedad renal; y la peores, en las subescalas de carga de la enfermedad, estado físico y estado mental. Y estas puntuaciones apenas variaron después de la aleatorización en dos grupos HDx y HDFOL, en las semanas 12 y 24.

Finalmente, otros estudios han encontrado ligeras o no mejorías con bajo nivel de certeza en las puntuaciones de las subescalas de síntomas y estado físico; y ligeras o no mejorías con nivel moderado de certeza en las subescalas efectos, carga y estado mental, en HDx respecto HD-AF; con riesgo de sesgos, imprecisiones (estudios aleatorizados) e inconsistencias (no aleatorizados).

Los pacientes de diálisis sufren con frecuencia síntomas físicos, como fatiga, prurito y calambres, entre muchos otros, durante o después de la diálisis, que condicionan negativamente su calidad de vida. Por ello, en nuestro estudio consideramos importante evaluar y así lo hemos hecho, el cuestionario específico de síntomas relacionados con la diálisis (DSI). Los síntomas más frecuentes en nuestra población de estudio, todos ellos previamente dializados en la modalidad HDFOL, fueron piel seca, prurito, cansancio y boca seca; los menos frecuentes vómitos, dolor torácico y edemas; y entre los más molestos se señalaron, boca seca, piel seca, prurito, piernas inquietas, calambres y las alteraciones de la esfera sexual (**Tabla 39**).

En nuestro estudio, solo se evaluaron los síntomas de acuerdo con su prevalencia, pero no se analizó ni el grado de intensidad ni el tiempo de recuperación después de las hemodiálisis.

Cuando analizamos los 30 síntomas incluidos en el cuestionario DSI, en la 12 y 24 semana del estudio, en cada brazo del estudio (**Tabla 40**) se observó que en muchos de ellos había una tendencia a la reducción del porcentaje de pacientes con un síntoma concreto, en cada brazo; y en algunos síntomas las diferencias fueron estadísticamente significativas (**Tabla 40**). Así en el grupo HDx se observó una reducción significativa del porcentaje de pacientes con mareos (del 60% al 19%), náuseas (del 50% al 9,5%) vómitos (del 40% al 4,8%) y piernas inquietas (del 55% al 23,8%) en la semana 12 respecto a la situación basal; en vómitos (del 40% al 11%) y diarrea (del 50% al 5,6%), en la semana 24 respecto a su valor inicial. En el brazo HDFOL, observamos una reducción significativa en el porcentaje de mareos (del 43% al 5,3%) y de prurito (del 81% al 58%) en la semana 12 respecto a la situación inicial;

y de vómitos (del 23,8% al 8,3%) y piernas inquietas (del 28,6% al 8,3%) en la semana 24 respecto a su valor inicial. Cuando se compararon las puntuaciones de los síntomas individualmente entre los grupos HDx y HDFOL, la única diferencia estadísticamente significativa, estuvo en la puntuación del síntoma piernas inquietas, que fue significativamente inferior en el brazo HDFOL.

El **prurito** es uno de los principales síntomas que sufren los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que se someten a hemodiálisis. El prurito urémico, definido como una complicación angustiante caracterizado por picazón generalizada y persistente, y en estos casos puede llegar a ser causa de deterioro grave de la calidad de vida física y mental y acortar la esperanza de vida<sup>(428–430)</sup>. Las razones para la aparición de prurito siguen siendo desconocidas, pero se ha informado la posibilidad de una asociación con las moléculas medias como la  $\beta$ 2-microglobulina<sup>(431,432)</sup>.

El prurito fue el segundo síntoma más frecuentes en nuestra población al inicio del estudio (72%), sin embargo, el porcentaje fue menor que en la serie de Mathur et al.<sup>(433)</sup>, que alcanzó el 84%. Otros autores<sup>(341)</sup>, sin embargo, han informado de porcentajes menores de pacientes renales con prurito. Así, Alarcón et al. en pacientes en la modalidad HDx tratados basalmente con HD-AF, reportaron prurito en el 42% - 45% de los pacientes, y no encontraron diferencias significativas con la situación basal. Lim et al.<sup>(324)</sup> tampoco encontraron diferencias significativas en los grupos HDx y HD-AF en 12 semanas de seguimiento.



En nuestro estudio, aunque observamos una tendencia al descenso en el número de pacientes que expresaron prurito en la semana 12 y 24 en ambos grupos, solo hallamos una reducción significativa del prurito respecto a su situación inicial en el grupo HDFOL en la semana 12 (del 81% al 58%). En un metaanálisis, con un único estudio aleatorizado, se concluye que HDx mejoró el prurito 4,4 puntos sobre una escala de 45 puntos, con certeza moderada, rebajada por imprecisiones<sup>(427)</sup>.

Respecto al **síntoma piernas inquietas**, se estima que entre el 2,5% al 15% de la población general resulta afectada. Los pacientes en diálisis lo padecen, hasta un 62% en su forma leve y hasta un 25% en su forma moderada a severa, según algunos autores<sup>(434,435)</sup>. Si bien se desconoce la etiología del síndrome de piernas inquietas, en su etiopatogenia influyen probablemente una disfunción del sistema dopaminérgico, una reducción de las reservas de hierro en regiones específicas del cerebro, además del papel patogénico de las toxinas urémicas<sup>(436,437)</sup>.

En relación con este síntoma, un 40% de nuestra población lo reportó al inicio del estudio, posteriormente, en el brazo HDx hubo una reducción significativa en la semana 12 y en el brazo HDFOL en la semana 24. Además, la diferencia en la puntuación del síntoma piernas inquietas entre el brazo HDx y HDFOL fue inferior significativamente en el brazo HDFOL. En otro estudio, sin embargo, el porcentaje de pacientes con piernas inquietas fue del 26% en HD-AF, sin reducción en HDx al año de cambiar a esta técnica<sup>(426)</sup>.

Sin embargo, a pesar de esas diferencias señaladas en los párrafos anteriores con relación a los síntomas concretos, la puntuación global del DSI resultó ser similar en los dos brazos del estudio, en las semanas 12 y 24, sin diferencias significativas respecto a su situación basal ni entre ellos (**Tabla 42**).

En resumen, analizar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con enfermedad renal crónica es necesario, porque nos ayuda a comprender mejor los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento renal sustitutivo. El estudio ESHOL<sup>(28)</sup> reportó una mayor supervivencia de los pacientes en la modalidad HDFOL con volumen convectivo superior a 21 L; sin embargo, la mejoría en las diferentes escalas de la calidad de vida no está uniformemente confirmada por todos los autores. En HDx la calidad de vida ha sido escasamente evaluada, la evidencia actual es que puede haber ligera mejoría o no mejoría en relación con HD-AF, y no hay estudios comparativos hasta la fecha que comparen HDx y HDFOL. Nuestro estudio es el primero que ha comparado estas dos modalidades de diálisis en un corto medio plazo, aunque no era el objetivo primario del estudio, sin que hallamos encontrado superioridad o mejorías concluyentes de una sobre la otra. Se necesitan estudios específicamente diseñados para evaluar la calidad de vida en esta modalidad de HD, con un mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo<sup>(72)</sup>.

## 4.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño del estudio puede incluir un sesgo de selección, ya que los pacientes partían desde la mejor modalidad de HD reconocida hasta la fecha, la HDFOL posdilucional, con estándares óptimos de diálisis.

Las pérdidas de pacientes en la semana 24 del estudio especialmente en el brazo de control en HDFOL, genera un posible sesgo de desgaste y resta potencia a los análisis estadísticos en esa semana y la capacidad de extraer resultados más contundentes.

La variabilidad de los métodos utilizados en la medición de algunas moléculas medias (FGF-23, YKL-40) y marcadores inflamatorios (PTX-3, IL-10) que solo son utilizados para investigación y cuyos valores normales de referencia en la población no están bien estandarizados, dificulta la extrapolación de los datos a la práctica clínica habitual.

No se midieron las pérdidas de albúmina ni de otros nutrientes. Sin embargo, los valores de albúmina prediálisis y datos analíticos disponibles relacionados no sugieren diferencias entre el brazo de estudio y el control.

Finalmente, la aplicación de cuestionario de síntomas y subescalas relacionadas con la calidad de vida, consideramos es una opción obligada cuando se evalúa una nueva modalidad terapéutica a medio-largo plazo. Nosotros planteamos estos cuestionarios como método exploratorio; pero, al no ser objetivo primario del estudio, el diseño no fue el más apropiado para obtener conclusiones definitivas, en este aspecto.

---

**CAPÍTULO V:  
CONCLUSIONES**

---

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

I. El porcentaje de eliminación de  $\beta$ 2m, CLL- $\kappa$ , FGF-23 y CLL- $\lambda$ , en la modalidad HDx fue similar a HDFOL, siendo significativamente mayor para la molécula YKL-40 en HDx.

II. El valor prediálisis, de  $\beta$ 2m, CLL- $\kappa$ , FGF-23, CLL- $\lambda$  y YKL-40 fue comparable en ambos brazos, en la semana 12 después de la aleatorización; sin embargo, el valor prediálisis en la semana 24, de  $\beta$ 2m y FGF-23 fue significativamente menor en el brazo HDx; y el de CLL- $\kappa$ , YKL-40 y CLL- $\lambda$  fue similar en ambos grupos.

III. El porcentaje de eliminación de IL-6, IL-10, PCR-us y PTX-3 en la modalidad HDx fue comparable a HDFOL. Así mismo, el valor prediálisis, en las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, de IL-6, IL-10, PCR-us y PTX-3 fue similar en ambos brazos del estudio.

IV. La depuración de moléculas pequeñas y la dosis de las hemodiálisis medida por eKt/V, PRU y KT fueron óptimos y homogéneos en ambos grupos, a lo largo de todo el estudio.

V. La HDx es una técnica bien tolerada y segura, con un porcentaje de eventos adversos reducido y comparable a HDFOL, mayormente no atribuibles a la modalidad de hemodiálisis en sí misma. Se mantienen en rango de normalidad los niveles prediálisis de albúmina y los parámetros nutricionales analizados.

VI. En la calidad de vida según el cuestionario KDQOL-36, básicamente la totalidad de los pacientes en HDFOL, tuvieron las mejores puntuaciones en las subescalas “síntomas” y “efectos” de la enfermedad renal; y las peores, en las subescalas “carga” de la enfermedad, estado físico y estado mental. Y estas puntuaciones, en las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, fueron comparables entre ambos grupos. Así mismo, el índice de síntomas de diálisis, en las semanas 12 y 24, fue similar entre el grupo HDx y el HDFOL.

---

**CAPÍTULO VI:  
PUBLICACIONES  
Y COMUNICACIONES**

---

## CAPÍTULO VI. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES

En el **Anexo IX** se muestran el artículo de publicación y los resúmenes de comunicaciones presentados en congresos nacionales e internacionales relacionado con este estudio.

### ARTÍCULO DE REVISTA

1. Hadad-Arrascue F, Nilsson LG, Rivera AS, Bernardo AA, Cabezuelo Romero JB. Expanded hemodialysis as effective alternative to on-line hemodiafiltration: A randomized mid-term clinical trial. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2022;26(1):37-44.

### RESÚMENES DE COMUNICACIONES

1. Hadad Arrascue F, Nilsson LG, Bernardo A, Rivera A, Guardiola Belmonte Lourdes, Rosique F, Cabezuelo Romero JB. How different is the clearance of large middle molecules and inflammatory markers from Expanded Hemodialysis Therapy compared to Online Hemodiafiltration? NDT 2020;35(Supplement\_3):iii193.

2. Hadad Arrascue F, Nilsson LG, Bernardo A, Rivera A, Guardiola Belmonte Lourdes, Rosique F, Cabezuelo Romero JB. Short-term clinical results when comparing Expanded Hemodialysis Therapy versus Online Hemodiafiltration Therapy. NDT 2020;35(Supplement\_3):iii1379.



## CAPÍTULO VI: PUBLIACIONES Y COMUNICACIONES

3. Hadad Arrascue F, Nilsson LG, Bernardo A, Pimentel Guzmán G, Ibor Soler A, Ruiz Alcaraz A, Cabezuelo Romero JB. Ensayo clínico aleatorizado que explora la seguridad y eficacia de la terapia de Hemodiálisis Extendida con el dializador Theranova 500 en comparación con la Hemodiafiltración On-line. *Nefrología* 2019;39(Supl1):55.

4. Hadad-Arrascue F, Pimentel G, Fernández B, Guardiola L, Ibor A, García López I, Cabezuelo Romero JB. Effects on clinical and dialytic parameters with a new medium cut off membrane dialyzer in Conventional Hemodialysis compared to a high flux dialyzer in Online Hemodiafiltration. *NDT* 2018;33(1):i505.

5. Hadad Arrascue F, Rosique López F, Pérez Pérez A, Pimentel Guzmán G, Guardiola Belmonte L, Pellicer Villaescusa S, Cabezuelo Romero JB. Diferencias en parámetros analíticos y dialíticos entre Hemodiafiltración en línea con un dializador de alta eficacia y Hemodiálisis Extendida con Theranova. *Nefrología* 2018;38(Supl1):53.

---

**CAPÍTULO VII:  
BIBLIOGRAFÍA**

---

## CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Daugirdas J, Blake P, Ing T. 2015. Prescripcion de hemodiálisis crónica. En John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing (Eds) Philadelphia. Manual de Diálisis (5ª edición, pp 192-214) [Internet]. 2015. Disponible en: <https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/books/23>
2. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues. *Blood Purif.* 2015;40(Suppl. 1):2-11.
3. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *J Artif Organs.* 1978;2(2):150-3.
4. Canaud B, Nguyen QV, Argiles A, Polito C, Polascheoo HD, Mion C. Hemodiafiltration using dialysate as substitution fluid. *J Artif Organs.* 1987;11(2):188-90.
5. Li X, Li M, Liu T, Li L, Duan L, Li Y, et al. Hemofiltration or hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: clinical observation of safety and effectiveness. *Chin Med J.* 1997;110(7):520-5.
6. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(2):363-9.
7. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(suppl\_1):43-8.
8. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A Comparison of On-Line Hemodiafiltration and High-Flux Hemodialysis: A Prospective Clinical Study. *CJASN.* 2000;11(12):2344-50.
9. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, Di Filippo S, Feriani M, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(suppl\_7):vii50-4.
10. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebro I, Ganadu M, Ferrara R, et al. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol.* 2004;17(3):414-22.
11. Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res.* 2007;12(1):26-33.

12. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Katavetin P, Townamchai N, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, et al. Efficacy of Convective-Controlled Double High-Flux Hemodiafiltration versus On-Line Hemodiafiltration: 1-Year Prospective Study. *Blood Purif.* 2010;29(1):35-43.
13. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, Grooteman MPC, Lévesque R, Nubé MJ, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):77-87.
14. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Foraster A, et al. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalanian prospective randomized study. *J Nephrol.* 2011;24(2):196-202.
15. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2617-24.
16. de Sequera P, Albalade M, Pérez-García R, Corchete E, Puerta M, Ortega M, et al. Comparación de la eficacia de dos modalidades de hemodiafiltración en línea: mixta frente a posdilucional. *Nefrología.* 2013;33(6):779-87.
17. Donadio C, Kanaki A, Sami N, Tognotti D. High-Flux Dialysis: Clinical, Biochemical, and Proteomic Comparison with Low-Flux Dialysis and On-Line Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2017;44(2):129-39.
18. Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, McConnachie A, Mactier R. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):762-70.
19. Hadad-Arrascue F, Pimentel G, Fernandez B. Effects of Post-dilution high volumen on-line hemodiafiltration in comparison to Conventional High-Flux Hemodialysis: A one-year prospective and controlled study. *CJASN (Abstract FR-PO787).* 2017;28:607.
20. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should “conventional” be redefined? *Semin Dial.* 2018;31(6):625-32.
21. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gómez M, Xipell Font M, Molina A, et al. High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *J Artif Organs.* 2019;43(10):1014-21.
22. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2859-74.

23. Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemofiltration Compared With Hemodialysis on Mortality and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):968-78.
24. Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):548-55.
25. Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K. Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2018;13(10):1-15.
26. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192-202.
27. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
28. Maduell F, Moreso F, Mora-Macià J, Pons M, Ramos R, Carreras J, et al. Reanálisis del estudio ESHOL: mortalidad por todas las causas considerando riesgos de competición y tiempo-dependientes para trasplante renal. *Nefrología.* 2016;36(2):156-63.
29. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):682-9.
30. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2010-9.
31. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chêne G, Azar R, Cano N, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):565-71.
32. Krane V, Krieter DH, Olschewski M, März W, Mann JFE, Ritz E, et al. Dialyzer Membrane Characteristics and Outcome of Patients With Type 2 Diabetes on Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):267-75.
33. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *CJASN.* 2009;20(3):645-54.

34. Koda Y. Clinical Outcomes of the High-Performance Membrane Dialyzer. *Contrib Nephrol.* 2011;173:58-69.
35. Locatelli F, Cavalli A, Manzoni C, Pontoriero G. The Membrane Permeability Outcome Study. *Contrib Nephrol.* 2011;175:81-92.
36. Abe M, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. High-Performance Membrane Dialyzers and Mortality in Hemodialysis Patients: A 2-Year Cohort Study from the Annual Survey of the Japanese Renal Data Registry. *Am J Nephrol.* 2017;46(1):82-92.
37. Gomez M, Bañon-Maneus E, Arias-Guillén M, Maduell F. Assessment of removal and adsorption enhancement of high-flux hemodialyzers in convective therapies by a novel in vitro uremic matrix. *Sci Rep.* 2020;10:17403.
38. Ojeda R, Arias-Guillén M, Gómez M, Vera M, Fontseré N, Rodas L, et al. Study of Biocompatibility of Membranes in Online Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2020;49(4):400-8.
39. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087-93.
40. Grooteman MPC, Dorpel MA van den, Bots ML, Penne EL, Weerd NC van der, Mazairac AHA, et al. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *CJASN.* 2012;23(6):1087-96.
41. Tattersall JE, Ward RA, EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):542-50.
42. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Clinical Evidence on Hemodiafiltration: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27(2):119-27.
43. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978-84.
44. Davenport A, Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Grooteman MPC, Asci G, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int.* 2016;89(1):193-9.
45. Siritopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):294-301.

46. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015;88(5):1108-16.
47. Schiff H. High-volume online haemodiafiltration treatment and outcome of end-stage renal disease patients: more than one mode. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(8):1501-6.
48. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P, et al. Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD) (segunda edición, 2015). *Nefrología.* 2016;36(3):e1-52.
49. Rivera M, Salgueira M, Pérez-García R. Actualización de la 2ª Edición de la Guía de gestión de calidad del líquido de hemodiálisis (GGCLD) 2021 [Internet]. En: Sociedad Española de Nefrología; 2021. Disponible en: [https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d\\_op=view&idnew=1280](https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1280)
50. Yokota N, Nagai K, Okada D, Muromiya Y, Suenaga T, Ueda Y, et al. Vascular Access for Long-Term Hemodialysis/Hemodiafiltration Patients. *J Vasc Access.* 2015;16(10\_suppl):S18-21.
51. Orasan OH, Saplontai AP, Cozma A, Racasan S, Kacso IM, Rusu CC, et al. Insomnia, muscular cramps and pruritus have low intensity in hemodialysis patients with good dialysis efficiency, low inflammation and arteriovenous fistula. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(9):1673-9.
52. Stolic RV, Trajkovic GZ, Kostic MM, Mihailovic B, Jovanovic AN, Lazic BD, et al. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for hemodialysis: Single center experience. *Hemodial Int.* 2018;22(3):328-34.
53. Macías N, Vega A, Abad S, Santos A, Cedeño S, Linares T, et al. Is High-Volume Online Hemodiafiltration Associated With Malnutrition? *Ther Apher Dial.* 2017;21(4):361-9.
54. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl 3):iii12-21.
55. Zeroual N, Gaudard P, Colson PH. Costs difference between hemodiafiltration with unfractionated heparin versus hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Intensive Care Soc.* 2019;20(3):NP19-20.
56. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open.* 2020;10(2):e033228.
57. Shan L, Sun Y, Shan F, Li L, Xu ZP. Recent advances in heparinization of polymeric membranes for enhanced continuous blood purification. *J Mater Chem B.* 2020;8(5):878-94.

58. Pstras L, Ronco C, Tattersall J. Basic physics of hemodiafiltration. *Semin Dial.* 2022;35(5):390-404.
59. Kim YW, Park S. Confronting Practical Problems for Initiation of On-line Hemodiafiltration Therapy. *Electrolyte Blood Press.* 2016;14(1):1-4.
60. Ward RA, Vienken J, Silverstein DM, Ash S, Canaud B. Regulatory Considerations for Hemodiafiltration in the United States. *CJASN.* 2018;13(9):1444-9.
61. Mesic E, Bock A, Major L, Vaslaki L, Berta K, Wikstrom B, et al. Dialysate saving by automated control of flow rates: Comparison between individualized online hemodiafiltration and standard hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011;15(4):522-9.
62. Chazot C. Sustainability and environmental impact of on-line hemodiafiltration. *Semin Dial.* 2022;35(5):446-8.
63. Albalate Ramón M, Pérez García R, de Sequera Ortiz P, Alcázar Arroyo R, Corchete Prats E, Puerta Carretero M, et al. Sistema Ultracontrol en la clínica diaria de la hemodiafiltración en línea posdilucional: volumen de infusión alcanzado y aplicabilidad con distintos dializadores. *Nefrología.* 2011;31(6):683-9.
64. Ramponi F, Ronco C, Mason G, Rettore E, Marcelli D, Martino F, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration versus high-flux hemodialysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:531-40.
65. Piccoli GB, Nielsen L, Gendrot L, Fois A, Cataldo E, Cabiddu G. Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When One Size Does Not Fit All the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status. *J Clin Med.* 2018;7(10):331.
66. Schiff H. Online hemodiafiltration and mortality risk in end-stage renal disease patients: A critical appraisal of current evidence. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(2):159-68.
67. Canaud B, Davenport A. Prescription of online hemodiafiltration (ol-HDF). *Semin Dial.* 2022;35(5):413-9.
68. Kusirisin P, Srisawat N. Hemodiafiltration in developing countries. *Semin Dial.* 2022;35(5):449-56.
69. Monardo P, Lacquaniti A, Campo S, Bucca M, Casuscelli di Tocco T, Rovito S, et al. Updates on hemodialysis techniques with a common denominator: The personalization of the dialytic therapy. *Semin Dial.* 2021;34(3):183-95.
70. Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-33.
71. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44(2):I-VIII.



72. Maduell F, Broseta JJ. Hemodiafiltration (HDF) versus expanded hemodialysis (HDx). *Semin Dial.* 2022;35(5):436-9.
73. Jonny J, Teresa M. Expanded hemodialysis: a new concept of renal replacement therapy. *J Investig Med.* 2022;0:1-4.
74. Reque J, Pérez Alba A, Panizo N, Sánchez-Canel JJ, Pascual MJ, Pons Prades R. Is Expanded Hemodialysis an Option to Online Hemodiafiltration for Small- and Middle-Sized Molecules Clearance? *Blood Purif.* 2019;47(1-3):126-31.
75. Macías N, Vega A, Abad S, Aragoncillo I, García-Prieto AM, Santos A, et al. Middle molecule elimination in expanded haemodialysis: only convective transport? *Clin Kidney J.* 2018;12(3):447-55.
76. Nj C, Sh J, Ky L, Jy Y, S P, Ey L, et al. Clinical Safety of Expanded Hemodialysis Compared with Hemodialysis Using High-Flux Dialyzer during a Three-Year Cohort. *J Clin Med [Internet].* 2022 [citado 24 de noviembre de 2022];11(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456352/>
77. Zhao Y, Gan L, Niu Q, Ni M, Zuo L. Efficacy and safety of expanded hemodialysis in hemodialysis patients: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail.* 2022;44(1):541-50.
78. Maduell F, Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, del Risco J, Rodas LM, Arias-Guillén M, et al. Comparison of four medium cut-off dialyzers. *Clin Kidney J.* 2022;15(12):2292-9.
79. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022;42(3):233-64.
80. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):7-11.
81. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
82. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):344-58.
83. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38(6):606-15.

84. Mahillo B. Registro Español de Enfermos Renales (REER): Informe 2020 [Internet]. Ministerio de Sanidad de España; 2021 [citado 6 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroEnfermosRenales.aspx>
85. Valderrábano Quintana F. Tratado de hemodiálisis. JIMS. Barcelona; 1999.
86. Christison R. On granular degeneration of the kidneys: and its connection with dropsy, inflammations, and other diseases [Internet]. Vols. viii, 146 p. The National Library of Medicine (Ed); 1839. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-65910240R-bk>
87. Richet G. Edema and uremia from 1827 to 1905: The first faltering steps of renal pathophysiology. *Kidney Int.* 1993;43(6):1385-96.
88. George CRP. The early development of clinical dialysis: The importance of symbolism in successful scientific endeavours. *J Proc - R Soc.* 1997;130(3-4):113-4.
89. Fick A. V. On liquid diffusion. *Lond Edinb Dublin philos mag j sci.* 1855;10(63):30-9.
90. Eknoyan G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the «artificial kidney». *Semin Dial.* 2009;22(3):287-96.
91. Wizemann V, Benedum J. Nephrology dialysis transplantation 70th anniversary of haemodialysis--the pioneering contribution of Georg Haas (1886-1971). *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(12):1829-31.
92. Morrissey M. Willem J Kolff (1911-2009): physician, inventor and pioneer: father of artificial organs. *J Med Biogr.* 2012;20(3):136-8.
93. England: Kidney Dialysis Information Centre. Willem Johann Kolff, the Inventor of Kidney Dialysis [Internet]. [citado 30 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.kidneydialysis.org.uk/inventor-of-dialysis.htm>
94. Peitzman SJ. Origins and early reception of clinical dialysis. *Am J Nephrol.* 1997;17(3-4):299-303.
95. 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. *CJASN.* 2021;16(12):1918-28.
96. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F, et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(4):360-73.
97. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1211-21.

98. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1048-56.
99. Matsushita K, Van der Velde M, Astor B. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
100. Vanholder RC, Eloot S, Glorieux GLRL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(4):664-76.
101. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43.
102. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins*. 2018;10(1):33.
103. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci*. 2016;131(1):3-12.
104. Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2126-32.
105. Kraus LM, Kraus AP. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. *Kidney Int*. 2001;59:S102-7.
106. Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nitric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1997;273(6):C1882-8.
107. D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 2010;120(1):203-13.
108. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of Urea in Intestinal Barrier Dysfunction and Disruption of Epithelial Tight Junction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):1-6.
109. Trécherel E, Godin C, Louandre C, Benchitrit J, Poirot S, Mazière JC, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417(1):479-83.
110. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(1):4-12.

111. Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int.* 1992;42(3):540-58.
112. Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int.* 2015;88(3):466-73.
113. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *CJASN.* 1997;8(9):1437-42.
114. Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, et al. Symmetrical Dimethylarginine: A New Combined Parameter for Renal Function and Extent of Coronary Artery Disease. *CJASN.* 2006;17(4):1128-34.
115. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, et al. ADMA Increases Arterial Stiffness and Decreases Cerebral Blood Flow in Humans. *Stroke.* 2006;37(8):2024-9.
116. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, Glorieux G, Eloit S, Barreto FC, et al. Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease. *CJASN.* 2011;6(10):2374-83.
117. Eloit S, Torremans AN, De Smet R, Marescau B, De Wachter D, De Deyn PP, et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: The case of the guanidino compounds. *Kidney Int.* 2005;67(4):1566-75.
118. Recht PA, Tepedino GJ, Siecke NW, Buckley MT, Mandeville JT, Maxfield FR, et al. Oxalic acid alters intracellular calcium in endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2004;173(2):319-26.
119. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J.* 2014;28(7):3197-204.
120. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric Acid Levels, Kidney Function, and Cardiovascular Mortality in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):550-7.
121. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *CJASN.* 2015;26(11):2831-8.
122. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins.* 2016;8(11):326.

123. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine *N*-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448-55.
124. Arenas MD. Alteraciones del Metabolismo Mineral: Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, FGF-23, Klotho [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606.; Disponible en: [www.nefrologiaaldia.org/311](http://www.nefrologiaaldia.org/311)
125. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med*. 1993;122(1):16-26.
126. Viaene L, Annaert P, de Loor H, Poesen R, Evenepoel P, Meijers B. Albumin is the main plasma binding protein for indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Biopharm Drug Dispos*. 2013;34(3):165-75.
127. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The Uremic Toxicity of Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate: A Systematic Review. *CJASN*. 2014;25(9):1897-907.
128. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938-47.
129. Meijers BKI, Claes K, Bammens B, de Loor H, Viaene L, Verbeke K, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *CJASN*. 2010;5(7):1182-9.
130. 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(3):1169-75.
131. Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, Chung FM, et al. Associations among chronic kidney disease, high total p-cresylsulfate and major adverse cardiac events. *J Nephrol*. 2013;26(1):111-8.
132. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):278-85.
133. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *CJASN*. 2005;16(11):3430-6.
134. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *CJASN*. 2009;4(10):1551-8.
135. Gondouin B, Cerini C, Dou L, Sallée M, Duval-Sabatier A, Pletinck A, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int*. 2013;84(4):733-44.

136. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2012;7(3):e34026.
137. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int*. 2012;81(7):640-50.
138. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132589.
139. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1149-55.
140. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Miller JW, Sutherland P, Nadeau M, et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis*. 1995;114(1):93-103.
141. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine in Chronic Kidney Disease. *Adv Clin Chem*. 2015;72:77-106.
142. Mabuchi H, Nakahashi H. Inhibition of hepatic glutathione S-transferases by a major endogenous ligand substance present in uremic serum. *Nephron*. 1988;49(4):281-3.
143. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J Nephrol*. 2008;21(2):146-60.
144. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. 2001;24(10):695-725.
145. Jadoul M, Garbar C, Noël H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int*. 1997;51(6):1928-32.
146. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int*. 1997;52(4):1077-83.
147. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng XY, et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation*. 2007;116(12):1396-403.
148. Mena C, Esser E, Sprague SM. Beta2-microglobulin stimulates osteoclast formation. *Kidney Int*. 2008;73(11):1275-81.

149. Smith LK, He Y, Park JS, Bieri G, Snethlage CE, Lin K, et al.  $\beta$ 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med*. 2015;21(8):932-7.
150. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *CJASN*. 2006;17(2):546-55.
151. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, Van de Wynkele H, Glorieux G, Verdonck P, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int*. 2008;73(6):765-70.
152. Glorieux G, Helling R, Henle T, Brunet P, Deppisch R, Lameire N, et al. In vitro evidence for immune activating effect of specific AGE structures retained in uremia. *Kidney Int*. 2004;66(5):1873-80.
153. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *CJASN*. 2016;27(2):354-70.
154. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ, Basnayake K, Church H, Jesky MD, et al. Serum Polyclonal Immunoglobulin Free Light Chain Levels Predict Mortality in People With Chronic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):615-22.
155. Fulladosa X. Nefropatía asociada a Gammapatías Monoclonales [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/381>
156. Cohen G, Hörl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial*. 2009;22(4):369-72.
157. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int*. 2004;65(5):1943-6.
158. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1637-47.
159. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-4.
160. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3983-9.
161. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):349-60.

162. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011;305(23):2432-9.
163. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):1-13.
164. Bottazzi B, Garlanda C, Teixeira MM. Editorial: The Role of Pentraxins: From Inflammation, Tissue Repair and Immunity to Biomarkers. *Front Immunol*. 2019;10:2817.
165. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;51(6):1980-5.
166. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2318-23.
167. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(6):550-6.
168. Shao R, Hamel K, Petersen L, Cao QJ, Arenas RB, Bigelow C, et al. YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2009;28(50):4456-68.
169. Nielsen TL, Plesner LL, Warming PE, Pallisgaard JL, Dalsgaard M, Schou M, et al. YKL-40 in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis. *Biomarkers*. 2018;23(4):357-63.
170. Jankowski V, Tölle M, Vanholder R, Schönfelder G, van der Giet M, Henning L, et al. Uridine adenosine tetraphosphate: a novel endothelium-derived vasoconstrictive factor. *Nat Med*. 2005;11(2):223-7.
171. Schepers E, Glorieux G, Jankowski V, Dhondt A, Jankowski J, Vanholder R. Dinucleoside polyphosphates: newly detected uraemic compounds with an impact on leucocyte oxidative burst. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2636-44.
172. Brunori M. Nitric oxide moves myoglobin centre stage. *Trends Biochem Sci*. 2001;26(4):209-10.
173. Hsiao SY, Lai YR, Kung CT, Tsai NW, Su CM, Huang CC, et al.  $\alpha$ -1-Acid Glycoprotein Concentration as an Outcome Predictor in Adult Patients with Sepsis. *BioMed Res Int*. 2019;1-9.
174. Ward RA. Do Clinical Outcomes in Chronic Hemodialysis Depend on the Choice of a Dialyzer? *Semin Dial*. 2011;24(1):65-71.



175. Gotch F, Lipps B, Weaver J, Brandes J, Rosin J, Sargent J, et al. Chronic hemodialysis with the hollow fiber artificial kidney (HFAK). *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1969;15:87-96.
176. Martín Malo A, de Francisco A. Dializadores y membranas de hemodiálisis [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/169>
177. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):394-410.
178. Vienken J, Diamantoglou M, Henne W, Nederlof B. Artificial Dialysis Membranes: From Concept to Large Scale Production. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):355-62.
179. Ronco C, Neri M, Lorenzin A, Garzotto F, Clark WR. Multidimensional Classification of Dialysis Membranes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:115-26.
180. Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Hildwein H, Krause B, Storr M, Zweigart C. Membrane Innovation in Dialysis. *Contrib Nephrol*. 2017;191:100-14.
181. Désormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, Chanard J, Adam A. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Biomaterials*. 2008;29(9):1139-46.
182. Bosch T, Schmidt B, Samtleben W, Gurland HJ. Biocompatibility and clinical performance of a new modified cellulose membrane. *Clin Nephrol*. 1986;26 Suppl 1:S22-29.
183. Albalate Ramón M, Martínez Miguel P, Bohorquez L, de Sequera P, Bouarich H, Pérez-García R, et al. Asymmetric cellulose triacetate is a safe and effective alternative for online haemodiafiltration. *Nefrología*. 2018;38(3):315-20.
184. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillén M, Fontseré N, Vera M, Rodas L, et al. A new generation of cellulose triacetate suitable for online haemodiafiltration. *Nefrología*. 2018;38(2):161-8.
185. Brachtendorf T, Nederlof B. Fresenius Polysulfone--the «gold standard» in dialysis. 10 Years of experience. *Clin Nephrol*. 1994;42 Suppl 1:S3-12.
186. Ronco C, Breuer B, Bowry SK. Hemodialysis membranes for high-volume hemodialytic therapies: The application of nanotechnology. *Hemodial Int*. 2006;10(s1):S48-50.
187. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillén M, Bazan G, Vera M, Fontseré N, et al. Valoración de la superficie del dializador en la hemodiafiltración on-line. Elección objetiva de la superficie del dializador. *Nefrología*. 2015;35(3):280-6.

188. Rodríguez-Ribera L, Corredor Z, Silva I, Díaz JM, Ballarín J, Marcos R, et al. Vitamin E-coated dialysis membranes reduce the levels of oxidative genetic damage in hemodialysis patients. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2017;815:16-21.
189. Ronco C, Orlandini G, Brendolan A, Lupi A, La Greca G. Enhancement of convective transport by internal filtration in a modified experimental hemodialyzer: Technical note. *Kidney Int*. 1998;54(3):979-85.
190. Ward RA. Protein-Leaking Membranes for Hemodialysis: A New Class of Membranes in Search of an Application? *CJASN*. 2005;16(8):2421-30.
191. Klinkmann H, Falkenhagen D, Stefoni S, Bonomini V. Biocompatibility: A Systems Approach. *Contrib Nephrol*. 1988;70:213-26.
192. D'Arrigo G, Baggetta R, Tripepi G, Galli F, Bolignano D. Effects of Vitamin E-Coated versus Conventional Membranes in Chronic Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif*. 2017;43(1-3):101-22.
193. Pérez García R, Alcázar Arroyo R, Rodríguez Benítez P. Evolución de los dializadores 2022 [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/171>
194. Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-de Rueda Á, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L, Fuentes-Sánchez L, et al. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut-off). *Nefrología*. 2012;32(1):35-43.
195. Lorenzo Sellarés V, López Gómez JM. Principios Físicos en Hemodiálisis [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/188>
196. Bowry SK, Chazot C. The scientific principles and technological determinants of haemodialysis membranes. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 4):i5-16.
197. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int*. 2002;61:S115-20.
198. Botella J, Ghezzi PM, Sanz-Moreno C. Adsorption in hemodialysis. *Kidney Int*. 2000;58:S60-5.
199. Albalade Ramón M, Solozábal Campos C. Monitores de hemodiálisis [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; [citado 16 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/266>
200. Yamashita AC. New dialysis membrane for removal of middle molecule uremic toxins. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4, Supplement):S217-9.

201. Fernández Lucas M, Teruel Briones JL. Técnicas de Hemodiálisis [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/267>
202. Maduell F. Hemodiafiltración en línea [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606; 2020. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/271>
203. Apter C, Seigneuric B, Darres A, Longlune N, Kamar N, Cointault O, et al. Acetate-Free Biofiltration Versus Online Acetate-Free Hemodiafiltration in Patients at High Risk of Hemodialysis Intolerance. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1108-11.
204. Pizzarelli F. Paired Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:131-7.
205. Potier J, Queffeulou G, Bouet J. Are all Dialyzers Compatible with the Convective Volumes Suggested for Postdilution Online Hemodiafiltration? *Int J Artif Organs.* 2016;39(9):460-70.
206. Riccio E, Cataldi M, Minco M, Argentino G, Russo R, Brancaccio S, et al. Evidence That p-Cresol and IL-6 Are Adsorbed by the HFR Cartridge: Towards a New Strategy to Decrease Systemic Inflammation in Dialyzed Patients? *PLoS One.* 2014;9(4):e95811.
207. Pérez-García R, Alcázar R. El dializador en el año 2017: mucho más que una membrana. *Nefrología.* 2018;38(1):4-7.
208. Zhang Z, Yang T, Li Y, Li J, Yang Q, Wang L, et al. Effects of Expanded Hemodialysis with Medium Cut-Off Membranes on Maintenance Hemodialysis Patients: A Review. *Membranes.* 2022;12(3):253.
209. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl\_3):iii41-7.
210. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Miguel G. Valoración de la influencia de la superficie de la membrana y el flujo sanguíneo en dializadores de medio cut-off. *Nefrología.* 2019;39(6):623-8.
211. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):165-72.
212. García-Prieto A, Vega A, Linares T, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J.* 2018;11(5):742-6.

213. Belmouaz M, Diolez J, Bauwens M, Duthe F, Ecotiere L, Desport E, et al. Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol.* 2017;89:50-6.
214. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of Comorbid Conditions and Mortality in Hemodialysis Patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *CJASN.* 2003;14(12):3270-7.
215. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9.
216. Naylor KL, Kim SJ, McArthur E, Garg AX, McCallum MK, Knoll GA. Mortality in Incident Maintenance Dialysis Patients Versus Incident Solid Organ Cancer Patients: A Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):765-76.
217. Mahillo B. Registro Español de Enfermos Renales. Informe 2021 [Internet]. Ministerio de Sanidad de España; 2021 [citado 3 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Registros.aspx>
218. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-8.
219. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, Adler S, Norris K. Racial Differences in Mortality Among Those with CKD. *CJASN.* 2008;19(7):1403-10.
220. Kucirka LM, Grams ME, Lessler J, Hall EC, James N, Massie AB, et al. Association of Race and Age With Survival Among Patients Undergoing Dialysis. *JAMA.* 2011;306(6):620-6.
221. Yan G, Norris KC, Yu AJ, Ma JZ, Greene T, Yu W, et al. The Relationship of Age, Race, and Ethnicity with Survival in Dialysis Patients. *CJASN.* 2013;8(6):953-61.
222. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2016;21(3):241-53.
223. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):85-90.
224. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011;79(2):250-7.

225. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3547-52.
226. Ibeas J, Roca-Tey R. Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. *Nefrología*. 2017;37(Supl1):1-191.
227. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2021;99(6):1280-95.
228. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *CJASN*. 2007;2(5):999-1007.
229. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *CJASN*. 2004;15(8):2208-18.
230. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1506-23.
231. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: Results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):447-54.
232. Unruh ML, Evans IV, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Skipped Treatments, Markers of Nutritional Nonadherence, and Survival Among Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(6):1107-16.
233. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1574-9.
234. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2404-10.
235. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *CJASN*. 2015;10(5):808-16.
236. Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2012;82(2):204-11.

237. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, et al. Key Comorbid Conditions that Are Predictive of Survival among Hemodialysis Patients. *CJASN*. 2009;4(11):1818-26.
238. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-911.
239. Dwyer JT, Larive B, Leung J, Rocco MV, Greene T, Burrowes J, et al. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int*. 2005;68(4):1766-76.
240. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):407-14.
241. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77-90.
242. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *CJASN*. 2007;18(11):2960-7.
243. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):672-9.
244. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2006;70(7):1358-66.
245. Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4):598-605.
246. Maduell F, Ramos R, Palomares I, Martín-Malo A, Molina M, Bustamante J, et al. Impact of targeting Kt instead of Kt/V. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2595-603.
247. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
248. Maduell F, Ramos R, Varas J, Martín-Malo A, Molina M, Pérez-García R, et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int*. 2016;90(6):1332-41.

249. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, Levin NW, Chertow GM, Rocco MV. Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int.* 2010;77(7):637-44.
250. Casino FG, Pedrini LA, Santoro A, Mandolfo S, David S, De Cristofaro V, et al. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V $\beta$ 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3038-44.
251. Ramirez SPB, Kapke A, Port FK, Wolfe RA, Saran R, Pearson J, et al. Dialysis Dose Scaled to Body Surface Area and Size-Adjusted, Sex-Specific Patient Mortality. *CJASN.* 2012;7(12):1977-87.
252. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Measurement of dialyzer clearance, dialysis time, and body size: Death risk relationships among patients. *Kidney Int.* 2004;66(5):2077-84.
253. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of Dose of Dialysis on Morbidity and Mortality. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(5):661-9.
254. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996;50(2):550-6.
255. Blake PG. Adequacy of dialysis revisited. *Kidney Int.* 2003;63(4):1587-99.
256. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int.* 2013;83(1):104-13.
257. Rivara MB, Adams SV, Kuttykrishnan S, Kalantar-Zadeh K, Arah OA, Cheung AK, et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016;90(6):1312-20.
258. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pierratos A, et al. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):459-68.
259. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Klinger AS, et al. Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *CJASN.* 2016;27(6):1830-6.
260. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4180-8.
261. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(7):1222-8.

262. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long Interdialytic Interval and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1099-107.
263. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study. *CJASN.* 2003;14(12):3251-63.
264. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, Yan G, Allon M, Delmez J, et al. Association between Serum  $\beta$ 2-Microglobulin Level and Infectious Mortality in Hemodialysis Patients. *CJASN.* 2008;3(1):69-77.
265. Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S, Cheung AK, et al. Cerebrovascular Disease in Maintenance Hemodialysis Patients: Results of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):131-8.
266. Locatelli F, Gauly A, Czekalski S, Hannedouche T, Jacobson SH, Loureiro A, et al. The MPO Study: Just a European HEMO Study or Something Very Different? *Blood Purif.* 2008;26(1):100-4.
267. Cheung AK, Greene T. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *CJASN.* 2009;20(3):462-4.
268. Asci G, Töz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M, et al. The Impact of Membrane Permeability and Dialysate Purity on Cardiovascular Outcomes. *CJASN.* 2013;24(6):1014-23.
269. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, Pedrini L, Schneditz D, Van Biesen W, et al. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1230-2.
270. Thomas G, Jaber BL. Innovation in the Treatment of Uremia: Proceedings from the Cleveland Clinic Workshop: Convective Therapies for Removal of Middle Molecular Weight Uremic Toxins in End-Stage Renal Disease: A Review of the Evidence. *Semin Dial.* 2009;22(6):610-4.
271. Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3043-8.
272. Panichi V, Tetta C. On-Line Hemodiafiltration in the Large RISCAVID Study. *Contrib Nephrol.* 2011;175:117-28.
273. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective Versus Diffusive Dialysis Therapies for Chronic Kidney Failure: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):954-67.



274. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):1-103.
275. Canaud B, Koehler K, Bowry S, Stuard S. What Is the Optimal Target Convective Volume in On-Line Hemodiafiltration Therapy? *Contrib Nephrol.* 2017;189:9-16.
276. Panichi V, Rocchetti MT, Scatena A, Rosati A, Migliori M, Pizzarelli F, et al. Long term variation of serum levels of uremic toxins in patients treated by post-dilution high volume on-line hemodiafiltration in comparison to standard low-flux bicarbonate dialysis: results from the REDERT study. *J Nephrol.* 2017;30(4):583-91.
277. 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.
278. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):853-6.
279. Maduell F, Varas J, Ramos R, Martin-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):288-97.
280. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiouw JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of Convective Flow on Phosphorus Removal in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):47-53.
281. Davenport A, Gardner C, Delaney M, on behalf of the Pan Thames Renal Audit Group. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. The Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):897-901.
282. Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int.* 2007;72(1):108-13.
283. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):571-7.
284. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif.* 2015;40(1):84-91.
285. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La Versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc).* 1999;112 Suppl 1:79-85.

286. Finkelstein FO, Wuerth D, Finkelstein SH. Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney Int.* 2009;76(9):946-52.
287. van der Willik EM, Hemmelder MH, Bart HAJ, van Ittersum FJ, Hoogendijk-van den Akker JM, Bos WJW, et al. Routinely measuring symptom burden and health-related quality of life in dialysis patients: first results from the Dutch registry of patient-reported outcome measures. *Clin Kidney J.* 2020;14(6):1535-44.
288. Hadad Arrascue F, Pimentel Guzmán G, Guardiola Belmonte L, Párraga Moreno V, Arándiga Cánovas Irene, Aroca Vivancos L, et al. Estudio sobre la calidad de vida en los pacientes de hemodiálisis. *Nefrología.* 2018;38(Supl 1):91.
289. Mittal SK, Ahern L, Flaster E, Maesaka JK, Fishbane S. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1387-94.
290. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):71.
291. Pei M, Aguiar R, Pagels AA, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, et al. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):144.
292. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkestian A, Ingsathit A, Pattanapruteep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):191.
293. Peipert JD, Caicedo JC, Friedewald JJ, Abecassis MMI, Cella D, Ladner DP, et al. Trends and predictors of multidimensional health-related quality of life after living donor kidney transplantation. *Qual Life Res.* 2020;29(9):2355-74.
294. Tsai HB, Chao CT, Chang RE, Hung KY, Group CS. Conservative management and health-related quality of life in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin Invest Med.* 2017;40(3):E127-34.
295. Porter AC, Lash JP, Xie D, Pan Q, DeLuca J, Kanthety R, et al. Predictors and Outcomes of Health-Related Quality of Life in Adults with CKD. *CJASN.* 2016;11(7):1154-62.
296. Moreno F, Gomez JML, Sanz-Guajardo D, Jofre R, Valderrábano F, on behalf of the Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group<sup>4</sup>. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(suppl2):125-9.

297. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36™ for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):112.
298. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res.* 1994;3(5):329-38.
299. Yildirim A, Ogutmen B, Bektas G, Isci E, Mete M, Tolgay HI. Translation, Cultural Adaptation, Initial Reliability, and Validation of the Kidney Disease and Quality of Life–Short Form (KDQOL-SF 1.3) in Turkey. *Transplant Proc.* 2007;39(1):51-4.
300. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *CJASN.* 2001;12(12):2797-806.
301. Liebman S, Li NC, Lacson E. Change in quality of life and one-year mortality risk in maintenance dialysis patients. *Qual Life Res.* 2016;25(9):2295-306.
302. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom Burden, Depression, and Quality of Life in Chronic and End-Stage Kidney Disease. *CJASN.* 2009;4(6):1057-64.
303. Perales Montilla CM, Duschek S, Reyes del Paso GA. Calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad renal crónica: relevancia predictiva del estado de ánimo y la sintomatología somática. *Nefrología.* 2016;36(3):275-82.
304. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Rotondi AJ, Fine MJ, Levenson DJ, et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the dialysis symptom index. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(3):226-40.
305. Gutiérrez Sánchez D, Leiva-Santos JP, Sánchez-Hernández R, Gómez García R. Prevalencia y evaluación de síntomas en enfermedad renal crónica avanzada. *Enferm Nefrol.* 2015;18(3):228-36.
306. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):125-32.
307. Ho L chun, Wang HH, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, et al. Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol.* 2008;28(5):840-6.
308. Cobo Sánchez JL, Pelayo Alonso R, Cuadrado Mantecón M, Villa Llamazares C, Pérez Garmilla AI, Aja Crespo A. Estudio comparativo de dos métodos de extracción del nivel de nitrógeno ureico post hemodiálisis para el cálculo del kt/v. *Enfermería Nefrol* [Internet]. 2013;16(4). Disponible en: <https://www.enfermerianefrologica.com/revista>

309. Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet*. 1987;1(8533):628-9.
310. Ware JE, Richardson MM, Meyer KB, Gandek B. Improving CKD-Specific Patient-Reported Measures of Health-Related Quality of Life. *CJASN*. 2019;30(4):664-77.
311. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191.
312. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina [Internet]. BOE-A-1999-20638; 2000 [citado 27 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/ai/1997/04/04/\(1\)/con](https://www.boe.es/eli/es/ai/1997/04/04/(1)/con)
313. Kirsch AH, Rosenkranz AR, Lyko R, Krieter DH. Effects of Hemodialysis Therapy Using Dialyzers with Medium Cut-Off Membranes on Middle Molecules. *Contrib Nephrol*. 2017;191:158-67.
314. Belmouaz M, Goussard G, Joly F, Sibille A, Martin C, Betous T, et al. Comparison of High-Flux, Super High-Flux, Medium Cut-Off Hemodialysis and Online Hemodiafiltration on the Removal of Uremic Toxins. *Blood Purif*. 10 de octubre de 2022;1-9.
315. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Xipell M, Guillen E, et al. Medium Cut-Off Dialyzer versus Eight Hemodiafiltration Dialyzers: Comparison Using a Global Removal Score. *Blood Purif*. 2019;48(2):167-74.
316. Maduell F, Broseta JJ, Rodas L, Montagud-Marrahi E, Rodriguez-Espinosa D, Hermida E, et al. Comparison of Solute Removal Properties Between High-Efficient Dialysis Modalities in Low Blood Flow Rate. *Ther Apher Dial*. 2020;24(4):387-92.
317. Maduell F, Sanchez J, Net M, Gomez M, Gonzalez JM, Arias-Guillen M, et al. Mathematical Modeling of Different Molecule Removal on On-Line Haemodiafiltration: Influence of Dialysis Duration and Infusion Flow. *Blood Purif*. 2015;39(4):288-96.
318. Maduell F, Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M, et al. Hemodiafiltración on-line con autosustitución: valoración de los cambios del flujo de sangre sobre el volumen convectivo y eficacia. *Nefrología*. 2015;35(1):50-7.
319. Huang SHS, Filler G, Yasin A, Lindsay RM. Cystatin C Reduction Ratio Depends on Normalized Blood Liters Processed and Fluid Removal during Hemodialysis. *CJASN*. 2011;6(2):319-25.
320. Maduell F. Dosis de hemodiálisis [Internet]. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/270>

321. Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B, Nothdurft A, Lemke HD. Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES® HF800 with conventional high-flux membranes during on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2382-6.
322. Cho NJ, Park S, Islam MI, Song HY, Lee EY, Gil HW. Long-term effect of medium cut-off dialyzer on middle uremic toxins and cell-free hemoglobin. *PLoS One.* 2019;14(7):1-11.
323. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, Bernardo A, Beck W, Xiao M, et al. Efficacy and Safety of Expanded Hemodialysis with the Theranova 400 Dialyzer. *CJASN.* 2020;15(9):1310-9.
324. Lim JH, Park Y, Yook JM, Choi SY, Jung HY, Choi JY, et al. Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2020;10:7780.
325. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients—A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169024.
326. Krishnasamy R, Hawley CM, Jardine MJ, Roberts MA, Cho Y, Wong M, et al. A tRial Evaluating Mid Cut-Off Value Membrane Clearance of Albumin and Light Chains in HemoDialysis Patients: A Safety Device Study. *Blood Purif.* 2020;49(4):468-78.
327. Hadad Arrascue F, Rosique López F, Pérez Pérez A, Pimentel Guzmán G, Guardiola Belmonte L, Pellicer Villaescusa S, et al. Diferencias en parámetros analíticos y dialíticos entre Hemodiafiltración en línea con un dializador de alta eficacia y Hemodiálisis Expandida con Theranova. *Nefrología.* 2018;38(Supl1):53.
328. Bushljetik IR, Trajceska L, Biljali S, Balkanov T, Dejanov P, Spasovski G. Efficacy of Medium Cut-Off Dialyzer and Comparison with Standard High-Flux Hemodialysis. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):492-8.
329. Bunch A, Sanchez R, Nilsson LG, Bernardo AA, Vesga JI, Ardila F, et al. Medium cut-off dialyzers in a large population of hemodialysis patients in Colombia: COREXH registry. *Ther Apher Dial.* 2021;25(1):33-43.
330. Hadad-Arrascue F, Pimentel G, Fernandez B, Guardiola L, Ibor A, García López I, et al. Effects on clinical and dialytic parameters with a new medium cut off membrane dialyzer in Conventional Hemodialysis compared to a high flux dialyzer in Online Hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):i505.
331. Barril G, Nogueira A, Cigarrán S, La Torre J, Sanchez R, de Santos A, et al. Differences in Malnutrition Inflammation Score of Hemodialysis Patients Associated With Hemodialysis Factors. A Spanish Multicenter Epidemiologic Study. *J Ren Nutr.* 2023;33(1):140-6.

332. Sá Martins V, Aguiar L, Dias C, Lourenço P, Pinheiro T, Velez B, et al. Predictors of nutritional and inflammation risk in hemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1878-84.
333. Haynes R, Hutchison CA, Emberson J, Dasgupta T, Wheeler DC, Townend JN, et al. Serum free light chains and the risk of ESRD and death in CKD. *CJASN.* 2011;6(12):2829-37.
334. Kennard A, Hawley C, Tate J, Klingberg S, Pretorius C, Hutchison C, et al. Comparison of Freelite™ and N Latex serum free light chain assays in subjects with end stage kidney disease on haemodialysis. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):1045-52.
335. Caponi L, Koni E, Romiti N, Paolicchi A, Franzini M. Free light chain UV quantification compared with immunochemical measurement: How dimers and monomers may influence the results. *Clin Chim Acta.* 2020;510:278-84.
336. Daves M, Daves M, Piccin A, Piccin A, Roccaforte V, Lippi G. Comparison of Freelite and N-Latex serum free light chain assays: a critical review. *Biochem Med.* 2021;31(3):0-0.
337. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Poesen K, Delforge M, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):627-31.
338. Caponi L, Romiti N, Koni E, Fiore AD, Paolicchi A, Franzini M. Inter-assay variability in automated serum free light chain assays and their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(2):73-85.
339. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *CJASN.* julio de 2012;23(7):1258-70.
340. Lorenzin A, Neri M, Lupi A, Todesco M, Santimaria M, Alghisi A, et al. Quantification of Internal Filtration in Hollow Fiber Hemodialyzers with Medium Cut-Off Membrane. *Blood Purif.* 2018;46(3):196-204.
341. Reis T, Hutchison C, Neves F de AR, Zawadzki B, Zanella M, Ronco C, et al. Rationale for a New Classification of Solutes of Interest in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis. *Blood Purif.* 2023;1-13.
342. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl3):iii35-40.
343. Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ, Barril G. Predictors of protein-energy wasting in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(1):38-47.
344. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in End-Stage Renal Disease—What Have We Learned in 10 Years? *Semin Dial.* 2010;23(5):498-509.

345. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *CJASN*. 2012;7(12):1938-46.
346. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. *Contrib Nephrol*. 2017;191:58-71.
347. Ruperto M, Barril G, Sánchez-Muniz FJ. Usefulness of the conicity index together with the conjoint use of adipocytokines and nutritional-inflammatory markers in hemodialysis patients. *J Physiol Biochem*. 2017;73(1):67-75.
348. Nogueira Á, Álvarez G, Barril G. Impact of the Nutrition–Inflammation Status on the Functionality of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. enero de 2022;14(22):4745.
349. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(12):732-42.
350. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, et al. Inflammatory Cytokines as Uremic Toxins: “Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son”. *Toxins*. 2017;9(4):114.
351. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005;67(4):1216-33.
352. Kanaan N, Goffin E, Maisin D, Struyven J, Jadoul M. CRP measurement: does the assay matter in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2008;70(6):503-7.
353. Grootendorst DC, de Jager DJ, Brandenburg VM, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW, et al. Excellent agreement between C-reactive protein measurement methods in end-stage renal disease patients—no additional power for mortality prediction with high-sensitivity CRP. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3277-84.
354. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65(3):1031-40.
355. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB Bioadv*. 2001;15(1):43-58.
356. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):295-302.
357. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):299-307.

358. Wollert KC, Drexler H. The Role of Interleukin-6 in the Failing Heart. *Heart Fail Rev.* 2001;6(2):95-103.
359. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):469-76.
360. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *CJASN.* 2002;13 Suppl1:S28-36.
361. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006;47(1):139-48.
362. Morita Y, Yamamura M, Kashihara N, Makino H. Increased production of interleukin-10 and inflammatory cytokines in blood monocytes of hemodialysis patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997;98(1):19-33.
363. Olszyna DP, Pajkrt D, Lauw FN, van Deventer SJH, van der Poll T. Interleukin 10 Inhibits the Release of CC Chemokines during Human Endotoxemia. *J Infect Dis.* 2000;181(2):613-20.
364. Song S, Ling-Hu H, Roebuck KA, Rabbi MF, Donnelly RP, Finnegan A. Interleukin-10 Inhibits Interferon- $\gamma$ -Induced Intercellular Adhesion Molecule-1 Gene Transcription in Human Monocytes. *Blood.* 1997;89(12):4461-9.
365. Kuga S, Otsuka T, Niuro H, Nunoi H, Nemoto Y, Nakano T, et al. Suppression of superoxide anion production by interleukin-10 is accompanied by a downregulation of the genes for subunit proteins of NADPH oxidase. *Exp Hematol.* 1996;24(2):151-7.
366. von der Thüsen JH, Kuiper J, Fekkes ML, de Vos P, van Berkel TJC, Biessen EAL. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr  $-/-$  Mice. *FASEB J.* 2001;15(14):1-19.
367. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum Level of the Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10 Is an Important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2003;107(16):2109-14.
368. Wæhre T, Halvorsen B, Damås JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF $\alpha$  in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(11):803-10.
369. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002;62(3):949-55.



370. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *CJASN*. 2008;3(2):505-21.
371. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1997;272(52):32817-23.
372. Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Saglam M, Ipcioglu OM, et al. Novel Links between the Long Pentraxin 3, Endothelial Dysfunction, and Albuminuria in Early and Advanced Chronic Kidney Disease. *CJASN*. 2008;3(4):976-85.
373. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Bárány P, Yilmaz MI, Snaedal-Jonsdottir S, et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM*. 2008;101(5):397-405.
374. Tong M, Carrero JJAA, Qureshi AR, Anderstam BD, Heimbürger O, Bárány P, et al. Plasma Pentraxin 3 in Patients with Chronic Kidney Disease: Associations with Renal Function, Protein-Energy Wasting, Cardiovascular Disease, and Mortality. *CJASN*. 2007;2(5):889-97.
375. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol*. 2008;215(1):48-55.
376. Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, et al. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):368-74.
377. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(8):699-708.
378. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-Reactive Protein Levels and Impaired Endothelial Vasoreactivity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000-6.
379. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2337-43.
380. Guth HJ, Gruska S, Kraatz G. On-line Production of Ultrapure Substitution Fluid Reduces TNF-alpha- and IL-6 Release in Patients on Hemodiafiltration Therapy. *Int J Artif Organs*. 2003;26(3):181-7.

381. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, van der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;86(2):423-32.
382. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, Postiglione L, Conti A, Marzano L, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):266-73.
383. Schiffh H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1863-9.
384. Panichi V, Rizza GM, Taccola D, Paoletti S, Mantuano E, Migliori M, et al. C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(1):14-7.
385. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int.* 2004;65(6):2371-9.
386. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):417-24.
387. Coli L, De Sanctis L, Feliciangeli G, Lannelli S, Scolari M, Todeschini P, et al. Dialysis membrane biocompatibility: effects on cellular elements. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(Suppl 10):27-32.
388. Angeletti A, Zappulo F, Donadei C, Cappuccilli M, Di Certo G, Conte D, et al. Immunological Effects of a Single Hemodialysis Treatment. *Medicina.* 2020;56(2):71.
389. Menegatti E, Rossi D, Chiara M, Alpa M, Sena LM, Roccatello D. Cytokine Release Pathway in Mononuclear Cells Stimulated in vitro by Dialysis Membranes. *Am J Nephrol.* 2002;22(5-6):509-14.
390. Donati G, Cappuccilli M, Donadei C, Righini M, Scrivo A, Gasperoni L, et al. Toxin Removal and Inflammatory State Modulation during Online Hemodiafiltration Using Two Different Dialyzers (TRIAD2 Study). *Methods Protoc.* 2021;4(2):26.
391. Sevinc M, Hasbal NB, Yilmaz V, Basturk T, Ahbap E, Sakaci T, et al. Comparison of Circulating Levels of Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Treated with Medium Cut-Off Membranes and High-Flux Membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study. *Blood Purif.* 2020;49(6):733-42.

392. Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, et al. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):328-35.
393. Lim JH, Jeon Y, Yook JM, Choi SY, Jung HY, Choi JY, et al. Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: results from a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):16062.
394. Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J*. 2021;14(1):382-9.
395. Yeter HH, Korucu B, Akcay OF, Derici K, Derici U, Arinsoy T. Effects of medium cut-off dialysis membranes on inflammation and oxidative stress in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(9):1779-89.
396. Lee Y, Jang M jin, Jeon J, Lee JE, Huh W, Choi BS, et al. Cardiovascular Risk Comparison between Expanded Hemodialysis Using Theranova and Online Hemodiafiltration (CARTOON): A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):10807.
397. Willy K, Hulko M, Storr M, Speidel R, Gauss J, Schindler R, et al. In Vitro Dialysis of Cytokine-Rich Plasma With High and Medium Cut-Off Membranes Reduces Its Procalcific Activity. *J Artif Organs*. 2017;41(9):803-9.
398. Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to Erythropoietin: Causes and Management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(2):94-100.
399. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2641-8.
400. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Heparin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):139-46.
401. Rosati A, Tetta C, Merello JI, Palomares I, Perez-Garcia R, Maduell F, et al. Cumulative iron dose and resistance to erythropoietin. *J Nephrol*. 2015;28(5):603-13.
402. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The Intensity of Hemodialysis and the Response to Erythropoietin in Patients with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*. 1996;334(7):420-5.

403. Movilli E, Carlo Cancarini G, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1):111-4.
404. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, Chien CC, Hsiao TG, Sun TH, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients - a prospective cross-over study. *J Nephrol*. 2004;17(5):693-700.
405. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Sau G, Bolasco P, Pedrini LA, et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3594-600.
406. Inrig JK, Sapp S, Barnhart H, Patel UD, Reddan D, Singh A, et al. Impact of higher hemoglobin targets on blood pressure and clinical outcomes: a secondary analysis of CHOIR. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3606-14.
407. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and Cardiovascular Risk: The Lesson of the CREATE Trial. *CJASN*. 2006;17(12\_suppl\_3):S262.
408. Costa E, Lima M, Alves JM, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, et al. Inflammation, T-Cell Phenotype, and Inflammatory Cytokines in Chronic Kidney Disease Patients Under Hemodialysis and its Relationship to Resistance to Recombinant Human Erythropoietin Therapy. *J Clin Immunol*. 2008;28(3):268-75.
409. Stefánsson BV, Abramson M, Nilsson U, Haraldsson B. Hemodiafiltration Improves Plasma 25-Hepcidin Levels: A Prospective, Randomized, Blinded, Cross-Over Study Comparing Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Nephron Extra*. 2012;2(1):55-65.
410. Teatini U, Liebchen A, Nilsson LG, Beck W, Longhena GR. Effect of a More Permeable Dialysis Membrane on ESA Resistance in Hemodialysis Patients - A Pilot Investigation. *Blood Purif*. 2016;41(1-3):80-6.
411. Oates T, Pinney JH, Davenport A. Haemodiafiltration versus High-Flux Haemodialysis: Effects on Phosphate Control and Erythropoietin Response. *Am J Nephrol*. 2011;33(1):70-5.
412. Marcelli D, Bayh I, Merello JI, Ponce P, Heaton A, Kircelli F, et al. Dynamics of the erythropoiesis stimulating agent resistance index in incident hemodiafiltration and high-flux hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016;90(1):192-202.
413. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On-Line Haemodiafiltration versus Haemodialysis: Stable Haematocrit with Less Erythropoietin and Improvement of Other Relevant Blood Parameters. *Blood Purif*. 2006;24(2):163-73.

414. Weerd NC van der, Grooteman MPC, Bots ML, Dorpel MA van den, Hoedt CH den, Mazairac AHA, et al. Hecpidin-25 in Chronic Hemodialysis Patients Is Related to Residual Kidney Function and Not to Treatment with Erythropoiesis Stimulating Agents. *PLoS One*. 2012;7(7):e39783.
415. Sanabria RM, Hutchison CA, Vesga JI, Ariza JG, Sanchez R, Suarez AM. Expanded Hemodialysis and Its Effects on Hospitalizations and Medication Usage: A Cohort Study. *Nephron*. 2021;145(2):179-87.
416. Ariza JG, Walton SM, Suarez AM, Sanabria M, Vesga JI. An initial evaluation of expanded hemodialysis on hospitalizations, drug utilization, costs, and patient utility in Colombia. *Ther Apher Dial*. 2021;25(5):621-7.
417. Kuipers J, Oosterhuis JK, Paans W, Krijnen WP, Gaillard CAJM, Westerhuis R, et al. Association between quality of life and various aspects of intradialytic hypotension including patient-reported intradialytic symptom score. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):164.
418. Knezevic MZ, Djordjevic VV, Radovanovic-Velickovic RM, Stankovic JJ, Cvetkovic TP, Djordjevic VM. Influence of dialysis modality and membrane flux on quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2012;34(7):849-55.
419. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail*. 2001;23(2):193-206.
420. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017;91(6):1495-509.
421. Van Loon IN, Bots ML, Boereboom FTJ, Grooteman MPC, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, et al. Quality of life as indicator of poor outcome in hemodialysis: relation with mortality in different age groups. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):217.
422. Aichi M, Kuragano T, Iwasaki T, Ookawa S, Masumoto M, Mizusaki K, et al. Hemodiafiltration Improves Low Levels of Health-Related Quality Of Life (Qol) and Nutritional Conditions of Hemodialysis Patients. *ASAIO J*. 2022;68(2):297-302.
423. Han M, Guedes M, Larkin J, Raimann JG, Lesqueves Barra AB, Canziani MEF, et al. Effect of Hemodiafiltration on Self-Reported Sleep Duration: Results from a Randomized Controlled Trial. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):168-77.
424. Valdés C, García-Mendoza M, Rebollo P, Ortega T, Ortega F. Mental health at the third month of haemodialysis as a predictor of short-term survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3223-30.

425. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, Mccullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int.* 2003;64(1):339-49.
426. Alarcon JC, Bunch A, Ardila F, Zuñiga E, Vesga JI, Rivera A, et al. Impact of Medium Cut-Off Dialyzers on Patient-Reported Outcomes: COREXH Registry. *Blood Purif.* 2021;50(1):110-8.
427. Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, Wu C, Nesrallah G. Clinical Outcomes With Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2022;9:1-16.
428. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, Shirazian S, Bhaduri S, Munera C, et al. Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):600-10.
429. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(9):1626-32.
430. Ozen N, Cinar FI, Askin D, Mut D. Uremic pruritus and associated factors in hemodialysis patients: A multi-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(2):138-47.
431. Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC. Uremic Pruritus – An Update. *Am J Nephrol.* 2001;21(5):343-50.
432. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Chou CY, Yang YF, Kuo HL, et al. Uremic Pruritus, Cytokines, and Polymethylmethacrylate Artificial Kidney. *J Artif Organs.* 2008;32(6):468-72.
433. Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, et al. A Longitudinal Study of Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *CJASN.* 2010;5(8):1410-9.
434. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2103-9.
435. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2004;5(3):293-9.
436. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Reviews: Diagnosis and Management of Sleep Apnea Syndrome and Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2006;19(3):210-6.
437. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord.* 2002;17(5):1072-6.

---

**CAPÍTULO VIII:  
ANEXOS**

---

# CAPÍTULO VIII. ANEXOS

## ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

### FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

<b>Título del protocolo:</b>	RTS España: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, exploratorio y de grupos paralelos para explorar la seguridad y la eficacia de la terapia de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador Theranova 500 en comparación con la hemodiafiltración
<b>N.º de protocolo:</b>	BXU012191
<b>Producto en investigación:</b>	Theranova 500
<b>Promotor:</b>	Baxter Healthcare Corporation One Baxter Parkway Deerfield, IL EE. UU. 60015
<b>Médico del estudio:</b>	Dr. Fernando Hadad Arrascue RTS Murcia VII/RTS Servicios de Diálisis S.L.U. Calle Nelva, 1 Torres JMC, bajo 30006 Murcia España
<b>Número de teléfono:</b>	968 246 019
<b>Fuera de horario de oficina:</b>	Fernando Hadad Arrascue 608 250 461 Lourdes Guardiola Belmonte 608 583 780

### INFORMACIÓN DEL PACIENTE

#### **INVITACIÓN A PARTICIPAR:**

Se le invita a participar en un estudio promocionado por Baxter Healthcare Corporation. Su participación es voluntaria.

Antes de tomar una decisión, es importante que comprenda por qué queremos hacer este estudio y qué conllevaría. Tómese su tiempo para leer y considerar la siguiente información atentamente, y siéntase libre de conversar sobre ello con quien lo desee, por ejemplo, amigos, familiares, médicos, personal de enfermería de su comunidad o su médico de familia. Si algo no está claro, no dude en preguntarnos. Tiene todo el tiempo que guste para decidir si quiere involucrarse.

Participar en este estudio no sustituye a su atención médica habitual.



**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

**¿SOBRE QUÉ ES ESTE ESTUDIO?**

Sufre usted de insuficiencia renal crónica, por lo que su sangre debe ser limpiada de sustancias tóxicas de manera artificial mediante hemodiálisis. Durante la hemodiálisis su sangre es bombeada a través de una máquina de hemodiálisis en la que está instalada un dializador. Un dializador es un dispositivo que contiene unos filtros llamados membranas que separan las sustancias tóxicas de su sangre. Su sangre limpia retorna a su cuerpo. El fin de este estudio es evaluar el rendimiento de un nuevo dializador llamado Theranova 500 en pacientes que, como usted, reciben tratamiento crónico de hemodiálisis en comparación con un tratamiento de referencia. Theranova 500 es un filtro de dializador fabricado por Baxter. Theranova 500 es un dializador aprobado en España y utilizado en muchos centros de diálisis de Europa. Investigaciones previas indican que el dializador Theranova 500 puede limpiar algunas de las sustancias tóxicas mejor que los filtros de dializador estándar. Con este estudio queremos recopilar más datos sobre este rendimiento. Este estudio considerará también datos sobre la calidad de vida del paciente. Para obtener esta información, el personal médico y de enfermería de su centro de diálisis habitual le tomará muestras de sangre y le realizará cuestionarios sobre su calidad de vida en nombre de Baxter Healthcare Corporation. Si escoge participar en este estudio, recibirá su tratamiento habitual usual o el tratamiento con el dializador Theranova 500 (consulte "¿Qué me pasará si participo en el estudio?"). No se utilizarán productos no aprobados por la agencia Española de Medicamentos para tratar su enfermedad renal crónica durante este estudio.

**¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN ESTE ESTUDIO?**

Aproximadamente de 40 a 45 pacientes de hemodiálisis con enfermedad renal crónica participarán en este estudio. El estudio se realizará en la Clínica de Hemodiálisis RTS Murcia VII (Baxter Renal Therapy Services [RTS] Murcia, España).

**¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Su médico del estudio determinará si es apto para participar en este estudio de investigación. Se le pide que participe porque, en la actualidad, su enfermedad renal crónica se está tratando con hemodiafiltración (HDF), un modelo específico de tratamiento para su enfermedad.

**¿CUÁNTO TIEMPO ESTARÉ EN ESTE ESTUDIO?**

Si decide participar en el estudio, su participación durará unas 25 semanas (aproximadamente 6 meses). Esto incluye una fase de selección, que durará hasta 7 días, en la que su médico comprobará si es apto para el estudio, seguida por 24 semanas de tratamiento con Theranova 500 o con su tratamiento habitual. Tendrá que acudir al centro del estudio como de costumbre durante el estudio. No necesitará acudir al centro de hemodiálisis más de lo que lo hace habitualmente.

**¿TENGO QUE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

No. Es algo completamente voluntario por su parte. Si no desea participar, ni su tratamiento ni la forma en que lo atendemos se verán afectados. Si decide participar, se le proporcionará una copia de este formulario de información y consentimiento informado una vez lo haya firmado. En cualquier momento es libre de retirarse del estudio y sin dar motivo alguno. Si su médico, enfermero o nosotros creemos que estar en el estudio puede causarle algún daño, le retiraremos del estudio. El promotor del estudio, Baxter Healthcare Corporation, también podría concluir el estudio por motivos de seguridad, administrativos u otros. Si se retira del estudio, cualquier dato recopilado hasta el momento en que se retire se procesará junto con otros datos recopilados como parte del estudio. No se recopilará dato adicional alguno ni se añadirá a la base de datos existente una vez que usted haya retirado su consentimiento.

**¿QUÉ ME PASARÁ SI PARTICIPO EN EL ESTUDIO?**

Una vez que acepte participar en el estudio, y después de haber firmado este documento de información y consentimiento informado, se someterá al proceso de selección durante una de sus visitas al centro de hemodiálisis. Habrá un máximo de 7 días entre la visita de selección y la confirmación de que reúne los criterios para ser incluido en el estudio.

Durante la visita de selección, se evaluarán los siguientes datos:

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE***Estudio clínico BXU012191*

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

- Edad, sexo, estatura, peso.
- Historial médico.
- Medicamentos actuales y anteriores.
- Si no hay resultados disponibles en su historia clínica con respecto al VIH y la hepatitis C, se le pedirá una muestra de sangre.

Si es mujer, y puede quedarse embarazada, se le pedirá que se realice una prueba de embarazo en suero (sangre). Si está embarazada o amamantando, no puede participar en el estudio. El médico del estudio también hablará con usted sobre medios aceptables para evitar que se quede embarazada durante el estudio. Si cumple con todos los requisitos del estudio, se le permitirá continuar en este.

Si acepta participar, pasa la selección y se le considera apto, se someterá a la visita inicial. La visita inicial se programará durante una visita de mediados de semana.

Al inicio, se le aleatorizará a uno de los grupos de tratamiento. Esto significa que se le asignará al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los dos grupos del estudio:

- Grupo 1: Seguir con su tratamiento habitual (hemodiafiltración [HDF])
- Grupo 2: Tratamiento de hemodiálisis usando TheraNova 500 (tratamiento HDx)

Hay una probabilidad entre dos de que vaya a utilizar TheraNova 500. Este estudio no es ciego, lo que significa que tanto usted como su médico sabrán qué tratamiento sigue.

Durante la visita inicial, se recopilarán los siguientes datos rutinarios:

- Información sobre el tratamiento de hemodiálisis
- Medicación actual y cualquier cambio en sus medicamentos desde la visita de selección

Además, se llevarán a cabo los siguientes procedimientos que forman parte de su atención habitual:

- Peso en seco.
- Medición de sus constantes vitales (incluidos la tensión arterial, la respiración, la temperatura y el pulso).
- Se le pedirá que rellene dos cuestionarios sobre síntomas que pueda haber experimentado desde el comienzo de la diálisis y de cómo percibe que afectan a su calidad de vida los tratamientos de diálisis.
- Cualquier acontecimiento adverso que pueda haber experimentado desde la visita de selección.
- Producción de orina de 24 horas.
- Se tomarán muestras de sangre antes del tratamiento de diálisis.

Las muestras de sangre tomadas (no más de 60 ml) serán para el análisis de laboratorio y coincidirán con la analítica de rutina mensual. El médico o enfermero del estudio tomarán la muestra de sangre conectando una jeringa o tubo de análisis de sangre a la aguja y tubos de diálisis presentes en el puerto de acceso de la unidad de diálisis. No será necesario pincharle con una aguja para obtener estas muestras de sangre. Un laboratorio externo procesará las muestras de sangre. Cualquier muestra que quede después de haberse realizado los análisis se almacenará en el laboratorio hasta que finalice el estudio. Entonces, se destruirán las muestras. No se pretende realizar pruebas posteriores con las muestras almacenadas a no ser que los análisis deban repetirse para confirmar los resultados. No se realizarán pruebas genéticas en ningún momento. En ninguna fase se revelará su identidad fuera de su centro de hemodiálisis. Tiene derecho a retirar su consentimiento al uso de sus muestras de sangre en cualquier momento. Dado que las muestras de sangre son necesarias para la participación en el estudio, debe tener presente que esto conllevará su retirada de este.

Se recopilarán las mismas evaluaciones durante su visita de mediados de semana a los 3 meses y a los 6 meses (o al finalizar su participación si no continúa hasta los 6 meses).

Se recopilarán las siguientes evaluaciones de rutina, que normalmente se realizarán durante su visita al centro de

## ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

hemodiálisis (independientemente de su participación en el estudio) los meses 1, 2, 4 y 5:

- Información sobre el tratamiento de hemodiálisis
- Medicación actual y cualquier cambio en sus medicamentos desde la visita de selección

Además, se llevarán a cabo los siguientes procedimientos que no forman parte de su atención habitual:

- Cualquier acontecimiento adverso que pueda haber experimentado desde la última visita.
- Recopilar datos sobre la utilización de recursos sanitarios y la economía sanitaria (estos son datos relacionados con la forma en que los pacientes con enfermedad renal crónica [ERC] utilizan los recursos y servicios sanitarios, y la manera en que los pacientes interactúan con los profesionales sanitarios.
- Las muestras de sangre se tomarán antes y después del tratamiento con diálisis.

### **¿CUÁL ES EL DISPOSITIVO QUE SE VA A PROBAR?**

El estudio investigará cómo su dializador actual y el dializador TheraNova 500 eliminan algunas moléculas de su sangre. El dializador TheraNova 500 es un filtro dializador disponible en el mercado, lo cual significa que ya ha sido probado y ha demostrado ser seguro para su comercialización. No se probará ningún producto o dispositivo nuevo.

### **¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Si no desea participar, su médico seguirá tratando su enfermedad renal de acuerdo con su tratamiento de hemodiálisis habitual.

### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS QUE ME SUPONE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Al participar en este estudio, se encuentra expuesto a los mismos riesgos que los de cualquier tratamiento de hemodiálisis, incluido su tratamiento habitual.

En casos infrecuentes (p. ej., pacientes con historial de ser muy sensibles a una variedad de sustancias), pueden darse reacciones de hipersensibilidad durante la diálisis, especialmente en el comienzo del tratamiento. En casos graves, deberá interrumpirse la diálisis y efectuarse una intervención médica apropiada.

Su médico está muy bien informado de estos posibles riesgos y tomará todas las precauciones posibles para evitar que ocurran. No obstante, si sufre síntomas poco frecuentes, deberá notificárselo a su médico la próxima vez que se encuentren.

Las siguientes son reacciones adversas (malas, dañinas o no deseadas) o efectos secundarios que a veces se asocian a la toma de muestras de sangre:

- Hipotensión (baja tensión arterial)
- Náuseas y vómitos
- Hemorragia
- Infección (los síntomas pueden incluir fiebre y escalofríos)

Es importante que le cuente a su médico del estudio **cualquier** efecto secundario que experimente durante este. Puede encontrar los datos de contacto de su médico del estudio al final de esta hoja informativa.

Como sucede con todos los tratamientos del estudio, no podemos estar seguros de que sucedan otros efectos secundarios imprevisibles. En particular, desconocemos los efectos en niños no nacidos, por lo que no se permite la participación de embarazadas en este estudio.

Se pide a las participantes femeninas del estudio que no se queden embarazadas (de manera planificada o no) durante el estudio y que usen un método anticonceptivo médicamente aceptable (dispositivo intrauterino o método de barrera). Cualquier mujer que descubra que se ha quedado embarazada mientras participa en el estudio deberá decírselo inmediatamente a su médico del estudio. Tenga en cuenta que, si se queda embarazada, se le retirará del estudio.

Documento RTS en español, versión 2.0 19 FEB. 2018

Página 4 de 11

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

estudio inmediatamente. Debe ser consciente de que, si se queda embarazada durante el estudio, el médico de este seguirá su gestación hasta su término.

**¿ME AYUDARÁ PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Puede no haber un beneficio directo por participar en este estudio. No obstante, si el estudio muestra que los participantes como usted se benefician en general de este tratamiento, Baxter obtendrá más datos para mostrar las ventajas de este dializador y el producto podrá estar más disponible para otros pacientes. La información de este estudio podría ayudar a los investigadores a dar con nuevos tratamientos para ayudar a otras personas en el futuro.

**¿ME PAGARÁN?**

No se le pagará por estar en este estudio. Baxter Healthcare Corporation, como promotor de este estudio, financia la investigación y proporcionará (es decir, pagará) los dializadores Theranova 500 usados en este estudio.

**¿QUÉ PASA SI SURGE NUEVA INFORMACIÓN?**

A veces, durante el curso de un proyecto de investigación, surge nueva información sobre el tratamiento/la solución que se estudia, que puede afectar a su deseo de seguir participando en el estudio. Si esto sucediera, se lo notificaremos y hablaremos con usted sobre si quiere continuar en el estudio. Si decide retirarse de este, haremos las gestiones necesarias para el tratamiento alternativo de su afección. Si decide continuar en el estudio, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento actualizado.

**¿QUÉ PASARÁ SI EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SE DETIENE?**

Cuando el estudio termine, seguirá con la diálisis en el tratamiento de hemodiálisis que su médico le haya prescrito normalmente. Baxter Healthcare Corporation puede detener el estudio o su médico puede aconsejarle que no continúe participando en el estudio. Si esto sucede, se le informará sobre la decisión. Si el estudio se interrumpe o usted se retira del estudio, cualquier dato recopilado hasta ese momento se procesará junto con otros datos recopilados como parte del estudio.

**¿QUÉ SUCEDERÁ SI ME LESIONO COMO CONSECUENCIA DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Baxter es responsable de contratar un seguro que cubra cualquier daño que pueda experimentar como resultado de su participación en este ensayo clínico. Baxter ha contratado dicho seguro con Vital Blue Insurance DAC bajo la póliza número 1-13001-00-2017.

Aunque no tiene que abonar ningún coste adicional por participar en este estudio, será responsable (mediante reembolso de terceros, etc.) de los costes que normalmente pudieran estar relacionados con cualquier procedimiento.

Si sigue las indicaciones de su médico del estudio y sufre una lesión física como resultado directo del uso del Theranova 500 o de un procedimiento administrado apropiadamente según el plan de este estudio, Baxter Healthcare Corporation le compensará por los gastos médicos necesarios para el tratamiento de esa lesión. Baxter Healthcare Corporation no compensará lesiones que no estén relacionadas con el Theranova 500 o con un procedimiento del estudio que se le haya administrado adecuadamente según el plan de este estudio. Baxter no le compensará por el tratamiento que esté siendo pagado por un tercero (p. ej., aseguradora, programa nacional). No habrá otras compensaciones disponibles para las complicaciones habituales asociadas al tratamiento por hemodiálisis. Baxter Healthcare Corporation no le ofrecerá pagos financieros u otras formas de compensación (como por salarios no cobrados o molestias), ni tratamientos médicos más allá de lo anteriormente ofrecido; sin embargo, usted no renuncia a sus derechos legales al firmar este formulario.

**CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE INFORMACIÓN PERSONAL**

Documento RTS en español, versión 2.0 19 FEB. 2018

Página 5 de 11

## ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

**- ¿Por qué se recopila información sobre mí para este estudio?**

Durante este estudio, se recopilará, registrará y analizará información sobre usted según sea necesario para los fines del mismo. El promotor del estudio, Baxter Healthcare Corporation, que financia este estudio y actúa como controlador de datos, tiene la responsabilidad de hacer que su información se use apropiadamente.

Solamente podrá participar en este estudio si acepta las condiciones de uso de su información, como se describe en esta parte del consentimiento informado. Si no permite que el promotor use su información como se describe en este documento, no se le permitirá participar en este estudio.

**- ¿Cómo se usará la información sobre mí?**

El médico del estudio recopilará información sobre su salud, incluida su historia clínica, pruebas médicas estándar, su afección y otra información relevante para este estudio. El médico la compartirá con el promotor del estudio durante este estudio.

Asimismo, su médico del estudio registrará parte de su información personal (información que le identifica), por ejemplo, su nombre y apellidos, edad, año de nacimiento, dirección y número de teléfono. Esta información personal es parte de su historia clínica y ayudará al médico del estudio a contactar con usted cuando sea necesario, y nunca saldrá del centro de diálisis. Se permitirá a los representantes del promotor, autoridades sanitarias y personal del hospital acceder a esta información solamente cuando se encuentren en el centro de diálisis.

Cuando el médico del estudio envíe la información relacionada con su salud al promotor, su nombre, dirección y otra información personal siempre serán sustituidos por un código de paciente del estudio. Su médico del estudio y el personal de enfermería guardarán la lista que vincula su código de paciente del estudio a su nombre. No se compartirá esta lista con ninguna otra persona. Esto significa que, cuando se envíe fuera del centro de diálisis para este estudio, su información clínica siempre estará codificada.

**- Envío de mi información a otros países**

Los destinatarios de su información codificada pueden estar en países (como EE. UU.) donde las leyes no protejan su privacidad en la misma medida que las leyes españolas, pero el promotor adoptará las medidas necesarias para garantizar la protección su información con un nivel equivalente al ofrecido por la legislación española. Si tiene preguntas, puede pedir más información al médico del estudio.

**- ¿Se me permite revisar y corregir mi información personal?**

Tiene derecho a ver y copiar su historia clínica relacionada con este estudio, así como a corregir errores, durante el tiempo en que esta información esté en posesión del médico del estudio y/o el promotor. Puede que no se le permita ver o reproducir sus registros del estudio hasta que todos los participantes lo hayan finalizado.

**- ¿Durante cuánto tiempo se guardará mi información?**

Su información clínica y la que le pueda identificar se guardará en el hospital durante el tiempo estipulado por las leyes nacionales.

El médico del estudio guardará los archivos del estudio, incluida la lista que vincula su código de paciente del estudio a su información clínica, durante al menos 15 años tras la finalización del estudio. Tras este plazo, la lista se destruirá, y ya no será posible relacionar su código de paciente del estudio con la información relacionada con su salud u otra información personal recopilada y usada para este estudio.

Cuando la información codificada que el promotor guarda sobre usted esté anonimizada, el promotor podrá guardarla y usarla en futuras investigaciones científicas.

**- ¿Qué pasa si deseo retirar mi permiso para usar mi información?**

Puede retirar su permiso para que se analice su información para este estudio en cualquier momento. Si retira su permiso, no podrá continuar participando en este estudio. Si decide retirar su consentimiento, informe al médico del estudio de su decisión. Si firma este formulario ahora y decide retirar su consentimiento más tarde, no se recopilará más información sobre usted. No obstante, la información recopilada hasta el momento en que usted retire su consentimiento se usará para este estudio.

Tenga en cuenta que, incluso si deja de compartir su información para este estudio, el médico del estudio podría, aún

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

así, contactar con usted para hacerle preguntas sobre su salud.

- **¿Qué pasará con mis muestras de sangre?**

Este estudio requiere algunos análisis de sangre que no son realizados rutinariamente por el laboratorio usado por su centro de diálisis (Hospital General Universitario Reina Sofía). Por lo tanto, algunas de sus muestras de sangre se enviarán a un laboratorio externo: CIALAB. Centro Inmunológico de la Comunidad Valenciana S.L., C/ Cristo de la Paz, 36-38 Bajos, 03550 San Juan (Alicante). En cuanto a su información personal, las muestras de sangre serán anonimadas usando su código exclusivo de paciente del estudio. Se enviará información personal no identificable a CIALAB, y allí no podrán relacionar las muestras de sangre con su identidad. Sus muestras de sangre anonimadas se conservarán en CIALAB durante un periodo de 6 meses como máximo para permitir la realización de los análisis del estudio necesarios, tras el cual cualquier muestra restante se destruirá en CIALAB. No son necesarios más análisis. No obstante, usted tiene derecho a que se le informe de cualquier intención de hacer de nuevos análisis de muestras anonimadas guardadas que no estén previstos actualmente. Si este fuera el caso, se le pediría su consentimiento mediante la firma de un nuevo formulario de consentimiento informado.

- **¿Qué debo hacer si no me satisface la forma en que se gestiona mi información?**

Si cree que su información personal no se está gestionando adecuadamente, pida a su médico del estudio que le ayude. Si su médico del estudio no puede responderle, o si a usted no le satisface la respuesta, puede enviar una reclamación directamente a la autoridad nacional de protección de datos: Agencia Española de Protección de Datos, C/ Jorge Juan, 6. 28001 – Madrid; tel. 901 100 099 - 912 663 517.

**¿QUÉ SUCEDERÁ CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN?**

Los resultados podrán presentarse en reuniones científicas y publicarse en revistas médicas. De este modo, otras personas con enfermedad renal crónica podrán beneficiarse de esta investigación. Tiene derecho a pedir a su médico una copia de los resultados una vez se hayan publicado. No se le identificará en ningún informe ni publicación.

En <http://www.ClinicalTrials.gov> dispone de una descripción de este ensayo clínico. Este sitio web no incluirá información que pueda identificarle. Como mucho, el sitio web incluirá un resumen de los resultados. Puede consultar este sitio web en cualquier momento.

**¿QUIÉN FINANCIÓ EL ESTUDIO?**

El estudio de investigación lo ha diseñado Baxter Healthcare Corporation (dirección en la primera página), que compensará a su médico/hospital por el coste que suponga incluirle en este. Baxter Healthcare Corporation y RTS son subsidiarios directos o indirectos, o empresas filiales de Baxter International Inc. Baxter Healthcare Corporation es el único patrocinador de este estudio.

**¿QUIÉN HA REVISADO EL ESTUDIO?**

Este estudio es conforme con la Declaración de Helsinki y está aprobado por el Comité de ética del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Este comité es completamente independiente del médico del estudio y de Baxter Healthcare Corporation. El comité ético es un grupo de personas que supervisan la conducta ética de los estudios de investigación. Se han asegurado de que el estudio sea apropiado, seguro y de valor. Si tiene cualquier pregunta sobre sus derechos como participante en una investigación o tiene preocupaciones con respecto a este estudio, puede ponerse en contacto con el CEIC en: 968 359 556. Todo lo que hable con el CEIC será confidencial.

**DATOS DE CONTACTO PARA MÁS INFORMACIÓN**

Si después de esta explicación preliminar aún necesita más información, el doctor Fernando Hadad (número de teléfono 968 246 019) estará siempre dispuesto a proporcionarle más detalles. También puede ponerse en contacto con el doctor Hadad en caso de lesión relacionada con el ensayo.

Documento RTS en español, versión 2.0 19 FEB. 2018

Página 7 de 11

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

*Estudio clínico BXU012191*

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

Tiene derecho a rechazar participar en este ensayo o a retirarse de ste en cualquier momento y por cualquier motivo, sin que se vean afectadas las relaciones con el doctor Hadad, miembros del personal de enfermería, su tratamiento y atención habitual.. El doctor Hadad también podrá retirarle del estudio sin su permiso si considera que es lo mejor para usted o Baxter puede optar por finalizar el estudio.

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

Estudio clínico BXU012191

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

**Título del proyecto:** RTS España: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, exploratorio y de grupos paralelos para explorar la seguridad y la eficacia de la terapia de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador Theranova 500 en comparación con la hemodiafiltración.

Nombre del investigador: Dr. Fernando Hadad Arrascue

Consentimiento de participación en un ensayo

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa con fecha 06 FEB 2018 (versión 2.0) sobre el estudio anteriormente mencionado y que he tenido la oportunidad de realizar preguntas. Se me ha dado el tiempo y la oportunidad precisos para que lea atentamente la información, la comente con otras personas y decida si participar o no en este estudio.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirarme en cualquier momento, sin dar motivo alguno y sin que se vean afectados ni mi atención médica ni mis derechos legales.
3. Entiendo que las secciones de cualquiera de mis documentos médicos pertinentes para mi participación en esta investigación podrán ser revisadas por individuos responsables de Baxter Healthcare Corporation o de las autoridades reguladoras. Al firmar este formulario autorizo que estos individuos tengan acceso a mis registros.
4. Autorizo a Baxter Healthcare Corporation a que conserve/transfiera a otros países y procese la información pertinente para mi participación en este ensayo. Los datos serán tratados de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Directiva europea sobre protección de datos en cuanto al procesamiento y uso de sus datos personales.
5. Acepto participar en el estudio anteriormente mencionado.
6. Entiendo que la investigación de Baxter Healthcare Corporation que está usando mis datos médicos del estudio o mis muestras biológicas puede llevar al desarrollo de estudios de investigación futuros y de productos comerciales. Baxter Healthcare Corporation y otros investigadores podrán usar mis datos médicos o muestras biológicas, y podrán patentar o comercializar los descubrimientos o inventos que resulten de esta investigación. Ni Baxter Healthcare Corporation ni los otros participantes en esta investigación me compensarán si esto sucede.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante  
en el estudio (mayúsculas)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma



**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

*Estudio clínico BXU012191*

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

En caso de autorización de representante legal:

Certifico que, de acuerdo con las leyes españolas, soy el representante legal autorizado del participante antes indicado y que estoy autorizado a firmar este consentimiento de su participación en el estudio de investigación descrito anteriormente.

Nombre del representante legal (mayúsculas)	Fecha	Firma
---	-------	-------

Doy fe de que el participante o el representante legal mencionado anteriormente han tenido tiempo de considerar esta información, han tenido la oportunidad de realizar preguntas y han acordado voluntariamente participar en este estudio.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento (si es otra que no sea el investigador) (mayúsculas)	Fecha	Firma
---	-------	-------

Nombre del investigador (mayúsculas)	Fecha	Firma
--------------------------------------	-------	-------

**ANEXO I. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

*Estudio clínico BXU012191*

N.º ID del sujeto: \_\_\_\_\_

**DECLARACIÓN DE REVOCACION DE CONSENTIMIENTO**

**Título del proyecto:** RTS España: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, exploratorio y de grupos paralelos para explorar la seguridad y la eficacia de la terapia de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador TheraNova 500 en comparación con la hemodiafiltración.

Nombre del investigador: Dr. Fernando Hadad Arrascue

PACIENTE

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante  
en el estudio (mayúsculas)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

REVOCO la anterior autorización y rechazo el tratamiento indicado por mis médicos conociendo la consecuencias que para mi salud o mi vida puede tener esta decisión.

En caso de autorización de representante legal:

Certifico que, de acuerdo con la legislación española, soy el representante legal autorizado del participante mencionado anteriormente y que estoy autorizado a revoco este consentimiento para su participación en el estudio de investigación descrito anteriormente, sabiendo la consecuencia en la salud y la vida del participante.

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante legal (mayúsculas)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

**ANEXO II. ESCALA DE COMORBILIDAD DE CHARLSON AJUSTADO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

Número de identificación del Sujeto en el estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Comorbilidad de Charlson ajustado a ERC**

Condición	Puntuación
Infarto del miocardio, angina inestable	2
Edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca	2
Enfermedad periférica vascular (isquemia en miembros inferiores)	1
Enfermedad vascular cerebral (ictus isquémico o hemorrágico)	2
Algún grado de demencia (clínica también cuenta)	1
Enfermedad crónica pulmonar (ASMA, EPOC, FIBROSIS)	1
Cualquier enfermedad reumatológica (artritis, artrosis, enfermedad de Wegener, poliangiitis microscópica)	1
Enfermedad úlcera péptica o duodenal	1
Diabetes SIN complicaciones	2
Diabetes CON complicaciones (NEFROPATÍA, RETINOPATÍA, ENCEFALOPATÍA, NEUROPATÍA en miembros)	1
Enfermedad hepática moderada o severa de cualquier causa (viral, alcohólica, etc.)	2
CANCER con METASTASIS (activo)	10
Leucemia	2
Linfoma	5

*Adaptado de Hemmelgarn et al. Am J Kidney Dis 2003;42:125-32.*

**TOTAL:**

**ANEXO III. ESCALA DE DESNUTRICIÓN E INFLAMACIÓN (MIS)**

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Planilla MIS (score de desnutrición e inflamación)**

<b>(A) Factores relacionados con la historia clínica del paciente</b>			
<b>1 - Cambio en el peso neto tras diálisis (cambio total en los últimos 3 a 6 meses)</b>			
0	1	2	3
Ningún descenso en el peso neto o pérdida de peso < 0,5 kg	Pérdida de peso mínima (> 0,5 kg pero < 1 kg)	Pérdida de peso mayor de 1 kg pero menor que el 5%	Pérdida de peso > 5%
<b>2 - Ingesta dietética</b>			
0	1	2	3
Buen apetito sin deterioro del patrón de ingesta dietética	Ingesta dietética de sólidos algo por debajo de lo óptimo	Moderado descenso generalizado hacia una dieta totalmente líquida	Ingesta líquida hipocalórica o inanición
<b>3 - Síntomas gastrointestinales (GI)</b>			
0	1	2	3
Sin síntomas, con buen apetito	Síntomas leves, poco apetito o náuseas ocasionales	Vómitos ocasionales o síntomas gastrointestinales moderados	Diarrea frecuente o vómitos o severa anorexia
<b>4 - Capacidad funcional (discapacidad funcional relacionada con factores nutricionales)</b>			
0	1	2	3
Capacidad funcional normal o mejorada, se siente bien	Dificultad ocasional con la deambulación basal o se siente cansado frecuentemente	Dificultades con otras actividades autónomas (p.ej., ir al baño)	Permanece en cama/sentado o realiza poca o ninguna actividad física
<b>5 - Comorbilidades, incluida cantidad de años en diálisis</b>			
0	1	2	3
En diálisis desde hace menos de 1 año, por lo demás, saludable	En diálisis por 1 a 4 años o comorbilidades leves (excluyendo comorbilidades graves)	En diálisis por más de 4 años o comorbilidades moderadas (incluyendo una comorbilidad grave)	Comorbilidad severa o múltiple (2 o más comorbilidades graves)
<b>(B) Examen físico (según la valoración global subjetiva)</b>			
<b>6 - Depósitos grasos disminuidos o pérdida de grasa subcutánea (debajo de los ojos, tríceps, rodillas, pecho)</b>			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
<b>7 - Signos de pérdida de masa muscular (sienes, clavícula, escápula, costillas, cuádriceps, rodillas, interóseos)</b>			
0	1	2	3
Normal (sin cambios)	Leve	Moderada	Severa
<b>(C) Índice de masa corporal</b>			
<b>8 - Índice de masa corporal: (IMC) = peso (kg) / talla<sup>2</sup> (m)</b>			
0	1	2	3
IMC ≥ 20	IMC = 18 a 19,99	IMC = 16 a 17,99	IMC < 16
<b>(D) Parámetros de laboratorio</b>			
<b>9 - Albúmina sérica</b>			
0	1	2	3
Albúmina ≥ 4 g/dl	Albúmina = 3,5 a 3,9 g/dl	Albúmina = 3 a 3,4 g/d	Albúmina < 3 g/dl
<b>10 - TIBC sérica (capacidad total de fijación del hierro)*</b>			
0	1	2	3
TIBC ≥ 250 mg/dl	TIBC = 200 a 249 mg/dl	TIBC = 150 a 199 mg/d	TIBC < 150 mg/dl
Score total = sumatoria de los 10 componentes de arriba			

\*Los equivalentes propuestos para transferrina sérica son: > 200 (0), 170-200 (1), 140-170 (2) y < 140 mg/dl.

**ANEXO IV. ESCALA DE ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS (DSI)**

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Fecha de Evaluación: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

***Índice de síntomas  
de diálisis***

**Versión en Español para España**

ID del estudio: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Código clínica renal: \_\_\_\_\_

Prediálisis   Sí    No

Permission afforded by Dr. Steven Weisbord to modify, translate and rename the Dialysis Symptom Index [see Weisbord SD, et al. J Pain Symptom Manage. 2004; 27:226-40]

**ANEXO IV. ESCALA DE ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS (DSI)**

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Instrucciones**

A continuación se muestra una lista de síntomas físicos y emocionales que pueden presentar las personas en diálisis. Para cada síntoma, indique por favor si usted lo ha presentado durante la última semana marcando con un círculo “sí” o “no”. Si la respuesta es “sí”, indique cuánto le molestó ese síntoma marcando el número apropiado con un círculo.

<b>Durante la última semana: ¿Presentó este síntoma?</b>		<b>Si la respuesta es “sí”: ¿Cuánto le molestó? Si la respuesta es “sí”:</b>				
		<b>Nada</b>	<b>Poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muchísimo</b>
1. Estreñimiento	NO SÍ →	1	2	3	4	5
2. Náuseas	NO SÍ →	1	2	3	4	5
3. Vómito	NO SÍ →	1	2	3	4	5
4. Diarrea	NO SÍ →	1	2	3	4	5
5. Disminución del apetito	NO SÍ →	1	2	3	4	5
6. Calambres musculares	NO SÍ →	1	2	3	4	5
7. Hinchazón en las piernas	NO SÍ →	1	2	3	4	5

## ANEXO IV. ESCALA DE ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS (DSI)

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

<b>Durante la última semana: ¿Presentó este síntoma?</b>		<b>Si la respuesta es "sí": ¿Cuánto le molestó? Si la respuesta es "sí":</b>				
		<b>Nada</b>	<b>Poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muchísimo</b>
8. Falta de aire	NO SÍ →	1	2	3	4	5
9. Mareos / vahídos	NO SÍ →	1	2	3	4	5
10. Piernas inquietas o dificultad para mantener las piernas quietas	NO SÍ →	1	2	3	4	5
11. Adormecimiento / hormigueo en los pies	NO SÍ →	1	2	3	4	5
12. Sensación de cansancio / falta de energía	NO SÍ →	1	2	3	4	5
13. Tos	NO SÍ →	1	2	3	4	5
14. Boca seca	NO SÍ →	1	2	3	4	5
15. Dolor en los huesos o las articulaciones	NO SÍ →	1	2	3	4	5
16. Dolor en el pecho	NO SÍ →	1	2	3	4	5
17. Dolor de cabeza	NO SÍ →	1	2	3	4	5
18. Dolor muscular	NO SÍ →	1	2	3	4	5
19. Dificultad para concentrarse	NO SÍ →	1	2	3	4	5

## ANEXO IV. ESCALA DE ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE DIÁLISIS (DSI)

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

<b>Durante la última semana: ¿Presentó este síntoma?</b>		<b>Si la respuesta es "sí": ¿Cuánto le molestó? Si la respuesta es "sí":</b>				
		<b>Nada</b>	<b>Poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muchísimo</b>
20. Sequedad de la piel	NO SÍ →	1	2	3	4	5
21. Picor general o parcial	NO SÍ →	1	2	3	4	5
22. Sentirse preocupado	NO SÍ →	1	2	3	4	5
23. Sentirse nervioso	NO SÍ →	1	2	3	4	5
24. Dificultad para quedarse dormido	NO SÍ →	1	2	3	4	5
25. Problemas para mantener el sueño	NO SÍ →	1	2	3	4	5
26. Sentirse irritable	NO SÍ →	1	2	3	4	5
27. Sentirse triste	NO SÍ →	1	2	3	4	5
28. Sentirse ansioso	NO SÍ →	1	2	3	4	5
29. Disminución del interés por el sexo	NO SÍ →	1	2	3	4	5
30. Dificultad para practicar sexo	NO SÍ →	1	2	3	4	5



**ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)**

Número de identificación del Sujeto en el Estudio: \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Fecha de Evaluación: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

# Su salud – y – Bienestar

## **Enfermedad Del Riñón y Calidad De Vida (KDQOL™-36)**

Las siguientes preguntas se refieren a lo que usted piensa sobre su salud y bienestar. Esta información permitirá saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de realizar sus actividades habituales.

***¡Gracias por contestar a estas preguntas!***

ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

## **Estudio de calidad de vida para pacientes en diálisis**

### **¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?**

Este estudio se está realizando en colaboración con los médicos y sus pacientes. El objetivo es conocer la calidad de vida de los pacientes con enfermedad del riñón.

### **¿QUÉ TENDRÉ QUE HACER?**

Nos gustaría que, para este estudio, llenara hoy el cuestionario sobre su salud, sobre cómo se ha sentido durante las últimas 4 semanas. Por favor, marque con una "X" la casilla bajo la respuesta elegida para cada pregunta.

### **¿ES CONFIDENCIAL LA INFORMACIÓN?**

No le preguntamos su nombre. Sus respuestas se mezclarán con las de los demás participantes en el estudio, a la hora de dar los resultados del estudio. Cualquier información que pudiera permitir su identificación será considerada confidencial.

### **¿ QUÉ BENEFICIOS TENDRÉ POR EL HECHO DE PARTICIPAR?**

La información que usted nos facilite nos indicará lo que piensa sobre la atención y nos ayudará a comprender mejor los efectos del tratamiento sobre la salud de los pacientes. Esta información ayudará a valorar la atención médica.

### **¿ES OBLIGATORIO QUE PARTICIPE?**

Usted no tiene la obligación de completar el cuestionario. Además, puede dejar de contestar cualquier pregunta. Su decisión sobre si participa o no, no influirá sobre sus posibilidades a la hora de recibir atención médica.

ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

**Su salud**

Este cuestionario incluye preguntas muy variadas sobre su salud y sobre su vida. Nos interesa saber cómo se siente en cada uno de estos aspectos.

1. En general, ¿diría que su salud es: [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Excelente	Muy buena	Buena	Pasable	Mala
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

Las siguientes frases se refieren a actividades que usted podría hacer en un día típico. ¿Su estado de salud actual lo limita para hacer estas actividades? Si es así, ¿cuánto? [Marque con una cruz  una casilla en cada línea.]

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita en absoluto
2. <u>Actividades moderadas</u> , tales como mover una mesa, empujar una aspiradora, jugar albowling o al golf	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
3. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares a causa de su salud física? [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Sí	No
4. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
5. Ha tenido limitaciones en cuanto al <u>tipo</u> de trabajo u otras actividades	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con el trabajo u otras actividades diarias regulares a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)? [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Sí	No
6. <u>Ha logrado hacer menos</u> de lo que le hubiera gustado	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
7. Ha hecho el trabajo u otras actividades <u>con menos cuidado</u> de lo usual	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha dificultado el dolor su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera de casa como los quehaceres domésticos)? [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Nada en absoluto	Un poco	Mediana-mente	Bastante	Extremadamente
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

Estas preguntas se refieren a cómo se siente usted y a cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. Por cada pregunta, por favor dé la respuesta que más se acerca a la manera como se ha sentido usted.

¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
9. Se ha sentido tranquilo y sosegado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. Ha tenido mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Se ha sentido desanimado y triste?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.)? [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

## ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

**Su enfermedad del riñón**

¿En qué medida considera cierta o falsa en su caso cada una de las siguientes afirmaciones? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Totalment ecierto	Bastant ecierto	No sé	Bastant efalso	Totalment efalso
13. Mi enfermedad del riñón interfiere demasiado en mi vida	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
14. Mi enfermedad del riñón me ocupa demasiado tiempo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Me siento frustrado al tener que ocuparme de mi enfermedad del riñón	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Me siento una carga para la familia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)**

**Durante las cuatro últimas semanas, ¿cuánto le molestó cada una de las siguientes cosas? [Marque con una cruz ☒ la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]**

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísimo
17. ¿Dolores musculares?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
18. ¿Dolor en el pecho?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
19. ¿Calambres?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
20. ¿Picazón en la piel?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
21. ¿Sequedad de piel?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
22. ¿Falta de aire?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
23. ¿Desmayos o mareo?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
24. ¿Falta de apetito?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
25. ¿Agotado/a, sin fuerzas?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
26. ¿Entumecimiento (hormigueo) demanos o pies?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
27. ¿Náuseas o molestias del estómago?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
28a. (Sólo para pacientes hemodiálisis) ¿Problemas con la fístula?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
28b. (Sólo para pacientes en diálisis peritoneal) ¿Problemas con el catéter?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

ANEXO V. CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y CALIDAD DE VIDA (KDQOL-36)

**EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD DEL RIÑÓN EN SU VIDA**

Los efectos de la enfermedad del riñón molestan a algunas personas en su vida diaria, mientras que a otras no. ¿Cuánto le molesta su enfermedad del riñón en cada una de las siguientes áreas? [Marque con una cruz  la casilla que mejor corresponda con su respuesta.]

	Nada	Un poco	Regular	Mucho	Muchísimo
29. ¿Limitación de líquidos?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. ¿Limitaciones en la dieta?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. ¿Su capacidad para trabajar en la casa?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. ¿Su capacidad para viajar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
33. ¿Depender de médicos y de otro personal sanitario?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34. ¿Tensión nerviosa o preocupaciones causadas por su enfermedad del riñón?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. ¿Su vida sexual?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. ¿Su aspecto físico?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

***¡Gracias por contestar a estas preguntas!***



**ANEXO VI. REGISTRO DE EVENTOS EN SALA DE TRATAMIENTO DE DIÁLISIS**

<b>Clinical Study: BXU012191</b>	<b>EVENTOS ANTES, DURANTE O DESPUÉS DE LA SESIÓN DE DIÁLISIS - SALA</b>				<b>COMENTARIO</b>
<b>NOMBRE DEL PACIENTE</b>	<b>FECHA DEL EVENTO</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL EVENTO</b>	<b>ENFERMERO A CARGO</b>	<b>MÉDICO DE TURNO</b>	(dejar en blanco para ser llenado por coordinador)

**ANEXO VII. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA (MURCIA).**



**DICTAMEN  
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA  
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D.<sup>a</sup> Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 27/02/2018, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **“RTS España: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, exploratorio y grupos paralelos para explorar la seguridad y la eficacia de la terapia de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador TheraNova 500 en comparación con la hemodiafiltración”**, del doctor Fernando Hadad Arrascue, de la Clínica RTS Murcia.

Se considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado.
- La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite dictamen favorable para que dicho estudio sea realizado.

Murcia, a 27 de febrero de 2018

La Presidenta del CEIC



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
REINA SOFÍA  
COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Inmaculada Sellés Navarro

**ANEXO VIII. AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCIÓN MÉDICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (MURCIA).**



**AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCIÓN MÉDICA  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA  
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

Con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica, examinada la solicitud y la documentación aportada, para llevar a cabo el estudio titulado: **"RTS España: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, exploratorio y grupos paralelos para explorar la seguridad y la eficacia de la terapia de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador Theranova 500 en comparación con la hemodiafiltración"**, del doctor Fernando Hadad Arrascue, de la Clínica RTS Murcia.

El doctor Amancio Marín Sánchez, Director Médico del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII de Murcia, **AUTORIZA** la realización del mismo.

En Murcia, a 27 de febrero de 2018

El Director Médico



Amancio Marín Sánchez

## ANEXO IX. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS



Received: 3 May 2021 | Revised: 1 June 2021 | Accepted: 10 June 2021

DOI: 10.1111/1744-9987.13700

ORIGINAL ARTICLE



WILEY

## Expanded hemodialysis as effective alternative to on-line hemodiafiltration: A randomized mid-term clinical trial

Fernando Hadad-Arrascue<sup>1,2</sup> | Lars-Göran Nilsson<sup>3</sup> | Angela S. Rivera<sup>4</sup> |  
Angelito A. Bernardo<sup>4</sup> | Juan B. Cabezuelo Romero<sup>2</sup> <sup>1</sup>Renal Therapy Services, Murcia, Spain<sup>2</sup>Department of Nephrology, Reina Sofia University Hospital, Murcia, Spain<sup>3</sup>Baxter International Inc., Lund, Sweden<sup>4</sup>Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, USA**Correspondence**Lars-Göran Nilsson, Baxter International Inc., PO Box 10101, 22010 Lund, Sweden.  
Email: lars\_goran\_nilsson@baxter.com**Funding information**

Baxter Healthcare Corporation

**Abstract**

Expanded hemodialysis (HDx), using medium cut-off membrane, is a novel therapy that effectively clears middle molecules (MMs). We aimed to compare HDx to hemodiafiltration (HDF) in an open randomized clinical study. Patients currently on HDF (age 18–80 years; on HDF >3 months) were randomized to switch to HDx ( $N = 21$ ) or continue HDF ( $N = 22$ ) with a 24-week follow-up. Pre- to post-dialysis reduction ratios (RR) and changes in pre-dialysis levels over time were evaluated for MMs and clinical biomarkers. Use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) was assessed. HDx showed greater RR for YKL-40 while RR appeared similar between groups for beta<sub>2</sub>-microglobulin, FGF-23, and free light chains. Intradialytic changes in inflammatory biomarkers (IL-6, CRP, PTX3) did not differ between therapies. Changes from baseline to 12 and 24 weeks did not differ between groups for MMs, inflammatory markers, albumin, fibrinogen, hemoglobin, PTH, and phosphorus. Use of ESAs tended to decrease in HDx arm while remaining stable in HDF arm. HDx appeared safe with similar clinical effectiveness as HDF. With fewer requirements and resource needs, HDx provides an attractive alternative to HDF.

**KEYWORDS**

erythropoietin resistance index, expanded hemodialysis, hemodiafiltration, large middle molecules, medium cut-off membrane

### 1 | INTRODUCTION

The efficacy of blood purification by hemodialysis depends on the vascular access condition, type of dialysis membrane, treatment time, and blood flow rate. The choice of membrane becomes particularly important for effective clearance of middle molecular uremic toxins (MMs), for which the membrane's permeability

properties are essential [1]. The most well-studied MM is beta<sub>2</sub>-microglobulin ( $\beta_2m$ ) having a molecular weight of 11.8 kDa; its role in dialysis-related amyloidosis is well established and its plasma level is associated with mortality risk in dialysis patients [2]. Furthermore, recent research points at a significant role of large MMs, larger than 25 kDa, in the progression of comorbidities and poor outcome in dialysis patients [3,4]. A chronic state of

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 Baxter HealthCare Corporation. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of International Society for Apheresis, Japanese Society for Apheresis, and Japanese Society for Dialysis Therapy.

inflammation appears an important link between large MMs and long-term dialysis complications [5].

HDF enhances the removal of conventional and large MMs, as increased convection across the membrane helps to overcome limits in membrane permeability [6]. Analysis of pooled data from randomized controlled studies pointed at a survival benefit of HDF vs. HD when HDF was applied in postdilution mode with high convective volume [7]. Although the mechanism of superior outcome has not been firmly established, it is commonly hypothesized that enhanced MM removal by HDF plays a key role.

Recent innovation in membrane design resulted in the MCO membranes with higher retention onset than conventional high-flux membranes and effective selectivity to limit permeability for albumin [1,8]. MCO membranes are designed for HDx, a new therapy option to enhance the clearance of large MMs without the need for external replacement fluid as in HDF [9]. The safety of long-term HDx therapy to prevalent dialysis patients has been established [10,11] and initial data indicate a positive impact of HDx therapy on hospitalizations, drug utilization, and costs in comparison to conventional high-flux HD [12]. Short-term performance studies have shown the HDx therapy to deliver similar clearance of  $\beta_2m$  and large middle molecules as HDF [13–16] with potential to outperform HDF for some large MMs [13]. So far only one observational study presented data on mid-term clinical effectiveness of HDx therapy in comparison to HDF, indicating noninferiority over a 6-month period [17]. Here, we report a randomized trial over 24 weeks comparing HDx to HDF under typical treatment conditions in Spain.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Study design

Patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis in the Renal Therapy Services dialysis center, Murcia, Spain, were included in an open-label, prospective, 1:1 randomized, parallel-group study with a 24-weeks follow-up.

Prevalent dialysis patients aged 18–80 years were eligible if clinically stable, as demonstrated by pertinent medical history, physical examination, and laboratory testing, and on postdilution on-line HDF three times per week for at least 3 months prior to study enrollment. Exclusion criteria included, but was not limited to, conditions that could interfere with the patient's ability to provide informed consent, unstable vascular access with risk of low and variable extracorporeal blood flow rate, chronic liver disease, bleeding disorder or red blood cell

transfusion within 12 weeks prior to enrollment, acute infection within 4 weeks prior to enrollment, or scheduled for interventions requiring hospitalization for more than 1 week.

After informed consent was obtained, patients were stratified by residual renal function (anuric [ $<100$  mL/24 h] or nonanuric) and randomized to either transfer to HDx therapy or to stay on previous HDF therapy. HDx treatments were delivered using the TheraNova 500 dialyzer (polyarylethersulfone/polyvinylpyrrolidone membrane, 2.0 m<sup>2</sup> surface area; Baxter, Hechingen, Germany). HDF treatments were delivered in postdilution mode using the Polyflux 170H dialyzer (polyarylethersulfone/polyamide/polyvinylpyrrolidone membrane, 1.7 m<sup>2</sup> surface area; Baxter, Hechingen, Germany) with a target convective volume of at least 23 L. Patients and staff were unblinded to the applied therapy. All treatments were delivered with Artis Physio dialysis systems (Baxter, Medolla, Italy). Treatment duration, blood flow rate (targeted for at least 350 mL/min), dialysis fluid composition, and temperature were to be maintained as before study initiation. Anticoagulation with low molecular weight heparin was provided.

### 2.2 | Ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of Reina Sofia General University Hospital, Murcia; the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the ethical and quality standards of good clinical practice, and all applicable regulatory requirements and laws, local, national, and European. Patients were appropriately informed of the study concept and enrolled only after signing an informed consent document. The study was registered as NCT03499691.

### 2.3 | Data collection

Primary outcome assessment included blood sampling pre- and post-dialysis after 12 weeks of treatment and calculation of the reduction ratios (RRs) for a range of MMs: beta<sub>2</sub>-microglobulin ( $\beta_2m$ , 11.8 kDa), fibroblast growth factor 23 (FGF-23, 32 kDa), chitinase-3-like protein 1 (YKL-40, 40 kDa), kappa free light chain (FLC, monomers 22.5 kDa), and lambda FLC (dimers 45 kDa).

Secondary outcome assessments were (i) change from pre- to post-dialysis in plasma levels of inflammatory markers—interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and pentraxin-3 (PTX3)—at 12 weeks of treatment, (ii) change from baseline to 12 and 24 weeks of study

treatments in mid-week pre-dialysis plasma levels of MMs and inflammatory markers, (iii) change from baseline in pre-dialysis plasma levels of albumin, fibrinogen, hemoglobin, parathyroid hormone (PTH), and phosphorous, (iv) delivered single pool Kt/Vurea, and (v) weekly dose of erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and intravenous iron to manage anemia.

Biomarker analysis was performed by an external laboratory that was blinded to how the samples related to the study subjects. Assay details are listed in Table S1.

## 2.4 | Calculations

For calculations of pre- to postdialysis reduction ratios or percent changes, the postdialysis concentrations were corrected for hemoconcentration using the formula by Bergström and Wehle [18].

ESA doses were assessed every 4 weeks and given as the mean weekly dose in the preceding 4 weeks. Darbepoetin alpha doses were converted from mg to IU using a factor of 200. Erythropoietin resistance index (ERI) for a certain week was calculated using the weekly ESA dose divided by the hemoglobin level in that week.

## 2.5 | Statistical analysis

A feasibility analysis indicated that a sample size of approximately 40 patients was possible in the study site, which was deemed to give enough power to evaluate the primary objectives of the study based on previous study results (10). Given the exploratory nature of most other outcomes of the study, this sample size was also seen as enough to establish data for future and more focused studies.

Descriptive data are reported as mean  $\pm$  SD unless otherwise stated. Differences between study arms in reduction ratio or change during session were analyzed using ANCOVA model. Differences between therapies in change over time were analyzed using mixed-effect repeated measurement (MMRM) models for most biomarkers. Both models used baseline predialysis concentration and baseline urine output as covariates. The Wilcoxon rank-sum test was used to analyze change over time for FGF-23 and CRP due to the non-normal distribution of data.

## 3 | RESULTS

Forty-three patients were enrolled in April 2018, fulfilling the inclusion/exclusion criteria and providing informed

TABLE 1 Patient demographics at study baseline

	HDx study arm (N = 21)	HDF study arm (N = 22)
Age (years)	60.7 $\pm$ 14.3	61.8 $\pm$ 9.4
Gender (% males)	57%	73%
Body weight (kg)	76.6 $\pm$ 13.1	75.9 $\pm$ 16.0
Dialysis vintage (months; median/range)	30 / 6–224	35 / 5–375
Urine production		
Anuric (<100 mL/24 h)	48%	45%
Oliguric (100–500 mL/24 h)	29%	32%
Non-oliguric (>500 mL/24 h)	23%	23%
ESRD comorbidity index	2.5 $\pm$ 1.7	1.9 $\pm$ 1.8
Malnutrition inflammation score	3.4 $\pm$ 2.1	3.5 $\pm$ 1.4

TABLE 2 Study treatment characteristics at week 12

	HDx (N = 21)	HDF (N = 19)
Treatment duration (min)	241 $\pm$ 4	239 $\pm$ 7
Blood flow rate (mL/min)	400 $\pm$ 12	396 $\pm$ 8
Dialysis fluid flow rate (mL/min)	500	600
Ultrafiltration volume (L)	2.5 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.8
Substitution fluid volume (L)	n.a.	24.4 $\pm$ 3.2

Abbreviation: n.a., not applicable.

consent. Twenty-one patients were assigned to start HDx therapy and 22 to stay on HDF therapy. Baseline demographics were similar between the two study arms (Table 1).

Acceptance to the HDx therapy was high in those patients who switched from HDF to HDx. One patient in the HDF arm died during the study. Two patients were excluded due to severe adverse events not related to dialysis, one in each study arm. In addition, nine patients were discontinued from the study as they left the study unit going on vacation for more than 2 weeks. Most of these left after the week 12 assessment and, by chance, most were in the HDF study arm. The patient flow is summarized in Figure S1.

Treatment characteristics are reported in Table 2. Mean blood flow rate during the study was close to 400 mL/min in both groups over time. Treatment duration was 4 h. HDF treatments showed a substitution volume that averaged 24 L. With 2.4 L of mean UF volume the mean total convective volume was close to 26 L.

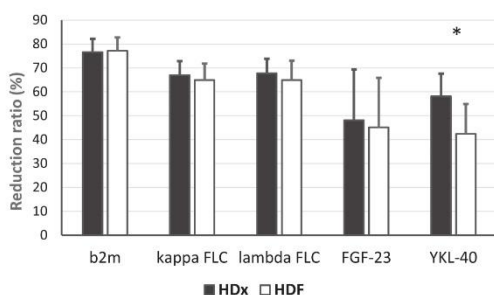


FIGURE 1 Middle molecule pre- to post-dialysis reduction ratios. Pre- to post-dialysis reduction ratios measured at week 12 (\* $p < 0.0001$ ). Note that as FLC concentrations were measured by the N Latex assay the lambda FLC reduction ratios likely reflect only the removal of lambda monomers

### 3.1 | Intradialytic changes in biomarker levels

Pre- to postdialysis RR for MMs was greater in the HDx study arm for YKL-40 ( $58.1 \pm 9.5$  vs.  $42.4 \pm 12.5\%$ ;  $p < 0.0001$ ) while it appeared similar between HDx and HDF for  $\beta_2m$  ( $76.6 \pm 5.6$  vs.  $77.2 \pm 5.6\%$ ;  $p = 0.47$ ) and FGF-23 ( $48.1 \pm 21.3$  vs.  $45.1 \pm 20.8\%$ ;  $p = 0.63$ ). For FLC, measured by the N Latex assay, the RRs were also similar between therapies for kappa FLC ( $67.0 \pm 5.9$  vs.  $64.9 \pm 6.9\%$ ;  $p = 0.40$ ) and lambda FLC ( $67.7 \pm 6.2$  vs.  $65.9 \pm 8.2\%$ ;  $p = 0.31$ ). These RRs are summarized in Figure 1.

The HDx and HDF study arms showed similar percent change from pre- to postdialysis for inflammatory biomarkers: IL-6 ( $-13.7 \pm 13.2$  vs.  $-16.9 \pm 14.7\%$ ;  $p = 0.29$ ), CRP ( $-7.2 \pm 12.1$  vs.  $-8.8 \pm 10.6\%$ ;  $p = 0.62$ ), and PTX3 ( $+5.2 \pm 24.9$  vs.  $+8.6 \pm 30.5\%$ ;  $p = 0.45$ ).

Both study arms showed a mean delivered spKt/V of 1.8, ranging between subjects from 1.3 to 2.6.

### 3.2 | Biomarker changes over time

Pre-dialysis levels of  $\beta_2m$ , FGF-23, FLCs, and YKL-40 were similar between study arms at baseline and their changes to 12 and 24 weeks did not differ between arms except for borderline differences at week 24 for  $\beta_2m$  ( $p = 0.045$ ) and FGF-23 ( $p = 0.039$ ); see Table 3. Inflammatory markers CRP, IL-6, and PTX3 were also similar between groups at baseline, and changes over the 24-week study period appeared insignificant and similar between study arms. Likewise, changes over time in plasma levels of albumin, fibrinogen, hemoglobin, PTH, and phosphate did not differ between study arms (see Table 3).

### 3.3 | Exploratory—Anemia management

All subjects in the HDF study arm and 20 out of 21 subjects in the HDx study arm received ESA during the study. Thirty-one subjects received erythropoietin (HDF: 17; HDx:14) while 9 received darbepoetin alpha (HDF: 3; HDx:6); in addition, 2 patients in the HDF arm were on darbepoetin alpha at the start of the study but shifted to erythropoietin during the study. When evaluating subjects who completed the 24-week study period, those in the HDF study arm ( $N = 12$ ) showed stable mean weekly dose of ESA over time (baseline:  $99 \pm 74$  IU/kg, week 12:  $113 \pm 75$  IU/kg, week 24:  $102 \pm 74$  IU/kg) while the HDx study arm subjects ( $N = 19$ ) showed a trend toward a decrease in weekly ESA dose from week 8 (baseline:  $106 \pm 87$  IU/kg, week 12:  $98 \pm 102$  IU/kg, week 24:  $77 \pm 103$  IU/kg) (Figure 2a). ERI in ESA-treated patients showed a similar trend without significant difference between groups (Figure 2b) while hemoglobin level appeared stable over time in both groups (Figure 2c). The use of intravenous iron did not differ significantly between treatment arms, although with a trend of reduced need over time in the HDx arm. Transferrin saturation and ferritin levels were comparable at baseline ( $23.1 \pm 7.8\%$  and  $297 \pm 275$  ng/mL for HDx arm vs.  $20.8 \pm 7.4\%$  and  $231 \pm 201$  ng/mL for HDF arm) and changes during the study period were similar between groups.

### 3.4 | Adverse events

Overall, a total of 37 subjects (86%) were reported to experience 134 adverse events (AEs, serious or nonserious) during the study; 18 subjects with 79 AEs in the HDx group and 19 subjects with 55 AEs in the HDF group. Hypotension, muscle cramps, and hypertension were the most reported AEs. Intradialytic hypotension episodes were not seen in any patient during the study period. Eight AEs were rated as serious (3 in HDx, 5 in HDF); none of these were judged to be related to the dialysis procedure.

## 4 | DISCUSSION

The clinical effectiveness of expanded hemodialysis (HDx) using the recently introduced MCO membrane is not yet fully characterized in comparison to on-line HDF. We here report what we believe to be the first randomized controlled study comparing HDx to HDF with a 24-week follow-up. The key finding is that the HDx therapy provided similar reduction ratios as high-efficiency HDF for a wide range of MMs, with greater reduction ratio for YKL-40. Compared to patients who were

TABLE 3 Baseline pre-dialysis levels and changes from baseline for the studied biomarkers

		Baseline	Change to week 12	Change to week 24
B2m (mg/L)	HDx	25.4 ± 7.6	-0.6 ± 3.6	-0.6 ± 3.9
	HDF	24.3 ± 7.5	-1.0 ± 4.5	+3.3 ± 6.1
	<i>p</i> -value	0.62	0.55	0.046
FGF-23 (pg/mL)	HDx	1153 (402, 1979)	-20 (-597, +512)	-24 (-623, +202)
	HDF	825 (277, 1438)	+208 (-537, +494)	+343 (+44, +1152)
	<i>p</i> -value	0.28	0.45	0.039
YKL-40 (ng/mL)	HDx	432 ± 325	+2 ± 114	0 ± 132
	HDF	507 ± 491	-3 ± 234	+103 ± 432
	<i>p</i> -value	0.56	0.94	0.16
Kappa FLC (mg/L)	HDx	143 ± 41	-5 ± 17	+7 ± 35
	HDF	151 ± 45	-4 ± 30	+20 ± 46
	<i>p</i> -value	0.52	0.75	0.56
Lambda FLC (mg/L)	HDx	129 ± 37	-3 ± 28	+19 ± 37
	HDF	173 ± 141	8 ± 43	+44 ± 58
	<i>p</i> -value	0.17	0.65	0.28
IL-6 (pg/mL)	HDx	8.6 ± 5.3	-0.3 ± 2.6	-0.5 ± 2.2
	HDF	7.2 ± 3.2	-0.1 ± 3.1	-0.1 ± 2.3
	<i>p</i> -value	0.32	0.83	0.49
CRP (mg/L)	HDx	2.4 (1.3, 4.7)	-0.3 (-1.0, +0.3)	0.0 (-0.7, +1.1)
	HDF	5.6 (2.6, 8.4)	-0.7 (-4.0, +0.1)	-0.4 (-1.6, +4.2)
	<i>p</i> -value	0.18	0.34	0.68
PTX-3 (pg/mL)	HDx	4.8 ± 2.7	+0.6 ± 2.1	0.0 ± 1.8
	HDF	6.8 ± 4.8	-0.9 ± 2.4	-1.0 ± 3.9
	<i>p</i> -value	0.10	0.39	0.75
Albumin (g/dL)	HDx	3.67 ± 0.38	+0.06 ± 0.46	-0.02 ± 0.25
	HDF	3.78 ± 0.32	-0.01 ± 0.26	-0.02 ± 0.34
	<i>p</i> -value	0.33	0.89	0.59
Fibrinogen (mg/dL)	HDx	352 ± 95	-45 ± 75	-22 ± 74
	HDF	376 ± 126	-72 ± 117	-94 ± 103
	<i>p</i> -value	0.49	0.78	0.13
Hemoglobin (g/dL)	HDx	11.3 ± 0.8	+0.3 ± 1.2	-0.2 ± 1.0
	HDF	11.4 ± 0.8	-0.3 ± 1.1	+0.1 ± 1.0
	<i>p</i> -value	0.69	0.19	0.16
PTH (pg/mL)	HDx	413 ± 214	+36 ± 328	+51 ± 330
	HDF	309 ± 181	+34 ± 191	+210 ± 293
	<i>p</i> -value	0.09	0.66	0.30
Phosphorous (mg/dL)	HDx	4.25 ± 1.11	+0.04 ± 1.54	+0.17 ± 1.16
	HDF	3.79 ± 0.68	+0.36 ± 0.96	+0.67 ± 0.76
	<i>p</i> -value	0.11	0.87	0.67

Note: Data presented as mean ± SD or as median (25th, 75th percentile).

continued on HDF, patients assigned to HDx exhibited no change over time in biomarker levels, indicating that HDx is non-inferior to HDF in clinical effectiveness.

It should be recognized that large MM clearance in HDF depends on membrane properties, dilution mode, convective volume, and convective flow rate in relation



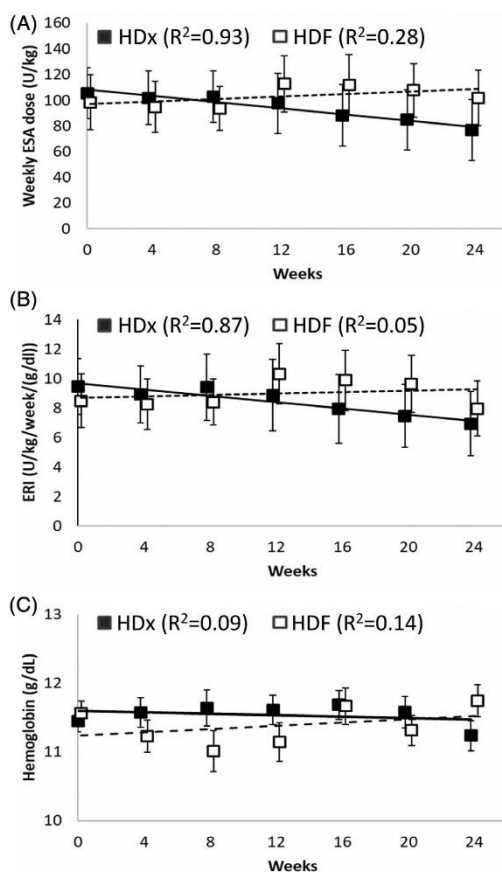


FIGURE 2 Anemia parameters over time in subjects who completed the 24-week study period. (a) Weekly ESA dose per kg body weight. (b) Erythropoietin resistance index (ERI). (c) Blood hemoglobin level. Filled squares show means for patients switching to HDx, open squares show means for patients maintained on HDF. Error bars indicate standard errors of the means. Lines and  $R^2$  values refer to linear regressions

to blood flow rate. The current study applied high-efficiency HDF therapy according to the normal HDF prescription in the study site, which included a high-flux membrane commonly used in convective therapies, post-dilution mode, an average HDF convective volume close to 26 L/treatment, and a convective flow rate close to 28% of blood flow rate on average. Using a more protein permeable membrane in HDF would likely increase MM clearance but probably also result in greater loss of albumin that may be unwanted. Greater convective flow in

relation to blood flow, like the 35% reached in a recent study by Maduell et al., may also increase MM removal in HDF but may also result in greater albumin loss and frequent coagulation problems [19]. We therefore consider HDF therapy as applied in our study as clinically relevant for most HDF users.

Effective removal of a wide spectrum of uremic toxins is a key objective of the dialysis treatment. While  $\beta_2m$  has long been the marker of conventional MMs, there is currently no consensus of what is appropriate as marker for the large middle molecule class of uremic toxins. A global removal score was recently proposed [16], calculated from reduction ratios of urea, several middle molecules, and albumin;  $\alpha_1$ -microglobulin and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein were included as large middle molecules. In our study, we measured the removal of four other large middle molecules—FGF-23, kappa FLC, lambda FLC, and YKL-40—for which a high plasma level has been found to be predictive of poor outcome in CKD patients [20–23]. We suggest these are appropriate markers for a global removal score when assessing therapy performance.

In terms of blood purification performance for middle molecules, our results are comparable to the single-treatment data reported by Kirsch et al. for the TheraNova MCO membrane (initially reported as MCO AA dialyzer) [13], except for lambda FLC. While Kirsch et al. found increased removal of lambda FLC with the MCO dialyzer in comparison to HDF, we did not. Importantly, Kirsch et al. found for both therapies a lower RR for lambda FLC than for kappa FLC, consistent with the fact that lambda circulates mostly as dimers while kappa circulates as monomers. In our analysis the RRs for kappa and lambda were high and of a similar magnitude, which indicates that the dialytic removal of lambda dimers was not accurately captured. We believe these differences are explained by the assay used, being a Siemens N Latex assay in our study and the Binding Site Freelite assay in the Kirsch study. Recent comparisons of these two immunochemical methods have revealed significant differences in their ability to discriminate between monomers and dimers of lambda FLC [24,25]. Based on these data, we would recommend the use of the Freelite assay in future assessments of the removal of lambda FLC by dialysis.

We did not find a change over time in pre-dialysis plasma levels of MMs in study patients transferring from HDF to HDx but observed a trend for increased levels in those patients who stayed on HDF. The apparent difference between groups in these changes for  $\beta_2m$  and FGF-23 at week 24 ( $p$ -values 0.048 and 0.039, respectively) should be interpreted with caution, considering the multiple testing and the risk of attrition bias in the week 24 data.

Interestingly, we saw a trend for reduced ESA dose over time in the HDx study arm without a concomitant reduction in hemoglobin level, indicating an improved response to the ESA administered in comparison to HDF. HDF has been found superior to conventional HD in reducing ESA resistance in some [26] but not all studies [27]. A positive effect on anemia management is possibly limited to patients receiving intravenous erythropoietin [28]. ESA hyporesponsiveness in iron-replete dialysis patients is considered linked to a state of inflammation. We did not find evidence of a difference between HDx and HDF in inflammatory biomarkers; it should be noted, though, that the variability in the data and the small sample size gave us low power to detect such a difference. When Lim et al. in a randomized controlled trial found reduced ESA dose and ERI with HDx in comparison to high-flux HD they also found with HDx a significantly lower serum TNF- $\alpha$  level at 12 weeks [29]. Whether ESA sparing and/or cytokine lowering effects are due to increased MM removal or improved biocompatibility of the newer generation membrane is currently unclear.

This study has several limitations. It was not designed for a formal noninferiority analysis of HDx therapy in comparison to HDF but was merely exploratory. Although our sample size appears appropriate to evaluate differences in reduction ratios for middle molecules, it was too low to draw firm conclusions on the impact of therapy over time. The fact that we lost several patients in the HDF arm after the week 12 visit translates into an increased risk of attrition bias for the week 24 comparison. All study patients were on HDF treatments at study enrollment; our results may not reflect a situation where patients are on HD for transfer to HDF or HDx.

## 5 | CONCLUSION

In a randomized controlled study, we found that HDx therapy using MCO membrane delivers large middle molecule removal at least at level with high-efficiency HDF. We found for HDx therapy a trend for reduced need of ESAs without indication that HDx is inferior to HDF in other parameters of clinical effectiveness, results that should be viewed as preliminary while awaiting additional and larger studies in this field. Being easy to implement and not dependent on on-line HDF equipment, the HDx therapy appears an attractive option to manage long-term dialysis.

## ACKNOWLEDGMENTS

Baxter Healthcare Corporation acted as sponsor of the study. We thank the clinical staff at the Renal Therapy Services Hemodialysis unit in Murcia for their work in

collecting the study data, and the Baxter clinical development team for setting up the study framework. We also thank Rhea Parreno, Baxter, for conducting statistical analyses.

## CONFLICT OF INTEREST

Fernando Hadad-Arrascue was an employee of Renal Therapy Services (RTS), an independent entity owned by Baxter International, Inc, at the time the study was conducted. Lars-Göran Nilsson, Angela S. Rivera, and Angelito A. Bernardo are employees of Baxter Healthcare.

## ORCID

Fernando Hadad-Arrascue  <https://orcid.org/0000-0001-9446-6116>

Lars-Göran Nilsson  <https://orcid.org/0000-0003-4323-2875>

Angela S. Rivera  <https://orcid.org/0000-0002-2162-7131>

Juan B. Cabezu Romero  <https://orcid.org/0000-0001-7523-9962>

## REFERENCES

- Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:394–410.
- Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum  $\beta$ 2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:571–7.
- Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús CJ. The peptidic middle molecules: Is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014;34:118–34.
- Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:805–14.
- Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl\_3):iii35–40.
- Blankestijn P, Ledebro I, Canaud B. Hemodiafiltration: Clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int.* 2010;77:581–7.
- Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: A pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:978–84.
- Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO membranes: Enhanced selectivity in high-flux class. *Sci Rep.* 2015;5:18448.
- Ronco C. The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44:1–VIII.
- Krishnasamy R, Hawley CM, Jardine MJ, et al. A trial evaluating mid cut-off value membrane clearance of albumin and light chains in hemodialysis patients: A safety device study. *Blood Purif.* 2020;49:468–78.
- Bunch A, Sanchez R, Nilsson LG, et al. Medium cut-off dialyzers in a large population of hemodialysis patients in Colombia: COREXH registry. *Ther Apher Dial.* 2021;25:33–43.

12. Ariza JG, Walton SM, Suarez AM, Sanabria M, Vesga JJ. An initial evaluation of expanded hemodialysis on hospitalizations, drug utilization, costs, and patient utility in Colombia. *Ther Apher Dial*. 2021. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13620>
13. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:165–72.
14. Reque J, Pérez Alba A, Panizo N, Sánchez-Canel JJ, Pascual MJ, Pons PR. Is expanded hemodialysis an option to online Hemodiafiltration for small- and middle-sized molecules clearance? *Blood Purif*. 2019;47:126–31.
15. García-Prieto A, Vega A, Linares T, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialyzers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2018;11:742–6.
16. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: Comparison using a global removal score. *Blood Purif*. 2019;48:167–74.
17. Belmouaz M, Dioliz J, Bauwens M, et al. Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol*. 2018;89:50–6.
18. Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet*. 1987;1:628–9.
19. Maduell F, Broseta JJ, Rodas L, et al. Comparison of solute removal properties between high-efficient dialysis modalities in low blood flow rate. *Ther Apher Dial*. 2020;24:387–92.
20. Marthi A, Donovan K, Haynes R, et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2015–27.
21. Lorenz G, Schmalenberg M, Kemmner S, et al. Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation. *Kidney Int*. 2018;93:221–30.
22. Vega A, Sanchez-Niño MD, Ortiz A, et al. The new marker YKL-40, a molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2019;13:172–8.
23. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ, Basnayake K, Church H, Jesky MD, et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:615–22.
24. Kennard A, Hawley C, Tate J, Klingberg S, Pretorius C, Hutchison C, et al. Comparison of Freelite™ and N Latex serum free light chain assays in subjects with end stage kidney disease on haemodialysis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1045–52.
25. Caponi L, Koni E, Romiti N, Paolicchi A, Franzini M. Free light chain UV quantification compared with immunochemical measurement: How dimers and monomers may influence the results. *Clin Chim Acta*. 2020;510:278–84.
26. Panichi V, Scatena A, Rosati A, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: Results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:682–9.
27. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: Results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3594–600.
28. Marcelli D, Bayh I, Merello JJ, et al. Dynamics of the erythropoiesis stimulating agent resistance index in incident hemodiafiltration and high-flux hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016;90:192–202.
29. Lim JH, Jeon Y, Yook JM, et al. Medium cut-off dialyzer improves erythropoiesis stimulating agent resistance in a hepcidin-independent manner in maintenance hemodialysis patients: Results from a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10:16062.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Hadad-Arrascue F, Nilsson L-G, Rivera AS, Bernardo AA, Cabezuolo Romero JB. Expanded hemodialysis as effective alternative to on-line hemodiafiltration: A randomized mid-term clinical trial. *Ther Apher Dial*. 2022;26:37–44. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13700>

TO012

### HOW DIFFERENT IS THE CLEARANCE OF LARGE MIDDLE MOLECULES AND INFLAMMATORY MARKERS FROM EXPANDED HEMODIALYSIS THERAPY COMPARED TO ONLINE HEMODIAFILTRATION?

Fernando Hadad Arrascue<sup>1</sup>, Lars-Göran Nilsson<sup>2</sup>, Angelito Bernardo<sup>3</sup>, Angela Rivera<sup>3</sup>, Lourdes Guardiola Belmonte,<sup>1</sup> Florentina Rosique<sup>4</sup>, Alberto Andreu Muñoz<sup>4</sup>, Antonio Perez Perez<sup>4</sup>, Juan Cabezuelo-Romero<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Clínicas de Diálisis RTS, Nephrology, Murcia, Spain, <sup>2</sup>Baxter International, Lund, Sweden, <sup>3</sup>Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, United States of America, <sup>4</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain and <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

**Background and Aims:** Expanded hemodialysis (HDx) with a medium cut-off dialyzer, Theranova<sup>®</sup> 500, can achieve a middle molecule clearance but its efficacy or comparison with HDF is still unknown. It is still unknown on how large middle molecules and inflammation markers are affected over time with a medium cut-off dialyzer. This study compared the purifying effectiveness of Theranova<sup>®</sup> 500 dialyzer with respect to online Hemodiafiltration (OL-HDF).

**Method:** Sixty-three patients who were already receiving HDF were evaluated and 43 were randomized by residual renal function. Twenty-one patients received treatment with HDx using Theranova<sup>®</sup> 500 and 22 patients remained in HDF in post-dilution mode, using a high-flux dialyzer, Polyflux<sup>®</sup> 170H, for up to 24 weeks. The dialysis time and the adequacy parameters for both arms were the same. Large middle molecules were measured (kappa immunoglobulin free light chains [ $\kappa$ -FLC], lambda immunoglobulin free light chains [ $\lambda$ -FLC], chitinase-3-like protein 1 [YKL-40], fibroblast growth factor 23 [FGF-23] and serum beta-2 microglobulin [ $\beta$ 2M]), ; and inflammatory markers (high sensitivity C-reactive protein [hs-CRP], pentraxin - 3 [PTX-3], interleukin-6 [IL-6], interleukin-10 [IL-10]) at 12 weeks of treatment; and its change from baseline to weeks 12 and 24 in mid-week pre-dialysis. The method of measurement was the immunoassay. Siemens immunoassay was used for FLCs.

**Results:** HDx with Theranova<sup>®</sup> 500 demonstrated comparable results to OL-HDF with convective volume  $24.4 \pm 3.2$  L in terms of reduction rate (RR) of middle molecules ( $\kappa$ -FLC,  $\lambda$ -FLC, FGF-23 and  $\beta$ 2M) at 12 weeks of treatment. HDx demonstrated similar performance to HDF in mid-week pre-dialysis plasma levels of middle molecules from baseline, at 12 and 24 weeks of treatment. Greater RR of YKL-40 at 12 weeks of treatment was seen in HDx group when compared to HDF (58.1% vs 42.4%;  $p \leq 0.0001$ ), and there was a difference in the pre-dialysis  $\beta$ 2M change from Baseline values between the groups (-0.60 for HDx arm and +3.28 for HDF arm,  $p=0.46$ ). HDx with Theranova<sup>®</sup> 500 demonstrated comparable results to HDF in terms of reduction rate (RR) of inflammatory markers (hs-CRP, PTX-3, IL-6 and IL-10) at 12 weeks of treatment.

There were no differences in the parameters of adequacy of dialysis between both arms. Both treatments were effective in maintaining pre-dialysis albumin and fibrinogen levels throughout the study. There were no significant adverse events related to the safety of Theranova.

**Conclusion:** HDx with Theranova<sup>®</sup> 500 is an emergent, effective and safe hemodialysis therapy that showed a purifying efficacy at least comparable to OL-HDF.

P1053

**SHORT-TERM CLINICAL RESULTS WHEN COMPARING EXPANDED HEMODIALYSIS THERAPY VERSUS ONLINE HEMODIAFILTRATION THERAPY.**

Fernando Hadad Arrascue<sup>1</sup>, Lars-Göran Nilsson<sup>2</sup>, Angelito Bernardo<sup>3</sup>, Angela Rivera<sup>3</sup>, Lourdes Guardiola Belmonte,<sup>1</sup> Florentina Rosique<sup>4</sup>, Antonio Perez Perez<sup>4</sup>, Alberto Andreu Muñoz<sup>4</sup>, Juan Cabezuelo-Romero<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Clínicas de Diálisis RTS, Murcia, Spain*, <sup>2</sup>*Baxter International, Lund, Sweden*, <sup>3</sup>*Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, United States of America*, <sup>4</sup>*Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain* and <sup>5</sup>*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain*

**Background and Aims:** HDx is a dialysis therapy that uses dialyzers with newly designed medium cut-off membranes (MCOs), which show a greater capacity for purification of middle molecules than conventional dialyzers and requires less technical resources than OL-HDF. However, it is not well known if HDx has comparable clinical results with OL-HDF. Therefore, the aim of this study was to evaluate the clinical differences between patients dialyzed with HDx and OL-HDF.

**Method:** A 24-week prospective study that included 43 patients between 18 and 80 years old, in OL-HDF at least 3 months before the start of the study, stratified by residual function; and randomized for HDx or HDF-OL therapy. Twenty-one patients assigned to HDx used the TheraNova® 500 dialyzer with MCO membrane; and 22 patients with HDF-OL with Polyflux® 170H dialyzer.

Variables related to dialysis were analyzed: blood flow rate (Qb), ultrafiltration volume (VUF), dialysis time, Kt/V, and complications; anemia [Hemoglobin (Hb), transferrin saturation (TSAT), Ferritin, erythropoietin stimulating agent (ESA) dosage (IU/week), erythropoietin resistance index (ERI), iron dose]; the bone mineral metabolism [calcium (Ca), phosphorus (Pi), product CaxPi, Parathormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF-23)]; and healthcare resource utilization (hospitalization, cardiovascular events, infectious events and death).

**Results:** The substitution volume in the OL-HDF group was  $24.4 \pm 3.2$  liters. No significant differences were found in time of treatment, QB, residual diuresis or VUF. The Kt/V was similar in both groups HDx:  $1.8 \pm 0.26$ ; OL-HDF:  $1.8 \pm 0.28$ . No significant differences in the number of adverse events during hemodialysis between the two groups.

No differences in the levels of P, Ca, PTH between both groups. However, there were differences in FGF-23 at week 12 compared to baseline (HDx:  $-188 \pm 1351$  pg/mL; OL-HDF:  $+218 \pm 1293$  pg/mL,  $p=0.48$ ).

The iron dose showed no significant differences between both groups. The use of ESA was lower in the HDx group at the end of the study (HDx:  $5605 \pm 7115$  IU/Week; OL-HDF:  $7667 \pm 5867$  IU/Week), maintaining hemoglobin values stable throughout the study in both treatment groups (HDx:  $11.2 \pm 1$ ; OL-HDF:  $11.7 \pm 0.8$  g/dl at 24-week).

Serum TSAT was comparable between the groups at all timepoints in the study. Serum ferritin levels were slightly higher in HDx group and showed an overall increase at Week 24.

Both treatments were effective in maintaining pre-dialysis albumin levels. At 12 weeks (HDx:  $0.06 \pm 0.47$ ; OL-HDF:  $-0.01 \pm 0.26$ ,  $p=0.889$ ) and 24 weeks of treatment (HDx:  $-0.02 \pm 0.25$ ; OL-HDF:  $-0.02 \pm 0.34$ ,  $p=0.5948$ ) versus baseline.

The assessment of rates of hospitalizations, cardiovascular events, infective episodes and death showed no substantial differences between both groups.

**Conclusion:** In our experience, HDx with TheraNova® 500 is a safe and effective hemodialysis technique. A short-term HDx therapy decreases FGF23 levels and the needs of EPO compared to OL-HDF. Both techniques are similar in the other parameters analysed.

## Resúmenes

XLIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología

## Hemodiálisis - Técnica y adecuación de diálisis

198

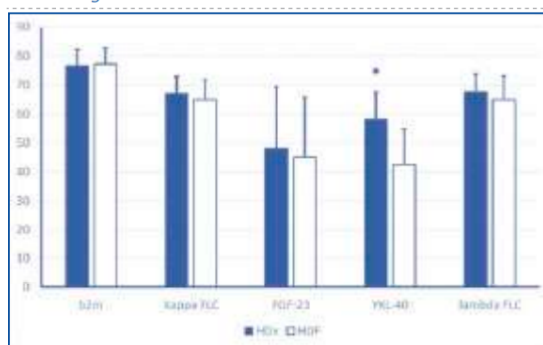
## ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO QUE EXPLORA LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA TERAPIA DE HEMODIÁLISIS EXTENDIDA CON EL DIALIZADOR THERANOVA 500 EN COMPARACIÓN CON LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE

F. HADAD ARRASCUE<sup>1</sup>, LG. NILSSON<sup>2</sup>, A. BERNARDO<sup>3</sup>, G. PIMENTEL GUZMAN<sup>1</sup>, A. IBOR SOLER<sup>1</sup>, A. RUIZ ALCARAZ<sup>1</sup>, I. ARÁNDIGA CÁNOVAS<sup>1</sup>, V. PÁRRAGA MORENO<sup>1</sup>, L. GUARDIOLA BELMONTE<sup>1</sup>, J. CABEZUELO ROMERO<sup>4</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. CLÍNICA DE HEMODIÁLISIS RTS MURCIA VII (MURCIA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. BAXTER HEALTHCARE (SUECIA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. BAXTER HEALTHCARE (USA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (MURCIA)

Hemodiálisis extendida (HDx) usa membranas de punto corte medio (MCO) para mejorar la eliminación de moléculas medianas-grandes, sin la necesidad de líquido de reposición como lo hace la hemodiafiltración on-line (HDF-OL).

**Objetivos:** Comparar la reducción en plasma de moléculas medianas-grandes (PM 15-45KDa) y de marcadores inflamatorios, el mantenimiento de la albúmina sérica, la idoneidad de la diálisis, la calidad de vida y la utilización de recursos sanitarios.**Materiales:** Estudio prospectivo, aleatorizado durante 24 semanas, que incluyó a 43 pacientes entre 18 a 80 años, en HDF-OL al menos 3 meses antes del inicio del estudio, estratificados según la función residual; y asignados al azar a la terapia HDx o HDF-OL. Veintiún pacientes asignados a HDx, utilizaron el dializador TheraNova 500 con membrana MCO; y 22 pacientes a HDF-OL con dializador de alto flujo y volumen convectivo promedio de 24 litros.**Resultados:** La reducción pre y post diálisis después de 12 semanas fueron similares para ambos grupos: beta2-microglobulina (76.6±5.6 vs 77.2±5.6%), cadena ligera kappa (67.0±5.9 vs 64.9±6.9%), cadena ligera lambda (67.7±6.2 vs 65.9±8.2%), FGF-23 (48.1± 21.3 vs 45.1±20.8%), mientras que HDx mostró mayor reducción para YKL-40 (58.1±9.5 vs 42.4±12.5%; p<0.0001). Del mismo modo, los cambios a las 12 y 24 semanas, tampoco difirieron en ambos grupos, para marcadores inflamatorios: IL-6 (-13.7±13.2 vs -16.9±14.7), PCR-us (-7.2±12.1 vs -8.8±10.6), PTX3 (+5.2±24.9 vs +8.6±30.5), albúmina, fibrinógeno, hemoglobina, hormona paratiroidea y fósforo y otros biomarcadores clínicos. Se observó una reducción en el uso de eritropoyetina en HDx, sin una reducción concomitante en el nivel de hemoglobina. HDx mostró mejoría en "náuseas", "diarrea", "mareos" y "piernas inquietas"

(p &lt;0.05), mientras que en HDF mejoró el prurito, pero empeoró el cansancio.

**Figura.** Porcentaje de reducción pre a post diálisis de moléculas medianas grandes en la semana 12 del estudio

\*p&lt;0.0001 vs. HDF

**Conclusiones:** Aunque la muestra fue pequeña y el estudio duró 24 semanas, HDx logra resultados similares en rendimiento, seguridad y eficacia, con menos requisitos y recursos, comparándola con HDF-OL. HDx presentó una mayor reducción de YKL-40 (proteína 1 tipo quitinasa-3), fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en HD, que tendría relevancia clínica en estudios con mayor tiempo.

••• Presentación oral •• E-póster • Póster

SP468

### EFFECTS ON CLINICAL AND DIALYTIC PARAMETERS WITH A NEW MEDIUM CUT OFF MEMBRANE DIALYZER IN CONVENTIONAL HEMODIALYSIS COMPARED TO A HIGH FLUX DIALYZER IN ONLINE HEMODIAFILTRATION

Fernando Hadad Arrascue<sup>1</sup>, Gabriela Pimentel Guzmán<sup>1</sup>, Bárbara Fernández López<sup>1</sup>, Lourdes Guardiola Belmonte<sup>1</sup>, Amparo Ibor Soler<sup>1</sup>, Lorena Aroca Vivancos<sup>1</sup>, Irene García López<sup>1</sup>, Luis Riquelme Orenes<sup>1</sup>, Alejandro Ruíz Alcaráz<sup>1</sup>, Juan Cabezuelo Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nephrology, Clínica de Hemodiálisis RTS Murcia VII, Murcia, Spain and <sup>2</sup>Nephrology, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain

**INTRODUCTION AND AIMS:** In recent years, studies have shown that online hemodiafiltration (OL-HDF) offers better results in conventional hemodialysis (HD) in patients with chronic dialysis, but the debate continues the cost-effectiveness of both therapies. To obtain the benefits of the clinical result in OL-HDF post-dilution, a convective volume of  $\geq 23$  liters per treatment, high blood flow rates ( $> 350$  ml/min) and ultrapure water are needed. The creation of synthetic membranes from new polymers such as polysulfone, polyamide and polyacrylonitrile increases the permeability of the membrane, produces an important convective elimination of uremic toxins of medium and large molecular weight and is associated with the loss of albumin due to the elimination of uremic toxins bound to proteins and membranes with protein leaks. The latest generation of highly selective and permeable medium cut-off (MCO) membranes achieves a high quality and effective dialysis treatment, removing large medium molecules up to a molecular weight of 45,000 Da, as a high cut membrane, and with much lower loss of albumin.

**METHODS:** Eight patients in intermittent HD were enrolled for 2 weeks in a controlled observational study to compare clinical and dialytic parameters with the new dialyzer cut-off membrane: Theranova 400 and Theranova 500 in conventional HD. For at least 3 months before the study, 7 patients were on OL-HDF and 1 patient was on conventional HD, both with a high-flux dialyzer: Polyflux 210H. At the beginning of the study, all were switched to conventional HD, 4 patients with Theranova 400 and 4 with Theranova 500. Serum laboratory tests: hemoglobin, ferritin, albumin, beta2-microglobulin, calcium, phosphorus, intact parathormone (iPTH) in predialysis were taken before the change to Theranova and two weeks later. No changes were made in medications in the study period. To observe the different doses of dialysis, the average of KT, the average of KT, Single pool and equilibrated KT/V were taken. Student's t test was used for quantitative variables that followed a normal distribution or not, with a level of statistical significance  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** All the patients were males, carriers of normofunctional arteriovenous fistula, with a mean age of  $56.6 \pm 10.7$  years and a mean dialysis time of  $2.92 \pm 2.45$  years. When Theranova was used in conventional HD, a statistically significant higher hemoglobin value was found ( $11.53 \pm 0.86$  vs.  $11.98 \pm 1.06$  g/dl) and a lower value of iPTH ( $470.6 \pm 268.1$  vs.  $347.7 \pm 151.9$  pg/dl), but no differences were found between calcium ( $8.87 \pm 0.60$  vs.  $8.91 \pm 0.59$  mg/dl), phosphorus ( $4.41 \pm 0.83$  vs.  $4.56 \pm 0.92$  mg/dl),  $\beta_2$ -microglobulin ( $18.31 \pm 6.09$  vs.  $18.9 \pm 6.30$  mg/L) or ferritin ( $145.7 \pm 140.8$  vs.  $150 \pm 111.7$  ng/ml). No changes were found in serum albumin ( $4.12 \pm 0.19$  vs.  $4.17 \pm 0.22$  g/dl) or serum protein ( $6.81 \pm 0.29$  vs.  $6.9 \pm 0.38$  g/dl). No differences were observed in spKt/V ( $1.59 \pm 0.17$  vs.  $1.61 \pm 0.15$ ), eKt/V ( $1.38 \pm 0.13$  vs.  $1.39 \pm 0.12$ ) or mean KT ( $54.58 \pm 1.68$  vs.  $55 \pm 1.1$  L). During the study period, incidents or clinical side effects were not reported.

**CONCLUSIONS:** Our study showed no loss of serum albumin or serum protein after using a new medium cut-off membrane dialyzer (Theranova) in conventional HD compared to a high-flux dialyzer in HDF-OL. In addition, no relevant differences were found in adequacy, anemia or parameters of bone mineral metabolism.

## Resúmenes

Hemodiálisis - Técnica y adecuación de diálisis

**189** DIFERENCIAS EN PARÁMETROS ANALÍTICOS Y DIALÍTICOS ENTRE HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA CON UN DIALIZADOR DE ALTA EFICACIA Y HEMODIÁLISIS EXPANDIDA CON THERANOVA

HADAD ARRASCUE<sup>1</sup>, F. ROSIQUE LÓPEZ<sup>2</sup>, A. PÉREZ PÉREZ<sup>2</sup>, G. PIMENTEL GUZMÁN<sup>1</sup>, L. GUARDIOLA BELMONTE<sup>1</sup>, S. PELLICER VILLAESCUSA<sup>2</sup>, S. SÁNCHEZ ZAMORA<sup>1</sup>, I. ARÁNDIGA CÁNOVAS<sup>1</sup>, V. PÁRRAGA MORENO<sup>1</sup>, J. CABEZUELO ROMERO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. CLÍNICA RTS MURCIA VII (MURCIA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (MURCIA)

**Introducción:** Actualmente los avances tecnológicos permiten individualizar la elección del dializador a la técnica de diálisis, consiguiendo que la hemodiálisis (HD) sea más eficaz, más eficiente y más segura. Recientemente se han desarrollado dializadores con membranas altamente selectivas y de punto de corte medio (MCO) con capacidad para la depuración de moléculas medias superior que con los dializadores de alta eficacia; y con capacidad de retener la albúmina. La HD de alto flujo y dializador con MCO (Theranova) es conocida como HD expandida (HDx), que no es un competidor de la hemodiafiltración en línea (HDF-OL), sino una alternativa para aplicar las ventajas del transporte convectivo a pacientes no susceptibles de HDF-OL, implicando un menor requerimiento técnico y un menor coste.

**Métodos:** Durante 2 semanas se observó a 12 pacientes en HDF-OL con un dializador de alto flujo. Al iniciar el estudio se cambiaron a HDx, con dializador de MCO: Theranova. Se comparó adecuación de diálisis y analíticas de sangre en prediálisis, al iniciar y finalizar el estudio. Las determinaciones analíticas fueron hemoglobina (Hb), beta2-microglobulina (b2m), vitamina B12 (vitB12), ferritina, albúmina, proteínas totales, calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (iPTH). Durante el estudio no hubo cambios en la medicación intradiálisis. Se utilizó t de student para variables cuantitativas que siguen una distribución normal, siendo la significación estadística  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Los 12 pacientes con edad  $58.8 \pm 14.9$  años, portadores de fistulas arteriovenosas con flujo de bomba de sangre de  $379 \pm 43$  ml/min, con un tiempo en diálisis de  $2.4 \pm 2.2$  años. No se hallaron diferencias en Hb al inicio 11.30g/dl vs. Hb al finalizar 11.70g/dl, calcio al inicio 8.99mg/dl vs. 9.04mg/dl al finalizar, fósforo al inicio 4.70mg/dl vs 5.05mg/dl al finalizar, VitB12 al inicio 569.18pg/dl vs. 575.17pg/dl al finalizar. No se observó pérdida de albúmina ni proteínas totales: albúmina al inicio 3.99g/dl vs. 4.07g/dl al finalizar, proteínas totales 6.62g/dl al inicio vs. 6.68g/dl al finalizar. Hallamos diferencias con la iPTH 392.95pg/dl al inicio vs. 305.85pg/dl al finalizar ( $p < 0.05$ ); y ferritina al inicio 205ng/dl vs al finalizar 129ng/dl ( $p < 0.03$ ). La dosis de diálisis se mantuvo sin cambios: KT al inicio 54.97L vs. 54.80L al finalizar.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demostró que no hubo diferencias en los parámetros analíticos ni en adecuación de diálisis al cambiar de HDF-OL a HDx con Theranova. Tampoco se observó pérdida de proteínas totales ni de albúmina sérica. Se necesitan más estudios con mayor población para demostrar los beneficios clínicos y analíticos con la nueva técnica HDx.

••• Presentación oral •• E-póster • Póster