

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

Optimizar la hemodiálisis: anticoagulación del circuito extracorpóreo y elección del dializador

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alba Santos García

Directores

Juan Manuel López Gómez

Manuel Praga Terente

Almudena Vega Martínez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

OPTIMIZAR LA HEMODIÁLISIS:
ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO
EXTRACORPÓREO Y ELECCIÓN DEL DIALIZADOR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR:

Alba Santos García

Bajo la dirección de los doctores:

Juan Manuel López Gómez

Manuel Praga Terente

Almudena Vega Martínez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

OPTIMIZAR LA HEMODIÁLISIS:
ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO
EXTRACORPÓREO Y ELECCIÓN DEL DIALIZADOR

TESIS DOCTORAL

ALBA SANTOS GARCÍA

Madrid, 2022

A mis leones, presentes y futuros.

AGRADECIMIENTOS:

Este proyecto, que empezó hace ya demasiado tiempo, ha seguido adelante gracias a la ayuda y motivación recibida de varias personas que merecen un agradecimiento especial.

La idea de embarcarme en la tesis doctoral comenzó cuando Concha, mi profesora de física en bachillerato, me descubrió las diferencias entre doctores y médicos, y me animó a ser de los primeros, sin dejar de ser de los segundos. Gracias por sembrar esa semilla.

A mis directores de tesis: Dr. Praga, quien me ha facilitado burocracia infinita con rapidez y amabilidad. El Dr. Juan Manuel López Gómez me ha enseñado lo que sé de diálisis. Y la Dra. Almudena Vega es, además de directora, maestra y amiga. Desde el minuto cero me dijiste: “esto ya lo tienes hecho”. No estaba hecho, pero lo hice. Gracias por vuestro apoyo.

A Nico, por todo, pero sobre todo por su ayuda desinteresada... Eres mi nefro-mitad, dentro y fuera de la nefrología.

A Inés, porque me ha abierto siempre puertas, con amabilidad y confianza. Y porque es un lujo contar con su ayuda.

A Leo, por apoyarme, cuidarme y quererme. Por el tiempo robado. Por poner humor en los malos momentos. Y por celebrar siempre los buenos. Que la siguiente tesis, sea la tuya.

A León, porque una sonrisa suya basta para alegrarme.

A las salseras dicharacheras: Elena Martín, Elena de San Sebastián, Laura, Patri, Raquel y Riqui: porque me demuestran cada día, desde hace demasiados años, que cuando hace falta, la mínima distancia entre dos puntos no es la línea recta, sino la llamada telefónica.

A Carmen Blasco, por allanar el camino burocrático.

A mi madre, que se siente orgullosa de que finalice este proyecto, pero también lo estaría si no lo hubiera acabado. Al Moni, por ayudar con problemas informáticos y no informáticos. A mi abuela, que a pesar del vaivén cognitivo de su edad, se acuerda de mí y de mi tesis. A África y Arturo, por su aportación ofimática en momentos de desesperación. A toda mi familia, que siempre me apoya, gracias.

Y a todos los que han contribuido con ideas, los que han colaborado en los estudios y a los que me han ayudado. Gracias.

ÍNDICE GENERAL:

AGRADECIMIENTOS:	8
ÍNDICE GENERAL:	9
ÍNDICE DETALLADO:	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS:	18
ÍNDICE DE TABLAS:	21
ÍNDICE DE FIGURAS:	22
RESUMEN:	23
SUMMARY:	25
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	27
1.1 TOXINAS URÉMICAS	29
1.1.1 PEQUEÑOS SOLUTOS HIDROSOLUBLES	29
1.1.2 MOLÉCULAS MEDIAS	30
1.1.3 TOXINAS UNIDAS A PROTEÍNAS	30
1.2 MECANISMOS DE DEPURACIÓN DE AGUA Y SOLUTOS	32
1.2.1 DIFUSIÓN O TRANSPORTE DIFUSIVO	32
1.2.2 TRANSPORTE CONVECTIVO	34
1.2.3 TRANSPORTE POR ADSORCIÓN	35
1.3 TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS	37
1.3.1 HEMODIÁLISIS	37
1.3.2 TÉCNICAS CONVECTIVAS	38
1.3.3 TÉCNICAS ADSORTIVAS	39
1.3.4 HEMODIÁLISIS EXTENDIDA	40
1.3.5 HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF	41
1.4 COMPONENTES DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS	42
1.4.1 LÍNEAS DEL CIRCUITO	42
1.4.2 LÍQUIDO DE DIÁLISIS	42
1.4.3 MONITOR	43
1.4.4 DIALIZADOR	43
1.5 MEDIDA DE LA EFICACIA EN HEMODIÁLISIS	55
1.5.1 TRANSFERENCIA DE MASAS	55
1.5.2 ACLARAMIENTO	55
1.5.3 RATIO DE EXCRECIÓN	55
1.5.4 PORCENTAJES DE REDUCCIÓN (PR)	55
1.5.5 GLOBAL REMOVAL SCORE (GRS).....	56
1.5.6 PARÁMETROS QUE AFECTAN A LA EFICACIA DEL DIALIZADOR	56

1.6 ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE DIALISIS	58
1.6.1 INTRODUCCIÓN A LA COAGULACIÓN	58
1.6.2 PRINCIPIOS DE LA COAGULACIÓN	58
1.6.3 ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN ERC	61
1.6.4 ACTIVACIÓN DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO DE HEMODIÁLISIS	62
1.6.5 ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS	63
1.6.6 ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO EN PACIENTES CON RIESGO DE SANGRADO	73
1.6.7 MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO	79
1.7 MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS	82
 CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 85
2.1 JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS.....	85
2.1.1 DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS Y PÉRDIDA DE PROTEÍNAS	85
2.1.2 ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO	86
2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO	86
2.2.1 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS Y PROTEÍNAS.....	86
2.2.2 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA INTERACCIÓN CON LA HBPM	86
2.3 OBJETIVOS	86
 CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 1: MEMBRANAS SINTÉTICAS].....	 88
3.1 OBJETIVO	88
3.2 PACIENTES Y MÉTODOS	88
3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	88
3.2.2 VARIABLES	89
3.3 RESULTADOS	93
3.3.1 PEQUEÑAS MOLÉCULAS.....	94
3.3.2 MOLÉCULAS MEDIAS	94
3.3.3 PÉRDIDA DE ALBÚMINA.....	95
3.4 DISCUSIÓN.....	98
3.4.1 PEQUEÑAS MOLÉCULAS.....	98
3.4.2 MOLÉCULAS MEDIAS	99
3.4.3 PÉRDIDAS DE ALBÚMINA	101
3.4.4 LIMITACIONES	103
3.5 CONCLUSIONES	104
 CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE [PARTE 2: NUEVAS MEMBRANAS CELULÓSICAS]	 105
4.1 OBJETIVO	105

4.2 PACIENTES Y MÉTODOS	105
4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	105
4.2.2 VARIABLES	105
4.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	108
4.3 RESULTADOS	109
4.3.1 PEQUEÑAS MOLÉCULAS.....	110
4.3.2 MOLÉCULAS MEDIAS	110
4.3.3 PÉRDIDA DE ALBÚMINA.....	110
4.4 DISCUSIÓN.....	111
4.4.1 LIMITACIONES	112
4.5 CONCLUSIONES	112
CAPÍTULO 5: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 1: ADMINISTRACIÓN POR RAMA ARTERIAL].....	113
5.1 OBJETIVO	113
5.2 PACIENTES Y MÉTODOS	113
5.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	113
5.2.2 PACIENTES	114
5.2.3 PARÁMETROS DE COAGULACIÓN	115
5.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	116
5.3 RESULTADOS	117
5.4 DISCUSIÓN.....	119
5.4.1 DOSIS DE HBPM PARA ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO	119
5.4.2 INFLUENCIA DE LA TÉCNICA DE HEMODIÁLISIS EN LA ANTICOAGULACIÓN	119
5.4.3 NIVELES DE AXA	120
5.4.4 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA.....	121
5.4.5 OTROS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN	121
5.5 LIMITACIONES.....	122
5.6 CONCLUSIONES	122
CAPÍTULO 6: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 2: ADMINISTRACIÓN POR RAMA VENOSA].....	123
6.1 OBJETIVO	123
6.2 PACIENTES Y MÉTODOS	123
6.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	123
6.2.2 PACIENTES	125
6.2.3 LABORATORIO	125
6.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	126
6.3 RESULTADOS	127
6.4 DISCUSIÓN.....	129
6.4.1 DOSIS DE HBPM	129
6.4.2 NIVELES DE AXA	129

6.4.3 INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA MEMBRANA.....	129
6.4.4 VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE HBPM.....	129
6.4.5 OTROS PARÁMETROS.....	130
6.5 LIMITACIONES.....	131
6.6 CONCLUSIONES.....	131
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.....	132
CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS	133
CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA.....	157

ÍNDICE DETALLADO:

AGRADECIMIENTOS:	8
ÍNDICE GENERAL:	9
ÍNDICE DETALLADO:	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS:	18
ÍNDICE DE TABLAS:	21
ÍNDICE DE FIGURAS:	22
RESUMEN:	23
SUMMARY:	25
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN:	27
1.1. TOXINAS URÉMICAS:	29
1.1.1. Pequeños solutos hidrosolubles:.....	29
1.1.2. Moléculas medias:.....	30
1.1.3. Toxinas unidas a proteínas:	30
1.2. MECANISMOS DE DEPURACIÓN DE AGUA Y SOLUTOS:	32
1.2.1. DIFUSIÓN O TRANSPORTE DIFUSIVO:	32
1.2.2. TRANSPORTE CONVECTIVO:	34
1.2.3. TRANSPORTE POR ADSORCIÓN:	35
1.3. TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS:	37
1.3.1. HEMODIÁLISIS:	37
1.3.2. TÉCNICAS CONVECTIVAS:	38
1.3.3. TÉCNICAS ADSORTIVAS:	39
1.3.4. HEMODIÁLISIS EXTENDIDA:	40
1.3.5. HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF	41
1.4. COMPONENTES DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS:	42
1.4.1. LÍNEAS DEL CIRCUITO:	42
1.4.2. LÍQUIDO DE DIÁLISIS:	42
1.4.3. MONITOR	43
1.4.4. DIALIZADOR	43
1.5. MEDIDA DE LA EFICACIA EN HEMODIÁLISIS:	55
1.5.1. TRANSFERENCIA DE MASAS:	55
1.5.2. ACLARAMIENTO:.....	55
1.5.3. RATIO DE EXCRECIÓN:	55

1.5.4. PORCENTAJES DE REDUCCIÓN (PR):	55
1.5.5. GLOBAL REMOVAL SCORE (GRS):.....	56
1.5.6. PARÁMETROS QUE AFECTAN A LA EFICACIA DEL DIALIZADOR:	56
1.6. ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE DIÁLISIS:.....	58
1.6.1. INTRODUCCIÓN A LA COAGULACIÓN:	58
1.6.2. PRINCIPIOS DE LA COAGULACIÓN	58
1.6.3. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN ERC:.....	61
1.6.4. ACTIVACIÓN DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO DE HEMODIÁLISIS:	62
1.6.5. ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS:	63
1.6.6. ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO EN PACIENTES CON RIESGO DE SANGRADO:	73
1.6.7. MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO:	79
1.7. MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS:	82
 CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 85
2.1 JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS.....	85
2.1.1 DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS Y PÉRDIDA DE PROTEÍNAS	85
2.1.2 ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO	86
2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO	86
2.2.1 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS Y PROTEÍNAS.....	86
2.2.2 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA INTERACCIÓN CON LA HBPM.	86
2.3 OBJETIVOS:.....	86
 CAPITULO 3: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 1: MEMBRANAS SINTÉTICAS]	 88
3.1 OBJETIVO	88
3.2 PACIENTES Y MÉTODOS	88
3.2.1 Diseño del estudio.....	88
3.2.2 Variables	89
3.3 RESULTADOS	93
3.3.1 Pequeñas moléculas	94
3.3.2 Moléculas medias.....	94
3.3.3 Pérdida de albúmina.....	95
3.4 DISCUSIÓN.....	98
3.4.1 Pequeñas moléculas	98
3.4.2 Moléculas medias.....	99
3.4.3 Pérdidas de albúmina	101
3.4.4 Limitaciones.....	103
3.5 CONCLUSIONES	104
 CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE [PARTE 2: NUEVAS MEMBRANAS CELULÓSICAS]	 105

4.1 OBJETIVO	105
4.2 PACIENTES Y MÉTODOS	105
4.2.1 Diseño del estudio	105
4.2.2 Variables	105
4.2.3 Análisis estadístico.....	108
4.3 RESULTADOS	109
4.3.1 Pequeñas moléculas	110
4.3.2 Moléculas medias.....	110
4.3.3 Pérdida de albúmina.....	110
4.4 DISCUSIÓN.....	111
4.4.1 Limitaciones.....	112
4.5 CONCLUSIONES	112

CAPÍTULO 5: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 1: ADMINISTRACIÓN POR RAMA ARTERIAL]..... 113

5.1 OBJETIVO	113
5.2 PACIENTES Y MÉTODOS	113
5.2.1 Diseño del estudio	113
5.2.2 Pacientes	114
5.2.3 Parámetros de coagulación:.....	115
5.2.4 Análisis estadístico.....	116
5.3 RESULTADOS	117
5.4 DISCUSIÓN.....	119
5.4.1 Dosis de HBPM para anticoagulación del circuito:	119
5.4.2 Influencia de la técnica de hemodiálisis en la anticoagulación:	119
5.4.3 Niveles de aXa:	120
5.4.4 Influencia de la membrana:	121
5.4.5 Otros parámetros de coagulación:	121
5.5 LIMITACIONES:	122
5.6 CONCLUSIONES	122

CAPÍTULO 6: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 2: ADMINISTRACIÓN POR RAMA VENOSA]..... 123

6.1 OBJETIVO	123
6.2 PACIENTES Y MÉTODOS	123
6.2.1 Diseño del estudio	123
6.2.2 Pacientes	125
6.2.3 Laboratorio.....	125
6.2.4 Análisis estadístico.....	126
6.3 RESULTADOS	127
6.4 DISCUSIÓN.....	129

6.4.1 Dosis de HBPM:	129
6.4.2 Niveles de aXa:	129
6.4.4 Vía de administración de HBPM:	129
6.4.5 Otros parámetros:	130
6.5 LIMITACIONES.....	131
6.6 CONCLUSIONES	131
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.....	132
CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS	133
CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA.....	157

**Optimizar la hemodiálisis:
anticoagulación del circuito extracorpóreo
y elección del dializador.**

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

- A:** Área de la membrana
- ADMA:** dimetilarginina asimétrica
- ADP:** adenosina difosfato
- AGE:** producto de la glicosilación avanzad
- AL:** pérdidas de albúmina por sesión
- APTT:** tiempo parcial de tromboplastina activado
- ATIII:** antitrombina II
- aXa:** actividad antiXa
- C_{in}:** concentración plasmática a la entrada del dializado
- C_{out}:** concentración plasmática a la salida del dializado
- C_{post}:** concentración postdiálisi
- C_{post'}:** concentración postdiálisis corregida
- C_{pre}:** concentración medida prediálisis
- C₀:** concentración de albúmina en el líquido de diálisis al inicio
- C₁₅:** concentración de albúmina en el líquido de diálisis a los 15 minutos
- C₃₀:** concentración de albúmina en el líquido de diálisis a los 30 minutos
- C₆₀:** concentración de albúmina en el líquido de diálisis a los 60 minutos
- C₁₂₀:** concentración de albúmina en el líquido de diálisis a los 120 minutos
- D:** capacidad de difusión de la molécula en el agua a una temperatura dada
- Da:** Dalton
- DOAC:** anticoagulantes de acción directa
- DP:** diálisis peritoneal
- ER:** ratio de excreción
- ERC:** enfermedad renal crónica
- EPO:** eritropoyetina
- FAV:** fístula arteriovenosa
- FDA:** Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
- FG:** filtrado glomerular
- FT:** factor tisular
- FVW:** Factor von Willebrand
- GRS:** global removal score
- GP:** Glicoproteínas
- HBPM:** heparina de bajo peso molecular
- HCO:** hemodiálisis de alto cut-off

HD: hemodiálisis

HDF-OL: hemodiafiltración on-line

HDx: hemodiálisis extendida

HF-HD: hemodiálisis de alto flujo

HFR: Hemodiafiltración con doble filtro y regeneración del ultrafiltrado

HIT: Trombopenia inducida por heparina

HIT-HR: trombocitopenia inducida por heparina relacionada con hemodiálisis

HNF: heparina sódica o heparina no fraccionada

HRO: High Retention Onset

IL-6: interleucina 6

J: flujo de la molécula

Ko: difusividad de la membrana

KoA: Coeficiente de transferencia de masas

Kuf: Coeficiente de ultrafiltración

MCO: medio cut-off

Wpre: el peso prediálisis

Wpost: es el peso postdiálisis

MWCO: Molecular Weight Cut Off

MWRO: Molecular Weight Retention Onse

PAN: Poliacrilonitrilo

PAR: poliarilato

PEG: polietilenglicol

PEI: polietilenamina

PEPA: Aleación de polímeros de poliéster

PES: Polietersulfona

PMMA: polimetilmetacrilato

PR: porcentaje de reducción

PTH: hormona paratiroidea

PTM: presión transmembrana

PVP: polivinilpirrolidona

Qb: Flujo de sangre

Qd: Flujo del baño de diálisis

RANK: receptor del activador del factor nuclear kB

RANKL: ligando del receptor del activador del factor nuclear kB

Sc: coeficiente de cribado o sieving coefficient

Sust: volumen de sustitución

TAC: tiempo activado de coagulación

TCT: tiempo de coagulación total

TNF α : Factor de necrosis tumoral α .

TRS: tratamiento renal sustitutivo

UF: volumen de ultrafiltración

UI: unidades internacionales

Δc : gradiente de concentración de la sustancia

Δp : caída de presión

Δx : distancia entre dos soluciones

β_2 -m: β_2 -microglobulina

μ : viscosidad de la sangre

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Clasificación de las toxinas urémicas y principal mecanismo de eliminación.....	29
Tabla 2. Principales características de las heparinas de bajo peso molecular	67
Tabla 3. Dosis en hemodiálisis de las heparinas de bajo peso molecular	69
Tabla 4. Principales características de los dializadores incluidos en este estudio.....	91
Tabla 5. Media \pm desviación estándar de los valores prediálisis de las diferentes moléculas estudiadas.	94
Tabla 6. Volumen convectivo y porcentaje de reducción de pequeñas y medianas moléculas...	95
Tabla 7. Pérdida de albúmina durante la sesión	96
Tabla 8. Características del dializador Solacea® (con membrana de triacetato de celulosa asimétrico, Nipro Medical Corporation, Florida, USA).....	106
Tabla 9. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	109
Tabla 10. Depuración de moléculas y pérdida de albúmina con el dializador Solacea 21H.....	110
Tabla 11. Características de los dializadores utilizados en el estudio.....	114
Tabla 12. Características basales de la población incluida en el estudio	117
Tabla 13. Parámetros de coagulación con administración de HBPM por rama arterial.....	118
Tabla 14. Características de los dializadores incluidas en este estudio.....	124
Tabla 15. Características basales de la población incluida en el estudio	127
Tabla 16. Parámetros de coagulación con administración de HBPM por rama venosa	128

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Evolución de la pérdida de albúmina a lo largo de la sesión	96
Figura 2: Representación de la pérdida de albúmina en las dos primeras horas de diálisis	97
Figura 3: Representación de la pérdida de albúmina para cada dializador en toda la sesión.....	97

RESUMEN:

Los pacientes en hemodiálisis tienen elevada morbi-mortalidad, que se ha relacionado con la retención de una gran variedad de toxinas urémicas. La hemodiafiltración online post-dilución con elevado volumen de sustitución ha demostrado una mejoría de la supervivencia respecto a la hemodiálisis convencional. Sin embargo, el efecto depurativo del propio dializador no se ha abordado en profundidad y se desconoce si la elección del mismo podría tener un beneficio adicional a la técnica de diálisis aplicada.

Además, durante la sesión de hemodiálisis el contacto de la sangre con los componentes del circuito extracorpóreo activa la cascada de coagulación y genera el depósito de fibrina y plaquetas, que pueden disminuir la eficacia depurativa. Por este motivo, la anticoagulación es imprescindible para garantizar la calidad de la diálisis. Sin embargo, se desconoce si el efecto de la administración de la heparina de bajo peso molecular varía en función de la vía de administración o de la técnica de hemodiálisis realizada.

Se plantearon diferentes aspectos, estructurados en las siguientes partes, para la optimización de la anticoagulación del circuito extracorpóreo con heparina de bajo peso molecular y la elección del dializador.

Evaluación del efecto depurativo del dializador utilizando diferentes membranas. Se estandarizaron los parámetros de hemodiálisis, incluyendo el volumen de infusión. La primera hipótesis sostiene que el tipo de membrana utilizada influye en la eficacia de la depuración de toxinas urémicas y pérdida de albúmina. Se plantearon dos estudios: en el primero se utilizaron diferentes dializadores con membranas sintéticas. En el segundo se utilizó una membrana celulósica de reciente aparición en el mercado, el triacetato de celulosa asimétrico.

Los objetivos fueron:

- Analizar la influencia de la elección de dializador en la eliminación de toxinas urémicas de pequeño y mediano peso molecular.
- Evaluar la pérdida de proteínas asociada a cada tipo de membrana.

Evaluación del efecto de la heparina de bajo peso molecular en la actividad anticoagulante en función de la técnica de hemodiálisis. La hipótesis sostiene que el uso de membranas de hemodiálisis y técnicas que permiten la pérdida de toxinas urémicas de pesos moleculares más grandes favorece la pérdida de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a través de la membrana, lo que condiciona menor actividad anticoagulante. Se plantearon dos estudios: en el primero se valoró la actividad anticoagulante de la heparina de bajo peso molecular administrada

a través de la rama arterial. En el segundo estudio se realizó la misma valoración con la administración de la heparina por rama venosa.

Los objetivos fueron:

- Analizar la actividad anticoagulante de la HBOM administrada por la rama arterial del circuito extracorpóreo en hemodiálisis de alto flujo (HF-HD), hemodiafiltración on line (HDF-OL) post-dilución y en hemodiálisis extendida (HDx).
- Analizar la actividad anticoagulante en las condiciones previas con la administración pro rama venosa de la HBPM.

Las principales conclusiones de los estudios fueron:

- Todos los dializadores evaluados consiguen un adecuado rendimiento depurativo. Las toxinas urémicas pequeñas se depuran bien con cualquier dializador. Sin embargo, la composición de la membrana influye en la depuración de moléculas medias y en la pérdida de albúmina.
- La depuración de toxinas urémicas pequeñas y medianas con la membrana celulósica asimétrica se asemeja a la de las membranas sintéticas. La pérdida de albúmina con esta membrana es similar a la conseguida con membranas sintéticas, lo que convierte a este dializador en una alternativa a las membranas sintéticas, independientemente de si existe hipersensibilidad a estas últimas.
- La administración 40mg de enoxaparina por rama arterial es suficiente para anticoagular el circuito extracorpóreo en HF-HD, HDF-OL y HDx. Sin embargo, en HDF-OL la necesidad de heparina es mayor que en las otras dos técnicas.
- La administración de HBPM por rama venosa del circuito disminuye su pérdida a través del dializador y no excede el umbral de anticoagulación sistémica al finalizar la sesión. Cuando la HBPM se administra por rama venosa no se precisa ajuste de dosis en función de la técnica de diálisis.

SUMMARY:

Patients on hemodialysis have high rates of morbidity and mortality, due to the retention of various uremic toxins. Post-dilution online hemodiafiltration with a high replacement volume has shown improvements in survival compared with conventional hemodialysis. However, the purifying effect of the dialyzer itself has not been studied in depth, and it remains unknown whether the type of dialyzer could have additional benefits to the applied dialysis technique.

During hemodialysis, contact between blood and the components of the extracorporeal circuit activates the coagulation cascade and leads to the deposition of fibrin and platelets, which can reduce the purifying efficacy. Therefore, anticoagulation is essential to guarantee the quality of dialysis. However, it is unknown whether the effect of low-molecular-weight heparin varies depending on the route of administration or the hemodialysis technique used.

Different aspects, as detailed subsequently, were proposed for optimizing anticoagulation of the extracorporeal circuit with low molecular weight heparin and the choice of dialyzer.

The purifying effect of the dialyzer using different membranes: Hemodialysis parameters, including infusion volume, were standardized. The first hypothesis is that the type of membrane used influences the efficacy of uremic toxin clearance and albumin loss. Two studies were proposed to test this hypothesis: in the first, different dialyzers with synthetic membranes were used. In the second, a cellulose membrane that has recently appeared on the market—*asymmetric cellulose triacetate*—was used.

The objectives were:

- To analyze the influence of the choice of dialyzer in the elimination of uremic toxins of small and medium molecular weight;
- To evaluate the loss of proteins associated with each type of membrane.

2. Evaluation of the effect of low-molecular-weight heparin on anticoagulant activity depending on the hemodialysis technique. The hypothesis is that the use of hemodialysis membranes and techniques that allow the loss of uremic toxins with higher molecular weights favors the loss of low-molecular-weight heparin (LMWH) through the membrane, which reduces anticoagulant activity. Two studies were proposed to test this hypothesis: in the first, the anticoagulant activity of LMWH administered through the arterial branch was assessed. In the second study, the same evaluation was carried out with the administration of heparin via the venous branch.

The objectives were:

- To analyze the anticoagulant activity of LMWH administered via the arterial branch of the extracorporeal circuit in high-flow hemodialysis (HF-HD), post-dilution online hemodiafiltration (HDF-OL) and expanded hemodialysis (HDx).

- To analyze the anticoagulant activity in the previous conditions with the intravenous administration of LMWH.

The main conclusions of the studies were as follows:

- All the evaluated dialyzers achieve adequate purifying performance. Small uremic toxins are suitably cleared with any dialyzer. However, the composition of the membrane influences the clearance of medium molecules and the loss of albumin.

- The clearance of small and medium uremic toxins with the asymmetric cellulose membrane resembles that of synthetic membranes. Albumin loss with this membrane is similar to that achieved with synthetic membranes, which makes this dialyzer a viable alternative to synthetic membranes, regardless of hypersensitivity to the latter.

- The administration of 40 mg of enoxaparin via the arterial branch is sufficient to anticoagulate the extracorporeal circuit in HF-HD, HDF-OL, and HDx. However, the need for heparin is greater in HDF-OL than in the other two techniques.

- The administration of LMWH via the venous branch of the circuit decreases its loss through the dialyzer and does not exceed the systemic anticoagulation threshold at the end of the session.

When LMWH is administered via the venous branch, no dose adjustment is required based on the dialysis technique.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN:

La enfermedad renal crónica (ERC) en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal. Los criterios para el diagnóstico incluyen una reducción de la tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, un aumento de la excreción urinaria de albúmina, alteraciones del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base secundarias a tubulopatías, alteraciones estructurales o alteraciones histológicas (1).

La ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular y constituye una importante causa de morbi-mortalidad en la población general (2-4), lo que la convierte en un problema emergente de salud pública.

A nivel mundial en 2017 había 697.5 millones de casos con ERC, con una prevalencia estimada del 9.1% (3), si bien existen importantes variaciones geográficas, con variación en la prevalencia entre 3-18% (5-10).

En España, según datos del estudio EPIRCE, la ERC afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años.

Los pacientes con ERC avanzada con una función renal mínima o ausente (ERC terminal) requieren de un tratamiento renal sustitutivo (TRS) para prolongar su supervivencia. Las opciones incluyen la hemodiálisis (HD), la diálisis peritoneal (DP) y el trasplante renal.

La prevalencia global de ERC terminal se estima en torno a 300 personas por millón (pmp) o un 0.03% de la población (11). En 2017 el número de personas en TRS superaba los 2.5 millones, si bien para el año 2030 se estima duplicar esta cifra (12).

Cada año 440 000 pacientes inician TRS en el mundo. Sin embargo, más de 3 millones de personas no tienen acceso a las terapias de reemplazo renal y mueren de forma prematura (13). En España la incidencia y la prevalencia de TRS continúan incrementándose año a año, hasta alcanzar unas cifras en el año 2019 de 151.9 y 1367 pmp respectivamente (14). En España hay más de 64 000 pacientes en TRS. De ellos, el 40.3% están en hemodiálisis, el 5% en diálisis peritoneal y el 54.6% son portadores de un trasplante renal funcionante (14). Estos datos reflejan la importancia actual de las técnicas de tratamiento sustitutivo y, en especial, de las basadas en la hemodiálisis.

La diálisis es un proceso mediante el cual se intercambian bidireccionalmente el agua y los solutos entre dos soluciones de diferente composición (la sangre y el líquido o baño de diálisis) y que están separadas entre sí por una membrana semipermeable (15). En la hemodiálisis, la membrana semipermeable se encuentra localizada en el dializador externo y requiere un sistema de

circulación sanguínea extracorpórea. Durante la diálisis, la sangre del paciente entra en contacto con la membrana, por la que se eliminan las sustancias tóxicas y se corrigen las alteraciones electrolíticas, el desequilibrio ácido-base y la sobrecarga de volumen. Por tanto, su objetivo primario es restablecer la homeostasis normal de los medios intracelular y extracelular, pero no suple las funciones endocrinas ni metabólicas del riñón (16).

En los siguientes apartados se revisan los aspectos principales de la hemodiálisis relacionados con los trabajos de investigación del doctorado.

1.1. TOXINAS URÉMICAS:

El síndrome urémico se caracteriza por la retención de varios solutos que en condiciones normales son excretados por los riñones y tienen efecto deletéreo en prácticamente cualquier sistema del organismo (17). Los solutos que se acumulan en la insuficiencia renal responsables del síndrome urémico se denominan toxinas urémicas.

Desde el 2003, el Grupo Europeo de Trabajo en las Toxinas Urémicas ha identificado más de 100 solutos (18).

Clásicamente las toxinas urémicas se han clasificado en base a sus propiedades físico-químicas, su hidrosolubilidad y la unión a proteínas plasmáticas (19). Aunque recientemente se han publicado nuevas formas de clasificación que redefinen a las toxinas urémicas en función de su origen y toxicidad, ésta es la más utilizada hasta la fecha, ya que se basa en su patrón de eliminación por las técnicas extracorpóreas habituales. En la tabla 1 se muestran las principales toxinas urémicas y su mecanismo de eliminación (20, 21).

Tabla 1. Clasificación de las toxinas urémicas y principal mecanismo de eliminación

Clase de toxina	Tamaño molecular	Mecanismo de eliminación	Ejemplos	
Pequeños solutos	< 500Da	Difusión	Ácido úrico ADMA Creatinina	Fosfato Guanidina Urea
Moléculas medias	500-60 000 Da	Convección	Adiponectina AGEs α 1glicoproteína ácida α 1 microglobulina β 2microglobulina Cistatina C Factor D del complemento	IL-6 Mioglobina Péptido intestinal vasoactivo Prolactina PTH TNF α
Toxinas unidas a proteínas	Cualquier tamaño	Adsorción, Convección	Ácido fenilacético Ácido hipúrico Fenolsulfato	Homocisteína Indoxilsulfato P-Cresil sulfato

Da: Dalton, ADMA: dimetilarginina asimétrica; AGE: producto de la glicosilación avanzada; IL-6: interleucina 6; PTH: hormona paratiroidea; TNF α : Factor de necrosis tumoral α .

1.1.1. Pequeños solutos hidrosolubles:

Se caracterizan por su hidrosolubilidad, mínima o nula unión a proteínas plasmáticas y un peso molecular menor de 500Da (22).

- Urea: con un peso molecular de 60Da, tradicionalmente se ha considerado el prototipo de este grupo. La producción de urea depende del metabolismo proteico – aproximadamente el 90% del

nitrógeno del catabolismo proteico se incorpora a la urea (23, 24) - y su eliminación en insuficiencia renal depende de las técnicas de depuración extrarrenal. Su acúmulo en pacientes con ERC favorece la resistencia a la insulina, la disfunción de las células epiteliales intestinales, la aterogénesis y la inflamación (19, 25). El aclaramiento de urea se ha relacionado con eventos clínicos y de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis (26).

- Fósforo: Es un pequeño soluto (98 Da) con cinética diferente a la de la urea (27). La hiperfosforemia inhibe la producción de calcitriol, inhibe la producción de Klotho, altera el metabolismo de las poliaminas y se relaciona con hiperparatiroidismo, hipertrofia miocárdica y calcificaciones vasculares (28-30). Los valores elevados de fósforo se relacionan con mayor riesgo cardiovascular y se han relacionado con la supervivencia (31).

- Guanidinas: un grupo importante es el llamado de las guanidinas, relacionadas con inflamación y toxicidad neuro y cardiovascular (32-35). Las dimetilargininas como ADMA (dimetil arginina asimétrica) tienen también influencia en la disfunción endotelial mediante la inhibición de la producción de óxido nítrico y los niveles elevados son predictor de mortalidad (36, 37).

Estructuralmente son similares a la urea, con un volumen de distribución mayor que ésta, por lo que su eliminación se ve favorecida por diálisis más frecuentes y más largas (38).

1.1.2. Moléculas medias:

Son moléculas peptídicas con un peso molecular entre 500 y 60 000 Da (39). Muchas de ellas se han relacionado con mortalidad cardiovascular, inflamación, daño endotelial y activación de la coagulación (20).

El soluto más representativo de las moléculas medias es la β 2microglobulina (β 2m) (11800Da), relacionada con la mortalidad cardiovascular y global (40, 41) y la amiloidosis relacionada con la diálisis. En ERC la interleucina-6 (IL-6) o el TNF α se ha relacionado con mortalidad (42, 43).

Entre otras moléculas medias se encuentran: los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE), de entre 2000-6000 Da, relacionados con aterosclerosis y amiloidosis de diálisis; la adrenomodulina (6000Da), relacionada con la hipotensión; la paratohormona o PTH (9424Da), relacionada con la osteodistrofia renal y la resistencia al tratamiento con EPO (eritropoyetina); la procalcitonina (13KDa), con infección e inflamación; la mioglobina (17.2KDa) o la prolactina (23KDa) (44-47).

1.1.3. Toxinas unidas a proteínas:

Son solutos habitualmente pequeños (<500Da) pero con unas características físico-químicas que favorecen su ávida unión a la albúmina plasmática. Muchos de ellos provienen del metabolismo proteico en la flora intestinal (48, 49), entre los que se encuentran el indoxilsulfato. Estos solutos viajan en la sangre unidos principalmente a albúmina, cuyas modificaciones traslacionales por la

uremia pueden favorecer el aumento de la fracción libre, de la que deriva principalmente la toxicidad (50, 51).

Entre los solutos de este grupo se encuentran los fenoles y los indoles, como: p-cresilsulfato (molécula porinflamatoria, favorecedora de daño endotelial y de fibrosis renal, relacionada con la hipermetilación del gen Klotho en las células tubulares renales y asociada a progresión de ERC, enfermedad arterial coronaria, calcificación vascular y mortalidad cardiovascular y global (52-60), indoxil sulfato (relacionado con disfunción endotelial, activación de leucocitos, alteraciones en la coagulación, fibrosis e hipertrofia miocárdicas, resistencia a la insulina y mortalidad (61-65).

La depuración de solutos unidos a proteínas mediante diálisis es menos eficiente debido al tamaño molecular del conjunto. Sin embargo, se ha demostrado que añadir convección al tratamiento difusivo reduce su concentración y mejora el aclaramiento (66, 67).

1.2. MECANISMOS DE DEPURACIÓN DE AGUA Y SOLUTOS:

Los mecanismos fundamentales de eliminación de moléculas y de agua durante la hemodiálisis son la difusión, la convección y la adsorción (68-70).

Para que un soluto sea eliminado mediante hemodiálisis, éste se debe movilizar desde su lugar de producción/almacenamiento hasta la sangre, posteriormente hacia el dializador y por último debe atravesar la membrana hacia el dializado. Cada uno de estos pasos está influenciado por las propiedades del soluto y por el tipo de transporte que tiene lugar a través de la membrana.

1.2.1. DIFUSIÓN O TRANSPORTE DIFUSIVO:

Las moléculas disueltas en una solución acuosa tienden a distribuirse homogéneamente hasta alcanzar una concentración uniforme. Si están en contacto entre sí dos soluciones de diferente concentración separadas por una membrana semipermeable, las moléculas espontáneamente tienden a moverse desde la solución más concentrada a la menos concentrada hasta llegar a equilibrar las concentraciones. Este fenómeno se denomina transporte difusivo (69, 71).

En hemodiálisis, la difusión se produce al enfrentar la sangre que discurre en el interior de las fibras capilares del dializador con el líquido de diálisis que las baña, siempre que exista gradiente de concentración. De esta forma, dependiendo de la concentración de solutos a cada lado de la membrana, puede haber paso de moléculas desde la sangre hacia el baño (por ejemplo, urea) o viceversa (por ejemplo, bicarbonato).

La difusión es el mecanismo de transporte predominante para depurar pequeños solutos en hemodiálisis (71, 72).

La difusión de una molécula a través de la membrana depende de diversos factores, como la temperatura, el grado de permeabilidad de la membrana, el tamaño y el peso molecular del soluto y el gradiente de concentración.

Todos estos factores se encuentran relacionados entre sí mediante la ley de Fick:

$$J = DA (\Delta c / \Delta x)$$

Donde J es el flujo de la molécula (en mol/cm² · seg), D es la capacidad de difusión de la molécula en el agua a una temperatura dada (cm² /seg), A es el área de difusión de la membrana (cm²), Δc es el gradiente de concentración de la sustancia y Δx es la distancia entre las dos soluciones (equivalente al grosor de la membrana) (73).

- Temperatura: la elevación de la temperatura aumenta la energía cinética de las moléculas disueltas, favoreciendo la difusión de los solutos. Sin embargo, la elevación de la temperatura del baño de diálisis no siempre es posible pues conlleva otros efectos deletéreos para el paciente.

- El grado de permeabilidad de la membrana se representa mediante el coeficiente de transferencia de masas (KoA , mL/min). Se define como el aclaramiento máximo teórico de un dializador para un soluto determinado, a flujos de baño de diálisis y de sangre infinitos (69, 71) y refleja las características intrínsecas de un dializador. Para un soluto dado, el aumento de la difusividad de la membrana (Ko) o de su área (A) tiene la capacidad de aumentar el transporte difusivo (74). Según el KoA distinguimos dializadores de baja (300-500mL/min) y de alta eficiencia (> 700mL/min) (72).

- Propiedades del soluto: la capacidad de difusión de cada soluto depende de diferentes características, entre las que se encuentran:

- El tamaño y el peso molecular: Cuanto menor sea el tamaño de un soluto y su peso molecular, mayor será su energía cinética, lo que se traduce en un movimiento más rápido y mayor probabilidad de colisionar con la membrana y traspasarla. En cambio, los solutos grandes se mueven con más lentitud, lo que conlleva menor difusión a través de la membrana.

- Unión a proteínas: Los solutos pequeños que viajan unidos a proteínas se comportarán en términos difusivos como moléculas tan grandes como sea la unión de ambos, por lo que la capacidad difusiva será prácticamente nula.

- Gradiente de concentración: Cuanto mayor sea el gradiente de concentración entre los compartimentos de la sangre y del baño, más sencilla será la difusión. El gradiente de concentración se optimiza cuando la sangre circula una sola vez por el dializador y lo hace a contracorriente (en sentido opuesto) con el baño de diálisis (69).

- Efecto del flujo de la sangre (Qb) y del baño de diálisis (Qd): El aumento de la velocidad del baño de diálisis (Qd) tiene un efecto favorecedor de la difusión (75), porque mejora el gradiente de concentración y la distribución del flujo del baño dentro del dializador, optimizando áreas de la membrana infrautilizadas a Qd más bajos. Sin embargo, el incremento del Qd tiene efecto modesto cuando el Qb es elevado (76).

La eliminación de solutos aumenta de manera proporcional con el flujo de sangre hasta una fase de meseta, a partir de la cual los aumentos de Qb no consiguen mayor aclaramiento (77). La influencia del Qb no es igual para todos los solutos: aquellos solutos pequeños, que se eliminan rápidamente de la sangre, dependen de un elevado Qb para mantener el gradiente de concentración. Sin embargo, los solutos grandes, que difunden lentamente, mantienen el gradiente de concentración con Qb más bajos, por lo que su eliminación se ve influenciada en menor proporción por el Qb .

1.2.2. TRANSPORTE CONVECTIVO:

La ultrafiltración es el movimiento neto de agua desde una solución a través de una membrana, a favor de un gradiente de presión osmótica o hidrostática. En la hemodiálisis clínica se consigue aplicando una presión hidrostática positiva a la sangre, o (lo más usual) una presión negativa en el líquido de diálisis. La diferencia de presión entre el compartimento de la sangre y el compartimento del baño de diálisis se denomina presión transmembrana (PTM).

Durante la ultrafiltración, el transporte de agua arrastra a otras moléculas disueltas en ella. Este mecanismo de transferencia de solutos, aprovechando el movimiento del agua, se denomina convección.

La depuración de solutos por convección depende de las siguientes características:

- Coefficiente de cribado o Sieving Coefficient (Sc): es la relación entre la concentración de un soluto en el ultrafiltrado y en el plasma. Es específico de cada membrana para un soluto determinado. El Sc depende del tamaño de los poros de la membrana y del radio molecular del soluto. Para solutos de pequeño peso molecular el Sc es próximo a 1, ya que éstos se ultrafiltran fácilmente por los poros de la membrana. A medida que aumenta el peso molecular del soluto, el coeficiente de cribado disminuye.

- Concentración sanguínea del soluto: Los solutos se transportan a una concentración parecida a la de la solución de origen, y no dependen de una diferencia de concentración o del tamaño de la molécula, como ocurre en el transporte difusivo (78). Sin embargo, a mayor concentración del soluto, mayor será la cantidad de soluto eliminada en una determinada cantidad de ultrafiltrado.

- Coefficiente de ultrafiltración (Kuf): es la propiedad física que hace referencia a la permeabilidad hidráulica de un dializador, es decir, a la capacidad de una membrana de transferir agua plasmática. Se expresa como el número de mL de líquido que se filtra, por hora, y por cada mmHg de presión transmembrana. Según el Kuf se distinguen membranas de alta o baja permeabilidad (alto o bajo flujo de ultrafiltración).

- Presión transmembrana (PTM): La presión transmembrana se corresponde con el gradiente de presión entre el compartimento de la sangre y el del baño de diálisis. Resulta de la diferencia entre la presión hidrostática en el compartimento de la sangre y la presión hidrostática en el baño de diálisis menos la presión oncótica de las proteínas no dializables, que se estima entre 25-30 mmHg (78).

La ultrafiltración condiciona mayor hemoconcentración, que puede producir coagulación de las fibras del dializador, reduciendo la superficie útil del mismo. Por este motivo, la fracción de filtración (proporción de sangre que se ultrafiltra) no debe superar 30-40% y se debe administrar heparina en el circuito para evitar formación de coágulos.

La ultrafiltración depende de un gradiente de presiones intradializador, entre el compartimento de la sangre y el del baño de diálisis. Cuando la presión en el compartimento de la sangre supera a la del baño, se produce ultrafiltración o filtración directa. Cuando la presión en el compartimento del baño es superior a la del compartimento de la sangre, se produce retrofiltración o paso de agua y solutos hacia la sangre.

Las moléculas de pequeño tamaño, como los iones, urea, creatinina o ácido úrico (< 500 Daltons) se aclaran mejor por difusión, mientras que las moléculas de mayor tamaño (entre 500 y 50000 Daltons) como la β_2 -microglobulina (β_2 -m) se depuran más eficazmente con el transporte convectivo, pues la difusividad de las moléculas medianas es más limitada (79).

Existen técnicas de hemodiálisis basadas fundamentalmente en el transporte difusivo, como la hemodiálisis convencional, mientras que otras, como la hemofiltración, utilizan exclusivamente la convección. Más recientemente se han desarrollado procedimientos de diálisis, como la hemodiafiltración, que combinan ambos tipos de transporte o la hemodiálisis con membranas de medio cut-off, que aumentan la eficacia depuradora de un intervalo amplio de moléculas.

1.2.3. TRANSPORTE POR ADSORCIÓN:

La adsorción es un método de eliminación de moléculas desde la sangre mediante su unión a un sorbente, incorporado en un módulo de un circuito extracorpóreo (80). Se basa en la interacción de una molécula con la superficie del material sorbente estableciendo interacciones hidrofóbicas, atracción iónica o electrostática y fuerzas de van der Waals (81).

El uso de carbón activado ha sido tradicionalmente uno de los materiales sorbentes más utilizados, aunque en la actualidad su uso se limita a áreas concretas como el tratamiento de intoxicaciones (82, 83). Además del carbón, se han probado diversas resinas, como cadenas de hexadecilo fijadas en celulosa o divinilbenzeno (84, 85).

Además, la propia membrana de hemodiálisis puede actuar como sorbente en función de su composición (86). De hecho, la adsorción de ciertas proteínas de bajo peso molecular puede disminuir la activación del complemento en algunas membranas (87), así como favorecer la eliminación de mediadores inflamatorios (88).

La adsorción está limitada por la saturación de la membrana. Además, la interacción de la sangre con el sorbente puede producir efectos adversos, como trombopenia, hemólisis e hipotensión. Por este motivo, el papel de la adsorción en ERC se limita principalmente a aprovechar las

características adsorbentes de las membranas de hemodiálisis como adyuvancia en la eliminación de toxinas urémicas.

1.3. TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS:

Las técnicas de diálisis utilizadas en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica se clasifican en dos grandes grupos según predomine el principio de difusión (hemodiálisis) o de convección (técnica convectiva). Más recientemente se han diseñado procedimientos para asociar la adsorción a los principios de difusión y convección.

1.3.1. HEMODIÁLISIS:

La hemodiálisis es el procedimiento de depuración extracorpórea más utilizado en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

El transporte de solutos predominante en la hemodiálisis es la difusión, aunque también se utiliza convección para eliminar el agua retenida en el periodo interdiálisis. Existen dos modalidades de hemodiálisis en función de la eficiencia, permeabilidad y biocompatibilidad del dializador utilizado: alto y bajo flujo.

La permeabilidad del dializador se mide por su capacidad para la transferencia de agua (coeficiente de ultrafiltración) y para la depuración de β_2 -microglobulina. Como ambas suelen ser paralelas, se utiliza el coeficiente de ultrafiltración como índice de permeabilidad (89).

- Hemodiálisis de bajo flujo: el grupo HEMO definió la hemodiálisis de bajo flujo como aquella que utilizaba membranas con un aclaramiento de β_2 -microglobulina $< 10\text{mL}/\text{min}$ (90). Basándonos en el coeficiente de ultrafiltración, la hemodiálisis de bajo flujo utiliza membranas con $K_{uf} < 20\text{mL}/\text{h}/\text{mmHg}$. Estas características de las membranas limitan el transporte convectivo a la ultrafiltración necesaria para alcanzar el peso seco del paciente. En EEUU, la FDA propuso un K_{uf} de $12\text{mL}/\text{h}/\text{mmHg}$ como el límite por debajo del cual el dializador se considera de bajo flujo, si bien esta clasificación ha quedado desfasada (91).

- Hemodiálisis de alto flujo: El grupo HEMO definió los dializadores de alto flujo como aquellos con $K_{uf} > 14\text{mL}/\text{h}/\text{mmHg}$ y un aclaramiento de β_2 -microglobulina $> 20\text{mL}/\text{min}$ (90). Sin embargo, para el grupo de trabajo de diálisis europeo (EUDIAL) el dializador de alto flujo es aquel con un coeficiente de ultrafiltración $> 20\text{ml}/\text{h}/\text{mmHg}/\text{m}^2$ y un coeficiente de cribado de $\beta_2\text{m} > 0.6$ (92). Las clasificaciones más actuales combinan la permeabilidad al agua, la depuración de $\beta_2\text{m}$ (medida mediante coeficiente de cribado o aclaramiento) y la pérdida de proteínas (mediante cantidad eliminada o coeficiente de cribado) (93). Mediante este sistema, se considera de alto flujo y baja pérdida proteica un dializador si tiene permeabilidad hidráulica $20\text{-}40\text{ ml}/\text{h}/\text{mmHg}/\text{m}^2$, coeficiente de cribado de $\beta_2\text{m}$ de $0.7\text{-}0.8$ y una pérdida de albúmina $< 0.5\text{g}/4$ horas de sesión.

Las características de los dializadores de alto flujo anteriormente mencionadas resultan en una caída de presión en el compartimento de la sangre. Esto genera en la parte final del dializador que la presión del compartimento del baño supere la presión del compartimento de la sangre, produciéndose filtración hacia la sangre o retrofiltración. La combinación de filtración directa y retrofiltración se considera el mecanismo fundamental por el que los solutos más grandes se eliminan durante la hemodiálisis de alto flujo (94-96).

1.3.2. TÉCNICAS CONVECTIVAS:

Las técnicas convectivas aplican una elevada presión transmembrana, logrando que el agua y solutos atraviesen la membrana. El exceso de ultrafiltrado se repone con un fluido o líquido de reposición, que contiene la mayoría de los componentes cristaloides en concentración fisiológica (97). El fluido de reposición se puede infundir antes (predilución) o después (postdilución) del dializador. La administración del fluido de reposición predilución reduce la eficiencia de la técnica e incrementa el coste, ya que una parte del filtrado que se está produciendo es fluido de reposición (98). Cuando el fluido de reposición se administra postfiltro existe una inevitable tendencia a la hemoconcentración y elevación de la presión oncótica en el circuito extracorpóreo que puede producir desnaturalización de las proteínas, coagulación del filtro y disminución de la eficacia depurativa. Por este motivo, la tasa de filtración no debe superar el 30-35% del flujo de sangre y se requiere anticoagulación del sistema extracorpóreo (98).

En caso de no precisar balance negativo de fluidos en el paciente, la tasa de reposición es exactamente igual a la tasa de producción del ultrafiltrado.

- Hemofiltración: utiliza puramente el transporte convectivo. En la actualidad esta técnica apenas se utiliza en la ERC como técnica de reemplazo renal en pacientes crónicos por el elevado volumen de reposición requerido y la necesidad de una elevada tasa de ultrafiltración para conseguir el estándar de depuración basado en la urea. Sin embargo, sí tiene cabida en las unidades de cuidados intensivos (98).

- Hemodiafiltración: La hemodiafiltración combina los dos principios de transporte de solutos: difusión y convección. Es importante tener en cuenta que difusión y convección no tienen un efecto aditivo sino que se interfieren mutuamente en la transferencia de moléculas. La eliminación difusiva de un soluto disminuye su concentración plasmática conforme progresa la sangre por el dializador y reduce su eliminación convectiva, que es proporcional a su concentración en el compartimento sanguíneo. Por otra parte la eliminación convectiva aumenta la concentración del soluto en el compartimento del baño de diálisis con disminución del gradiente de concentración transmembrana y de la eliminación difusiva (89).

Cuando se utiliza el baño de diálisis que se va produciendo en el monitor como líquido de infusión la técnica se denomina hemodiafiltración on-line (HDF-OL).

La HDF-OL en modo postdilucional es el procedimiento que consigue los mejores resultados en la depuración de todo tipo de moléculas. Sin embargo, está limitada por la elevación de la PTM debida a hemoconcentración intradializador si la fracción de filtración supera el 30%, pérdida de albúmina y coagulación de las fibras del dializador.

La hemodiafiltración “on-line” postdilución ha demostrado reducir la mortalidad global y de origen cardiovascular cuando se alcanza un volumen convectivo superior a 23 litros/1.73 m² de superficie corporal (99).

Como alternativas a la HDF-OL postdilución existen otras técnicas:

- HDF-OL predilución: la administración del volumen de infusión predializador puede solucionar la hemoconcentración y la elevación de la PTM, pero el rendimiento depurativo es entre 1/2 y 1/3 menor que en el modo postdilución, ya que diluye las toxinas urémicas antes de su entrada al dializador, por lo que el gradiente de concentración entre la sangre y el baño disminuye (100). La HDF-OL predilución es una buena opción cuando no se pueden conseguir flujos de sangre elevados. La mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular son inferiores cuando se utiliza un volumen de sustitución mayor de 40 litros/sesión en esta técnica (101, 102).

- Modalidad mixta simultánea: el líquido de reposición es infundido pre y postdializador de forma simultánea (103).

-Modalidad secuencial: la sesión se inicia en modo postdilución. Cuando la PTM alcanza un determinado valor, la infusión se transfiere a modo predilución, aumentando la tasa de infusión en un 50% hasta finalizar la sesión (104). Tiene la ventaja de no precisar filtros ni monitores diferentes de los habituales.

-Modalidad "mid-dilution": Consiste en utilizar un dializador especial con capilares alargados en forma de “U”. El líquido de sustitución se infunde en la mitad de la fibra, de modo que la primera parte del capilar funciona en HDF-OL postdilucional y la segunda parte de la fibra como HDF-OL predilucional (105-107).

1.3.3. TÉCNICAS ADSORTIVAS:

La hemoperfusión es un procedimiento extracorpóreo que consiste en la retirada de endotoxinas, mediadores inflamatorios y/o toxinas urémicas por un mecanismo de adsorción durante el paso

de la sangre por un filtro específico. Sin embargo, la hemoperfusión no proporciona un balance de fluidos y retirada de toxinas urémicas pequeñas adecuada (108).

Por ello, la adsorción debería encaminarse hacia el uso combinado con técnicas de hemodiálisis, como la Hemodiafiltración con doble filtro y regeneración del ultrafiltrado (HFR) o como la HFR supra (108).

Además, algunas membranas sintéticas en función de su composición tienen la capacidad de adsorber toxinas en su superficie. Así, las membranas de poliacrilonitrilo o de PMMA son capaces de depurar mediante adsorción diversos solutos (109). Sin embargo, en rendimiento es escaso pues la membrana se satura al inicio del tratamiento y la adsorción puede disminuir la eficacia depurativa en hemodiafiltración al obturar los poros de la membrana (110).

- Hemodiafiltración con doble filtro y regeneración del ultrafiltrado (HFR): Es una técnica de diálisis que combina los transportes por convección, adsorción y difusión (111, 112).

En una primera fase la sangre pasa por un dializador de alta permeabilidad (fase convectiva), generando un ultrafiltrado que se hace pasar por una resina hidrofóbica que adsorbe las toxinas urémicas unidas a proteínas y mediadores inflamatorios (fase adsortiva) (113). Así se puede utilizar como líquido de infusión el propio ultrafiltrado del paciente, depurado de toxinas urémicas mediante la adsorción. Posteriormente la sangre pasa por un segundo dializador para eliminar las pequeñas moléculas y realizar la ultrafiltración necesaria para conseguir el peso seco del paciente (fase difusiva) (114).

Para mejorar el rendimiento de esta técnica se ha desarrollado la HFR SUPRA (115), que utiliza membranas de muy alto flujo en el tratamiento convectivo para obtener un ultrafiltrado rico en albúmina y, en consecuencia, toxinas urémicas unidas a proteínas. La resina sorbente tiene la capacidad para retener las toxinas pero no la albúmina; por ello, esta técnica permite minimizar las pérdidas de albúmina maximizando la eliminación de toxinas urémicas unidas a proteínas (116).

1.3.4. HEMODIÁLISIS EXTENDIDA:

La hemodiálisis extendida (HDx) utiliza un nuevo concepto de dializadores, llamados de medio cut-off (MCO) o High Retention Onset (HRO) (117, 118), con lo que consigue mejorar los aclaramientos de moléculas medias-grandes sin grandes pérdidas de albúmina (119).

El diseño de estas membranas incluye una distribución uniforme del tamaño de sus poros, con un Molecular Weight Retention Onset (MWRO) y un Molecular Weight Cut Off (MWCO) muy cercanos, lo que resulta en una curva de cribado muy pronunciada, facilitando la eliminación de solutos de amplio rango de tamaño, minimizando las pérdidas de albúmina (120).

Las membranas HRO tienen una configuración de capilar con un diámetro interno de la fibra pequeño (180 μ m). Esto disminuye el cizallamiento en cada fibra y genera mayor caída de presión a lo largo de la misma, lo que mejora el intercambio de solutos y facilita la retrofiltración (94). El mecanismo de depuración de solutos principal en la hemodiálisis extendida es la difusión (121). El uso de estas membranas se restringe a hemodiálisis, ya que en técnicas convectivas la pérdida de albúmina es elevada. Para la HDx no se necesita un equipo complejo de monitores o líneas y el flujo de sangre de 300mL/min es suficiente para alcanzar buen intercambio de solutos si bien se precisa agua ultrapura debido a la significativa cantidad de retrofiltración que tiene lugar (119).

1.3.5. HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF

La hemodiálisis de alto cut off (HCO) se caracteriza por el uso de dializadores llamados *super-flux*, que tienen una permeabilidad al agua mayor de la habitual (93, 118).

Estas membranas son mucho más permeables que los dializadores habituales de alto flujo, tienen un coeficiente de cribado para β_2 m de 1 y permiten el paso de proteínas en grandes cantidades, incluyendo la albúmina, lo que limita su uso generalizado en pacientes con ERC (122).

Diversos estudios han reportado el uso de membranas HCO para pacientes con fracaso renal agudo asociado a mieloma con el objetivo de retirar el exceso de cadenas ligeras y facilitar la recuperación renal (123-125). Sin embargo, el papel de estas membranas en la práctica clínica aún no se ha esclarecido.

1.4. COMPONENTES DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS:

El circuito de hemodiálisis se compone de las líneas para hacer circular la sangre del paciente, las líneas por donde circula el líquido de diálisis, un monitor y la membrana o dializador.

La sangre del paciente se extrae a través del acceso vascular y se bombea hacia el dializador a través de la línea arterial o *inflow*. Tras pasar por el dializador, la sangre depurada de toxinas se devuelve hacia el paciente a través de la línea venosa o *outflow*.

1.4.1. LÍNEAS DEL CIRCUITO:

La línea arterial o *inflow* conecta el acceso vascular con el dializador.

La sangre se mueve gracias a una bomba de rodillo que gira constantemente, ocluyendo intermitentemente la línea llena de sangre para crear la presión negativa necesaria para su avance (126). La presión en esta parte del circuito es negativa (por debajo de cero) y su valor depende del flujo de sangre (Q_b), la viscosidad de la misma, y del diámetro disponible para el flujo de sangre en la rama arterial del catéter o de la aguja.

La línea venosa o *outflow* es la que transporta la sangre de vuelta al paciente tras su paso por el dializador. Contiene una camarilla que permite liberar fácilmente el aire acumulado, un detector de aire y un detector de presión (que en este punto es una presión positiva, dependiente de la viscosidad de la sangre, del flujo de sangre y de la resistencia que oponga el catéter o la aguja venosa de la fístula) (127).

Tanto la línea arterial como la línea venosa contienen puntos pinchables para la extracción de muestras sanguíneas o la administración de medicación (128). Suelen estar fabricadas de material de polivinilo o menos comúnmente de silicona.

Las líneas del baño de diálisis transportan el baño desde su fabricación en el monitor hasta el dializador y desde éste hacia la zona de descarte. Están acopladas a diversos componentes y sensores que garantizan la composición, temperatura y pureza necesarias.

1.4.2. LÍQUIDO DE DIÁLISIS:

El líquido de diálisis es una solución electrolítica similar a la del plasma, preparada a partir de agua purificada y solutos, que se pone en contacto con la sangre del paciente a través de la membrana semipermeable del dializador durante la hemodiálisis (129). El gradiente de difusión entre la sangre y el líquido de diálisis se establece en el dializador, entre las concentraciones de iones en el agua plasmática (corregidas para las proteínas plasmáticas) y las del líquido de diálisis, una vez mezclado, calentado y desgasificado (130).

El agua utilizada para hemodiálisis tiene fijados unos criterios de calidad microbiológica y endotoxinas muy estrictos (normativa ISO 1163: 2009) para garantizar la seguridad del paciente, que se diferencian en función de si cumple los requisitos de agua pura o ultrapura (131).

Al agua de hemodiálisis se le añade la base (habitualmente bicarbonato) y un concentrado ácido, que contiene los principales solutos para generar el líquido de diálisis.

El líquido de diálisis ultrapuro se consigue mediante el uso de agua ultrapura, filtros de endotoxinas interpuestos en el circuito del líquido de diálisis y estricto cumplimiento de los procedimientos de desinfección y monitorización microbiológica (102, 129).

La utilización de líquido de diálisis ultrapuro se acompaña de una mejoría del estado inflamatorio y lipídico del paciente, reducción de necesidad de factores eritropoyéticos, y niveles séricos de β_2m y mejoría del estado nutricional (131-134).

1.4.3. MONITOR

Los monitores son los encargados de controlar que la sangre y el baño de diálisis circulen adecuadamente a través del circuito sanguíneo y el circuito hidráulico.

En la actualidad los monitores suelen ser circuitos abiertos y de paso único, que se caracterizan por la ausencia de recirculación del baño de diálisis, la producción continua del baño y la utilización inmediata del mismo (128).

Los monitores pueden analizar e incluso predecir determinadas variables en los circuitos mediante una serie de sistemas de monitorización o biosensores (sensores de presión en varios puntos a lo largo del circuito hidráulico y de sangre, sensor de temperatura, detector de aire, conductivímetros, sensor de volemia...). Además, el avance tecnológico ha permitido crear sistemas de biocontrol o biofeedback que permiten corregir o modificar automáticamente diferentes parámetros de la hemodiálisis (135).

1.4.4. DIALIZADOR

El dializador es la parte fundamental del sistema de depuración extracorpórea, ya que es donde se produce la eliminación de toxinas urémicas (136).

El dializador está compuesto por una carcasa de recubrimiento, los puertos de entrada y salida de la sangre y del baño, un material ensamblador de las fibras y la propia membrana de diálisis. Los dializadores tienen diferentes características, pero el volumen de sangre, la resistencia al flujo, su tamaño y peso deberían ser lo más bajos posible.

Las ventajas de los dializadores de fibras frente a los de placas incluyen el menor precio de fabricación, su diseño compacto, la facilidad de su uso y la posibilidad de realizar diferentes técnicas de diálisis (137).

- CARCASA DEL DIALIZADOR:

La carcasa del dializador se fabrica a medida de las características de depuración del haz de fibras que alberga. Así, el volumen del compartimento de la sangre y la resistencia al flujo sanguíneo deben ser lo más bajos posibles (138).

El material de la carcasa debe proporcionar estabilidad mecánica, transparencia y no debe alterarse con los diferentes tipos de esterilización. Clásicamente las carcasas se fabricaban con policarbonato, debido a su transparencia y maleabilidad (139). Sin embargo, desde hace unos años se ha comenzado a utilizar el polipropileno, que también aporta transparencia y dureza suficientes. El diseño de la carcasa y de las tapas para la entrada y salida de la sangre determinan en gran medida la distribución de la sangre y del baño, así como la caída de presión en el sistema, por lo que su diseño está encaminado a optimizar estas características (137).

- MATERIAL ENSAMBLADOR DE LOS CAPILARES:

El compuesto ensamblador se encarga de fijar los capilares a la carcasa en sus dos extremos, separando el compartimento de la sangre del compartimento del baño de diálisis. La composición más habitual del material ensamblador es el poliuretano (138,129), que no libera sustancias tóxicas o protrombóticas.

La vertiente sanguínea del material ensamblador debe tener una superficie completamente lisa para prevenir hemólisis o formación de coágulos, por lo que se utilizan cuchillas especiales a temperatura determinada (137).

Los anillos de silicona garantizan la ausencia de fugas entre la carcasa y las tapas (139).

- PUERTOS DE ENTRADA Y SALIDA DE LA SANGRE Y DEL BAÑO:

El puerto de entrada de la sangre es el encargado de distribuir el flujo de sangre desde la línea venosa, con pequeño diámetro, hacia el haz de fibras de la membrana.

A su llegada al dializador la sangre se distribuye por los capilares, con tendencia a circular con mayor velocidad por los capilares centrales. En los capilares de la periferia el flujo de sangre es más bajo y disminuye cuando aumenta el hematocrito, lo que puede producir trombosis y disminución de la superficie efectiva para la diálisis, disminuyendo la eficacia depurativa (140).

En un esfuerzo por evitar zonas de flujo preferencial y optimizar la eficacia depurativa se han diseñado diferentes distribuidores de flujo en la entrada de la sangre. Existen de tipo cónico, tangencial y en espiral (117, 141).

La configuración en espiral permite la entrada de la sangre hacia el material ensamblador de las fibras reduciendo al mínimo los espacios muertos (142). Esta configuración ha demostrado mejorar la distribución del flujo de sangre en el dializador, lo que repercute positivamente en la eficacia depurativa (141).

Un aspecto importante en la entrada de la sangre al dializador es el traumatismo de los hematíes al distribuirse desde la línea arterial hacia el interior de las fibras, ya que puede producir hemólisis. Para minimizar la hemólisis en este punto del circuito el área de la sección transversal de la cámara de entrada debería ser muy similar al área del haz de fibras y la distancia desde el extremo de la tapa hasta la superficie de las fibras lo menor posible. El ángulo de entrada de la sangre a la cámara de 15° disminuye la hemólisis, pero el efecto del ángulo es menor que el de los dos parámetros mencionados anteriormente (143).

La entrada del baño de diálisis perpendicular a las fibras y la densidad de empaquetado de las mismas dificultan que el líquido se distribuya de manera homogénea, principalmente en la parte inicial del dializador. Se ha desarrollado una estructura pinacular en la entrada del baño a la carcasa, que junto a los espaciadores de fibrillas consiguen homogeneizar el flujo del baño de diálisis (142).

- ESPACIADORES DE FIBRILLAS:

Optimizar el flujo del baño de diálisis en la zona central del haz de fibras mejora el mecanismo de contracorriente entre la sangre y el baño (144).

Cuando la densidad de empaquetado de las fibras (porcentaje de superficie que ocupan las fibras en un corte transversal con respecto al porcentaje total) es mayor, se generan zonas de flujo de baño de diálisis preferencial en la periferia del dializador (145). Las configuraciones que evitan contacto estrecho entre las fibras adyacentes consiguen mejorar el transporte por difusión (144). El uso de espaciadores de fibras mejora la difusión con respecto a un dializador estándar, si bien el método que mejor rendimiento obtiene es el diseño ondulado de las fibras (95, 146).

Además, una densidad de empaquetado cercana al 50-60% favorece la distribución homogénea del baño de diálisis (147).

- MEMBRANA:

La membrana es la parte fundamental del dializador y condiciona la mayor parte de sus propiedades.

Tradicionalmente se diferenciaban las membranas según su diseño geométrico en dos clases: fibra hueca o capilar y dializador de placas. En la actualidad la inmensa mayoría de los dializadores son de fibra hueca. Estos dializadores ofrecen gran superficie, menor volumen sanguíneo de cebado, transporte de solutos favorable y bajo coste de fabricación. Sin embargo, pueden presentar distribución desigual del flujo de sangre y del baño, los polímeros utilizados pueden generar rugosidades que limiten el transporte y la elevada resistencia interna hace necesaria una bomba que propulse la sangre, con el riesgo de formación de microburbujas y activación celular (79, 148-151). Los dializadores de placas permiten una distribución de los flujos de sangre y baño más homogénea, pero se modifica su capacidad de almacenamiento de sangre al incrementar la

presión transmembrana durante la diálisis (136). Por ello, en la actualidad los dializadores de placas han quedado en desuso y en los siguientes apartados se hará referencia a los dializadores de fibra hueca o capilar.

En este tipo de dializadores la membrana está formada por miles (10 000-17 000) de fibras huecas individuales que se ensamblan para formar un haz. La sangre circula por dentro de las fibras huecas, las cuales son bañadas por el líquido de diálisis, que circula en sentido contrario a la sangre.

Clásicamente los dializadores se categorizaban en base a su composición y a su permeabilidad (tanto a los solutos como al agua). En la actualidad, sin embargo, los avances en la tecnología de los materiales y en la química de polímeros ha llevado al desarrollo de membranas con características específicas que hacen necesaria una nueva clasificación. A continuación se detallan las características más importantes de los dializadores.

- Composición:

La composición de la membrana es crucial para determinar sus propiedades. En base al material con el que están fabricadas las membranas de diálisis se clasifican en celulósicas y polímeros sintéticos.

- Membranas celulósicas:

La celulosa fue el primer material utilizado en la fabricación de membranas de diálisis y hasta la década de los 70 eran la mayoría de las utilizadas para hemodiálisis (152). La celulosa es un polímero natural formado por una secuencia de celobiosa. Las membranas celulósicas tienen espesores relativamente pequeños (entre 6.5 y 15mm) y una composición uniforme (simétrica) de la pared capilar con el fin de mejorar el transporte de solutos pequeños por difusión (138). La presencia de grupos hidroxilo hace que la activación del complemento sea particularmente pronunciada en estos dializadores, lo que condiciona peor biocompatibilidad.

Las membranas celulósicas son muy hidrófilas.

- Membranas de celulosa regenerada:

Se denomina regenerada porque las cadenas poliméricas de celulosa se reorganizan en el proceso de hilado. La membrana característica de este grupo es el Cuprophane®, actualmente en desuso. Tenía un radio de poro de 1.72nm, lo que permitía el paso de solutos de un peso molecular hasta 500-1000 Da; toxinas urémicas de mayor peso molecular no atravesaban la membrana (137).

La presencia de grupos hidroxilo libres en el polisacárido lineal producía activación del sistema del complemento, leucopenia y elevada bioincompatibilidad (153), por lo que fueron sustituyéndose por otras membranas con mejores prestaciones.

- Membranas de celulosa modificada:

En un intento de mejorar la bioincompatibilidad de las membranas celulósicas se sustituyeron grupos hidroxilo con (i) acetilación (ii) grupos dietil-amino (iii) grupos benzilo.

Se caracterizan por un grosor de pared pequeño (típicamente entre 6-15 μm) y estructura simétrica (154). Son más biocompatibles y tienen un tamaño de sus poros más grande que las membranas celulósicas sin modificar (155).

El acetato de celulosa modifica la composición de la celulosa mediante esterificación. Dependiendo de la cantidad de grupos hidroxilo que se esterifican con acetato, la membrana resultante se denomina acetato de celulosa (sustituye el < 65% de los radicales hidroxilo por acetato), diacetato de celulosa (sustituye 65-89%) o triacetato de celulosa (acetilación superior al 95% del total de grupos hidroxilo del polímero de celulosa) (154). El hemophan[®] sustituye <5% de los grupos hidroxilo, pero el grupo de sustitución de la amina terciaria es voluminoso y protege eficazmente un porcentaje mayor de grupos hidroxilo mediante un mecanismo estérico.

- Membranas sintéticas:

En la actualidad la mayoría de las membranas utilizadas en hemodiálisis son sintéticas, clasificadas como termoplásticos. Se denominan polímeros sintéticos porque son una repetición de monómeros no presentes en la naturaleza. Estos monómeros son habitualmente muy hidrofóbicos. Si no se añaden componentes que los conviertan en parcialmente hidrofílicos, se necesitarían presiones transmembrana desproporcionadamente elevadas para conseguir una tasa de ultrafiltración adecuada (156).

Para solucionarlo y evitar la adsorción excesiva de proteínas al contacto con la sangre, en su fabricación se añaden aditivos hidrofílicos (como polivinilpirrolidona [PVP] o polietilenglicol [PEG]) o se procesan con polímeros hidrofílicos, como metalilsulfonato (137). El PVP tiene

elevada hidrofilia, que afecta a la distribución del tamaño de los poros de la membrana modificando la tensión en la superficie del poro (154). Además, su presencia en la membrana varía a lo largo del espesor de la misma. Algunas moléculas de PVP, tras determinadas condiciones de esterilización de la membrana, pueden liberarse de ésta y pasar a la sangre. Se ha postulado que el PVP liberado puede ser una causa de reacción anafiláctica en pacientes en hemodiálisis (157, 158).

El desarrollo de las membranas sintéticas ha ido encaminado a conseguir mejores prestaciones a nivel convectivo que las membranas celulósicas. Las membranas sintéticas presentan un grosor de la pared mayor que las celulósicas ($> 20\mu\text{m}$), lo que permite su uso en técnicas convectivas. Existen distintos materiales con los que se fabrican:

- Polisulfona:

En química se designa polisulfona al grupo de polímeros que contienen grupos sulfona y grupos alquilo o arilo. Al hablar de membranas de diálisis, por convención, se denominan polisulfonas a los polímeros que, además, contienen grupos isopropilideno (138). Las polisulfonas de las membranas de diálisis que no contienen grupos isopropilideno reciben el nombre de poliariletersulfonas o polietersulfonas (137).

La polisulfona es un polímero termoplástico con propiedades mecánicas, químicas y térmicas excelentes, lo que ha favorecido su gran éxito en la fabricación de las membranas de diálisis.

Debido a la protección de patente todas las polisulfonas desarrolladas hasta el momento tienen nombres distintos (Helixona[®], Toraysulfona[®]...) y difieren en la aleación de copolímeros/polímeros, en la adición o carencia de PVP y en los procesos de producción e hilado, generando membranas con diferente ultraestructura, biocompatibilidad, capacidad de transporte de solutos y capacidad de retención de endotoxinas (138, 159).

Se pueden esterilizar mediante radiación beta, radiación gamma o vapor.

- Polietersulfona o poliariletersulfona:

En hemodiálisis, la membrana de polietersulfona tiene los grupos sulfona, alquil o aril pero carece de isopropilideno. Tiene, por tanto, características similares a la polisulfona y puede esterilizarse mediante

radiación beta, gamma o vapor. El uso de este tipo de membranas para hemodiálisis comenzó en 2000 (160). Difiere de la polisulfona en la estructura de su pared en 3 capas, con menor diámetro interno (30 μm) (161). Se ha modificado su proceso de producción para conseguir mayor homogeneidad de los poros, maximizando la depuración de toxinas y minimizando la pérdida de albúmina.

- Poliamida:

Las membranas de poliamida están compuestas de una copoliamida aromática-alifática e hidrofóbica que está mezclada con PVP para aportar hidrofilia y mayor porosidad (162). Esta mezcla favorece la biocompatibilidad (163). Los dializadores de poliamida solo pueden esterilizarse con óxido de etileno. Para superar este inconveniente, se añadió poliariletersulfona a la mezcla, lo que permite su esterilización por calor (138).

- Polimetilmetacrilato (PMMA):

Están formadas por un copolímero hidrofóbico elaborado con monómeros de metilmetacrilato de dos tipos. El PMMA isotáctico tiene grupos acetato solo en un lado de la cadena, lo que le proporciona una estructura curva. El PMMA sindiotáctico tiene grupos acetato alternos en cada lado de la cadena, lo que le confiere una estructura más recta (164). En la actualidad las membranas de PMMA combinan los dos tipos de monómeros. Además, algunas membranas están copolimerizadas mediante la adición de pequeñas cantidades de sulfonato sódico de poliestireno (165). El polímero forma una membrana simétrica, con un radio de los poros entre 2 y 10nm, lo que la convierte en una membrana de alto flujo con buena retención de albúmina (165-167). Las membranas de PMMA tienen una elevada capacidad de adsorción, siendo esta la principal vía de eliminación de β 2-microglobulina (168,169). Sin embargo, la adsorción de plaquetas conlleva un mayor volumen de sangre residual. Los dializadores con membranas de PMMA se esterilizan con radiación gamma, pues no puede esterilizarse con vapor (138).

- Poliacrilonitrilo (PAN):

El poliacrilonitrilo fue el primer material sintético utilizado en una membrana de hemodiálisis, comercializado con el nombre AN69[®], bautizado así en referencia al acrilonitrilo y al año en que se fabricó (170). Sin embargo, no todas las membranas de PAN son AN69, ya que la mezcla de polímeros y sus características pueden diferir. Las membranas de HD están constituidas por un copolímero de poliacrilonitrilo y metalil-sulfonato. Éste último confiere a la membrana unos poros más homogéneos y pequeños, con buena capacidad de transporte difusivo y convectivo. Además, los grupos sulfonato confieren hidrofilia, lo que atrae agua y permite la creación de una estructura de hidrogel importante para la permeabilidad de la membrana (171). Tiene, por tanto, elevada capacidad de adsorción de proteínas, sobre todo las de carga positiva, β 2-microglobulina, citoquinas y endotoxinas (172-176).

Las versiones no modificadas de las membranas AN69 tienen un potencial zeta (potencial de membrana) negativo, que se ha relacionado con la mayor generación de calicreína y bradiquinina. Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no son capaces de inactivar las bradiquininas generadas en la interfaz sangre/membrana, produciendo reacciones anafilactoides por acúmulo de bradiquinina (177-179). Este inconveniente se ha solventado revistiendo la superficie de la membrana con una lámina plana de poliacrilonitrilo con polietilamina (PEI) como polímero catiónico (180). Esto favorece la adsorción de heparina, que está cargada negativamente (138). Hoy en día esta membrana está disponible como AN69ST.

Las membranas de PAN son simétricas y no pueden esterilizarse por calor.

- Etilen-vinil-alcohol:

En 2008 se consiguió unir de manera estable química y biológicamente una cantidad reproducible de heparina sódica a la membrana AN69ST en el proceso de producción (170), generando la membrana HeprAN, un copolímero de etilen-vinil-alcohol. La heparina unida en la membrana tiene afinidad específica por la antitrombina III, que se adsorbe en la superficie de la membrana y permite la neutralización de la trombina a través de un complejo reversible de trombina-antitrombina (170). Esto

permite disminuir en gran medida la necesidad de heparina durante la sesión de hemodiálisis.

- Aleación de polímeros de poliéster (PEPA):

Esta membrana está compuesta de dos polímeros: Polietersulfona (PES) y poliarilato (PAR). El poliarilato es un polímero hidrofílico con elevada resistencia al calor y buenas propiedades mecánicas. Para la fabricación de membranas PEPA se utiliza la aleación, que permite la mezcla de polímeros para aprovechar las mejores propiedades de cada componente. De hecho, la cantidad de cada uno de sus polímeros permite controlar el tamaño de los poros de la membrana sin la necesidad de un agente hidrofílico (181), aunque se añadió PVP a partir de 2001 para mejorar la biocompatibilidad (182).

Es una membrana asimétrica, que se esteriliza mediante vapor y con buen rendimiento depurativo.

- Diámetro interno y longitud del capilar:

Cada fibra hueca tiene un diámetro interno entre 180-220 μm y una longitud entre 20-24 cm (154, 183). Cuanto menor sea el diámetro interno del capilar, menor distancia recorrerán las toxinas para atravesar la membrana, mejorando el aclaramiento difusivo. Además, la relación inversa entre la anchura del canal y la tasa de cizallamiento (para flujos constantes) lleva a menores efectos de capa en el lado de la sangre con menor diámetro (73, 184). Sin embargo, la disminución del diámetro interno tiene también efectos deletéreos. El flujo de sangre a lo largo del capilar sigue la Ley de Hagen-Poiseuille, asumiendo el comportamiento de la sangre como un fluido newtoniano:

$$Q_B = \frac{\Delta P}{8\mu l / \pi r^4}$$

En esta ecuación, Q_B es el flujo de sangre, ΔP es la caída de presión a lo largo de la fibra, μ es la viscosidad de la sangre, L es la longitud de la fibra y r es el radio de la fibra capilar.

Esta fórmula se expresa habitualmente como:

$$R = 8 \mu l / \pi r^4$$

De esta fórmula se desprende que la relación inversa entre la resistencia al flujo de sangre y la cuarta potencia del radio es el factor más importante que limita hasta cuánto se puede disminuir el diámetro interno del capilar. Por tanto, para un flujo de sangre determinado la mayor viscosidad de la sangre, la mayor

longitud de la fibra o el menor radio del capilar producen mayor caída de presión a lo largo de la fibra (185).

- Superficie de la membrana:

La superficie interna del capilar representa la máxima área teórica disponible para el contacto con la sangre. La superficie de la membrana depende del número de fibras capilares, de su longitud y de su diámetro interno (154). La superficie de los dializadores utilizados varía desde 1.4 a 2.3m² (186-189). El aumento de la superficie del dializador aumenta la capacidad depurativa. De hecho, en HDF-OL se ha demostrado que el incremento de la superficie del dializador de 1.4m² a 1.8m² aumenta un 6% el transporte convectivo (190).

- Grosor de la pared del capilar:

El grosor de la membrana determina la distancia que el soluto debe difundir entre la sangre y el dializado (113). En diálisis, la principal barrera para el transporte de solutos pequeños es la propia membrana. Las membranas celulósicas tienen una pared fina (5-15µm), lo que favorece el transporte difusivo. En contra, las primeras membranas sintéticas tenían un espesor de membrana que limitaba el transporte difusivo (70-100 µm), por lo que su uso se limitaba a técnicas convectivas. En la actualidad se ha conseguido reducir el grosor de la pared de las membranas sintéticas a menos de 30 µm (191). De esta forma se permite la combinación de difusión y convección (192, 193).

- Simetría:

La simetría hace referencia a la uniformidad en la estructura de la membrana a lo largo del grosor de su pared. Las membranas simétricas tienen una composición uniforme a lo largo del grosor de su pared. Son simétricas las membranas celulósicas clásicas y las membranas sintéticas de PMMA, AN69, HeprAN y la poliamida.

Por el contrario, las membranas asimétricas tienen una capa interna muy fina en la interfaz sangre-membrana, de aproximadamente $\leq 1\mu\text{m}$ de grosor), que actúa como la primera barrera en la eliminación de solutos (194). El resto del grosor de la membrana o estroma actúa como estructura de soporte, aporta gran superficie para la eliminación de toxinas por adsorción y determina las propiedades térmicas, químicas y mecánicas de la membrana (195). La densidad del estroma varía: cerca del lado de la sangre la membrana tiene una estructura

más compacta y progresivamente se hace más abierta o macroporosa, que puede tener estructura tipo dedo o esponja (113). La mayor parte de las membranas sintéticas son asimétricas.

- Hidrofilia:

El grado de hidrofilia se determina mediante el método del ángulo de contacto (47). Si el ángulo de contacto es superior a 90° , la membrana se considera hidrófila. Un ejemplo son las membranas celulósicas, que forman una fase fluida continua dentro de sus poros a través de los que pueden difundir los solutos (113, 191). Sin embargo, las membranas sintéticas forman un ángulo de contacto menor de 90° , por lo que se las considera hidrofóbicas.

- Potencial Zeta:

Es el potencial eléctrico en la interfaz sangre-membrana debido a la presencia de cargas electronegativas en la capa interna de la membrana. El proceso de polimerización, la composición química de la membrana y la adición de polímeros contribuyen al potencial Zeta (113). La magnitud del potencial Z indica el grado de atracción o repulsión electrostática entre la membrana y partículas en una dispersión con carga opuesta o similar respectivamente (195).

- MCWO y MRWO:

El MWRO (Molecular Weight Retention-Onset) se define como el peso molecular del soluto para el que la membrana alcanza un coeficiente de cribado de 0.9. Es decir, el peso molecular para el que la membrana empieza a retener el soluto. Se relaciona con la distribución del tamaño de los poros. Cuanto más homogéneos sean los poros, mayor será el MWRO, generando una pendiente de la curva de cribado para los solutos más pronunciada (113, 118, 120).

El MWCO (Molecular Weight Cut-Off) se define como el peso molecular para el que el coeficiente de cribado es 0.1, es decir, el peso molecular para el que la membrana prácticamente ya no deja pasar el soluto (196). Se relaciona con el tamaño medio de los poros.

Cuanto más se acerque el MWRO al MWCO, más pronunciada será la curva de cribado para diferentes pesos moleculares. Es decir, las toxinas de pesos moleculares hasta el MWCO se eliminarán en gran proporción. Además, cuanto más se acerque el MWCO al peso molecular de la albúmina (sin sobrepasarlo),

más solutos de elevados pesos moleculares (pero inferiores al de la albúmina) podrán eliminarse (113, 196).

- Coeficiente de ultrafiltración (Kuf):

Es una propiedad física que define la permeabilidad hidráulica del dializador. Hace referencia a su capacidad de transferir solvente y se expresa como el volumen de agua plasmática ultrafiltrada (en mL) por unidad de tiempo (min), por cada mmHg de gradiente de PTM (ml/h/mmHg). El Kuf de la membrana debe corregirse por la superficie (ml/h/mmHg/m²) (78). Clásicamente diferenciaba membranas de bajo y alto flujo (ver apartado 1.3.1). Sin embargo, la clasificación más actual para las membranas de alto flujo también incluye parámetros de depuración de solutos.

- Coeficiente de transferencia de masas (KoA, mL/min):

Es un parámetro que describe la eficacia teórica del dializador y define la resistencia a la difusión de cada soluto. Está compuesto por la permeabilidad de la membrana (Ko) y su superficie (A) y es específico de cada dializador para un determinado soluto (78, 197). El KoA de la membrana varía con la profundidad y porosidad, el tamaño molecular de cada soluto y con los flujos de sangre y del baño de diálisis (198).

- Biocompatibilidad:

El contacto de la sangre con la superficie de la membrana puede desencadenar una respuesta inflamatoria que se engloba con el nombre de bioincompatibilidad. La respuesta inflamatoria está mediada por activación de la vía alterna del complemento, con liberación de anafilotoxinas (C3a, C5a), activación de la cascada de la coagulación y activación de diferentes tipos celulares (monocitos, neutrófilos, basófilos y plaquetas) que pueden determinarse directamente en sangre periférica o indirectamente mediante la determinación de citocinas proinflamatorias (interleukina [IL] 1 beta, IL-6, IL10 o factor de necrosis tumoral- α) (149, 150, 155, 199-205).

1.5. MEDIDA DE LA EFICACIA EN HEMODIÁLISIS:

1.5.1. TRANSFERENCIA DE MASAS:

Es la cantidad de un soluto (en gramos) que es transferido desde un compartimento del dializador al otro en un determinado tiempo (78).

En HD se transfieren las toxinas urémicas desde la sangre al líquido de diálisis; los tampones y calcio se transfieren en sentido inverso. Se puede calcular desde el compartimento sanguíneo o desde el líquido de diálisis. La diferencia entre ambos cálculos puede deberse a la adsorción del soluto a la membrana (72).

1.5.2. ACLARAMIENTO:

El aclaramiento es el volumen (de plasma, suero o sangre) del que se retira por completo un soluto durante un periodo específico. Sus unidades son volumen/tiempo.

En diálisis intermitente, la ventaja del aclaramiento es que tiende a mantenerse constante a pesar de los cambios en la concentración del soluto y la tasa de retirada durante el procedimiento.

El aclaramiento es independiente de la concentración de un soluto (73). El aclaramiento será, como máximo, tan alto como el flujo de sangre (si toda la sangre quedara completamente depurada del soluto a su paso por el dializador) o tan alto como el flujo del baño (si todo el dializado quedara completamente saturado de soluto).

1.5.3. RATIO DE EXCRECIÓN:

El ratio de extracción (ER) es la fracción de los solutos retirados de la sangre en un solo paso por el dializador. Se determina como:

$$\frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

Donde C_{in} es la concentración plasmática del soluto a la entrada del dializador y C_{out} es la concentración plasmática del soluto a la salida del dializador (72). Se puede expresar como ratio ($[0 - 1]$) o porcentaje (%).

El ER depende del flujo de sangre y del baño, de la membrana del dializador y de las propiedades intrínsecas del soluto, como su peso molecular y su unión a proteínas.

El ratio de excreción es independiente de la concentración del soluto (73).

1.5.4. PORCENTAJES DE REDUCCIÓN (PR):

Es una medida de la eficacia del dializador en toda la sesión. Es la reducción relativa de las concentraciones plasmáticas al inicio de la diálisis (pre-diálisis) hasta el final (post-diálisis). Se puede expresar como ratio (0-1) o como porcentaje. La concentración postdiálisis de los solutos

que no atraviesan la membrana debe corregirse para el grado de hemoconcentración, en función de la ultrafiltración del paciente para obtener una medida más exacta (206).

1.5.5. GLOBAL REMOVAL SCORE (GRS):

Mide la retirada de varios solutos de pesos moleculares entre 41 000 y 60 000 Da, considerando el porcentaje de reducción de albúmina como negativo. Tiene utilidad para evaluar de manera simple el perfil de eficacia de varios dializadores y comparar diferentes modalidades de diálisis, aunque su uso no está extendido (207).

$GRS = (PR_{urea} + PR_{\beta 2-m} + PR_{mioglobina} + PR_{prolactina} + PR_{\alpha 1microglobulina} + \alpha 1glicoproteína\ ácida) / 6 - PR_{albúmina}$

1.5.6. PARÁMETROS QUE AFECTAN A LA EFICACIA DEL DIALIZADOR:

- El flujo de sangre (Q_b): El aumento de la velocidad del flujo de la sangre consigue mejorar el aclaramiento, ya que el volumen de sangre depurado es mayor (208, 209). Sin embargo, el aumento del Q_b disminuye el ER, ya que la sangre pasa más rápido por el dializador. Para optimizar el efecto del Q_b alto hay que utilizar dializadores de alta eficiencia, que son aquellos que tienen KoA elevado, lo que consigue mejoría del aclaramiento (78).

- El flujo del baño (Q_d): El aumento del flujo del baño de diálisis aumenta el aclaramiento difusivo de varios solutos, aunque este efecto es más modesto que el aumento de Q_b (76). El aumento de la velocidad del Q_d hace que pase más rápido a través del dializador, por lo que se maximiza el gradiente de concentración de los solutos a depurar. Además, Leypoldt propuso que también mejoraba la distribución del flujo de sangre (76, 210). Sin embargo, con dializadores actuales, en los que se han implementado modificaciones para evitar áreas de flujo preferencial (por ejemplo la ondulación de las fibras), en HDF-OL el aumento del Q_d de 500 a 700mL/min, aumenta un 3% el KT, sin conseguir aumentar el volumen de infusión (211).

- El KoA es una de las propiedades intrínsecas de la membrana. El KoA puede mejorarse aumentando el área de la membrana, ajustando su porosidad o disminuyendo el grosor de la membrana (136).

- Propiedades del soluto: El tamaño del soluto es la propiedad del mismo que más influye en su depuración. Cuanto menor es el peso molecular del soluto, mayor es su velocidad dentro de la fibra, lo que facilita su transporte por difusión (73). En cambio, las moléculas más grandes tienden a saturar los poros de la membrana a lo largo del dializador. También influyen en la

depuración otros factores como la forma tridimensional, la carga química, su unión a proteínas plasmáticas, que impide su depuración por difusión o convección o la distribución intracelular, que dificulta el paso al plasma, desde donde se puede depurar.

- Tiempo/frecuencia de tratamiento: aumentar el tiempo de tratamiento permite que la sangre circule por el dializador más veces, por lo que mejora la eficacia depurativa. Además, aumentar la frecuencia de diálisis mejora la cantidad de solutos depurados, ya que al inicio de la sesión la concentración es más alta y se consigue depurar más cantidad de soluto (72).

1.6. ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE DIÁLISIS:

1.6.1. INTRODUCCIÓN A LA COAGULACIÓN:

El factor tisular se activa con el contacto de la sangre a través del circuito de diálisis (212), lo que lleva al depósito de fibrina y plaquetas activadas en la superficie de la membrana del dializador y en la cámara venosa (213). Por ello, la mayoría de los pacientes que acuden a hemodiálisis precisan anticoagulación para prevenir la generación de trombina y la coagulación prematura del circuito (214).

Si bien hay acuerdo en que la anticoagulación del circuito de hemodiálisis es necesaria para conseguir un buen resultado, no hay consenso acerca del mejor tipo de heparina para hemodiálisis (215-217), como refleja el estudio español de anticoagulación en diálisis: el 44.1% de los pacientes se dializan con heparina sódica no fraccionada (HNF) y el 51.5% con heparina de bajo peso molecular (HBPM); el 4.4% recibían diálisis sin heparina (218).

1.6.2. PRINCIPIOS DE LA COAGULACIÓN

La hemostasia se define como el conjunto de procesos biológicos que tiene como objetivo mantener la fluidez sanguínea y la integridad del sistema vascular (219). Además, asegura que el tapón hemostático sea eliminado para restablecer el flujo sanguíneo.

Aunque la coagulación es un proceso dinámico constituido por múltiples procesos interrelacionados, se puede organizar en distintas fases (220, 221):

Hemostasia primaria: caracterizada fundamentalmente por el daño endotelial y dependiente de complejas interacciones entre plaquetas y proteínas adhesivas de la pared vascular para formar la agregación plaquetaria.

Hemostasia secundaria: caracterizada por la propagación de reacciones para la formación de un coágulo mediante la cascada de coagulación.

Finalización del proceso de coagulación mediado por mecanismos antitrombóticos.

Retirada del coágulo formado mediante fibrinólisis.

- HEMOSTASIA PRIMARIA: FORMACIÓN DE UN TAPÓN PLAQUETARIO:

Agresiones externas al endotelio vascular generan un cambio funcional en las células endoteliales, lo que favorece la secreción de factores activadores de plaquetas, que garantizan su reclutamiento, así como el de otros tipos celulares y factores procoagulantes.

A nivel plaquetario la respuesta se caracteriza por cuatro fases:

Activación y adhesión plaquetaria: depósito de plaquetas en la matriz subendotelial

Agregación: cohesión plaqueta-plaqueta

Secreción: liberación del contenido de los gránulos plaquetarios

Actividad procoagulante: aumentando la formación de trombina.

- Activación y adhesión plaquetaria:

La activación plaquetaria comienza cuando la trombina activa a un grupo plaquetario en el lugar de la lesión vascular (222).

Otros activadores, aunque menos potentes, son la adenosina difosfato (ADP) o la exposición de colágeno.

Tras la activación, las plaquetas sufren importantes cambios conformacionales, con esferificación, formación de pseudópodos y centralización de sus gránulos (219). La adhesión plaquetaria está mediada fundamentalmente por la unión del receptor plaquetario GPIb/IX/V al Factor von Willebrand (FVW) en la matriz subendotelial (223) o del receptor plaquetario GP Ia/IIa a las fibrillas de colágeno en la matriz (224).

- Agregación plaquetaria:

La activación plaquetaria produce exposición y cambios conformacionales en la glicoproteína de superficie GPIIb/IIIa, lo que conlleva unión al FVW y al fibrinógeno, dando lugar a la formación de puentes entre plaquetas, que generan la cohesión o agregación plaquetaria (225). Además, la GP IIb/IIIa interacciona con el citoesqueleto celular, favoreciendo la retracción del coágulo (226).

- Secreción plaquetaria:

Las plaquetas contienen dos tipos de gránulos: los gránulos alfa y los gránulos densos, que liberan, entre otros, ADP y serotonina, proteínas adhesivas como fibronectina o trombospondina, tromboxano A₂ (219). La liberación de otras moléculas puede activar el factor tisular y favorecer la liberación de fibrina (220).

- Actividad procoagulante:

La actividad procoagulante de las plaquetas se pone de manifiesto mediante la formación de complejos enzimáticos de la cascada de la coagulación en la superficie plaquetaria (227).

- HEMOSTASIA SECUNDARIA: LA CASACADA DE LA COAGULACIÓN:

Se caracteriza por el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la activación secuencial de diferentes proteínas precursoras inactivas en enzimas activas, lo que amplifica la reacción. Finalmente estas reacciones conducen a la transformación del fibrinógeno en fibrina, estabilizando el trombo.

Tradicionalmente, en la cascada de la coagulación se han considerado dos vías: la vía intrínseca y la vía extrínseca, que convergen en la activación del factor X, que como componente de la protrombinasa es capaz de convertir protrombina a trombina. Ésta última convierte el fibrinógeno (proteína plasmática soluble) en un coágulo insoluble de fibrina.

- Vía extrínseca de la coagulación:

Se activa por la exposición de factor tisular (FT), bien por lesión vascular o bien por expresión aberrante en monocitos y células endoteliales activadas por procesos inflamatorios o sepsis (228). El factor tisular interacciona con pequeñas trazas del factor VIIa presentes en la sangre ya en forma activa y con el factor VII, que es capaz de autoactivarse, formando el complejo a FT-factor VIIa. Este complejo transforma al factor X en factor Xa y al factor IX en factor IXa (220, 229). El factor IXa forma un complejo con el factor VIIIa, fosfolípidos, calcio y el factor X llamado complejo tenasa de la vía extrínseca, que genera factor Xa de manera altamente eficiente.

- Vía intrínseca de la coagulación:

Tras el contacto de la sangre con una superficie cargada negativamente (Ej: el colágeno subendotelial), el factor XII se activa, lo que produce activación secuencial de los factores XI y IX. El factor IXa junto con el factor VIIIa forma el complejo tenasa intrínseca, que lleva a la formación del factor Xa.

- Vía común de la coagulación:

Una vez que se ha activado el factor X, la cascada de la coagulación continúa: El factor Xa se une al factor Va en la superficie de los fosfolípidos plaquetarios, formando el complejo protrombinasa, que convierte el factor II o protrombina, en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno soluble en fibras de fibrina, que posteriormente polimerizan (230).

El factor XIIIa liga covalentemente los monómeros de fibrina para dar lugar a una redícula insoluble y controla el tamaño del coágulo.

Este proceso tiene un riguroso control que incluye la retirada de los factores activados a través del sistema retículo-endotelial, control de los procoagulantes activados y finalización del proceso gracias a dos inhibidores enzimáticos circulantes: la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular, así como un proceso dependiente de la coagulación (219, 220).

Si bien la clasificación de la coagulación en dos vías independientes (extrínseca e intrínseca) es útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación

más empleadas, en la actualidad se sabe que no es exacta a nivel fisiológico. Actualmente se reconoce que la exposición al factor tisular y su interacción con el factor VIIa es el evento fisiológico inicial en la coagulación (231). La pequeña cantidad de trombina activa el factor XI, lo que amplifica la generación de la trombina y la cascada de la coagulación.

1.6.3. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN ERC:

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un mayor riesgo de sangrado (232, 233). Algunos estudios han reportado sangrado en 40-50% de los pacientes con enfermedad renal crónica o en hemodiálisis (232).

El mayor riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad renal crónica es el resultado de cambios a nivel plaquetario relacionados con la composición de los gránulos alfa, una desregulación del metabolismo del ácido araquidónico y de las prostaglandinas, fragmentos de fibrinógeno circulante, estrés oxidativo e inflamación, alteración en los receptores plaquetarios o en la unión del fibrinógeno a FVW, así como la presencia de anemia, que genera alteraciones en la interacción plaqueta-pared vascular (232, 234- 238). Además, diferentes toxinas urémicas (fenoles, ácido fenólico, ácido guanidinosuccínico) se han visto implicadas en las alteraciones de la función plaquetaria, si bien no se ha podido establecer correlación entre el tiempo de sangrado y la concentración de estas sustancias en el dializado (239). Esta disfunción plaquetaria se ha demostrado en hasta la mitad de los pacientes en hemodiálisis y no se corrige tras la sesión, independientemente del tipo de anticoagulación utilizada (240).

Por otro lado, el riesgo de tromboembolismo se eleva en pacientes con insuficiencia renal (233, 241, 242). El riesgo de enfermedad tromboembólica se multiplica por 2 en pacientes con ERC avanzada (243, 244).

Este elevado riesgo de trombosis se relaciona, entre otros, con cambios en la cascada de la coagulación con elevación de los niveles de fibrinógeno y factor tisular, algunos factores y un descenso en la actividad de la antitrombina (245-248). Además, la actividad plaquetaria puede incrementarse por un descenso en sustancias vasoactivas (como óxido nítrico), elevación de fosfatidilserina, p-selectina y receptores de fibrinógeno (249). Los cambios en el endotelio pueden contribuir por elevación de trombina, hipoxia, estrés, factores oxidativos y citocinas (250). Otro mecanismo de trombosis está relacionado con las micropartículas, que promueven la presentación de fosfatidilserina y factor tisular y que contienen microRNA que podrían regular la función plaquetaria (251, 252). Por último, los anticuerpos antifosfolípidos pueden representar un factor de riesgo asociado (253).

1.6.4. ACTIVACIÓN DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO DE HEMODIÁLISIS:

La exposición de la sangre al circuito extracorpóreo de la hemodiálisis induce cambios en varios sistemas enzimáticos plasmáticos, que se expresan en la activación del sistema del complemento, de la activación plaquetaria, de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación y del sistema fibrinolítico. La activación de la coagulación es uno de los factores que más influyen en la reducción de la eficacia de la diálisis por coagulación de las membranas del dializador por fibrina y uno de los determinantes de bioincompatibilidad (254).

La superficie del dializador es el principal contribuyente a la cascada de la coagulación, ya que su superficie es hasta 20 veces mayor que el área de contacto con las líneas del circuito extracorpóreo (255).

Hoy en día los dializadores están compuestos habitualmente de membranas sintéticas, con capilares de luz estrecha, en los que el flujo de sangre es turbulento y carece de superficie endotelial. Entre los factores que determinan la trombogenicidad de las membranas se incluyen, entre otras, la composición química, la carga y la capacidad para adherir o activar elementos celulares circulantes (como plaquetas) (256).

La hemodiálisis produce turbulencias en el flujo sanguíneo y elevación en la tasa de cizallamiento que activa directamente a las plaquetas (257). De hecho, el rozamiento es una de las mayores vías de activación de la hemostasia y de la trombosis (258). Cuando el flujo de sangre es lento, las plaquetas pueden unirse al fibrinógeno adherido a la superficie de las líneas, vía receptor GP IIb/IIIa. La unión al receptor y la formación de trombina resulta en secreción de productos plaquetarios, activación de las plaquetas y de la cascada de coagulación.

Además, la unión de proteínas plasmáticas (como factor XII y calicreína de alto peso molecular) a la superficie del dializador inician la vía de la coagulación por contacto (Vía intrínseca), aunque esta vía es menos importante, ya que junto al factor XII se deposita en la membrana su inhibidor, limitando la reacción.

En HD los leucocitos y las plaquetas pueden co-agregarse, efecto que en parte es dependiente de la membrana utilizada (259-262). Tras la co-agregación se activan ambos tipos celulares. Cuando se adhieren a superficies artificiales, los granulocitos pueden liberar el contenido de sus gránulos (263). Tanto granulocitos como monocitos expresan factor tisular, un gran potente activador de la cascada de coagulación.

La coagulación en el circuito de hemodiálisis se inicia por las dos vías: extrínseca e intrínseca, aunque no en igual grado, dependiendo de diversos factores, como la composición de la membrana de diálisis, el diseño y la composición de las líneas (256). Además de la activación celular, el contacto de la sangre con una superficie artificial produce una activación importante

de la coagulación plasmática (264). El coágulo en una superficie artificial se produce principalmente por la vía intrínseca. El grado en que se activa la cascada de la coagulación está determinado por el flujo de sangre y la concentración local de factor XIIa. Además de la vía intrínseca, los procedimientos de depuración extracorpórea también activan el factor tisular (265, 266).

En el circuito extracorpóreo, tanto el dializador como los otros componentes son trombogénicos. Las agujas o los catéteres para el acceso vascular, las líneas y los atrapa-burbujas del circuito (estos últimos son muy trombogénicos dado que la sangre circula más lentamente y en algunas áreas puede haber estasis sanguínea, además de que puede haber contacto con aire o turbulencias en el atrapaburbujas) contribuyen a la trombogénesis.

Otros riesgos para la oclusión prematura del circuito extracorpóreo son el bajo flujo de sangre (incluyendo las interrupciones del flujo de sangre por mal funcionamiento del acceso vascular), el hematocrito elevado, la excesiva ultrafiltración o trasfusión sanguínea directamente al circuito extracorpóreo (267, 268).

Aunque no hay estudios dirigidos a valorar la necesidad anticoagulante en cada técnica de diálisis, se ha postulado que las membranas de alto flujo puedan requerir dosis más altas de heparina de bajo peso molecular que las membranas de bajo flujo para asegurar la buena anticoagulación del circuito (255). Además, HDF-OL genera menor activación plaquetaria comparada con la hemodiálisis (269).

1.6.5. ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS:

La anticoagulación en hemodiálisis está dirigida a prevenir la trombosis del circuito con los mínimos riesgos posibles. Cuando la sangre del circuito se coagula, se pierden aproximadamente 180-200mL de sangre dada la imposibilidad para retornarla al paciente. Además de la pérdida de sangre, la coagulación de parte de los capilares del dializador disminuye el aclaramiento de solutos al disminuir su superficie hábil y acorta su vida útil (270).

Tanto la heparina sódica no fraccionada (HNF) como la heparina de bajo peso molecular son efectivas para la anticoagulación del circuito de diálisis. Son diversas las recomendaciones de las sociedades científicas acerca de la anticoagulación del circuito. Así, las guías CARI subrayan falta de diferencias claras entre HNF y HBPM en cuanto a adecuación de la técnica y riesgo de trombosis o hemorragia (215), National Kidney Foundation admite escasez de estudios (271), las guías europeas recomiendan el uso de HBPM (216), mientras que la British Renal Association en su edición de 2011 recomiendan HNF (273), si bien en su última actualización consideran la HBPM una alternativa a la HNF (217). Esta falta de homogeneidad en las recomendaciones se ve reflejada en el estudio español sobre anticoagulación en hemodiálisis, en el que 44.1% de los

pacientes recibían HNF, 51.5% HBPM y 4.4% se dializaban sin heparina (218). Por ello, hasta ahora ambas estrategias para anticoagulación del circuito en pacientes con riesgo estándar de sangrado se consideran igualmente aceptables.

En poblaciones específicas con elevado riesgo de sangrado la estrategia de anticoagulación del circuito varía. Entre las estrategias a seguir se encuentran, entre otras, la administración de bolos de suero salino, la administración de dosis bajas de HNF, o la anticoagulación regional del circuito con citrato (255).

La evaluación de la eficacia de la anticoagulación del circuito de diálisis habitualmente se realiza mediante inspección visual (255). Tanto el aumento de la presión transmembrana como visualizar un trombo en la cámara venosa (evidenciado por sangre muy oscura, cámara venosa agrandada o aumento de la presión venosa) son señales que indican anticoagulación insuficiente (256). Por el contrario, el exceso de anticoagulación se evidencia por un aumento del tiempo de coagulación de la fístula (255). El tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT) y la medida del factor anti Xa plasmático son otras opciones para medir con exactitud el grado de anticoagulación del circuito con HNF o HBPM respectivamente. Sin embargo, su uso no está muy extendido entre las unidades de diálisis de forma rutinaria. De hecho, en España, el ajuste de la dosis anticoagulante en la mayoría de los centros se realiza acorde a la presencia de trombo en el circuito (88.2% de las unidades), sangrado del acceso vascular tras la desconexión (75.3% de los centros) o peso del paciente (57.6% de los centros analizados) (218).

- HEPARINA SÓDICA NO FRACCIONADA (HNF):

La heparina sódica o heparina no fraccionada (HNF) es una familia de moléculas lineales formada por polímeros de glicosaminoglicanos (D-glucosamina y ácido D-glucurónico) altamente sulfatados (256, 273).

Las distintas moléculas que forman la HNF difieren en longitud, en el patrón de los polisacáridos y en el tipo de modificaciones de éstos (274). El peso molecular de la mayor parte de la HNF está en torno a 12-15KDa, si bien puede variar entre 4 y 40 KDa (273, 275).

La presencia de radicales sulfatados le confieren a la molécula una carga negativa elevada, lo que favorece la unión no específica al endotelio, plaquetas, macrófagos, proteínas circulantes y superficies plásticas (274). Por este motivo, si la administración de HNF durante la diálisis se realiza a alta concentración pero a baja tasa de infusión, no se diluiría con la sangre antes de entrar al dializador y aumentaría la adsorción al dializador, disminuyendo su eficacia (273).

- Mecanismo de acción:

A dosis bajas/moderadas la HNF se une a la antitrombina III (ATIII), lo que genera una rápida inactivación de las serin-proteasas trombina (la más sensible a este cambio), factores IXa, Xa, XIa, XIIa, kaliceína y plasmina (275). De hecho,

la heparina aumenta la actividad anticoagulante de la trombina de 1000 a 4000 veces (268). Sin embargo, no todas las moléculas de heparina que conforman una preparación de HNF tienen la capacidad de inhibir todos los factores de coagulación (274). De hecho, aunque inicialmente la capacidad de inhibición de factor Xa y de trombina sea 1:1, las moléculas más largas – las que inhiben la trombina- se aclaran más rápido, produciendo aumento del ratio anti factor Xa/actividad anti-trombina (274).

A concentraciones más altas, la HNF se une al cofactor II de la heparina, que inhibe directamente la trombina y hace que las células endoteliales liberen el inhibidor del factor tisular (212, 256).

- Farmacocinética:

Cuando la administración es intravenosa, la acción de la HNF es inmediata. Ésta se inicia a los 3-5 minutos de la administración, y tiene una vida media de 60-90 minutos (275). El volumen de distribución del efecto anticoagulante se aproxima al volumen plasmático. El metabolismo de la HNF se realiza principalmente a nivel de las heparinasas endoteliales de manera dosis dependiente y la eliminación es hepática y renal (256). Además, la HNF se une de manera no específica al endotelio, leucocitos, proteínas plasmáticas o a superficies plásticas (como las líneas o el propio dializador) (276). En pacientes con insuficiencia renal la vida media de la HNF aumenta entre 30 y 120 minutos, aunque hay importante variación entre pacientes (277, 278).

- Vía de administración:

La administración de la HNF para anticoagular el circuito extracorpóreo puede hacerse de dos formas: infusión continua o administración intermitente de un primer bolo al inicio de la sesión, habitualmente seguido de un segundo bolo a las 2-3 horas. De acuerdo con la farmacocinética de la heparina, la administración de una dosis de carga, seguida de infusión continua consigue un nivel de anticoagulación más uniforme que uno o dos bolos a lo largo de la sesión (279). La administración por bolos se caracteriza por alternar periodos de sobre y de infra-anticoagulación (278).

-Uso en hemodiálisis:

La dosis de HNF necesaria para hemodiálisis depende de factores relacionados con el paciente, la cantidad de adsorción al dializador y la trombogenicidad de

los componentes del circuito extracorpóreo (268). En pacientes sin riesgo de sangrado el bolo inicial consiste en 10-25UI/Kg (500-2000 UI), seguida de una infusión continua de 12.5UI/Kg o 500-1500 unidades horarias (216, 217, 272, 280). Algunos centros administran una segunda dosis en bolo en vez de infusión continua. Se han descrito fórmulas que intentan calcular la dosis precisa de heparina requerida por cada paciente mediante modelos no lineales (278), sin embargo rara vez se utilizan. La heparina no fraccionada se debe administrar por rama arterial (216, 256, 278), dejando un plazo de aproximadamente 3-5 minutos para que realice su efecto antes de iniciar la hemodiálisis. Sin embargo, el uso cada vez más habitual de dializadores de alto flujo implica que las moléculas más pequeñas de HNF (entre 12-15 000 Da) puedan aclararse al administrarse antes de que el dializador se haya colmado de proteínas. Para minimizar esta pérdida, así como para minimizar la adsorción de la HNF a superficies plásticas, algunos autores recomiendan diluir el bolo en al menos 10mL e inyectarlo 2-3 minutos tras conectar al paciente para reducir la cantidad de heparina que pueda perderse a través del dializador (281). Habitualmente la administración de la infusión continua finaliza entre 30-60 minutos antes de que termine de la sesión.

- Dosis en situaciones especiales:

La dosis requerida para hemodiálisis nocturna es similar a la utilizada en hemodiálisis convencional (282), mientras que en hemodiálisis en las que el flujo de sangre es más lento o en las que el tiempo varía ostensiblemente (diálisis más largas o en hemodiálisis diaria, con sesiones son más cortas), la necesidad de heparina difiere. También se requiere ajuste de dosis en función de la técnica empleada: por ejemplo, en el caso de hemodiafiltración online mid o postdilución, ya que la hemoconcentración en el filtro aumenta el riesgo de trombosis.

Pacientes con alto riesgo de hemorragia requieren también ajuste de dosis. En estos casos la mayor parte de los centros administran una sola dosis de carga, sin administración posterior (ni en bolo ni continua), para conseguir un APTT de 1.5-2 respecto al valor basal (283). Una gran ventaja de la HNF es la posibilidad de reversión de su efecto mediante la administración de protamina. La protamina es una molécula con alta carga positiva que se une a las cargas negativas de la heparina, inhibiendo su efecto (274). Un miligramo de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 100 unidades de heparina. Por ello, un paciente que sangra inmediatamente tras recibir un bolo intravenoso de 2000 UI de heparina,

debería recibir 20mg de protamina para revertir el efecto (274). El riesgo de reacciones adversas graves al sulfato de protamina, como hipotensión o bradicardia se minimiza con la administración lenta del mismo (284).

- HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM):

Las heparinas de bajo peso molecular son sales sulfatadas de glicosaminoglicanos obtenidas tras fragmentar la HNF mediante depolimerización química o enzimática (285).

Se han obtenido para uso clínico varios tipos, aunque en España actualmente están comercializadas Bemiparina, Dalteparina, Enoxaparina y Tinzaparina. Todas ellas comparten propiedades biológicas similares. Sin embargo, el tipo proceso de depolimerización de la HNF para su obtención hace que posean diferencias estructurales en oligosacáridos y en polisacáridos, por lo que cada una de ellas tiene sus propias características bioquímicas, biofísicas y biológicas (285).

Todas las HBPM comercializadas en España son sales sódicas (286).

-Características físico-químicas:

La media de peso molecular está alrededor de los 4000-6000 Da. Para ello, al menos el 60% de todas sus cadenas tiene un peso molecular inferior a 8000Da (287). El peso molecular de las diferentes HBPM y sus características químicas están representados en la tabla 2.

Tabla 2. Principales características de las heparinas de bajo peso molecular

	Peso Molecular (KDa)	Ratio Anti-Xa/IIa	Características químicas	Método de preparación	Vida media (horas)
Bemiparina	3.6	8	Presencia de ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor	Degradación alcalina de la heparina	5-6 horas
Dalteparina	6	2.5	Presencia de 2,5-anhidro-D-Manosa en el extremo reductor	Depolimerización con ácido nitroso	3-5h
Enoxaparina	4.5	3.6	Presencia de 4,5 ácido urónico no saturado en el extremo no reductor	Benzilación seguida de depolimerización alcalina	5-8h

Tinzaparina	6.5	1.5-2.5	Presencia de 4,5 ácido urónico no saturado en el extremo no reductor	Depolimerización enzimática con heparinasa	3.7h
--------------------	-----	---------	--	--	------

Peso molecular y ratio anti-Xa/IIa de las heparinas de bajo peso molecular.

- Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de las HBPM está ligado a su estructura: para poder inactivar la trombina se precisan 18 unidades de sacáridos. Por ello, solo el 25-50% de las cadenas conseguirá formar un complejo con la antitrombina y la trombina, perdiendo actividad anti-IIa. Sin embargo, mantienen la actividad antiXa, pues solo se precisa un pentasacárido en su estructura (275). Por ello, las HBPM tienen distinta acción en términos de generación de trombina (actividad anti-IIa) comparado con la activación de antiXa (273). Por tanto, la actividad de las HBPM se mide en el ratio actividad anti-Xa / trombina (IIa), que es superior a 3:1 en la mayoría de los casos (256) y siempre superior o igual a 1.5 (257). Para comunicar su actividad, se utilizan unidades internacionales (UI) de actividad antiXa frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular.

- Farmacocinética:

Cada HBPM tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético específico (287), si bien todas tienen una biodisponibilidad tras administración subcutánea cercana al 100%.

La vida media en plasma es más larga que la heparina sódica y tienen mejor biodisponibilidad a dosis bajas, con una dosis-respuesta más predecible que la HNF. La vida media de cada heparina se refleja en la tabla 2.

Dado que las HBPM tienen menor carga negativa que la HNF, presentan menor unión inespecífica a las proteínas y mayor biodisponibilidad (275).

La eliminación es renal en todas ellas, con una pequeña cantidad de eliminación hepática de enoxaparina y algo de metabolismo endotelial en el caso de tinzaparina (288). El aclaramiento de las HBPM se reduce sustancialmente en caso de insuficiencia renal. De hecho, en algunos estudios la vida media de las heparinas de bajo peso molecular aumenta entre 1.36-2.77 veces en insuficiencia renal en comparación con sujetos sanos (289, 290).

- Uso en hemodiálisis:

La dosis de HBPM necesaria en hemodiálisis depende del tipo de heparina que se administre, así como de otros factores relacionados con el paciente, la cantidad de adsorción al dializador y la trombogenicidad de los componentes del circuito extracorpóreo (268). Dada su prolongada vida media y la mayor disponibilidad en comparación con HNF, en hemodiálisis se utilizan en forma de bolo único al inicio de la diálisis. Esto reduce la manipulación respecto a HNF, aunque se ha descrito también el empleo en dos dosis en caso de diálisis prolongadas y en infusión continua (218, 275). En la tabla 3 se recogen las dosis habituales de las HBPM como profilaxis de la coagulación del circuito extracorpóreo de hemodiálisis. Solo enoxaparina y dalteparina tienen indicación de prevención del circuito extracorpóreo de hemodiálisis recogida en ficha técnica, si bien tanto tinzaparina como bemiparina se han utilizado con éxito en hemodiálisis (291-298).

Tabla 3. Dosis en hemodiálisis de las heparinas de bajo peso molecular

	Dosis habitual
Bemiparina	3500 UI
Dalteparina	5000 UI para HD de 4 horas. Si más de 4 horas: bolo de 30-40 UI/Kg + 10-15 UI/Kg/h
Enoxaparina	0.4-1mg/Kg
Tinzaparina	2500-4500 UI

Habitualmente tinzaparina y dalteparina se usan a dosis fijas cuando la sesión es de 4 horas, mientras que la ficha técnica de enoxaparina recomienda su ajuste según peso (292, 293, 299).

- Elección del tipo de HBPM:

Existen pocos estudios de comparación entre distintas HBPM en hemodiálisis, aunque si la dosis inicial se ajusta a actividad anti-IIa comparable, no se han encontrado diferencias significativas en eficacia y seguridad (300, 301).

- Vía de administración:

No hay consenso acerca del lugar de administración de la HBPM en el circuito de hemodiálisis. Según la ficha técnica, la administración debe ser arterial (291-294). Sin embargo, dado su peso molecular, es previsible su pérdida a través del dializador, con disminución de su eficacia.

Con membranas de bajo flujo no se han encontrado diferencias en la actividad antiXa tras administración de nadroparina por vía venosa o arterial (302). Sin embargo, con dializadores de alto flujo, algunos autores recomiendan la administración por vía venosa (posdializador) (212, 214, 273, 303, 304), aunque otros utilizan la vía arterial (predializador) o no especifican el sitio de administración (305-307). De hecho, el grupo de Kurtkoi sugiere una reducción de dosis entre 25-50% si la HBPM se administra por vía venosa, en comparación con la vía arterial (304).

Esta falta de consenso se refleja en las diferentes guías terapéuticas: mientras que la British Renal Association en 2019 recomienda la administración de la heparina pre-dializador (217), en otras guías no dan recomendaciones de la vía de administración (215, 216, 273, 308-310).

- Dosis en situaciones especiales:

A pesar de la eliminación fundamentalmente renal de las HBPM, con la administración intravenosa en HD no existe riesgo de acumulación con la pauta de 3 días semanales (256). Si bien no hay pautas bien establecidas, en sesiones de diálisis largas (más de 4 horas, como en la hemodiálisis nocturna) la administración de dos bolos de HBPM, uno al inicio y otro a las 4 horas de la sesión es seguro y efectivo (311, 312). Otros autores recomiendan la administración de un bolo intravenoso inicial seguido de la infusión intravenosa horaria, monitorizando los niveles de anti-Xa, con el objetivo de evitar sobredosificación inicial (313).

Los pacientes con alto riesgo de hemorragia requieren también ajuste de dosis. Según ficha técnica se recomienda disminuir la dosis a la mitad de la dosis normal, monitorizando niveles de anti-Xa para evitar bioacumulación (292).

- Neutralización de su efecto:

Una desventaja de las HBPM es la falta de tratamiento que neutralice su efecto. El sulfato de protamina es capaz de revertir el efecto anti-IIa de las HBPM, normalizando el APTT y el tiempo de trombina, pero no revierte por completo el

efecto anti-Xa en las HBPM, probablemente en relación con la baja carga de sulfato de las HBPM (314, 315).

Además, las diferentes HBPM contienen distintas cargas de sulfato, lo que hace que la sensibilidad de las mismas a la reversión con protamina sea diferente (315). En caso de que la HBPM precise neutralización, se recomienda la administración de 1mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa de actividad, con un máximo de 50mg de protamina (284). Si el sangrado persiste, se puede repetir una segunda dosis de 0.5mg por cada actividad de 100UI anti-Xa o utilizar factor VII activado recombinante (316).

- EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA:

Los efectos secundarios de la heparinización son múltiples:

- Trombopenia inducida por heparina (HIT), de tipos I y II.

La trombopenia inducida por heparina es una enfermedad autoinmune en la que se producen autoanticuerpos tipo IgG dirigidos contra el complejo heparina - factor endógeno plaquetario 4 (PF4) (317). Este autoanticuerpo es capaz de activar plaquetas, produciendo paradójicamente trombosis arterial y venosa de pronóstico funesto.

Existen dos tipos de HIT (Tipo I y tipo II), aunque solo uno de ellos es clínicamente significativo. La diferencia entre ambos se realiza en base a parámetros clínicos y pruebas de laboratorio.

- HIT TIPO I: consiste en un descenso de plaquetas leve y transitorio que suele ocurrir en los dos primeros días tras el inicio de la exposición a la heparina. Habitualmente las plaquetas se normalizan a pesar de continuar con la administración de heparina. El mecanismo parece ser un efecto directo de la heparina sobre las plaquetas, produciendo agregación plaquetaria no inmune. El valor nadir de plaquetas es aproximadamente de 100.000/microlitro y en este caso no se producen trombosis, por lo que el manejo es expectante sin necesidad de retirada de la heparina.

- HIT TIPO II: es un síndrome grave, más frecuente cuando la heparina utilizada es HNF (riesgo 2.6% vs 0.2% en HBPM) (318), si bien la frecuencia en función del tipo de heparina no ha sido confirmada en otros estudios (319). Hasta el 12% de los pacientes en diálisis desarrollan HIT, denominada trombocitopenia inducida por heparina relacionada con hemodiálisis (HIT-HR), puesto que son un grupo de riesgo con exposición continua a heparina. La definición de HIT-HR es menos estricta, dentro de un rango de descenso de la cifra de plaquetas del 30%

y por debajo de 150×10^9 células/l debido al uso intermitente de heparina (320).

La clínica aparece aproximadamente 5-10 días tras el inicio de la heparina (321) y consiste en trombopenia (habitualmente entre 20.000 - 60.000/microlitro), trombosis principalmente venosas y ocasionalmente, sangrado (322). El diagnóstico se realiza en función de los hallazgos clínicos y midiendo anticuerpos antiHIT. El tratamiento consiste en retirar cualquier tipo de heparina de manera inmediata y en administrar un anticoagulante no heparínico para prevenir el riesgo de trombosis (323).

Hasta el 12% de los pacientes en hemodiálisis tienen anticuerpos contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario; sin embargo, muy pocos pacientes desarrollan trombopenia (324).

- Alteraciones lipídicas:

Dado que la heparina sódica produce descenso de la actividad de la lipoproteína-lipasa, puede contribuir a la hipertrigliceridemia de los pacientes en hemodiálisis. De hecho, en un metaanálisis reciente se evidenció que con heparina de bajo peso molecular se conseguía una reducción de 28.70mg/dL en cifras de colesterol y 55mg/dL de triglicéridos (325), si bien no hay datos acerca de eventos cardiovasculares con el uso de las diferentes heparinas.

- Osteoporosis:

Existen varios estudios que asocian el uso de heparina a la aparición de osteoporosis (326). Aunque el mecanismo no se conoce con exactitud, se han propuesto diversas hipótesis: descenso de osteoblastos y aumento en el número de osteoclastos inducido por heparina (327) o la interacción entre la heparina y el sistema osteoprotegerina, receptor del activador del factor nuclear kB (RANK) y el ligando del receptor del activador del factor nuclear kB (RANKL), esenciales en el remodelado óseo (328).

En un estudio retrospectivo reciente se estudió la incidencia de fracturas osteoporóticas entre los pacientes en hemodiálisis, sin evidenciar diferencias según el tipo de heparina administrada (329).

- Sangrado:

Debido a su mecanismo de acción, el sangrado es uno de los efectos secundarios de la heparina. Una de las ventajas del uso de HNF es que su efecto puede revertirse con protamina. En un estudio retrospectivo se evaluó la seguridad de HNF comparada con HBPM, sin encontrarse diferencias entre sangrado menor,

mayor ni riesgo total de sangrado entre ambas (330), hallazgos similares descritos por otros autores, en los que demuestran que la HBPM no tiene mayor número de sangrado que HNF (305).

- Hiperpotasemia:

La inhibición transitoria de la síntesis de aldosterona es un efecto secundario del uso de heparina (331), que se ha reportado incluso con dosis bajas (332). El efecto inhibitorio tiene lugar en la zona glomerulosa, es un efecto rápido tras el inicio del tratamiento, con efecto máximo a los días 3-5 de tratamiento y disminuye tras 1-3 días tras suprimir la administración de heparina (333).

No se ha estudiado en profundidad la inhibición de aldosterona mediante HBPM, si bien hay estudios que evalúan el uso de HBPM y de HNF en pacientes en hemodiálisis, concluyendo que los niveles de potasio prediálisis son más bajos con HBPM (334, 335).

- Otros efectos secundarios:

En raras ocasiones la administración de heparina sódica puede producir hipotensión severa con una reacción anafilactoide con aumento de producción de bradikina y C5a, principalmente cuando la heparina está contaminada con condroitín sulfato o con otras moléculas cargadas negativamente (336).

La heparina puede producir inmunosupresión mediante la intervención en el ciclo de los linfocitos T reguladores, inhibiendo la activación de células inflamatorias y neutralizando varios mediadores inflamatorios (337).

Entre otros efectos secundarios asociados a la heparina se encuentran la necrosis cutánea, la caída de pelo y la inhibición del crecimiento de las células de músculo liso (338-340).

Se han descrito también reacciones sistémicas a la heparina sódica por sensibilidad al cerdo. La heparina sódica derivada de vaca puede suponer riesgo para la transmisión de la encefalopatía producida por priones Creutzfeld-Jacob (255, 256).

1.6.6. ESTRATEGIAS DE ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO EN PACIENTES CON RIESGO DE SANGRADO:

- LAVADOS CON SUERO SALINO:

La administración de 100-200 mL de suero salino (bien en bolos cada 15-30 minutos, bien infusión continua) es una estrategia simple y segura para reducir la coagulación del circuito (341-

343), ya que permite disminuir la hemoconcentración, poner de manifiesto coagulación de las fibras del dializador y retirar hebras de fibrina del dializador y de la cámara venosa (344).

- DOSIS BAJAS DE HEPARINA:

Esta técnica consiste en limitar la dosis total de heparina para conseguir anticoagular el circuito sin anticoagular al paciente o manteniendo al APTT a solo 1.5 veces el valor normal (267, 273). Aunque esta técnica ha conseguido reducción de las complicaciones hemorrágicas del 19% al 10% al compararlo con heparinización regional con heparina/protamina, puede producir cierto grado de anticoagulación sistémica con el consecuente riesgo de sangrado.

- BAÑO CON CITRATO:

El efecto anticoagulante del citrato se basa en quelar el calcio iónico, fundamental para la activación de la cascada de la coagulación. El baño de diálisis contiene pequeñas cantidades de acetato con buffer o tampón alcalino. El reemplazo total o parcial de éste por citrato sódico forma un complejo con el calcio, lo que inhibe la activación de la coagulación y la formación de trombos (268, 345-347).

En España hay dos formulaciones disponibles: SelectBag Citrate® (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, EEUU), que contiene 1mEq/L de citrato y Citrasate® (Fresenius Medical Care, BadHomburg, Germany), que contiene 0.3mEq/L de acetato y 0.8mEq/L de citrato). Algunos estudios han demostrado menor tasa de coagulación del circuito durante la sesión intermitente, pudiendo reducir e incluso suprimir la dosis de heparina (345, 348-350), mientras que en otros el citrato en el baño no consiguió reducir la formación de trombos (351).

- ANTICOAGULACIÓN REGIONAL:

- Anticoagulación regional con heparina:

Consiste en la administración continua de heparina sódica en la rama arterial del circuito (predializador) y su neutralización mediante la infusión constante de protamina en la rama venosa (postdializador) antes de retornarla al paciente (343).

Ha sido uno de los primeros métodos utilizados en pacientes con alto riesgo de sangrado (352, 353). Sin embargo, en la actualidad prácticamente no se utiliza debido a la dificultad en la regulación de la infusión de los dos fármacos y al aumento de sangrado tras la diálisis por la disociación del complejo heparina-protamina en el sistema retículo endotelial, con liberación de heparina (354, 355).

- Anticoagulación regional con citrato:

Esta técnica se basa en la administración de citrato trisódico en la rama arterial del circuito con el objetivo de quelar el calcio iónico, impidiendo la progresión de la cascada de la coagulación (356). Los complejos citrato-calcio y citrato-magnesio son eliminados solo parcialmente por el dializador. Por ello, la sangre que retorna al paciente tiene muy baja concentración de calcio iónico y debe administrarse una infusión de gluconato o cloruro cálcico para reestablecer los niveles normales.

Aproximadamente el 30% del citrato infundido se dializa; el resto se metaboliza rápidamente a bicarbonato en el hígado, lo que puede producir alcalosis metabólica.

Aunque se han empleado varias formulaciones, las más usadas son las de citrato trisódico isoosmótico y citrato trisódico hipertónico (357-359).

Este método de anticoagulación del circuito ha demostrado disminuir las complicaciones hemorrágicas en comparación con la administración de dosis bajas de heparina, mejora la biocompatibilidad con reducción de la degranulación de los polimorfonucleares y el estrés oxidativo y puede utilizarse en aquellos pacientes con complicaciones graves de la heparina como HIT I y II (360). Entre las posibles complicaciones se encuentran las alteraciones del calcio en sangre, sobrecarga de volumen, hipernatremia por la solución hipertónica de citrato y alcalosis metabólica por el metabolismo del citrato. Sin embargo, en un ambiente de estricto control, estas complicaciones son infrecuentes (356, 357).

- Anticoagulación regional con prostaciclina:

La prostaciclina es un inhibidor potente de la agregación plaquetaria. Tiene corta vida media (3-5 minutos) debido a su rápido metabolismo por las células endoteliales (361). Sin embargo, su uso no se ha extendido debido a su efecto vasodilatador, a los efectos secundarios y al precio del fármaco (362).

Mesilato de nafamostat es un análogo de prostaciclina que actúa como inhibidor de las serinas proteasas, inhibiendo los factores de coagulación endógenos. Aunque se ha propuesto como alternativa para la anticoagulación del circuito, se ha asociado a una elevada incidencia de coagulación en el dializador a pesar de la prolongación suficiente del aPTT (363).

- DANAPARINOIDE:

Es un heparinoide de bajo peso molecular (aproximadamente 5.5KDa) compuesto de heparan sulfato (83%), dermatan sulfato (12%) y condroitin sulfato (4%) (364). Su efecto anticoagulante

se basa en la unión a la antitrombina y al cofactor II de la heparina. El factor Xa se inhibe de manera mucho más selectiva que con el uso de HBPM. Se ha descrito su empleo como anticoagulante en HD en pacientes con HIT tipo II, aunque se deben realizar pruebas de sensibilidad en estos pacientes por reacción cruzada con los anticuerpos en algunos casos (365). En la actualidad no está comercializado en España.

- ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA:

A medida que se han ido desarrollando nuevos fármacos, la terminología se ha ido adaptando para clasificarlos en función de su tipo de acción. Los anticoagulantes de acción directa son aquellos que no precisan cofactores para inhibir la cascada de la coagulación. Se denominan DOAC por sus siglas en inglés *Direct Oral AntiCoagulant*. Estos fármacos bloquean la mayoría de las acciones procoagulantes involucradas en la formación de un coágulo de fibrina.

Entre ellos, se encuentran los inhibidores directos de la trombina, que impiden el paso de fibrinógeno a fibrina mediante la unión directa a la trombina (365) (bivalirudina, argatroban, dabigatran) y los inhibidores directos del factor Xa, que le impiden escindir la protrombina a trombina (366, 367) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban).

Todos los DOAC son metabolizados o excretados vía renal en mayor o menor grado (dabigatran 80-85%, edoxaban 35%, rivaroxaban 35%, apixaban 25%). Sin embargo, el uso de estos fármacos en población con ERC es segura y efectiva (368, 369).

- Inhibidores directos de la trombina:

- Bivalirudina:

Es un péptido de 20 aminoácidos, similar a la hirudina, que inhibe de manera reversible la actividad enzimática de la trombina (370). La dosis administrada en los procedimientos para anticoagulación sistémica en pacientes con función renal plena es de 0.75mg/Kg mediante bolo, seguido de 1.75mg/Kg/hora durante el procedimiento. En pacientes con ERC con FG <30mL/min se puede utilizar una tasa de infusión mas baja (370). El inicio de acción es rápido y su efecto se puede monitorizar mediante el aPTT o el Tiempo de coagulación activado. La vida media es aproximadamente 25 minutos y los tiempos de coagulación vuelven la normalidad aproximadamente 1 hora tras su discontinuación (371). El metabolismo es renal y hepático (372). Al ser una molécula peptídica – y, por tanto, pequeña, es fácilmente eliminable mediante hemodiálisis (373).

Existen otras variantes de la hirudina: PEG-hirudina, lepirudina o desirudina, con un peso molecular en torno a 7KDa. Las hirudinas tienen

una elevada carga antigénica, por lo que en más del 74% de los pacientes que las reciben desarrollen anticuerpos antihirudina (256).

- Argatroban:

Es un péptido de origen sintético. Su metabolismo es principalmente hepático, por lo que no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (374, 375), aunque sí suele requerirse reducción de dosis si hay afectación hepática. Su vida media es de 40-60 minutos y se monitoriza mediante el APTT o el tiempo de coagulación activado (ACT) (376).

En diversos estudios argatroban ha demostrado una anticoagulación efectiva del circuito extracorpóreo con un perfil aceptable de seguridad (377).

- Dabigatran:

Etexilato de dabigatran es un profármaco de administración oral que a nivel hepático se metaboliza a dabigatran, un inhibidor directo de la trombina capaz de bloquearla a nivel circulatorio y a nivel del trombo (378). El efecto anticoagulante máximo se consigue a las 2-3 horas tras la ingestión (379). Además, dabigatran se excreta a nivel renal, por lo que su vida media aumenta en pacientes con ERC (380). Por ello, no es un buen candidato para la anticoagulación exclusiva del circuito extracorpóreo.

- Inhibidores directos del factor Xa:

Estos fármacos inactivan el factor Xa circulante y el unido al trombo. No existen fármacos inhibidores directos del factor Xa de administración intravenosa. Son: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban y Betrixaban. Tienen metabolismo hepático y todos ellos presentan eliminación renal aproximadamente en un 25-35%. Se ha aprobado un agente reversor de su efecto: andexanet alfa, recomendando para aquellos sangrados asociados a riesgo vital, aunque la experiencia es limitada (381). La vida media de estos fármacos, superior a la duración de la sesión de hemodiálisis habitual, y la contraindicación en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada los excluyen como fármacos potenciales para anticoagulación exclusiva del circuito extracorpóreo en hemodiálisis. Un estudio mostró que pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular no valvular tenían mayor riesgo de hospitalizaciones o muerte con dabigatran o rivaroxaban (382). Sin embargo, apixaban mostró menor riesgo de sangrado que warfarina en pacientes

en diálisis y se ha propuesto como alternativa en los pacientes en diálisis con calcifilaxis que precisan anticoagulación (383, 384).

- FONDAPARINUX:

Es un pentasacárido sintético de 1.7KDa derivado de la región de la heparina que se une a la antitrombina y tiene una elevada actividad antiXa (385). Su vida media es más larga que la de las HBPM y dada su eliminación renal, en casos de insuficiencia renal la vida media se alarga más aún. Por ello se debe reducir la dosis en estos pacientes.

Se ha descrito que es eficaz como anticoagulante de la sesión de hemodiálisis, sin embargo el uso continuado en pauta de tres días por semana causa acumulación con aumento de la actividad anti-Xa en el periodo interdiálisis, lo que limita su empleo a los pacientes con HIT I y II o a los pacientes que precisan anticoagulación mantenida (386).

- OTROS MÉTODOS PARA EVITAR TROMBOSIS DEL CIRCUITO:

Existen pocos estudios randomizados y la evidencia de las alternativas a la diálisis sin heparina es escasa (387). Puesto que el contacto de la sangre con el aire tienen gran efecto trombogénico, los esfuerzos deben ir encaminados a disminuir esta exposición, utilizando si es posible líneas especiales sin cámara de expansión y con doble cámara venosa y realizando un cebado muy cuidadoso del circuito para que no queden burbujas (343). Se han descrito distintos protocolos que intentan minimizar la coagulación del circuito en diálisis sin heparina, con diversos resultados.

- El flujo de sangre elevado puede influir de manera significativa en la supervivencia del circuito durante la hemodiálisis sin heparina (339, 388, 385). La mayor velocidad de la sangre disminuye el tiempo de contacto con los componentes del circuito extracorpóreo, con menor formación de trombos (339, 340, 390, 391).

- Acortar la sesión de hemodiálisis es una opción para evitar la anticoagulación del circuito intentando evitar la trombosis completa del mismo (268, 387).

- Algunas membranas han sido modificadas para disminuir su trombogenicidad. Por ejemplo, la adhesión estable de heparina a la membrana AN69ST, dando lugar a la membrana de HeprAN, ha permitido realizar la sesión de hemodiálisis sin anticoagulación o con dosis más bajas de las habituales sin coagulación del circuito extracorpóreo (180, 392-398).

Otras membranas han unido a su superficie vitamina E con objetivo similar, si bien los resultados no son satisfactorios (387, 399, 400).

La buena biocompatibilidad de las membranas celulósicas asimétricas (Solacea®) se ha postulado como un mecanismo eficaz para evitar trombosis de los capilares. En pacientes en HDF-OL, Solacea® evita la coagulación de sus capilares tanto con dosis habituales de heparina como con la mitad de dosis, en contraposición al dializador de polisulfona, con el que existe coagulación de

sus capilares incluso con la dosis habitual de heparina (401). Por tanto, la utilización de esta membrana para pacientes con elevado riesgo de sangrado es prometedora, pues la dosis de anticoagulación requerida es menor que con membranas sintéticas, si bien se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos.

- Ocasionalmente se puede utilizar una dosis baja de heparina (2500 a 5000 UI) diluidas en suero salino, aplicadas en el cebado de las líneas, intentando su unión a la membrana del dializador. Posteriormente el sistema se lava con al menos 2L de solución salina para retirar las moléculas de heparina no unidas a la superficie del polímero (402). Sin embargo, la heparina adsorbida a las superficies puede liberarse durante la sesión y producir cierto grado de anticoagulación en el paciente.

- En el método postdilución en HDF-OL existe importante hemoconcentración inherente a la técnica, lo que precisa anticoagulación del circuito. En pacientes en los que la anticoagulación no es posible, el método predilución se ha mostrado eficaz en algunos estudios en comparación a la hemodiálisis convencional (403, 404).

- ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS:

La comorbilidad cardiovascular de los pacientes en HD condiciona que una proporción significativa de los mismos siga tratamiento con antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes orales, aunque hay pocos estudios que analicen este dato. Sin embargo y a pesar de estos tratamientos, la anticoagulación oral estándar con dicumarínicos o warfarina es insuficiente para prevenir la coagulación del sistema, por lo que la mayoría de los pacientes precisan heparina, aunque con menor dosificación (218, 405).

1.6.7. MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO:

El seguimiento clínico o biológico de la anticoagulación del circuito en las sesiones de hemodiálisis no está claramente definido (255, 406). El ajuste de la dosis de heparina en la mayoría de las ocasiones se realiza por tanteo, en función de la formación de coágulos en el dializador o a lo largo de las líneas (principalmente en la cámara venosa), así como en función del tiempo que tarda el paciente en coagular las zonas de punción del acceso vascular (353). Sin embargo, se pueden seguir los siguientes métodos:

- EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA HNF:

Para determinar el nivel de anticoagulación se pueden realizar diversas pruebas: el tiempo activado de coagulación (TAC), el tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) y el método de Lee White o tiempo de coagulación total (TCT). Este último es un método grosero, con escasa estandarización y reproductibilidad en comparación con los otros sistemas, pero fácil de realizar a pie de cama (343). Si se emplean los métodos de TAC o APTT se recomienda una prolongación

del 150% respecto a los basales, un tiempo en torno a 200-250 segundos en APTT o un ratio de APTT entre 1.5-2 (343).

- MONITORIZACIÓN DE ACTIVIDAD DE LAS HBPM:

Dado que las HBPM tienen actividad anti-Xa principalmente, la monitorización de sus niveles se realiza mediante la medición de factor Anti-Xa, ya que la medida de APTT o de ACT no son fiables (269, 274).

No hay consenso en el nivel de anti-Xa objetivo en hemodiálisis. Para el tratamiento de trombosis venosa, el objetivo de anti-Xa es de 0.85-1 Unidades anti-Xa/mL (284). Dado que el uso de la HBPM en hemodiálisis tiene como evitar la trombosis del circuito, la actividad antiXa debería ser indetectable al final de la sesión para evitar riesgo de sangrado. Algunos autores recomiendan un nivel de antiXa post-hemodiálisis <0.4 UI/mL (212, 299, 407, 408), objetivo similar de la anticoagulación de los pacientes con alto riesgo de sangrado. Sin embargo, no parece existir una correlación clara entre los niveles elevados de anti-Xa y el efecto biológico o el riesgo de sangrado (409).

- EVALUACIÓN CLÍNICA:

- Evaluación de las fibras del dializador:

La trombosis o coagulación de las fibras del dializador a lo largo de la sesión disminuye la eficacia depurativa. Se ha demostrado que aquellos pacientes con algún grado de trombosis en el dializador o las líneas al finalizar la diálisis presentaban un Kt/V menor y alcanzaban menor volumen convectivo al compararlos con aquellos que terminaban sin coágulos (410). Por ello, la evaluación del dializador y las líneas del circuito permite ajustar la dosis de anticoagulación del circuito, mejorando el rendimiento depurativo.

La micro-tomografía computarizada permite evaluar de manera objetiva el número de fibras del dializador bloqueadas por un trombo (411). Mediante este método se puede evaluar la resistencia de un dializador a la coagulación y evaluar el impacto de la coagulación subclínica de las fibras en la depuración de solutos. Sin embargo, a día de hoy su uso es experimental y no está disponible de manera rutinaria.

Por ello, habitualmente la evaluación de las fibras del dializador y/o camarilla venosa se realiza mediante inspección visual con método semicuantitativo al finalizar la sesión de hemodiálisis tras la reinfusión (348, 410).

Independientemente de la escala utilizada, se deberían realizar protocolos que permitan evaluar el estado del dializador y la cámara venosa de manera rutinaria,

garantizando una buena formación del personal implicado para disminuir las diferencias interobservador.

- Evaluación del tiempo de sangrado de la fístula:

El acceso vascular de preferencia utilizado para la hemodiálisis es la fístula arteriovenosa (FAV) (412). En el momento de la canulación, cada aguja realiza dos orificios: uno externo (atraviesa la piel) y otro interno (atraviesa la pared de la vena arterializada) (413).

Al finalizar la sesión, tras la retirada completa de la aguja se realiza presión en el lugar de la punción para realizar hemostasia en los dos orificios (interno y externo). La compresión manual debe mantenerse como mínimo 10 minutos antes de comprobar si todavía existe hemorragia en el sitio de punción (414).

Si la anticoagulación del circuito ha sido excesiva, el tiempo de hemostasia será prolongado (superior a 20 minutos), lo que puede producir hemorragia, con las repercusiones negativas que conlleva (413-415). Habitualmente, el tiempo de coagulación para un mismo paciente es similar en cada sesión de hemodiálisis. Por este motivo, el aumento del tiempo de hemostasia nos sugiere la necesidad de reducir la dosis de anticoagulación. Sin embargo, este método está influenciado por la presencia de estenosis de la fístula y porque habitualmente la presión del paciente sobre el orificio es continúa, sin realizarse evaluaciones intermedias.

1.7. MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS:

La mortalidad de los pacientes en hemodiálisis es muy elevada, estimándose en 27.5 muertes por 100 personas-año en los primeros 120 días de tratamiento, aunque posteriormente baja a 21.9 muertes por 100-personas-año durante el primer año de tratamiento (416). A partir de ahí, se ha estimado una mortalidad entre 5-27% (417). En España, la mortalidad en hemodiálisis es un 15.2% y aumenta con la edad, hasta un 22.5% anual en mayores de 75 años (11).

La principal causa de mortalidad es la cardiovascular, que es 10-20 veces más alta que en población general, seguida de las infecciones y del cáncer (13, 418, 419).

Existen numerosos factores implicados en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis.

Entre ellos, se encuentran los factores de riesgo cardiovascular clásicos (420), la edad, y la etiología de la insuficiencia renal (con menor supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad renal diabética (421)– factores psicosociales (con mayor supervivencia en aquellos pacientes con alto apoyo social (422) o la presencia de inflamación, fragilidad, fracturas óseas e inactividad física (423-427).

Existen factores relacionados con la diálisis que se han asociado a mortalidad. El tiempo en diálisis aumenta un 6% la mortalidad (428), así como la sobrecarga de volumen (de manera independiente a la presión arterial) (429, 430) y el desbalance del calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina se han asociado a mortalidad (431, 432).

Las diálisis más largas (> 240 minutos) reducen la mortalidad independientemente del Kt/V alcanzado (433-436), con una reducción del 7% por cada media hora adicional (435). La mayor frecuencia de las sesiones de hemodiálisis (6 frente a 3 sesiones a la semana) demostró mejorar la supervivencia de los pacientes (437, 438).

El uso de membranas de alto flujo permite una mayor depuración de toxinas urémicas de mayores pesos moleculares, lo que llevó a evaluar si conllevaba un aumento de la supervivencia. De hecho, los primeros estudios observacionales encontraron asociación entre las membranas de alto flujo y la supervivencia (439-443).

El estudio HEMO estudió la mortalidad en pacientes aleatorizados a recibir dializadores de alto o de bajo flujo (definidos en función del aclaramiento de β_2 microglobulina: 33.8 vs 3.4mL/min). Tras un seguimiento de 4.5 años no se demostró mejor supervivencia con dializadores de alto flujo, con RR 0.92 (IC 95% 0.81-1.05) (90). Llama la atención que los dializadores de alto flujo en este estudio se reutilizaron en el 85.6% de los casos, lo que puede haber contribuido a los resultados.

En un subanálisis se vio beneficio del alto flujo en aquellos pacientes que llevaban más de 3.7 años en diálisis, en los que la mortalidad por todas las causas disminuyó un 22% (444). Además, la diálisis de alto flujo demostró reducir la mortalidad de origen cardíaco (RR 0.80; IC 95%, 0.65-

099) y el evento compuesto de mortalidad cardiovascular y primera hospitalización cardiaca (RR 0.87; IC 95%, 0.76-1) (444). Otros estudios han encontrado descenso de eventos cerebrovasculares con la diálisis de alto flujo respecto a las membranas de bajo flujo (445).

El estudio MPO (Membrane Permeability Outcome) aleatorizó 738 pacientes incidentes a diálisis de alto o de bajo flujo, estratificados en función de albúmina plasmática (mayor o menor de 4g/dL) (446, 447). No hubo diferencias en la supervivencia, aunque sí hubo una tendencia a menor mortalidad con alto flujo (RR 0.76, IC 95% 0,56. 1.04). Además, en un subanálisis el grupo de pacientes diabéticos o hipoalbuminémicos la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de alto flujo (448).

Un metanálisis con más de 2600 pacientes demostró descenso de mortalidad cardiovascular en la diálisis de alto flujo en comparación con la de bajo flujo (HR 0.82, IC 95% 0.7-0.96) (449).

El desarrollo de las membranas y dializadores ha permitido que la hemodiafiltración online consiga elevados aclaramientos difusivos combinados con alto transporte convectivo, por lo que es considerada la técnica más eficiente.

Son varios los estudios randomizados que han intentado demostrar la mejor supervivencia de la HDF-OL postdilución comparada con la diálisis convencional. El estudio CONTRAST y el estudio turco demostraron reducción de la mortalidad en los pacientes con más de 21.95L y 17.2L de sustitución respectivamente, al compararlo con HD de bajo flujo el primero y HD de alto flujo el segundo (450, 451).

El estudio ESHOL evaluó 906 pacientes y comparó la HDF-OL con la HD convencional (con 92% de pacientes en hemodiálisis de alto flujo y 8% de bajo flujo). En este estudio el volumen de sustitución superior a 23.7L disminuyó un 30% la mortalidad por todas las causas (HR 0.70, IC 95% 0.53-0.92) y el descenso de mortalidad era mayor cuanto mayor fuera el volumen de sustitución (40% con 23.1-25.4L/sesión y 45% con > 25.4L/sesión) (452). Estos resultados se confirmaron en un metanálisis con más de 2500 pacientes, en los que la HDF-OL postdilución redujo la mortalidad global (HR 0.78, IC 95% 0.59-0.91) con volúmenes de sustitución mayores de 23L/sesión (99).

A pesar de que el modo postdilución es el más extendido, también se ha evaluado la mortalidad en HDF-OL predilución. En un estudio retrospectivo de más de 90000 pacientes japoneses, usando propensity score match, el modo predilución con más de 40L/sesión demostró descenso de mortalidad global (p=0.029) (453).

Las mayor eliminación de toxinas urémicas medias y unidas a proteínas y el uso de membranas biocompatibles son los factores asociados a la mejoría del transporte convectivo (454, 455). A pesar de que son múltiples los estudios que han estudiado la mortalidad asociada a la técnica de diálisis, son muy pocos los estudios que han evaluado la mortalidad en función de la membrana de diálisis utilizada.

En este sentido, se ha realizado un estudio de cohortes del registro nacional japonés evaluando la asociación entre el uso de diferentes membranas y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis (456, 457). Se incluyeron más de 130000 pacientes (se excluyeron pacientes en hemodiafiltración) con un seguimiento de 1 y 2 años. Utilizando la polisulfona como el dializador de referencia, encontraron descenso de la mortalidad para aquellos pacientes con membranas de PES (polietersulfona) y PMMA (polimetilmetacrilato) con HR 0.88, IC 95% 0.82-0.94 y HR 0.84, IC 95% 0.76-0.93 respectivamente. La mortalidad global fue superior con triacetato de celulosa, etilen-vinil alcohol, poliacrilonitrilo y polímeros de poliéster (456, 457). Sin embargo, estos estudios son retrospectivos y se han evaluado en hemodiálisis de alto flujo. Hacen falta estudios que evalúen el rendimiento depurativo de las diferentes membranas en HDF-OL y su efecto en la supervivencia de los pacientes.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS

2.1.1 DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS Y PÉRDIDA DE PROTEÍNAS

La elevada morbimortalidad en HD se relaciona con la retención de una gran variedad de toxinas urémicas. La HDF-OL postdilución ha demostrado ser la técnica más eficiente en la eliminación de solutos y mejora la supervivencia cuando se consiguen altos volúmenes de convección.

En la actualidad los estándares de adecuación de diálisis a nivel internacional incluyen la dosis de diálisis, medida como Kt o Kt/V y el transporte convectivo. Sin embargo, no incluyen la depuración de toxinas urémicas más grandes, como la β_2 -microglobulina, cuyo acúmulo se asocia a morbi-mortalidad (20, 41). A pesar de que las moléculas más grandes se eliminan principalmente por transporte convectivo, para un mismo transporte convectivo la depuración de estas moléculas puede variar en función de las características de la membrana utilizada.

Si bien no se conocen con exactitud los efectos de la pérdida de proteínas a través del dializador a largo plazo, la variación en la misma puede afectar al pronóstico en determinados subgrupos de pacientes, como aquellos con desnutrición importante o hepatopatía. Por ello, resulta de vital importancia conocer las prestaciones de los dializadores *in vivo* para poder adecuar la prescripción del dializador.

El primero de los trabajos de investigación defiende que la composición de las membranas sintéticas de diálisis influye en la eficacia depurativa de las toxinas urémicas medias en hemodiafiltración online de manera independiente al transporte convectivo. El segundo trabajo es similar al anterior, aplicado a la nueva membrana celulósica asimétrica para hemodiálisis.

2.1.2 ANTICOAGULACIÓN DEL CIRCUITO

Del mismo modo que la membrana interactúa de manera diferente con las proteínas plasmáticas, también lo hace con la heparina que se administra para anticoagular el circuito de hemodiálisis, por lo que el efecto anticoagulante de la misma varía en función del tipo de membrana utilizada. Además, la pérdida de HBPM a través del dializador en las membranas de alto flujo es un hecho y puede variar en función del tipo de técnica de diálisis, el tipo de membrana o la vía de administración. Con el desarrollo de las nuevas membranas de hemodiálisis de tipo medio cut-off o high retention onset, mediante la hemodiálisis extendida, se consigue una elevada depuración de toxinas urémicas de pesos moleculares grandes, evitando la pérdida de albúmina. Sin embargo, hasta la fecha no se ha explorado la posible variación del efecto de la heparina de bajo peso molecular en esta técnica en comparación con la HD de alto flujo y con la hemodiafiltración on-line.

Los dos siguientes trabajos de investigación exploran la interacción de la HBPM con las membranas de hemodiálisis utilizadas en tres técnicas: HDF-OL, HDx y HF-HD, y utilizando dos vías de administración: entrada arterial o venosa del circuito.

2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO

2.2.1 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS Y PROTEÍNAS.

En hemodiafiltración online la elección de la membrana repercute en la eficacia depurativa de la técnica y en la pérdida proteica.

2.2.2 INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA INTERACCIÓN CON LA HBPM.

La eficacia de la anticoagulación del circuito con HBPM depende de la vía de administración y de la técnica de hemodiálisis.

2.3 OBJETIVOS:

- 1.** Analizar la influencia de la composición de las membranas sintéticas en la depuración de moléculas pequeñas y medias en HDF-OL.
- 2.** Evaluar la pérdida de albúmina a través del dializador, utilizando membranas sintéticas.
- 3.** Analizar la influencia de las nuevas membranas celulósicas asimétricas en la depuración de moléculas pequeñas y medias en HDF-OL.
- 4.** Evaluar la pérdida de albúmina con las nuevas membranas celulósicas asimétricas.

- 5.** Evaluar la eficacia de enoxaparina administrada por la rama arterial para anticoagular el circuito en hemodiálisis de alto flujo, hemodiálisis online postdilución y hemodiálisis extendida.
- 6.** Evaluar la eficacia de enoxaparina administrada por la rama venosa del circuito de hemodiálisis para anticoagular el circuito en hemodiálisis de alto flujo, hemodiálisis online postdilución y hemodiálisis extendida.

**CAPITULO 3: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL
TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 1:
MEMBRANAS SINTÉTICAS]**

3.1 OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de la composición de la membrana en la depuración de moléculas pequeñas y medias en HDF-OL.

El objetivo secundario fue evaluar la pérdida de albúmina a través del dializador.

3.2 PACIENTES Y MÉTODOS

3.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de intervención, longitudinal y abierto en 6 pacientes prevalentes con ERC avanzada en tratamiento habitual con HDF-OL. Todos los dializadores incluidos en este estudio estaban compuestos de una membrana sintética de alto flujo. Los pacientes incluidos recibieron una sesión en mitad de semana con cada dializador del estudio, en la que se evaluó la eficacia del transporte de diferentes solutos y la pérdida de albúmina.

Por razones logísticas los dializadores se evaluaron en el orden descrito a continuación, en la misma semana en todos los pacientes. Entre el análisis de cada dializador se dejó al menos una semana de lavado, en la que la prescripción de la hemodiálisis del paciente fue según su pauta habitual.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad > 18 años.
- Tratamiento habitual con HDF-OL, 3 días por semana, 4 horas por sesión, durante al menos 6 meses previos al inicio del reclutamiento.
- Flujo de sangre (Q_b) > 400mL/min en las sesiones habituales.
- Volumen convectivo habitual > 30L/sesión.
- Situación clínica estable (definida como la ausencia de ingreso hospitalario las 4 semanas previas al inicio del estudio).
- Firma de consentimiento informado.

Los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión fueron excluidos.

Los pacientes firmaron consentimiento informado. El estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y sus revisiones.

3.2.2 Variables

- Características de los pacientes:

Se recogieron datos demográficos y clínicos, incluyendo edad, género, causa de ERC, tiempo en diálisis, acceso vascular y presencia de función renal residual (definida como diuresis mayor de 500mL/día). El volumen de distribución de la urea se obtuvo mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care- FMC®, Bad Homburg, Alemania).

- Características del tratamiento:

En todos los pacientes se analizó una sesión de HDF-OL post-dilución con cada membrana de alta permeabilidad, después de un periodo interdiálisis de dos días (44 horas).

Para homogeneizar las sesiones, los siguientes parámetros permanecieron constantes en todas las sesiones:

- Flujo de sangre: 400mL/min
- Flujo del baño de diálisis: 700mL/min
- Temperatura del baño: 35.5°C
- Volumen de sustitución: 24L
- Tiempo de diálisis: 4 horas

El transporte convectivo se programó mediante control-volumen para conseguir un volumen de sustitución de 24L. La ultrafiltración se pautó según las necesidades del paciente. El volumen convectivo total, de acuerdo con el grupo EUDIAL (92), corresponde a la suma del volumen de sustitución más el volumen ultrafiltrado.

Se utilizaron monitores de hemodiálisis AK200 Ultra S (Baxter Healthcare Ltd) y 5008 Cordiax (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania).

La anticoagulación se realizó con heparina no fraccionada administrada como un bolo inicial, seguido de una segunda dosis en la segunda hora de diálisis. La dosis de heparina se administró por rama arterial y no se cambió la dosis durante el estudio.

Las características analizadas de las diálisis fueron: tiempo programado, duración real de la sesión, flujo de sangre (Qb), flujo del baño de diálisis (Qd), calibre de las agujas, Kt (medido por dialisancia iónica), presiones arterial y venosa del acceso vascular, presión transmembrana, ultrafiltración programada, volumen de sangre procesada y volumen de sustitución.

Los dializadores incluidos en el estudio fueron:

- Polyflux 210H (con membrana de Polyamix®, Baxter Healthcare Ltd).

- Evodial 2.2 (con membrana de HeprAN[®], Baxter Healthcare Ltd).
- FX CorDiax 1000 (con membrana de Helixona[®], Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).
- Elisio 21H (con membrana de Polynephrona[®], Nipro Medical Corporation, Florida, USA).
- TS-2.1SL (con membrana de Toraysulphona[®], Toray Medical Co, Tokio, Japan).
- Xevonta Hi20 (con membrana Amembris[®], BBraun Avitum AG, Melsungen, Germany).
- VitaPES 210-HF (con membrana Purema[®], Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Germany).

Las características de los dializadores incluidos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Principales características de los dializadores incluidos en este estudio

	Polyflux 210H	Evodial 2.2	FxCorDiax 1000	Elisio 21H	TS-2.1SL	Xevonta Hi20	VitaPES 210-HF
Membrana	PA, PES, PVP	AN69ST con heparina unida	PS	PES	PS	PS,PVP	PES
Superficie (m2)	2.1	2.15	2.3	2.1	2.1	2	2.1
K_{UF} (mL/h/mmHg)	85	65	75	82	55	111	80
Diámetro interno del capilar (µm)	215	210	210	200	200	195	200
Grosor de la membrana (µm)	50	42	35	40	40	35	30
KoA para urea (mL/min)	1452	NR	1421	1976	1395	1725	1487
Esterilización	Vapor	Rayos Gamma	Vapor	Rayos Gamma	Rayos Gamma	Rayos Gamma	Haz de electrones
β2-microglobulina Sc	0.7	NR	0.9	NR	0.9	>0.8	0.8
Albúmina Sc	<0.01	<0.01	<0.001	<0.01	NR	<0.001	<0.1

K_{UF}: Coeficiente de ultrafiltración. KoA: Coeficiente de transferencia de masas.

Sc: Coeficiente de cribado (del inglés: Sieving Coefficient). PA: Poliamida. PES: Polietersulfona. PVP: polivinilpirrolidona. PS: Polisulfona. AN69 ST: copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio

NR: No Reportado

- Datos de laboratorio y recogida de muestras:

Toxinas urémicas:

Se midieron los niveles plasmáticos de varias toxinas urémicas con distinto peso molecular: urea (60Da), creatinina (113Da), fósforo (30Da), β2-microglobulina [β2-m] (11.8 KDa), mioglobina (17.2 KDa) y prolactina (23 KDa) antes y después de la diálisis para calcular su porcentaje de reducción (PR) durante la sesión. De entre estos parámetros, la urea, creatinina y fósforo se consideraron solutos pequeños y β2-m, mioglobina y prolactina se consideraron solutos de mediano

peso molecular. Los niveles post-diálisis de moléculas medias se ajustaron a la ultrafiltración mediante la fórmula de Bergström y Wehle (206).

$$C_{post'} = C_{post} \div \left[1 + \left(\frac{W_{pre} - W_{post}}{0.2 \times W_{post}} \right) \right]$$

Donde $C_{post'}$ es la concentración postdiálisis corregida, C_{post} es la concentración postdiálisis medida, W_{pre} es el peso prediálisis y W_{post} es el peso postdiálisis.

Los PR de cada soluto se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$PR (\%) = \left[\frac{(C_{pre} - C_{post'})}{C_{pre}} \right] \times 100$$

Donde C_{pre} es la concentración medida prediálisis y $C_{post'}$ es la concentración postdiálisis corregida.

Se utilizaron los PR de las moléculas citadas previamente para estudiar la reducción de moléculas diferentes con amplio rango de pesos moleculares. Los niveles de urea, creatinina y fósforo se determinaron usando métodos estándar de laboratorio. Los niveles de β_2 -m se analizaron mediante inmunoensayo nefelométrico (Immolute 2000, Siemens, Erlangen, Germany); los niveles de mioglobina y prolactina mediante electroquimioluminiscencia usando un analizador Cobas específico (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Pérdida de albúmina

Durante el tratamiento se extrajeron muestras del dializado a la salida del dializador al inicio (tras estabilizar el Q_b y la tasa de ultrafiltración), a los 15, 30, 60 y 120 minutos de la sesión para determinar los niveles de albúmina en el líquido de diálisis a las 2 horas del tratamiento y pérdida total por sesión. La concentración de albúmina se midió mediante un autoanalizador (Dimension RXL, DADE, Siemens, Erlangen, Germany).

Las pérdidas de albúmina a través de la membrana se estimaron según la fórmula:

$$\begin{aligned}
AL = & [UF + Sust + (Qd \times 240 \div 1000)] \\
& \times \left[15 \times \left(\frac{C0 + C15}{2} \right) + 15 \times \left(\frac{C15 + C30}{2} \right) \right. \\
& \left. + 30 \times \left(\frac{C30 + C60}{2} \right) + 60 \times \left(\frac{C60 + C120}{2} \right) + 120 \times C120 \right] \\
& \div 240
\end{aligned}$$

Donde AL son las pérdidas de albúmina en mg/sesión, C es la concentración de albúmina en el líquido de diálisis al inicio (C0), a los 15 minutos (C15), 30 minutos (C30), 60 minutos (C60) y 120 minutos (C120) en mg/L, UF es el volumen de ultrafiltración en L, Sust es el volumen de sustitución en L y Qd es el flujo del líquido de diálisis en mL/min.

La fórmula anterior asume que las concentraciones de albúmina en el dializado durante los periodos de 0 a 15, de 15 a 30, de 30 a 60 y de 60 a 120 minutos son la media de las concentraciones al inicio y al final de cada periodo, y que la concentración determinada en la segunda hora se mantiene hasta el final del tratamiento.

3.2.3: Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.0 para Mac (SPSS, Inc, Chigago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad en la distribución de los datos. Los resultados descriptivos se expresan con la media \pm desviación estándar si siguen la normalidad o mediante mediana (rango intercuartílico) si siguen distribución no normal. Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes. Las comparaciones se realizaron mediante ANOVA de un factor para las variables paramétricas y mediante el test de Kruskal-Wallis para las no paramétricas. Cuando una comparación era significativa, se realizaron comparaciones múltiples, aplicando la corrección de Bonferroni. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo con un IC del 95%.

3.3 RESULTADOS

Se incluyeron 6 pacientes (4 varones), con edad media de 68.3 ± 17.1 años. La causa de ERC fue glomerulonefritis en 3 pacientes, desconocida en 2 pacientes y enfermedad renal diabética en 1 paciente. El tiempo de diálisis fue de 49.8 ± 24.9 meses. Todos los pacientes tenían una fístula nativa o protésica, capaz de proporcionar un flujo de sangre efectivo (flujo de sangre corregido para el efecto de la presión negativa arterial) de al menos 450mL/min, sin recirculación

significativa (<10%) medida mediante monitor de temperatura de la sangre (BTM®, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Ningún paciente tenía función renal residual (diuresis > 500mL/día).

La media de hematocrito fue de $35.2 \pm 6.5\%$ y la media de proteínas séricas fue de 6.6 ± 1.5 g/dL. Todos los pacientes completaron todas las sesiones experimentales sin alarmas o problemas técnicos. En particular, no hubo coagulación del circuito, episodios hipotensivos ni otros problemas clínicos.

No hubo diferencias entre los siguientes parámetros de diálisis: Q_b, Q_d, duración real de las sesiones, presión venosa, presión arterial o presión transmembrana. La concentración media prediálisis de las diferentes moléculas estudiadas se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Media \pm desviación estándar de los valores prediálisis de las diferentes moléculas estudiadas.

	Hto (%)	Proteínas (g/dL)	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	β 2-m (mg/L)	Mioglobina (ng/mL)	Prolactina (μ g/L)
Polyflux 210H	35.3 ± 2.7	6.7 ± 0.4	131 ± 22	10.4 ± 3.4	4 ± 1.2	22.9 ± 6.8	186.1 ± 71.5	18.6 ± 14.1
Evodial 2.2	35.4 ± 3.1	6.5 ± 0.4	106.2 ± 24.1	8.1 ± 1.6	3.5 ± 1.1	23.5 ± 2.7	160.7 ± 53.5	18.7 ± 19.4
FXCorDiax 1000	34.5 ± 4.2	6.5 ± 0.6	108.3 ± 20.8	8.9 ± 3.2	4.7 ± 1.1	20.6 ± 3.9	285.8 ± 106.3	29.5 ± 24
Elisio 21H	35.3 ± 3.6	6.5 ± 0.3	109.5 ± 69.7	9.4 ± 1.8	3.8 ± 0.8	25.5 ± 5.4	237.2 ± 124.9	15 ± 4.7
TS-2.1SL	35.5 ± 4.4	6.5 ± 0.6	98.2 ± 25.8	7.3 ± 2.1	3.2 ± 1	25.1 ± 6.9	361 ± 93.5	16.3 ± 4.6
Xevonta Hi20	34.2 ± 4.4	6.7 ± 0.6	96.2 ± 13.1	7.3 ± 0.9	3.8 ± 0.9	28.8 ± 7.5	289.2 ± 136.4	16.7 ± 4.3
VitaPES 210-H	35.1 ± 4.7	6.7 ± 0.7	114.2 ± 12.2	7.7 ± 1.4	3.6 ± 1.2	24.4 ± 4.5	306.8 ± 105.7	17.2 ± 6.3

Hto: hematocrito. β 2-m: β 2 microglobulina.

3.3.1 Pequeñas moléculas

En la tabla 6 se muestra el PR de las pequeñas moléculas (Creatinina, urea y fósforo) para cada dializador. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el PR de pequeñas moléculas entre los 7 dializadores.

3.3.2 Moléculas medias

En la tabla 6 se muestra el PR de las moléculas medias (β 2-m, mioglobina y prolactina), así como el volumen convectivo total (volumen de sustitución + ultrafiltración) para cada dializador.

No encontramos diferencias globales en el volumen convectivo entre las distintas membranas. El PR de β 2-m varió desde $72.2 \pm 8.8\%$ (con Evodial 2.2) hasta $85.9 \pm 2.9\%$ (con Xevonta Hi20). Al comparar los 7 dializadores, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el PR de β 2-m ($p=0.003$). El PR de β 2-m con el dializador Evodial 2.2 fue menor que el conseguido con Fx CorDiax 1000 ($p=0.023$), TS2.1SL ($p=0.04$), Xevonta Hi20 ($p=0.01$) y vitaPES 210-HF ($p=0.02$). No encontramos diferencias significativas en el PR de β 2-m entre FX CorDiax 1000, TS 2.1SL, Xevonta Hi20 y VitaPES 210HF.

El PR de mioglobina varió desde $60.5 \pm 8.1\%$ (con Polyflux 210H) hasta $72.4 \pm 4.7\%$ (con VitaPES 210HF). No encontramos diferencias globales en el PR de mioglobina entre los dializadores estudiados.

Encontramos diferencias significativas en el PR de prolactina ($p=0.013$), que osciló entre 55.6 ($49.9-61.8$)% (con Polyflux 210H) a 71.8 ($68.7-74.5$)% (con Fx CorDiax 1000).

Tabla 6. Volumen convectivo y porcentaje de reducción de pequeñas y medianas moléculas

Dializador	PR urea (%)	PR creatinina (%)	PR fósforo (%)	PR β 2 m (%)	PR mioglobina (%)	PR prolactina (%)	Volumen convectivo total (L)
Polyflux 210H	83.9 ± 9.9	73.8 ± 5.1	57.9 ± 12.1	80.1 ± 4.4	60.5 ± 8.1	55.6 (49.9,61.8)	26.6 ± 0.29
Evodial 2.2	81.4 ± 3.6	74.9 ± 3.3	57.1 ± 6.8	72.2 ± 2.8	68.8 ± 4.9	64.5 (59.2,71.8)	26.3 ± 0.5
FX CorDiax1000	84.7 ± 8.7	76.1 ± 5.2	65.2 ± 8.4	85.2 ± 3.9	70.1 ± 6.2	71.8 (68.7,74.5)	26 ± 0.8
Elisio 21H	84 ± 5.1	77.8 ± 5.7	61.7 ± 13.2	76.5 ± 14.5	61.1 ± 23.8	66.5 (50.4,68.6)	26.1 ± 0.7
TS-2.1SL	83.6 ± 5.8	76.4 ± 5.7	60.9 ± 11.9	84.3 ± 2.3	72.1 ± 7.2	56.3 (55,67.4)	25.7 ± 1
Xevonta Hi20	85.5 ± 3.1	78.7 ± 4.3	64.8 ± 9	85.9 ± 2.9	71.8 ± 6.7	65.3 (36.5,74.4)	26.1 ± 0.8
VitaPES 210-H	87 ± 3.9	80.8 ± 4.1	66.9 ± 5.7	85.7 ± 3.3	72.4 ± 4.7	68.1 (65.9,70.3)	25.4 ± 1.1
	ns	ns	ns	$p=0.003^*$	ns	$p=0.013^{\#}$	ns

PR: Porcentaje de reducción. β 2 m: β 2 microglobulina. * prueba ANOVA. #Prueba de Kruskal Wallis para valorar diferencias entre dializadores. Ns: no significativo

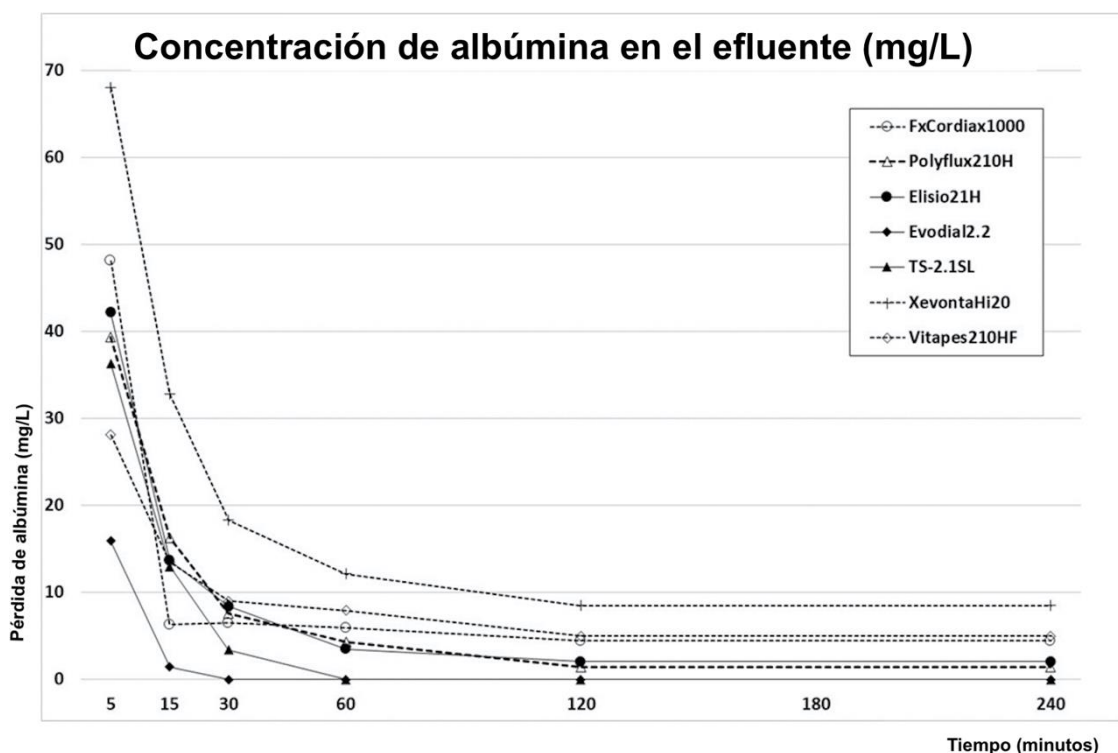
3.3.3 Pérdida de albúmina

La pérdida de albúmina asociada a cada dializador se muestra en la tabla 7 y se ha representado en función del tiempo en la figura 1.

Tabla 7. Pérdida de albúmina durante la sesión

Dializador	Pérdida de albúmina en las 2 primeras horas (mg)	Pérdida de albúmina total (mg/sesión)
Polyflux210H	845.9 (629.7 a 947.9)	880.2 (629.7 a 1351.4)
Evodial 2.2	124.1 (68.9 a 164.8)	124.1 (68.9 a 164.8)
Fx CorDiax1000	250 (86.8 a 1898.7)	250 (86.8 a 3204.9)
Elisio 21H	284.3 (40.1 a 1326.2)	284.3 (40.1 a 1628.5)
TS-2.1SL	365.4 (153 a 775.3)	365.4 (153 a 775.3)
Xevonta Hi20	1775.4 (769.8 a 2788.2)	2985.9 (1275.2 a 3817.7)
VitaPES 210-H	1077.6 (67.4 a 1657.8)	1576.8 (67.4 a 2618)
	p=0.06	p=0.05

Figura 1: Evolución de la pérdida de albúmina a lo largo de la sesión



La pérdida total de albúmina en el dializado varió entre 124.1 (68.9 a 164.8)mg (usando Evodial 2.2) hasta 2985.9 (1275.2 a 3817.7) mg (usando Xevonta Hi20). Encontramos diferencias globales en la pérdida de albúmina entre los dializadores estudiados (p=0.05). Cuando analizamos

diferencias entre los dializadores en la pérdida de albúmina en las 2 primeras horas de la sesión, encontramos tendencia hacia la significación ($p=0.06$).

Evodial 2.2 presentaba menor pérdida de albúmina en el dializado comparado con la pérdida de Xevonta Hi20: 124.1 (68.9 a 164.8) vs 2985.9 (1275.2 a 3817.7) mg/sesión, $p=0.03$.

La media de la pérdida de albúmina para cada dializador se representa en las figuras 2 y 3.

Figura 2: Representación de la pérdida de albúmina en las dos primeras horas de diálisis

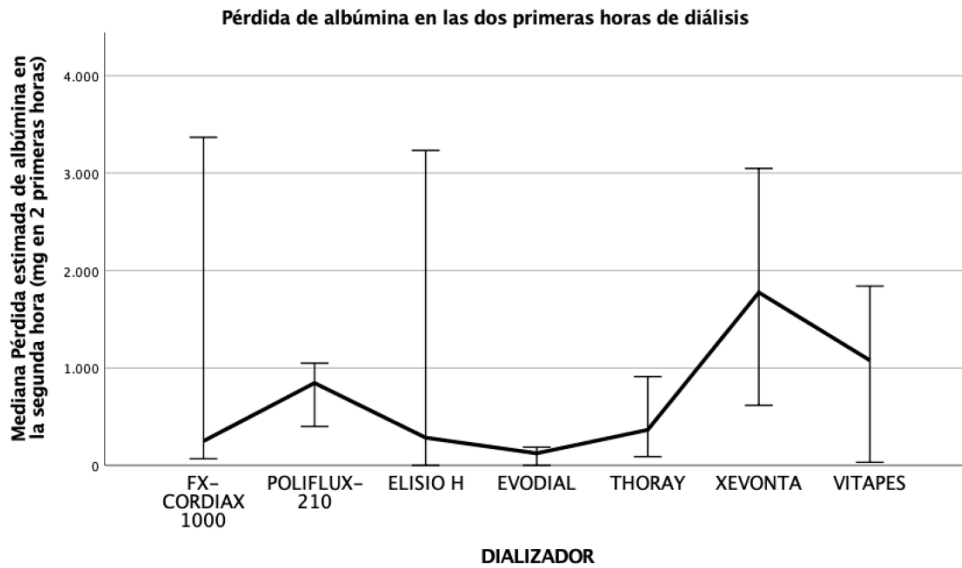
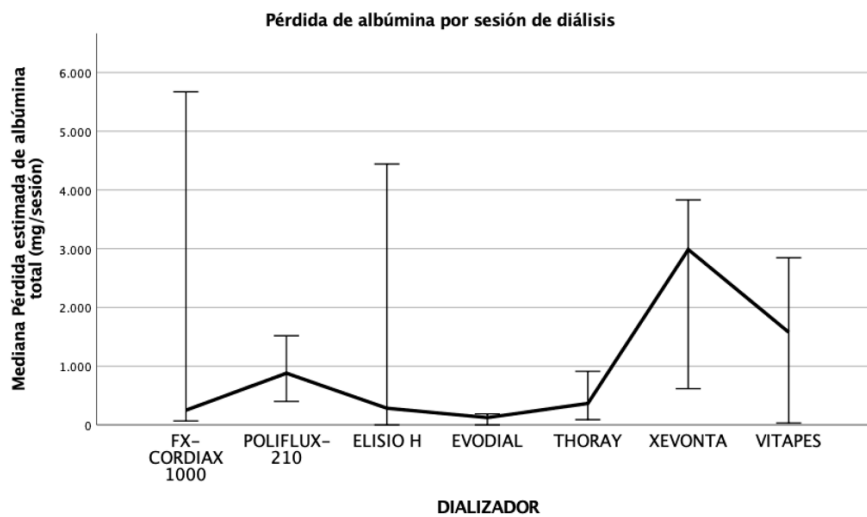


Figura 3: Representación de la pérdida de albúmina para cada dializador en toda la sesión



3.4 DISCUSIÓN

El estudio resalta la importancia de los dializadores en la adecuación de HDF-OL. Los resultados demuestran que el rendimiento en la depuración de solutos depende del tamaño molecular de éstos. Los solutos pequeños tienen elevada depuración y ésta es similar entre los dializadores. Todos los dializadores consiguen buena depuración de solutos medianos, aunque existe mayor rendimiento depurativo de moléculas medias con algunos dializadores. La pérdida de albúmina a través de la membrana no es homogénea con todos los dializadores. Estos hallazgos confirman la variabilidad en la eficacia del transporte convectivo entre diferentes dializadores y apoyan la necesidad de individualizarlos en la prescripción de cada paciente.

3.4.1 Pequeñas moléculas

La mejoría de la clínica urémica al realizar una sola sesión de hemodiálisis con membranas de baja permeabilidad corrobora la hipótesis de que las toxinas urémicas más representativas son de pequeño peso molecular e hidrosolubles. En este sentido, la urea ha sido el representante de los solutos pequeños y se ha tomado como el estándar para cuantificar la dosis de diálisis (310). La depuración de urea por el dializador se correlaciona con el de otros solutos pequeños y dializables causantes de la clínica urémica. Aunque algunos trabajos han encontrado que el aclaramiento de creatinina *in vivo* es menor que el de urea por la mayor rapidez de esta última en difundir a través de la membrana del eritrocito (458, 459), en nuestro estudio no encontramos diferencias, en probable relación con la elevada depuración de ambas moléculas, que difícilmente puede incrementarse sin aumentar el tiempo de tratamiento.

Los solutos pequeños se eliminan principalmente por difusión, la cual depende del gradiente de concentración, la superficie de la membrana, el grosor de la membrana, la temperatura y el coeficiente de difusividad (específico del soluto). A pesar de diferencias en los grosores de la membrana capilar (desde 30 μm en VitaPES hasta 50 μm en Polyflux210), la elevada superficie en todos ellos (más de 2m^2) ha garantizado una buena capacidad difusiva para todos los solutos pequeños. Una de las características del estudio fue la duración de 4 horas para todas las sesiones evaluadas. Si fuera preciso aumentar la depuración de toxinas pequeñas, estudios recientes han puesto de manifiesto la utilidad de prolongar el tiempo de diálisis (460).

Por ello, la elección del dializador tiene un impacto pequeño con los dializadores actualmente en uso para la depuración de toxinas pequeñas y solubles con el tiempo habitual de diálisis. En este sentido, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el PR de pequeñas moléculas entre los dializadores incluidos.

3.4.2 Moléculas medias

Un requerimiento fundamental para la hemodiálisis actual es la eliminación de toxinas urémicas de pesos moleculares medios y grandes, ya que su elevación plasmática se relaciona con efectos deletéreos a largo plazo, como la polineuropatía urémica, amiloidosis relacionada con la diálisis, complicaciones vasculares, infección, inflamación, pérdida de apetito, prurito (46, 461-464), peor perfil lipídico, resistencia a la eritropoyetina y posiblemente mayor mortalidad y tasa de hospitalización (439, 441, 465-467).

La diálisis de bajo flujo no consigue depurar estos solutos. Es mediante el transporte convectivo en la HD de alto flujo (mediante la filtración interna) o mediante la hemodiafiltración cuando se mejora su aclaramiento. En este escenario, la elección del dializador toma un papel importante.

Dada la facilidad de medida, β_2 -m se ha considerado un marcador de la depuración de moléculas medias. La cinética de esta molécula se ha descrito con un modelo de 2 compartimentos: el agua plasmática y el agua extracelular, extravascular (468-470).

Las membranas celulares son relativamente impermeables a la β_2 -m, por lo que el agua intracelular no parece tener importancia en la cinética durante la HDF-OL (470). En cambio, para otras moléculas medias, la principal limitación son las paredes vasculares, siendo probablemente los capilares los más importantes. El mecanismo de transferencia en este caso es la filtración y está determinado por la hemodinámica del capilar. Se ha postulado que la tasa de transferencia entre compartimentos para cualquier molécula media eliminable mediante HDF-OL sea similar para todas ellas, aunque no se ha confirmado (470).

Para evaluar la permeabilidad del dializador a la β_2 -m algunos autores se basan en el flujo del dializador. Originalmente el término “flujo” (“flux” en inglés) se ha definido mediante el coeficiente de ultrafiltración (Kuf). Así, los dializadores de alto flujo eran aquellos con $K_{uf} > 20\text{mL/h/mmHg}$. Sin embargo, algunos autores han rebautizado el término flujo en base al aclaramiento de β_2 -m, dada la mejoría a largo plazo que implica la depuración de moléculas medias (442, 471). De esta forma, los dializadores se clasifican como bajo, medio o alto flujo si el aclaramiento de β_2 m es 10, 10-20 y $>20\text{mL/min}$ respectivamente (472).

El coeficiente de cribado ha ganado aceptación entre los fabricantes y la comunidad médica para la evaluación de las características depurativas de una membrana. Se considera un dializador de alto flujo cuando el coeficiente de cribado para β_2 m – molécula media de referencia - es > 0.6 . De hecho, el grupo EUDIAL clasifica los dializadores de alto flujo cuando además del $K_{uf} > 20\text{mL/h/mmHg}$, tienen un coeficiente de cribado para β_2 m > 0.6 (92).

En nuestro estudio, utilizamos dializadores de alto flujo según la definición del grupo EUDIAL, todos ellos caracterizados con un $K_{uf} > 20\text{mL/h/mmHg}$, que varía desde 55 hasta 111mL/h/mmHg . Así mismo, el coeficiente de cribado para β_2 -m fue > 0.6 en todos ellos (desde 0.7 hasta 0.9), a excepción de Elisio 21H y Evodial 2.2, para los que el SC de β_2 m no fue

reportado. La permeabilidad difusiva también es elevada en todos ellos, con KoA de urea entre 1395mL/min y 1976mL/min.

Con estos dializadores, en nuestro estudio se consigue una elevada reducción de β_2 -m en todos los pacientes y con todos los dializadores, reflejando una adecuada eliminación de moléculas medias, con PR similares a los alcanzados con los solutos de bajo peso, como la urea.

A pesar del buen rendimiento depurativo de β_2 -m, no debemos considerar todos estos dializadores equivalentes, ya que demostramos diferencias significativas en la depuración de moléculas medias. El PR de β_2 -m es significativamente más bajo con Evodial 2.2 que con los otros dializadores estudiados. Estas diferencias llaman la atención, pues las características de Evodial harían pensar un mayor PR de β_2 -m que otros dializadores con menos Kuf. Si bien no podemos compararlos a nivel de coeficiente de cribado, pues no se reporta en este dializador, Evodial 2.2 presenta Kuf de 65mL/h/mmHg, superior al de TS 2.1SL (Kuf 55mL/h/mmHg).

Hasta la fecha no existen estudios que evalúen los objetivos depurativos de otras moléculas medias diferentes de la β_2 -m. En términos generales, se asume que cuanto mayor sea la depuración de moléculas medias y más se asemejen los valores prediálisis al rango de normalidad, se podrían obtener mejores resultados a largo plazo. Sin embargo, no se han establecido objetivos depurativos claros de otras moléculas medias.

En nuestro estudio no pudimos demostrar diferencias en el PR de mioglobina entre los dializadores estudiados. Este hallazgo apoya la necesidad de evaluar la calidad de la diálisis mediante el aclaramiento de toxinas urémicas con diferente peso molecular para evaluar la eficacia de terapias convectivas.

Sin embargo, sí encontramos diferencias en el PR de prolactina, que tiene un peso molecular más alto que mioglobina (17.2 vs 23kDa). Probablemente se deba a diferencias en la morfología de membrana, las diferencias en la capacidad adsorptiva y en las propiedades de las proteínas, incluyendo su tamaño molecular, carga, hidrofilia y modificaciones postraslacionales asociados con la uremia que pueden afectar a su rigidez y paso por la membrana. Globalmente, estas propiedades pueden influenciar la interacción de las toxinas urémicas con la membrana de diálisis, alterando su paso por adsorción o convección.

Evodial 2.2 no consiguió superar a ningún otro dializador en la depuración de moléculas medias. Una posible explicación es que la estructura del dializador Evodial 2.2, con heparina unida a su membrana, no permite su paso a las proteínas de alto peso molecular.

Las comparaciones con otros estudios no son sencillas por la variabilidad en la prescripción de la diálisis. Maduell encontró similar PR para β_2 -m y mioglobina a nuestros resultados (473). Meert consiguió un PR de β_2 -m similar, pero un PR de mioglobina más bajo (66). Las diferencias con nuestro estudio probablemente se justifiquen al alcanzar diferente volumen convectivo entre los estudios.

3.4.3 Pérdidas de albúmina

El uso de membranas altamente permeables en técnicas convectivas favorece un mayor paso de albúmina hacia el dializado en comparación con la hemodiálisis convencional. La pérdida de albúmina ocurre principalmente durante la primera hora de la diálisis, ya que la adsorción de proteínas a la membrana con la formación del “protein cake” ocluye parcialmente los poros de la membrana, limitando la pérdida de albúmina (474-477). La pérdida de albúmina es independiente de los niveles plasmáticos de la misma, y algunos estudios han demostrado que es proporcional a la presión transmembrana, la ultrafiltración, el flujo de infusión y el volumen total de infusión (474, 478). Además, el paso de albúmina a través del dializador depende del tipo de dializador utilizado (478).

En nuestro estudio encontramos que la pérdida de albúmina fue mayor que la especificada por ficha técnica según el coeficiente de cribado, en probable relación con la diferencia en los parámetros de prescripción al testar los dializadores en el laboratorio. En la práctica clínica, con el uso de técnicas convectivas, se consigue una mayor presión intradializador, que produce mayor pérdida de albúmina.

En nuestro estudio el flujo de sangre, el flujo del baño de diálisis y volumen de infusión se homogeneizaron en todos los pacientes, minimizando la influencia de los mismos en la pérdida de albúmina. A pesar de que la ultrafiltración se pautó según las necesidades de cada paciente, no hubo diferencias significativas en la ultrafiltración ni en el volumen de sustitución, por lo que la pérdida de albúmina se relaciona principalmente con la composición de la membrana. Si bien la presión transmembrana puede jugar un papel esencial, en nuestro estudio el pequeño tamaño muestral y la utilización de diferentes monitores – que evalúan la presión transmembrana con mediciones en diferentes puntos y, por tanto, no comparables – impiden la evaluación de su influencia en la pérdida de albúmina.

No pudimos demostrar diferencias entre la pérdida de albúmina en las 2 primeras horas del tratamiento, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Sin embargo, sí encontramos diferencias en la pérdida total de albúmina estimada durante toda la sesión. La diferencia en pérdida de albúmina podría estar relacionada con la diferente presión intradializador por el diferente diámetro interno de las fibras de cada dializador. Si bien el dializador con mayor pérdida de albúmina fue Xevonta Hi20 (con menor diámetro interno: 195 μm), la menor pérdida de albúmina no se consigue con el dializador de mayor diámetro interno (Polyflux 210H, con 215 μm), sino con el dializador Evodial 2.2 (diámetro interno 210 μm). Por ello, en nuestra hipótesis la composición de la membrana juega un papel fundamental en la pérdida de albúmina. El dializador Evodial 2.2 tiene una membrana de AN69 ST, un copolímero de acrilonitrilo y metalil sulfonato sódico (polietilenamina) con heparina unido a su membrana. Probablemente en Evodial 2.2 la composición de la membrana y la propia heparina alteran la interacción con las proteínas,

favoreciendo una formación temprana de la capa proteica o “protein cake”, lo que dificulta el paso de la albúmina a su través. Este hecho se ve apoyado por la escasa pérdida de albúmina durante toda la sesión y particularmente por la mínima pérdida a partir del minuto 30, a partir del cual se mantiene estable, en comparación con el resto de dializadores, como se observa en la figura 1. Nuestra hipótesis se ve reforzada por el trabajo de Maduell, donde no se encontraron diferencias en la pérdida de albúmina al variar el diámetro interno desde 185 hasta 210 μm usando membrana de helixona (479) en HDF-OL postdilución.

La comparación en cuanto a pérdida de albúmina con otros estudios es difícil porque las características en la prescripción de la diálisis no son homogéneas. Durante la primera hora de la sesión, con 20L de volumen de infusión se obtuvo una pérdida de albúmina con el dializador Polyflux 210H de 869 (420-3214.7)mg, similar a los resultados de nuestro estudio (478). En este mismo estudio, con 20 L de volumen de infusión la pérdida de albúmina con el dializador Fx1000 fue de 79.2 (0.0-175.7), inferior a la reportada en nuestro estudio. La menor pérdida de albúmina en el estudio de Vega y cols. está en probable relación con el menor transporte convectivo utilizado en comparación con nuestro estudio (20 vs 24L) y que la medida de albúmina se realizó durante la primera hora de la sesión. Estos resultados ponen de manifiesto que la composición de la membrana influye en la velocidad de la formación del llamado “protein cake”, lo que afecta a la pérdida de moléculas de peso molecular grande, como la albúmina.

Si bien se ha descrito en la literatura una pérdida de 23g/sesión con un transporte convectivo de 29L (480), en tratamientos convectivos en modo post-dilución la mayoría de los estudios encuentran una pérdida de albúmina menor (rango: 0.08-7g/4 horas de tratamiento) (481).

Algunos autores consideran tolerable una pérdida <3- 4g/sesión (93, 482), ya que a largo plazo en HDF-OL postdilución la concentración de albúmina plasmática se mantiene estable (483). A pesar de que nuestro estudio está basado en una sola sesión y no hemos estudiado el efecto a largo plazo de la pérdida de albúmina según el tipo de dializador, todos los dializadores utilizados consiguen una mediana de pérdida de albúmina en el rango tolerable por sesión.

La hipoalbuminemia es un factor de morbi-mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, la pérdida de albúmina a través de la membrana no se ha relacionado con parámetros nutricionales de laboratorio o de impedancia (423, 484). En el estudio MPO el uso de membranas de alto flujo – con mayor paso de albúmina transmembrana, se asoció con mejor supervivencia en el subgrupo de pacientes con albúmina sérica baja (447). La pérdida de formas disfuncionales de albúmina, de toxinas urémicas unidas a albúmina, mediadores proinflamatorios y pro-oxidativos (93, 485), pueden conducir a la reducción de la inflamación y del estrés oxidativo, lo que descartaría el efecto deletéreo de pérdida de albúmina en los pacientes en hemodiálisis.

3.4.4 Limitaciones

- La pequeña proporción de pacientes que cumplen los criterios de inclusión y el tiempo necesario para realizar el estudio con los diferentes dializadores constituye la mayor dificultad para aumentar la muestra.
- El diseño del estudio también incluye un sesgo de tratamiento, pues con sistemas automáticos se podría optimizar el volumen de infusión en cada paciente. Sin embargo este método nos ha permitido evaluar las membranas en condiciones similares, mejorando la calidad de los resultados, con un transporte convectivo habitual en los centros de diálisis.
- El porcentaje de reducción es el resultado de diferentes procesos y podría sobreestimar la verdadera depuración de solutos con cinética multicompartmental.
- En nuestro estudio no se analizó la pérdida de toxinas urémicas unidas a proteínas, por lo que no podemos extrapolar los resultados a estas moléculas.
- Nuestro estudio es de carácter agudo, por lo que serían precisos más estudios que evalúen la relevancia clínica de nuestros hallazgos.

El dializador ideal debería presentar elevado aclaramiento de solutos pequeños, elevado coeficiente de cribado para β_2 -m y mioglobina, coeficiente de cribado para albúmina bajo, debería permitir una presión transmembrana baja que no limite el flujo de infusión, gran poder para atrapar endotoxinas y buen precio (486).

En nuestro estudio hemos utilizado una selección de los dializadores de alta permeabilidad más ampliamente utilizados en las unidades de diálisis para la realización de HDF-OL postdilución con el objetivo de ofrecer una aproximación de la depuración en condiciones similares a la práctica clínica habitual que ayuden al clínico en la elección del dializador. A pesar de las limitaciones del estudio, podemos afirmar que el rendimiento de los dializadores de alto flujo en HDF-OL es diferente en función de las características de su membrana y es una gran herramienta para optimizar la prescripción de la diálisis a los pacientes.

3.5 CONCLUSIONES

- Todos los dializadores utilizados obtienen adecuado rendimiento depurativo de pequeñas y medianas moléculas.
- Las moléculas pequeñas son depuradas en alta proporción y de manera similar con todos los dializadores de alto flujo.
- La depuración de moléculas medias depende del tipo de dializador de alto flujo.
- En tratamientos convectivos la pérdida de albúmina es mayor a la indicada por el fabricante.
- La composición de la membrana influye en la pérdida de albúmina durante la sesión de hemodiafiltración on-line.
- La elección de dializador en la prescripción de la HDF-OL es decisiva para la depuración de toxinas urémicas de medio peso molecular y pérdida de albúmina.

CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA MEMBRANA EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE [PARTE 2: NUEVAS MEMBRANAS CELULÓSICAS]

4.1 OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue analizar la depuración de moléculas pequeñas y medias con la nueva membrana celulósica asimétrica en HDF-OL.

El objetivo secundario fue evaluar la pérdida de albúmina a través del dializador.

4.2 PACIENTES Y MÉTODOS

4.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio longitudinal y abierto en 19 pacientes prevalentes con ERC avanzada en tratamiento habitual con HDF-OL. Se utilizó el dializador Solacea 21H® (Nipro Medical Corporation, Florida, USA) durante tres diálisis consecutivas en todos los pacientes. El análisis de eficacia del transporte y pérdida de albúmina se realizó en la tercera sesión con este dializador, que fue en la sesión de mitad de semana.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad > 18 años.
- Tratamiento habitual con HDF-OL, 3 días por semana, 4 horas por sesión, durante al menos 6 meses previos al inicio del reclutamiento.
- Flujo de sangre (Qb) > 400mL/min en las sesiones habituales.
- Situación clínica estable (definida como la ausencia de ingreso hospitalario las 4 semanas previas al inicio del estudio).
- Firma de consentimiento informado.

Los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión fueron excluidos.

Los pacientes firmaron consentimiento informado. El estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y sus revisiones.

4.2.2 Variables

- Características de los pacientes:

Se recogieron datos demográficos y clínicos, incluyendo edad, género, tiempo en diálisis y acceso vascular.

- Características del tratamiento:

En todos los pacientes se analizó una sesión de HDF-OL postdilución con la membrana celulósica asimétrica, después de un periodo interdiálisis de dos días (44 horas).

Para homogeneizar las sesiones, los siguientes parámetros permanecieron constantes en todas las sesiones estudiadas:

- Flujo de sangre: 400mL/min
- Flujo del baño de diálisis: 700mL/min
- Volumen de sustitución: 24L
- Tiempo de diálisis: 4 horas

El transporte convectivo se programó mediante control-volumen para conseguir un volumen de sustitución de 24L. La ultrafiltración se pautó según las necesidades del paciente. El volumen convectivo total, de acuerdo con el grupo EUDIAL, corresponde a la suma del volumen de sustitución más el volumen ultrafiltrado (92).

La dosis de anticoagulante del circuito no se cambió durante el estudio.

Las características del dializador Solacea 21H® (con membrana de triacetato de celulosa asimétrico, Nipro Medical Corporation, Florida, USA), se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Características del dializador Solacea® (con membrana de triacetato de celulosa asimétrico, Nipro Medical Corporation, Florida, USA)

	Solacea 21H
Membrana	Triacetato de celulosa asimétrico
Superficie (m²)	2.1
Kuf (mL/h/mmHg)	76
Diámetro interno (µm)	200
Grosor de la membrana (µm)	25
Esterilización	Gamma
Sc β2microglobulina	0.85
Sc Albúmina	0.01

- Datos de laboratorio y recogida de muestras:

Toxinas urémicas:

Se midieron los niveles plasmáticos de varias toxinas urémicas con distinto peso molecular: urea (60Da), creatinina (113Da), β2-microglobulina [β2-m] (11.8 KDa), citatina C (13KDa), mioglobina (17.2 KDa) y prolactina (23 KDa) antes y después de la diálisis para calcular su porcentaje de reducción (PR) durante la

sesión. Los niveles post-diálisis de moléculas medias se ajustaron a la ultrafiltración mediante la fórmula de Bergström y Wehle (206):

$$C_{post'} = C_{post} \div \left[1 + \left(\frac{W_{pre} - W_{post}}{0.2 \times W_{post}} \right) \right]$$

Donde $C_{post'}$ es la concentración postdiálisis corregida, C_{post} es la concentración postdiálisis medida, W_{pre} es el peso prediálisis y W_{post} es el peso postdiálisis.

Los PR de cada soluto se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$PR (\%) = \left[\frac{(C_{pre} - C_{post'})}{C_{pre}} \right] \times 100$$

Donde C_{pre} es la concentración medida prediálisis y $C_{post'}$ es la concentración postdiálisis corregida.

Los niveles de urea y creatinina se determinaron usando métodos estándar de laboratorio. Los niveles de β_2 -m se analizaron mediante inmunoensayo nefelométrico (Immulite 2000, Siemens, Erlangen, Germany); los niveles de mioglobina, cistatina C y prolactina mediante electroquimioluminiscencia usando un analizador Cobas específico (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Pérdida de albúmina

Durante el tratamiento se extrajeron muestras del dializado a la salida del dializador al inicio (tras estabilizar el Q_b y la tasa de ultrafiltración), a los 15, 30, 60 y 120 minutos de la sesión para determinar los niveles de albúmina en el líquido de diálisis total por sesión. La concentración de albúmina se midió mediante un autoanalizador (Dimension RXL, DADE, Siemens, Erlangen, Germany).

Las pérdidas de albúmina a través de la membrana se estimaron según la fórmula:

$$\begin{aligned}
AL = & [UF + Sust + (Qd \times 240 \div 1000)] \\
& \times \left[15 \times \left(\frac{C0 + C15}{2} \right) + 15 \times \left(\frac{C15 + C30}{2} \right) \right. \\
& \left. + 30 \times \left(\frac{C30 + C60}{2} \right) + 60 \times \left(\frac{C60 + C120}{2} \right) + 120 \times C120 \right] \\
& \div 240
\end{aligned}$$

Donde AL son las pérdidas de albúmina en mg/sesión, C es la concentración de albúmina en el líquido de diálisis al inicio (C0), a los 15 minutos (C15), 30 minutos (C30), 60 minutos (C60) y 120 minutos (C120) en mg/L, UF es el volumen de ultrafiltración en L, Sust es el volumen de sustitución en L y Qd es el flujo del líquido de diálisis en mL/min.

4.2.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.0 para Mac (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad en la distribución de los datos. Los resultados descriptivos se expresan con la media \pm desviación estándar si siguen la normalidad o mediante mediana (rango intercuartílico) si siguen distribución no normal. Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes.

4.3 RESULTADOS

Se incluyeron 19 pacientes en el estudio, (13 varones), con edad media de 55 ± 17.3 . Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Media \pm Desviación estándar^a Porcentaje; valor absoluto^b
Edad (años)	55 ± 17.3
Género masculino (%)	68.4; 13
Peso seco (Kg)	65.4 ± 14.2
Albúmina plasmática prediálisis (g/dL)	4.1 ± 0.4 g/dL
Hemoglobina prediálisis (g/dL)	11.2 ± 1.2 g/dL

^aLas variables cuantitativas están descritas mediante la media y desviación estándar.

^bLas variables cualitativas se han descrito mediante porcentajes y el valor absoluto.

Todos los pacientes tenían una fístula nativa o protésica. Todos los pacientes completaron las sesiones experimentales sin problemas clínicos o técnicos. No hubo problemas de coagulación en el circuito de diálisis ni se describieron reacciones de hipersensibilidad.

Los resultados de depuración de toxinas y pérdida de albúmina con el dializador Solacea 21H[®] están representados en la tabla 10.

Tabla 10. Depuración de moléculas y pérdida de albúmina con el dializador Solacea 21H

	Solacea 21H®
Volumen convectivo total (volumen de sustitución + ultrafiltración) (L)	27.4 ± 3.4 L
KT/V por dialisancia	1.9 ± 0.43
PR urea (%)	83.7 ± 5.2
PR de creatinina (%)	76.4 ± 5.3
PR de β2 microglobulina (%)	79.3 ± 4.7
PR de cistatina C (%)	77.3 ± 4.7
PR de mioglobina (%)	76.6 ± 5.4
PR de prolactina (%)	73.7 (67.3–77.5)
Pérdida estimada de albúmina (mg/sesión)	481.2 (384.8–596.7)

PR: porcentaje de reducción

4.3.1 Pequeñas moléculas

El porcentaje de reducción de urea es 83.7 ± 5.2% y el PR de creatinina 76.4 ± 5.3%.

4.3.2 Moléculas medias

El porcentaje de reducción de β2m fue 79.3 ± 4.7%; el de cistatina C, 77.3 ± 4.7%; el de mioglobina, 76.6 ± 5.4%; y el de prolactina, 73.7 (67.3–77.5)%.

4.3.3 Pérdida de albúmina

La pérdida de albúmina con el dializador Solacea 21H fue de 481.2 (384.8–596.7)mg/sesión de 4 horas.

4.4 DISCUSIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a las membranas sintéticas continúan observándose y desaparecen al cambiar el tipo de membrana por otra, habitualmente celulósica (487). Sin embargo, las membranas celulósicas disponibles tenían un rendimiento más bajo que otras membranas sintéticas, con baja depuración de β_2 -m y uso limitado en HDF-OL por elevación de la presión transmembrana (488).

Recientemente se ha comercializado el dializador Solacea[®] (Nipro Medical Corporation, Florida, USA), con membrana de triacetato de celulosa asimétrico. Sus características y su configuración permiten el uso en HDF-OL. Estudios previos han centrado la atención en la evaluación de la biocompatibilidad de su membrana, el aclaramiento de solutos y el volumen convectivo conseguido (489-491).

Nuestro estudio describe el rendimiento del dializador con la membrana de triacetato de celulosa asimétrico en HDF-OL. Los resultados de nuestro estudio muestran que la depuración de solutos de pequeño y mediano peso molecular es similar al conseguido con las membranas sintéticas. De esta forma, se dispone de una alternativa eficaz y similar en concepto depurativo para los pacientes alérgicos o intolerantes a membranas sintéticas.

La pérdida de albúmina a través del dializado en técnicas convectivas es dependiente de la propia membrana y de otros factores, como la presión transmembrana o el volumen total de infusión. En nuestro estudio la pérdida de albúmina está en el rango más bajo en comparación con los dializadores de membranas sintéticas más habituales utilizados en similares condiciones, con un volumen de sustitución de 24L/sesión. En nuestro estudio la pérdida de albúmina por sesión es menor que la encontrada en el estudio de Maduell, en la que observan 1.71g con el dializador Solacea 19H (488). Estas diferencias probablemente se justifican por la diferencia en la duración de la sesión (290 ± 18 min) y en transporte convectivo, que en el estudio de Maduell es de 32 ± 3.1 L, superiores a los de nuestro estudio (240 min, 27.4 ± 3.4 L).

La hipoalbuminemia se relaciona con el mal pronóstico de los pacientes en hemodiálisis. Si bien la pérdida de albúmina a través del dializado no se ha relacionado con parámetros nutricionales de laboratorio o de impedancia (484), las estrategias que minimicen la pérdida de albúmina en determinados grupos de pacientes pueden ser de utilidad. En este sentido, el uso de la membrana de triacetato de celulosa asimétrico puede resultar una herramienta interesante, por ejemplo, para aquellos pacientes con elevadas pérdidas proteicas renales por conservación de función renal residual.

4.4.1 Limitaciones

En primer lugar el tamaño muestral es pequeño y no se estudió grupo control. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio son acordes a los de otros estudios (488, 492), poniendo de manifiesto la representatividad de nuestra muestra.

En segundo lugar, nuestro estudio se ha realizado centrandolo resultados de una sesión de hemodiálisis, por lo que se necesitan estudios prospectivos que analicen el impacto clínico del uso prolongado de las membranas de triacetato de celulosa asimétrico.

4.5 CONCLUSIONES

1. La eficacia depurativa de pequeñas y medianas moléculas con la membrana celulósica asimétrica se asemeja al conseguido por las membranas sintéticas en similares condiciones.
2. La pérdida de albúmina con el dializador SOLACEA 21H es similar al de las membranas sintéticas en similares condiciones.
4. Esta membrana es una buena opción para el tratamiento de pacientes en HDF-OL independientemente de su sensibilidad a las membranas sintéticas.

CAPÍTULO 5: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 1: ADMINISTRACIÓN POR RAMA ARTERIAL]

5.1 OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de enoxaparina administrada por la rama arterial del circuito de hemodiálisis para anticoagular el circuito en hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración online postdilución y hemodiálisis extendida.

5.2 PACIENTES Y MÉTODOS

5.2.1 Diseño del estudio

Es un estudio abierto, prospectivo y cruzado realizado en la unidad de hemodiálisis del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

Todos los pacientes incluidos recibieron una sesión de hemodiálisis de alto flujo (HF-HD) con el dializador FxCorDiax 80[®] (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), una sesión de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador Theranova 500[®] (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA) y una sesión de hemodiafiltración on-line postdilución (HDF-OL) usando el dializador FxCorDiax 1000[®] (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Las características de los dializadores se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Características de los dializadores utilizados en el estudio

	FxCordiax80®	Theranova 500®	FxCorDiax 1000®
Membrana	Helixona	Polyariletersulfona y Polivinilpirrolidona	Helixona
Superficie de membrana (m²)	1.8	2	2.3
K_{UF} (mL/h/mmHg)	64	59	75
Diámetro interno de la fibra (µm)	185	180	210
Grosor de la pared (µm)	35	35	35
Esterilización	Vapor	Vapor	Vapor
β2-microglobulina Sc	0.9	1	0.9

K_{UF} : Coeficiente de ultrafiltración Sc: Coeficiente de cribado

Se randomizó el orden de las sesiones en cada paciente: HF-HD, HDx y HDF-OL. Además, se realizaron en la primera sesión de la semana para evitar interferencias de la anticoagulación del circuito de sesiones previas. El resto de diálisis en la misma semana se realizaron según la pauta habitual de cada paciente.

Los dializadores se cebaron con 2L de solución online (en caso de FxCorDiax 80® y FxCorDiax 1000®) y 4 L en caso de Theranova 500®, según las instrucciones del fabricante.

Se homogeneizaron los parámetros de diálisis de la siguiente manera: Flujo de sangre 400mL/min, flujo del baño de diálisis 500mL/min, tiempo de diálisis 240 minutos.

El calibre de las agujas para puncionar la fístula fue de 14G en todos los casos.

El transporte convectivo se programó mediante control-volumen para conseguir un volumen de sustitución de 24L. La ultrafiltración se pauteó según las necesidades del paciente. El volumen convectivo total, de acuerdo con el grupo EUDIAL, corresponde a la suma del volumen de sustitución más el volumen ultrafiltrado (92).

Se utilizaron monitores de hemodiálisis AK200 Ultra S (Baxter Healthcare Ltd) y 5008 Cordiax (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania).

Durante el estudio cada paciente recibió una dosis estándar de 40mg de Clexane® (enoxaparina) a través de la rama arterial, 5 minutos tras el inicio de cada sesión de diálisis.

5.2.2 Pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años

- Tratamiento habitual con HDF-OL, 4 horas, 3 veces por semana, al menos durante 4 semanas.
- Fístula arteriovenosa como acceso vascular, con un flujo de sangre habitual de 400mL/min.
- Presiones arterial y venosa del acceso vascular estables, con recirculación < 20%.
- Situación clínica estable, definido como ausencia de hospitalización en las 4 semanas previas al inicio del estudio.
- Firmar consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedente de alergia a membranas de polisulfona.
- Antecedente de alergia a heparina.
- Catéter como acceso vascular.
- Presencia de función renal residual (diuresis > 500mL/día).
- Tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes.
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina o trombopenia basal (plaquetas < 140.000/mcL)
- Embarazo
- Neoplasia activa
- Antecedentes de coagulopatía.
- Antecedentes de trombosis del acceso vascular o coagulación del circuito extracorpóreo en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Cualquier enfermedad en la que sea previsible el fallecimiento en < 4 semanas.
- No firmar consentimiento informado.

5.2.3 Parámetros de coagulación:

Se recogieron variables demográficas y clínicas. Se estudiaron parámetros de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activado [APTT] y actividad antiXa [aXa]) pre y post-diálisis. Las muestras prediálisis se obtuvieron de la canalización del acceso vascular inmediatamente tras la inserción de la aguja. Las muestras post-diálisis se obtuvieron de la línea arterial a los 30 segundos de haber descendido el flujo de sangre a 50mL/min para evitar recirculación del acceso vascular. Para medir los valores de APTT y actividad aXa se utilizó un Analizador de Coagulación ACL TOP de HemosIL SynthASil Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). El rango de referencia establecido para APTT fue de 27-38segundos y para la actividad aXa fue de 0-0.01U/mL.

La trombosis de las líneas del circuito extracorpóreo se evaluó mediante inspección visual, adjudicando un valor en función de la coagulación del filtro, las líneas del circuito y de la camarilla venosa.

La escala de coagulación utilizada fue la siguiente:

- “Limpio” si no había evidencia de trombosis o coagulación en el filtro ni en el circuito.
- “Medio” si tras la desconexión había algunas fibras coloreadas en el dializador o restos mínimos en el circuito extracorpóreo.
- “Sucio” cuando se encontró <50% de las fibras del dializador coloreadas o restos en el circuito.
- “Coagulado” cuando > 50% de las fibras del dializador estaban coloreadas o había un coágulo en el circuito.

En todos los casos fue una evaluación subjetiva, realizada por la enfermera a cargo del paciente. Se registró el tiempo de compresión del acceso vascular hasta conseguir la hemostasia.

Se registró cualquier episodio de hemorragia o trombosis durante o entre las sesiones de diálisis del estudio.

Se definió sangrado mayor como un sangrado fatal, sangrado clínicamente evidente asociado a un descenso de hemoglobina >2g/dL con respecto al valor basal, la necesidad transfusional de al menos 2 concentrados de hematíes o de sangre completa o un sangrado sintomático de cualquier órgano. Se definió sangrado menor como aquel sangrado no englobado en el apartado previo.

5.2.4 Análisis estadístico

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la muestra. Las variables cuantitativas se expresan como la media \pm desviación estándar si siguen una distribución normal y como mediana (rango intercuartílico) si no siguen una distribución normal. Las variables categóricas se expresan mediante porcentaje.

Se realizaron comparaciones estadísticas entre los tres tipos de diálisis. Dado el pequeño tamaño muestral se utilizaron test no paramétricos. Se realizó el test de Friedman para evaluar diferencias en el grupo y, posteriormente, el test de Wilcoxon para grupos apareados.

Se utilizó el método de Holm para corrección de comparaciones múltiples.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación entre variables cuantitativas continuas.

Se consideró $p < 0.05$ como significativa y los intervalos de confianza se reportan al 95%.

Todos los análisis se han realizado mediante el programa SPSS v.20.0, para Mac (IBM Corporatio, Armonk, NY, USA).

5.3 RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes (12 varones) con una edad de 60.1 ± 4.6 años. Todos los pacientes tenían una fístula arteriovenosa nativa como acceso vascular.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Características basales de la población incluida en el estudio

Características clínicas:	
Sexo (varón, %)	92
Edad (años)	60.1 ± 4.6
Etiología de ERC (%)	
- Diabetes	15.4
- Vascular	7.7
- Glomerular	30.8
- Pérdida de masa renal	15.4
- Otros	30.8
Tiempo en diálisis (meses)	54.7 ± 40.1
Peso seco (Kg)	71.7 ± 5.2
Parámetros de laboratorio:	
Hemoglobina (g/dL)	11.1 ± 1.13
Plaquetas (10^3/mcl)	174.4 ± 58.1
Proteínas plasmáticas (g/dL)	6.5 ± 0.4
ERC: enfermedad renal crónica	

Todos los pacientes completaron las sesiones experimentales sin incidencias clínicas ni problemas técnicos. No hubo episodios hipotensivos, alarma en el monitor por elevación de presión transmembrana ni ningún otro problema clínico.

No encontramos diferencias en los parámetros de diálisis (flujo de sangre, flujo del baño, duración de las sesiones, tamaño de la aguja de canalización del acceso vascular, presiones arterial o venosa o recirculación del acceso) entre los tres tipos de diálisis.

En la tabla 13 se muestran los resultados de APTT, aXa pre y post-diálisis, tiempo de coagulación de la fístula y escala de coagulación.

Tabla 13. Parámetros de coagulación con administración de HBPM por rama arterial

	HF-HD	HDx	HDF-OL	p
APTT prediálisis (segundos)	27.7 ± 1.95	27.5 ± 0.6	27.7 ± 1.6	NS
aXa prediálisis (U/mL)	0.026 ± 0.016	0.038 ± 0.034	0.039 ± 0.008	NS
APTT postdiálisis (segundos)	30.5 ± 0.7	28.2 ± 0.64	28.8 ± 0.73	*0.009 +0.009
aXa postdiálisis (U/mL)	0.26 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.21 ± 0.02	*0.024 +0.05
Tiempo de coagulación del acceso vascular (min)	14.2 ± 1.2	17.1 ± 1.6	13.9 ± 1.6	NS
Escala de coagulación del circuito				
“Limpio” (n [%])	11 (84.6)	8 (72.7)	5 (45.5)	NS
“Medio” (n [%])	2 (15.4)	3 (27.3)	6 (54.5)	

APTT: tiempo de protrombina activado. aXa: actividad antiXa. HF-HD: hemodiálisis de alto flujo. HDx: hemodiálisis extendida. HDF-OL: hemodiafiltración on-line. NS: no significativo.

Test T de wilcoxon para grupos apareados con corrección de Holm para comparaciones múltiples. * HF-HD vs HDF-OL . +HF-HD vs HDx.

Los valores de aXa post-diálisis son significativamente más altos en HF-HD que en HDF-OL (0.26 ± 0.02 vs 0.22 ± 0.01 , $p=0.024$). Encontramos una tendencia a la significación en los niveles aXa postdiálisis al comparar HF-HD con HDx (0.22 ± 0.01 vs 0.21 ± 0.02 , $p=0.05$).

Al comparar las tres técnicas de diálisis encontramos diferencias significativas en cuanto a la dosis de diálisis, medida como Kt/V: 1.69 ± 0.33 en HF-HD, 1.84 ± 0.33 en HDF-OL y 1.82 ± 0.31 en HDx, $p=0.007$. En HDF-OL se alcanzó un transporte convectivo de 26.4 ± 0.5 L/sesión.

No se registraron eventos hemorrágicos, no hubo coagulación del circuito y en ningún caso los dializadores o el circuito extracorpóreo fueron catalogados como “coagulado”.

No encontramos diferencias significativas en el tiempo de coagulación del acceso vascular en cada una de las técnicas de diálisis: HF-HD 14.2 ± 1.2 min, HDF-OL 13.9 ± 1.6 min, HDx 17.1 ± 1.6 min).

No encontramos correlación entre la actividad aXa postdiálisis y el valor de APTT en HF-HD (coeficiente de correlación de Pearson 0.457, $p=0.11$), HDF-OL (coeficiente de correlación de Pearson 0.244, $p=0.44$) ni en HDx (coeficiente de correlación de Pearson 0.440, $p=0.17$).

5.4 DISCUSIÓN

El estudio sugiere que la necesidad de heparina de bajo peso molecular varía en función de la técnica de diálisis utilizada cuando se administra por rama arterial. Para la misma dosis de HBPM, la anticoagulación del circuito es mayor en HF-HD en comparación con HDF-OL.

5.4.1 Dosis de HBPM para anticoagulación del circuito:

En la actualidad no hay consenso en la dosis óptima de heparina para anticoagular el circuito de hemodiálisis. El objetivo de la anticoagulación es mantener una hemodiálisis eficaz, sin coagulación de las líneas ni del circuito, evitando anticoagular al paciente. De acuerdo con la ficha técnica de la enoxaparina, la dosis recomendada en hemodiálisis es de 1mg/Kg de enoxaparina, con disminución a la mitad de esa dosis en caso de alto riesgo de sangrado. Sin embargo, dada su prolongada vida media, algunos autores recomiendan dosis de 0.8mg/Kg (273). En nuestro centro y de acuerdo a otros autores, para minimizar el riesgo de sangrado, la dosis habitualmente utilizada para hemodiálisis intermitente es de 0.4-0.5mg/kg (213, 493). A pesar de que la titulación de la dosis de heparina habitualmente se realiza en función del peso del paciente, extrapolando el ajuste del utilizado para anticoagular al paciente, el objetivo en hemodiálisis es evitar la trombosis dentro de las líneas del circuito, que tienen una capacidad estándar, independiente del peso del paciente. Por este motivo, la misma dosis de heparina puede ser eficaz para evitar la trombosis del circuito en pacientes con diferente peso corporal.

5.4.2 Influencia de la técnica de hemodiálisis en la anticoagulación:

Hasta la fecha no hay estudios que comparen la necesidad de heparina en HDx con HF-HD y HDF-OL. Al comparar la anticoagulación del circuito en HDF-OL con HF-HD, se ha visto menor eficacia anticoagulante en HDF-OL, en relación con la hemoconcentración inherente a la técnica y con la composición de la membrana (484).

En nuestro estudio cada paciente se dializó en HF-HD, HDx y HDF-OL, por lo que se pueden excluir limitaciones relacionadas con diferente peso o composición corporal, niveles de hemoglobina o de albúmina plasmática. Ninguno de los pacientes tenía diuresis residual, por lo que se excluye la eliminación de la enoxaparina debido metabolismo o excreción renales.

La técnica de hemodiálisis ejerce una potente influencia en la necesidad de anticoagulación del circuito, como demuestran nuestros resultados: los niveles de APTT y aXa en HF-HD son significativamente superiores a los obtenidos en HDF-OL. La hemodiafiltración post-dilución se basa en el transporte convectivo, permitiendo la depuración de grandes cantidades de agua plasmática intradializador, que son repuestas mediante el líquido de sustitución a la salida del dializador. Por ello, se alcanza una importante hemoconcentración intradializador que favorece la formación de trombos. Además, el transporte convectivo favorece la eliminación de moléculas

de mayores pesos moleculares en comparación con la hemodiálisis de alto flujo, donde prima el transporte difusivo. Esto puede generar pérdida de HBPM a su paso por el dializador, minimizando su efecto. Lo anterior explica las diferencias obtenidas respecto a HF-HD.

En las técnicas en las que prima el transporte difusivo también encontramos diferencias: los niveles de APTT son significativamente superiores en HF-HD. También encontramos tendencia hacia la significación en los niveles de aXa, superiores en HF-HD. Estas diferencias pueden estar en relación con los grandes poros de la membrana de medio cut-off, que permiten el paso de la HBPM hacia el dializado con mayor facilidad, consiguiendo menor eficacia de su efecto.

5.4.3 Niveles de aXa:

Los niveles de aXa para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo no se utilizan de manera rutinaria, ya que su aplicabilidad y relevancia clínicas no están bien definidas. Además, el objetivo de aXa en hemodiálisis no está claro. Sin embargo, su valor nos permite evaluar el grado de anticoagulación del circuito (494). Dado que el único objetivo de la HBPM en hemodiálisis es garantizar el buen rendimiento depurativo, los niveles de aXa deberían ser indetectables o, al menos, por debajo del rango terapéutico al finalizar la sesión de hemodiálisis. Algunos autores han sugerido un objetivo terapéutico de aXa < 0.4 UI/mL post-hemodiálisis (495), que es un nivel más bajo que el objetivo para el tratamiento inicial de la trombosis (0.4-0.6UI/mL) (496) y similar al objetivo del tratamiento de la trombosis en pacientes con alto riesgo de sangrado (0.2-0.4UI/mL) (213, 497).

En nuestro estudio, todos los niveles prediálisis de aXa estuvieron por debajo del límite inferior de objetivo anticoagulante, lo que indica ausencia de interferencia de la heparina de las sesiones previas. Los niveles aXa postdiálisis obtenidos variaron entre 0.21 ± 0.02 UI/mL en HDF-OL y 0.26 ± 0.02 UI/mL en HF-HD. Estos resultados se encuentran en concordancia con los estándares para evitar trombosis, así como con el objetivo descrito por otros autores (497).

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas en el nivel de aXa postdiálisis entre HF-HD y HDF-OL (0.26 ± 0.02 vs 0.21 ± 0.02 UI/mL, $p=0.024$), en probable relación con la pérdida directa de enoxaparina a través de la membrana al ser aplicada por vía arterial y con la mayor hemoconcentración inherente a la hemodiafiltración post-filtro (484).

Si bien no encontramos diferencias significativas en los niveles de aXa postdiálisis entre HF-HD y HDx, sí que hay una tendencia clara hacia la significación: 0.26 ± 0.02 UI/mL vs 0.22 ± 0.01 UI/mL, $p=0.05$. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la HBPM se pierde a través de la membrana cuando se aplica por la rama arterial y que esta pérdida es mayor cuanto mayor sea el poro de la membrana (más grande en HDx que en HF-HD).

Aunque se ha descrito correlación entre los niveles de APTT y aXa en algunos trabajos (494), nuestro estudio tiene hallazgos similares a otros autores (498, 499), en los que no se ha encontrado

dicha correlación. Este hallazgo probablemente es la consecuencia de la dificultad en la estandarización de la concentración de APTT a aXa, la variabilidad entre los reactivos y el equipo de laboratorio utilizados en el APTT y en la variación en el factor II (500).

5.4.4 Influencia de la membrana:

Hasta la fecha no hemos encontrado estudios que comparen la dosis anticoagulante en HDx con otros tipos de membrana. Algunos autores recomiendan la misma dosis de anticoagulación que para otra membrana con la misma superficie (501). En nuestro estudio encontramos tendencia hacia la diferencia significativa en los niveles de aXa al comparar HDx, realizada con la membrana Theranova 500[®], con superficie de 2m² y HF-HD, realizada con FxCordiax 80[®] con superficie 1.8m². Dada la similitud entre ambas superficies de membrana, es probable la interacción con otros factores, como la mayor pérdida de HBPM hacia el dializado en HDx por el mayor tamaño de sus poros o la composición de la membrana (215, 493).

No encontramos diferencias en los niveles de aXa y APTT postdiálisis entre HDx y HDF-OL, en probable relación con la elevada depuración de solutos de medio peso molecular alcanzada con ambas técnicas, que generaría una pérdida similar de HBPM hacia el dializado. Sin embargo, otros factores como la composición de la membrana o el diferente transporte de solutos ejercido pueden jugar un papel importante, no estudiado debido al pequeño tamaño muestral.

5.4.5 Otros parámetros de coagulación:

Encontramos una tendencia hacia peor puntuación en la escala de coagulación en HDx y HDF-OL. Al final de la sesión, el 84.6% de los pacientes en con HF-HD, 72.7% con HDx y 45.5% con HDx obtuvieron la clasificación de “limpio”. Estos hallazgos son acordes a los de otros autores, que han descrito mayor generación de trombina y peor escala de coagulación cuando los niveles de aXa postdiálisis eran <0.3UI/mL (303). En nuestro estudio se cumplen los estándares de calidad de diálisis con una media de Kt/V de 1.69 ± 0.33 en HF-HD, 1.84 ± 0.33 en HDF-OL y 1.82 ± 0.31 en HDx. En HDF-OL se alcanzó un transporte convectivo de 26.4 ± 0.5L/sesión.

Además, todas las sesiones de hemodiálisis se llevaron a cabo sin problemas técnicos, alarmas por presión o eventos trombóticos, probablemente por el efecto de la enoxaparina y por el flujo sanguíneo elevado.

En nuestro estudio no hubo complicaciones hemorrágicas. Los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos del estudio y solo se realizó una sesión de hemodiálisis en cada brazo de tratamiento, por lo que se necesitan más estudios que avalen nuestros resultados.

El tiempo de coagulación del acceso vascular fue clínicamente más largo en HDF-OL, a pesar de haber conseguido un menor nivel de aXa. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa y puede estar en relación con la variación intraindividual en cada paciente.

Por ello, concluimos que la dosis de enoxaparina utilizada fue suficiente para garantizar una buena diálisis en las tres técnicas. Sin embargo sería necesario un ajuste de dosis al alza para mejorar la puntuación en la escala de coagulación y optimizar el rendimiento depurativo en HDF-OL, evaluando el riesgo de sangrado en cada paciente.

5.5 LIMITACIONES:

La principal limitación del estudio es su reducido tamaño muestral, que no permite asumir diferencias entre la hemodiálisis con membrana de medio cut-off y las otras dos técnicas. Además, se trata de un estudio con una única sesión de hemodiálisis en cada brazo de tratamiento, no diseñado para ofrecer información de seguridad a largo plazo o flexibilidad en la dosificación de enoxaparina. Por otro lado, varios factores han podido influir en la necesidad de anticoagulación, como la diferente composición y superficie de las membranas utilizadas. Debido al diseño del estudio, no se pudo evaluar la variabilidad intra-individual. Además, se excluyeron pacientes con elevado riesgo de sangrado o aquellos con tratamiento anticoagulante o antiagregante, por lo que no podemos predecir complicaciones del uso de enoxaparina por rama arterial a largo plazo.

5.6 CONCLUSIONES

- La administración de 40mg de enoxaparina por rama arterial es suficiente para anticoagular el circuito de diálisis en HF-HD, HDx y HDF-OL.
- La dosis de heparina de bajo peso molecular debe ajustarse a la técnica de hemodiálisis para conseguir un mejor rendimiento depurativo.
- En hemodiafiltración online postdilución la necesidad de heparina de bajo peso molecular es mayor que en HF-HD y HDx.

CAPÍTULO 6: PÉRDIDA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR A TRAVÉS DEL DIALIZADOR [PARTE 2: ADMINISTRACIÓN POR RAMA VENOSA]

6.1 OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de enoxaparina administrada por la rama venosa del circuito de hemodiálisis para anticoagular el circuito en hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración online postdilución y hemodiálisis extendida.

6.2 PACIENTES Y MÉTODOS

6.2.1 Diseño del estudio

Es un estudio abierto, prospectivo y cruzado realizado en la unidad de hemodiálisis del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

Cada paciente, sirviendo como su propio control, recibió una sesión de hemodiálisis de alto flujo (HF-HD) con el dializador FxCorDiax 80[®] (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), una sesión de hemodiálisis extendida (HDx) con el dializador Theranova 500[®] (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA) y una sesión de hemodiafiltración on-line postdilución (HDF-OL) usando el dializador Elisio 21H[®] (NIPRO Medical Corporation, Osaka, Japan). Las características de los dializadores se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Características de los dializadores incluidas en este estudio

	Theranova 500[®]	Fx Cordiax80[®]	Elisio 21H[®]
Membrana	Poliariletersulfona y polivinilpirrolidona	Helixona (Polisulfona)	Polinefrona (Poli-eter-sulfona)
Superficie de la membrana (m²)	2	1.8	2.1
K_{UF} (mL/h/mmHg)	59	64	82
Diámetro interno del capilar (µm)	180	185	200
Grosor de la membrana (µm)	35	35	40
Esterilización	Vapor	Vapor	Rayos gamma
β2-microglobulin Sc	1	0.9	NR

Se randomizó el orden de las sesiones en cada paciente: HF-HD, HDx y HDF-OL. Además, se realizaron en la primera sesión de la semana para evitar interferencias de la anticoagulación del circuito de sesiones previas, a lo largo de 3 semanas consecutivas. El resto de diálisis en la misma semana se realizaron según la pauta habitual de cada paciente.

Los dializadores se cebaron con 2L de solución online (en caso de FxCordiax 80[®] y Elisio 21H[®]) y 4 L en caso de Theranova 500[®], según las instrucciones del fabricante.

Se homogeneizaron los parámetros de diálisis de la siguiente manera: flujo de sangre 400mL/min, flujo del baño de diálisis 500mL/min, tiempo de diálisis 240 minutos.

El transporte convectivo se programó mediante control-volumen para conseguir un volumen de sustitución de 24L. La ultrafiltración se pautó según las necesidades del paciente y la tasa de ultrafiltración se mantuvo constante durante la diálisis. El volumen convectivo total, de acuerdo con el grupo EUDIAL, corresponde a la suma del volumen de sustitución más el volumen ultrafiltrado (92).

El calibre de las agujas para puncionar la fístula fue de 14G en todos los casos.

Durante el estudio cada paciente recibió una dosis de 40mg de Clexane[®] (enoxaparina) a través de la rama venosa, 5 minutos tras el inicio de cada sesión de diálisis. La dosis de enoxaparina utilizada fue la administrada de rutina en nuestra unidad, similar a la dosis utilizada por otros autores (502). La dosis individual no se cambió a lo largo del estudio.

Se utilizaron monitores de hemodiálisis Artis Physio[®] (Baxter International Inc) y 5008 Cordiax (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania).

6.2.2 Pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años
- Tratamiento habitual con HDF-OL, 4 horas, 3 veces por semana, al menos durante 4 semanas.
- Fístula arteriovenosa como acceso vascular, con un flujo de sangre habitual de 400mL/min.
- Presiones arterial y venosa del acceso vascular estables, con recirculación < 20% medida con el módulo *Blood Temperature Monitor* (BTM[®], Fresenius Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany)
- Situación clínica estable, definido como ausencia de hospitalización en las 4 semanas previas al inicio del estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedente de alergia a membranas de polisulfona.
- Antecedente de alergia a heparina.
- Presencia de función renal residual (diuresis > 500mL/día).
- Tratamiento antiagregante o anticoagulante.
- Antecedente de coagulopatía, trombocitopenia inducida por heparina o trombopenia basal (plaquetas < 140.000/mcL)
- Neoplasia activa
- Trombosis del acceso vascular o coagulación del circuito extracorpóreo en los 3 meses anteriores al inicio del estudio.
- Cualquier enfermedad en la que sea previsible el fallecimiento en < 4 semanas.
- No firmar consentimiento informado.

Se obtuvo consentimiento informado en todos los pacientes. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores.

6.2.3 Laboratorio

Se recogieron variables demográficas y clínicas, así como datos de adecuación de hemodiálisis y complicaciones durante las sesiones de hemodiálisis.

Se estudiaron parámetros de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activado [APTT] y actividad antiXa [aXa]) pre y post-diálisis. Las muestras prediálisis se obtuvieron de la canalización del acceso vascular inmediatamente tras la inserción de la aguja. Las muestras post-

diálisis se obtuvieron de la línea arterial a los 30 segundos de haber descendido el flujo de sangre a 50mL/min para evitar recirculación del acceso vascular.

Para mediar los valores de APTT y actividad aXa se utilizó un Analizador de Coagulación ACL TOP de HemosIL SynthASil Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). El rango de referencia establecido para APTT fue de 27-38segundos y para la actividad aXa fue de 0-0.01U/mL.

La trombosis de las líneas del circuito extracorpóreo se evaluó mediante inspección visual, adjudicando un valor en función de la coagulación del filtro, las líneas del circuito y de la camarilla venosa.

La escala de coagulación utilizada fue la siguiente:

- “Limpio” si no había evidencia de trombosis o coagulación en el filtro ni en el circuito.
- “Medio” si tras la desconexión había algunas fibras coloreadas en el dializador o restos mínimos en el circuito extracorpóreo.
- “Sucio” cuando se encontró <50% de las fibras del dializador coloreadas o restos en el circuito.
- “Coagulado” cuando > 50% de las fibras del dializador estaban coloreadas o había un coágulo en el circuito.

En todos los casos fue una evaluación subjetiva, realizada por la enfermera a cargo del paciente.

Se registró el tiempo de compresión del acceso vascular hasta conseguir la hemostasia.

Se registró cualquier episodio de hemorragia o trombosis durante o entre las sesiones de diálisis del estudio.

Se definió sangrado mayor como un sangrado fatal, sangrado clínicamente evidente asociado a un descenso de hemoglobina >2g/dL con respecto al valor basal, la necesidad transfusional de 1 o más concentrados de hematíes o de sangre completa o un sangrado sintomático de cualquier órgano. Se definió sangrado menor como aquel sangrado no englobado en el apartado previo.

6.2.4 Análisis estadístico

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la muestra. Las variables cuantitativas se expresan como la media \pm desviación estándar si siguen una distribución normal y como mediana (rango intercuartílico) si no siguen una distribución normal. Las variables categóricas se expresan mediante porcentaje.

Se realizaron comparaciones estadísticas entre los tres tipos de diálisis. Dado el pequeño tamaño muestral se utilizaron test no paramétricos. Se realizó el test de Friedman para evaluar diferencias en el grupo y, posteriormente, el test de Wilcoxon para grupos apareados. Se utilizó el test de McNemar para datos categóricos emparejados.

Se utilizó el método de Holm para corrección de comparaciones múltiples.

Se consideró $p < 0.05$ como significativa y los intervalos de confianza se reportan al 95%.

Todos los análisis se han realizado mediante el programa SPSS v.20.0, para Mac (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

6.3 RESULTADOS

Se incluyeron 11 pacientes (9 varones) con una edad de 62.5 ± 4.9 años. Todos los pacientes tenían una fístula arteriovenosa nativa como acceso vascular.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Características basales de la población incluida en el estudio

Características clínicas:	
Sexo (varón, %)	81.8
Edad (años)	62.5 ± 4.9
Etiología de ERC (%)	
- Diabetes	27.3
- Glomerular	36.4
- Enfermedad poliquística	18.2
- Otros	18.2
Tiempo en diálisis (meses)	35 (28,117)
Peso seco (Kg)	70.6 ± 5.3
Parámetros de laboratorio:	
Hemoglobina (g/dL)	12.3 ± 1.3
Plaquetas ($10^3/\text{mcl}$)	194.3 ± 40.7
Proteínas plasmáticas (g/dL)	6.2 ± 0.5
ERC: enfermedad renal crónica	

Todos los pacientes recibieron 40mg de Clexane® (enoxaparina) a través de la línea venosa. La dosis media de enoxaparina recibida fue de 60.3 ± 16.9 UI/Kg, acorde a las recomendaciones del fabricante (292).

Todos los pacientes completaron las sesiones experimentales sin incidencias clínicas ni problemas técnicos. No hubo episodios hipotensivos, alarma en el monitor por elevación de presión transmembrana, ni otra complicación.

No encontramos diferencias en los parámetros de diálisis (flujo de sangre, flujo del baño, duración de las sesiones, tamaño de la aguja de canalización del acceso vascular, presiones arterial o venosa o recirculación del acceso) entre los tres tipos de diálisis. El flujo de sangre se mantuvo constante durante la sesión a 400mL/min y no hubo alarmas o necesidad clínica para cambiarlo. No hubo diferencias en la ultrafiltración total entre las tres técnicas. La tasa horaria de ultrafiltración media no varió entre los grupos (677.5 ± 224 en HF-HD, 726.2 ± 182.4 en HDF-OL and $675.4 \pm 173\text{ml/h}$ en HDx; $p=0.6$).

En la tabla 16 se muestran los resultados de APTT, aXa pre y post-diálisis, tiempo de coagulación de la fístula y escala de coagulación.

Tabla 16. Parámetros de coagulación con administración de HBPM por rama venosa

	HF-HD	HDx	HDF-OL	p
APTT prediálisis (segundos)	30.37 ± 0.59	30.41 ± 0.55	30.29 ± 0.47	0.8
aXa prediálisis (U/mL)	0.01 (0.01- 0.02)	0.01 (0.01 - 0.03)	0.02 (0.01 - 0.03)	0.1
APTT postdiálisis (segundos)	35.51 ± 0.65	35.01 ± 2.41	36.32 ± 1.05	0.6
aXa postdiálisis (U/mL)	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.31 ± 0.03	0.4
Tiempo de coagulación del acceso vascular (min)	14.2 ± 1.6	16.5 ± 2.7	14.4 ± 1.7	0.2
Escala de coagulación del circuito				
“Limpio” (n [%])	7 (63.6%)	8 (72.7%)	10 (90.9%)	0.3
“Medio” (n [%])	3 (27.3%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	

APTT: tiempo de protrombina activado. aXa: actividad antiXa. HF-HD: hemodiálisis de alto flujo. HDx: hemodiálisis extendida. HDF-OL: hemodiafiltración on-line. NS: no significativo.

Test T de wilcoxon para grupos apareados con corrección de Holm para comparaciones múltiples.

* HF-HD vs HDF-OL . +HF-HD vs HDx.

No encontramos diferencias en los valores prediálisis de APTT ni aXa entre los tres grupos. Los niveles de aXa prediálisis estuvieron por debajo del rango de anticoagulación, lo que descarta interferencia con heparina de sesiones anteriores.

No encontramos diferencias en los niveles post-diálisis de aXa o de APTT en las tres técnicas de diálisis (HF-HD, HDF-OL, HDx).

El Kt/V en HDF-OL (1.7676 ± 0.12) fue significativamente más alto que en HF-HD (1.64 ± 0.1) y que en HDx (1.67 ± 0.1), $p=0.005$. En HDF-OL, el transporte convectivo medio fue de 26.74 ± 0.8 L/sesión.

No se registraron eventos trombóticos ni de sangrado. No hubo coagulación completa de las líneas o del circuito y en ningún caso los dializadores o el circuito fueron catalogados como “coagulado”. La puntuación de la escala de coagulación en una sesión de HF-HD no fue reportada. No encontramos diferencias significativas en el tiempo de coagulación del acceso vascular en cada una de las técnicas de diálisis: HF-HD 14.2 ± 1.6 min, HDF-OL 14.3 ± 1.8 min, HDx 16.5 ± 2.7 min; $p=0.2$).

6.4 DISCUSIÓN

6.4.1 Dosis de HBPM:

No existe consenso en la dosis óptima de HBPM para anticoagular el circuito en hemodiálisis (255). De acuerdo a las recomendaciones del proveedor, la dosis de enoxaparina es 1mg/Kg de peso (293), aunque otros autores recomiendan dosis inferiores (0.4-0.5mg/kg) (213). En nuestro estudio utilizamos 40mg de enoxaparina, similar al utilizado por otros autores (502).

La dosis utilizada en nuestro estudio fue suficiente para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo con buena calidad de hemodiálisis, consiguiendo un Kt/V de 1.67 ± 0.1 en HDx, 1.64 ± 0.1 en HF-HD y 1.76 ± 0.12 en HDF-OL. Además, todas las sesiones de hemodiálisis se realizaron sin problemas técnicos, alarmas de presión o eventos trombóticos, debido al efecto de la enoxaparina y al elevado flujo de sangre prescrito.

Por tanto, en nuestro estudio demostramos que la dosis de enoxaparina administrada por rama venosa para conseguir buena calidad de hemodiálisis es inferior a la recomendada por el fabricante.

6.4.2 Niveles de aXa:

No encontramos diferencias significativas en la actividad antiXa postdiálisis entre las tres técnicas de diálisis: 0.30 ± 0.04 U/mL en HDx, 0.30 ± 0.02 U/mL en HF-HD y 0.31 ± 0.03 U/mL en HDF-OL ($p=0.4$). Aunque no se ajustó la dosis de enoxaparina al peso corporal, cada paciente se dializó en todas las técnicas con la misma dosis de enoxaparina, siendo su propio control. Por ello, podemos excluir interferencia por diferente peso o composición corporal, concentración de hemoglobina o de proteínas plasmáticas. Así mismo, ningún paciente tenía función renal residual, por lo que se puede excluir la eliminación urinaria de la enoxaparina como factor confusor. Por todo ello, la anticoagulación del circuito es similar, independientemente de la técnica de hemodiálisis, cuando la administración de enoxaparina se realiza por rama venosa.

Influencia de la composición de la membrana:

Las diferencias en los niveles postdiálisis de aXa se han atribuido a la diferente interacción de la HBPM con la membrana de diálisis en otros estudios(493). En nuestro trabajo la composición química de las membranas estudiadas es similar: polisulfona, poliariletersulfona y polietersulfona. Por ello, asumimos similar interacción de la HBPM con la membrana y adsorción de proteínas, sin conseguir diferencias en los niveles postdiálisis de aXa.

6.4.4 Vía de administración de HBPM:

Hasta la fecha no hemos encontrado en la literatura ningún estudio que compare el efecto de la administración de HBPM por la línea venosa para anticoagular el circuito en HDx, HF-HD y

HDF-OL. Similar a nuestros hallazgos, Klingel no encontró diferencias en los niveles postdiálisis de aXa al administrar por rama venosa 50UI/Kg de enoxaparina en HDF-OL y HF-HD (503).

La similitud en la anticoagulación del circuito entre las diferentes técnicas de hemodiálisis se basa en la administración de la enoxaparina por la rama venosa. Según nuestra hipótesis, aplicar la enoxaparina por la línea venosa del circuito favorece su efecto anticoagulante antes de llegar al dializador y disminuye su concentración a la entrada del mismo, por lo que la pérdida de la HBPM a través de la membrana es menor.

De hecho, en nuestro estudio realizado en similares condiciones, aplicando la enoxaparina por rama arterial, sí se encontraron diferencias significativas en los niveles postdiálisis de aXa entre las tres técnicas (504), lo que apoya nuestra hipótesis de la pérdida directa de enoxaparina a través de la membrana.

Existe poca literatura que compare la HBPM administrada por rama venosa y arterial. Algunos autores recomiendan evitar la administración de HBPM por vía arterial al inicio en la hemodiafiltración para disminuir su pérdida a través de la membrana (496), mientras que otros sugieren una reducción del 25-50% de la dosis de HBPM cuando se aplica por rama venosa en paciente en HF-HD o HDF-OL (304).

La administración de la HBPM por rama venosa se evita en algunas unidades de hemodiálisis por temor a complicaciones hemorrágicas. A pesar de que el objetivo de aXa postdiálisis no está claramente establecido, algunos autores sugieren < 0.4 UI/mL (278, 496, 499, 505).

En nuestro estudio los niveles postdiálisis de aXa fueron en todos los casos < 0.4 UI/mL, similar a la recomendación de autores más conservadores (502, 506), que es un valor más bajo del recomendado para la anticoagulación sistémica (0.4-0.6UI/mL) (497, 498) y similar a la recomendación para anticoagular en pacientes con alto riesgo de sangrado (0.2-0.4UI/mL) (213, 500). Por ello, concluimos que la administración de enoxaparina por rama venosa no excede umbral de anticoagulación sistémica. Sin embargo, se excluyeron pacientes con alto riesgo de sangrado y solo se realizó una sesión en cada brazo de tratamiento, por lo que se necesitan estudios más amplios en este sentido.

6.4.5 Otros parámetros:

No hubo episodios de sangrado mayor, menor o complicaciones hemorrágicas en ningún caso a pesar de que la enoxaparina se administró por rama venosa.

Al final de la sesión, se valoró como “limpio” el circuito y el dializador en el 63.6% de los pacientes en HF-HD, 72.7% en HDx y 90.9% ($p=0.3$). Por ello, la administración de 40mg de enoxaparina por rama venosa es eficaz en la anticoagulación del circuito, independientemente de la técnica de diálisis utilizada.

6.5 LIMITACIONES

La limitación más importante del estudio es el pequeño tamaño muestral, que limita la posibilidad de detectar diferencias. Sin embargo, los valores de aXa pre y post diálisis son muy homogéneos, por lo que pensamos que con mayor tamaño muestral el resultado habría sido similar. Además, cada paciente sirvió como su propio control, lo que compensa el reducido tamaño de nuestra muestra.

En segundo lugar se trata de un estudio con una única sesión de hemodiálisis en cada brazo de tratamiento, no diseñado para evaluar la variabilidad intraindividual, ofrecer información de seguridad a largo plazo o flexibilidad en la dosificación de enoxaparina.

Por último, la exclusión de pacientes con elevado riesgo de sangrado o aquellos con tratamiento anticoagulante o antiagregante limita la extrapolación de nuestros resultados a esta población.

6.6 CONCLUSIONES

- La dosis de enoxaparina necesaria para conseguir buena calidad de hemodiálisis es inferior a la recomendada por el fabricante cuando se administra por rama venosa.
- La administración de HBPM por rama venosa disminuye su pérdida a través del dializador y no excede umbral de anticoagulación sistémica al finalizar la sesión.
- La administración de HBPM por rama venosa consigue una anticoagulación del circuito similar, independientemente de la técnica de hemodiálisis.

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

1. Todos los dializadores utilizados en nuestro estudio obtienen adecuado rendimiento depurativo de pequeñas y medianas moléculas.
2. Las moléculas pequeñas son depuradas en alta proporción y de manera similar con todos los dializadores de alto flujo.
3. La depuración de moléculas medias depende del tipo de dializador de alto flujo.
4. En tratamientos convectivos la pérdida de albúmina es mayor a la indicada por el fabricante.
5. La composición de la membrana influye en la pérdida de albúmina durante la sesión de hemodiafiltración on-line.
6. La elección de dializador en la prescripción de la HDF-OL es decisiva para la depuración de toxinas urémicas de medio peso molecular y pérdida de albúmina.
7. La eficacia depurativa de pequeñas y medianas moléculas con la membrana celulósica asimétrica se asemeja al conseguido por las membranas sintéticas en similares condiciones.
8. La pérdida de albúmina con la membrana celulósica asimétrica es similar al de las membranas sintéticas en similares condiciones.
9. El triacetato de celulosa asimétrico es una buena opción para el tratamiento de pacientes en HDF-OL independientemente de su sensibilidad a las membranas sintéticas.
10. La administración de 40mg de enoxaparina, administrada por rama arterial o por rama venosa, es suficiente para anticoagular el circuito de diálisis en HF-HD, HDx y HDF-OL.
11. La dosis de heparina de bajo peso molecular si se administra por rama arterial debe ajustarse a la técnica de hemodiálisis para conseguir un mejor rendimiento depurativo.
12. En hemodiafiltración online postdilución la necesidad de heparina de bajo peso molecular por rama arterial es mayor que en HF-HD y HDx.
13. La dosis de enoxaparina necesaria para conseguir buena calidad de hemodiálisis, administrada por rama venosa, es inferior a la recomendada por el fabricante.
14. La administración de HBPM por rama venosa disminuye su pérdida a través del dializador y no excede umbral de anticoagulación sistémica al finalizar la sesión.

CAPÍTULO 8: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

- Santos García A, Macías Carmona N, Vega Martínez A, Abad Estébanez S, Linares Grávalos T, Aragoncillo Sauco I, Verdalles Guzmán U, Panizo González N, Cruzado Vega L, López Gómez JM. Removal capacity of different high-flux dialyzers during postdilution online hemodiafiltration. *Hemodial Int.* 2019 Jan;23(1):50-57. doi: 10.1111/hdi.12685. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30367698.

- Santos A, Macías N, Cruzado L, Vega A. The removal capacity of asymmetric cellulose triacetate during post-dilution online hemodiafiltration. *Kidney Res Clin Pract.* 2021 Jun;40(2):325-327. doi: 10.23876/j.krcp.20.243. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33866767; PMCID: PMC8237116.

- Santos A, Macías N, Vega A, Abad S, Linares T, Aragoncillo I, Cruzado L, Pascual C, Goicoechea M, López-Gómez JM. Efficacy of enoxaparin in preventing coagulation during high-flux haemodialysis, expanded haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Kidney J.* 2020 Jun 22;14(4):1120-1125. doi: 10.1093/ckj/sfaa057. PMID: 33841857; PMCID: PMC8023216

- Santos A, Macías N, Vega A, Abad S, Linares T, Aragoncillo I, Cruzado L, Pascual C, Goicoechea M, López-Gómez JM. Expanded hemodialysis: Is anticoagulation of the dialysis circuit different from online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis? *Ther Apher Dial.* 2021 Apr 23. doi: 10.1111/1744-9987.13652. Epub ahead of print. PMID: 33890717.



Removal capacity of different high-flux dialyzers during postdilution online hemodiafiltration

Alba SANTOS GARCÍA,^{1*} Nicolás MACÍAS CARMONA,¹ Almudena VEGA MARTÍNEZ,¹ Soraya ABAD ESTÉBANEZ,¹ Tania LINARES GRÁVALOS,¹ Inés ARAGONCILLO SAUCO,¹ Ursula VERDALLES GUZMÁN,¹ Nayara PANIZO GONZÁLEZ,¹ Leonidas CRUZADO VEGA², Juan Manuel LÓPEZ GÓMEZ¹

¹Nephrology Department, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Nephrology Department, Hospital Universitario de Elche, Alicante, Spain

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to compare molecule removal and albumin leakage in postdilution online hemodiafiltration with different high-flux dialyzers.

Methods: We studied seven high-flux dialyzers (Polyflux 210H[®], Evodial 2.2[®], FxCordiax1000[®], Elisio21H[®], TS-2.1SL[®], XevontaHi20[®], VitaPES 210-HF[®]) in 6 patients. The reduction ratio (RR) of small- and middle-sized molecules was calculated. Dialysate samples were collected to estimate the albumin leakage.

Findings: Global differences between dialyzers were observed in the RR of β_2 microglobulin ($P=0.003$) and prolactin ($P=0.013$). The mean loss of albumin in the dialysate per session varied between 114 ± 67 mg (with Evodial 2.2) and 2621 ± 1363 mg per session (with XevontaHi20). We found global differences between dialyzers in total albumin loss ($P=0.05$).

Discussion: We demonstrated that the performance of high-flux dialyzers was different among the types and that not all high-flux dialyzers should be considered equal.

Keywords: albumin loss, dialyzer performance, hemodiafiltration, high-flux membrane, middle-sized molecule clearance

INTRODUCTION

The use of high hydraulic permeability membranes (high-flux) with a high β_2 microglobulin sieving coefficient has increased to enhance the depuration of middle-to-large-sized molecules. The clinical benefit of high-flux dialysis has not been clearly demonstrated, as the HEMO study

failed to demonstrate a decrease in all-cause mortality using high-flux dialysis compared with that of low-flux dialysis.¹ However, the Membrane Permeability Outcome (MPO) study and a posthoc analysis in diabetic patients showed that high-flux hemodialysis improved long-term survival in patients with serum albumin ≤ 4 g/dL.² Online hemodiafiltration (OL-HDF) with a high volume of replacement combines diffusive with convective treatment, allows a greater clearance of solutes of medium and high molecular weight and improves intradialysis hemodynamic tolerance. Moreover, high-flux membranes used in postdilution OL-HDF with a high convective volume reduce mortality from any cause with respect to hemodialysis (HD) in prevalent patients on HD.³

Correspondence to: A. S. García, MD, Nephrology Department, Hospital Gregorio Marañón, Postal address: C/ Doctor Esquerdo 46. CP: 28007 Madrid, Spain.

E-mail: albasantosgarcia@gmail.com

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Disclosure of grants or other funding: The authors declare no financial support for the project.

© 2018 International Society for Hemodialysis

DOI:10.1111/hdi.12685

Membrane performance, which is determined by the efficacy in solute clearance and biocompatibility, is a major concern when choosing a dialyzer. Technological advances in membrane design, chemical composition and sterilization methods have led to enhanced performance and versatility to the extent that dialyzer choice may reduce morbidity and prolong survival. Thus, along with performance parameters, it is the clinician's challenge to find the optimal dialyzer based on different membrane characteristics. However, there is a wide variety of unresolved issues, such as the difference between high-flux dialyzers in terms of the elimination of middle-to-large-sized molecules, whether the use of the membranes with the greatest efficacy could result in better outcomes, or whether the dialyzer class could affect albumin loss into the dialysis fluid during a dialysis session.

The aim of this prospective study is to compare the clearance of middle-to-large-sized molecules and albumin leakage in postdilution OL-HDF using different high-flux membrane dialyzers.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Six adult stage 5D kidney disease patients (4 males, 2 females) who had been on thrice weekly maintenance OL-HDF for at least 6 months were enrolled in the study.

The following inclusion criteria were applied: age older than 18 years; dialysis sessions of 4 hours, 3 days per week for at least 6 months; blood flow >400 mL/minute and convective volume > 30 L in the regular sessions; and stable clinical conditions defined as the absence of hospital admission in the 4 weeks prior to the start of the study. Patients who failed to meet the above mentioned inclusion criteria were excluded.

Demographic and clinical data collected were age, gender, ESRD etiology, dialysis vintage, and vascular access and presence of residual renal function (RRF) interpreted as daily diuresis >500 mL. The urea distribution volume was obtained using spectroscopy multifrequency bioimpedance (BCM[®], FMC). The dialysis parameters collected in each session were as follows: programmed time, real duration, dialyzer, Q_b , Q_d , caliber of the needles, K_t automatically measured by ionic dialysance, arterial pressure, venous pressure, transmembrane pressure, initial and final hematocrit, ultrafiltration (UF), volume of blood processed, and substitution volume.

Written informed consent was obtained from all patients. All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and its revisions.

Study design

The study was conducted using a prospective, cross-over, open-label design. Every treatment was performed using high-flux membranes. The following dialyzers were included:

- Polyflux 210H (containing a Polyamix[®] membrane; Baxter Healthcare Ltd); K_{UF} (UF coefficient) 85 mL/h/mmHg;
- Evodial 2.2 (containing a HeprAN[®] membrane; Baxter Healthcare Ltd.); K_{UF} 65 mL/h/mmHg;
- FX CorDiax 1000 (containing a Helixone[®] membrane; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany); K_{UF} 75 mL/h/mmHg;
- Elisio 21H (containing a Polynephron[®] membrane; Nipro Medical Corporation, Florida, USA); K_{UF} 82 mL/h/mmHg;
- TS-2.1SL (containing a Toraysulphone[®] membrane; Toray Medical Co, Tokyo, Japan); K_{UF} 55 mL/h/mmHg;
- Xevonta Hi20 (containing an Amembris[®] membrane; BBraun Avitum AG, Melsungen, Germany); K_{UF} 111 mL/h/mmHg;
- VitaPES 210-HF (containing a Purema[®] membrane; Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Germany); K_{UF} 80 mL/h/mmHg.

Details of the dialyzers are presented in Table 1.

All patients received one middle-week session using each dialyzer included in the study. Due to logistical reasons, we evaluated the same dialyzer each week in all patients. Dialyzers were used consecutively in the order previously described. Between the reallocation of each filter, at least one wash-out week was always included. The OL-HDF parameters and filter during the wash-out week were prescribed according to the patient's previous treatment.

A new dialyzer was used for each study treatment, and there was no dialyzer reuse. All filters were prerinse with 1000 mL 0.9% NaCl fluid before every session.

Treatment characteristics

Monitoring was performed using AK200 ULTRA S (Baxter Healthcare Ltd.) and 5008 Cordiax (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) monitors. The monitors were programmed using control-volume to obtain 24 L of substitution with each filter in all patients. The dialysis features prescribed included blood flow (Q_b) at 400 mL/minute, which was maintained during the whole session, and dialysate flow (Q_d) at 700 mL/minute. The total convective volume was assumed as 24 L plus ultrafiltration volume (UF).

Ultrapure dialysis fluid was used for all treatments (including the wash-out period). Anticoagulation was achieved with unfractionated heparin administered as an

Table 1 Main characteristics of the dialyzers used in this study

	Polyflux 210H	Evodial 2.2	FxCor Diax1000	Elisio 21H	TS- 2.1SL	Xevonta Hi20	VitaPES 210-HF
Membrane	PA, PES, PVP	AN69ST with heparin- grafted membrane	PS	PES	PS	PS,PVP	PES
Membrane surface area (m ²)	2.1	2.15	2.3	2.1	2.1	2	2.1
K _{UF} (mL/h/mmHg)	85	65	75	82	55	111	80
Inner diameter of the hollow fiber (µm)	215	210	210	200	200	195	200
Membrane thickness (µm)	50	42	35	40	40	35	30
Urea KoA (mL/min)	1452	NG	1421	1976	1395	1725	1487
Sterilization	Steam	Gamma ray	Steam	Gamma ray	Gamma ray	Gamma ray	Electron Beam
β ₂ microglobulin Sc	0.7	NG	0.9	NG	0.9	>0.8	0.8
Albumin Sc	<0.01	<0.01	<0.001	<0.01	NG	<0.001	<0.1

K_{UF} = ultrafiltration coefficient; KoA = mass transfer urea coefficient; Sc = sieving coefficient; PA = polyamide; PES = polyethersulfone; PVP = polyvinylpyrrolidone; PS = polysulfone; AN69 ST = acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate copolymer; NG = not given.

initial bolus dose followed by a second dose in the second hour of the dialysis. The doses of heparin were unchanged during this study. Samples were collected during the mid-week session of each respective period. The serum concentration of different molecular weight molecules: urea (60 Da), creatinine (113 Da), phosphorus (30 Da), β₂ microglobulin (11.8 kDa), myoglobin (17.2 kDa), prolactin (23 kDa), and albumin leakage were analyzed as explained below. Among these parameters, urea, creatinine and phosphorus were regarded as small-molecule solutes; β₂-microglobulin, myoglobin and prolactin were considered middle-molecule solutes.

Sample collection and laboratory analysis

The change in solute concentration over the entire treatment was determined from predialysis and postdialysis blood samples. Predialysis blood samples were drawn from the access needle immediately following needle insertion. Postdialysis blood samples were drawn from the arterial blood line exactly 30 seconds after setting the blood pump at 50 mL/minutes to mitigate any access recirculation. Concentrations of urea, creatinine, phosphorus, and albumin were determined using standard clinical laboratory methods. β₂ microglobulin was measured using a nephelometric immunoassay (Immolute 2000, Siemens, Erlangen, Germany), and myoglobin and prolactin were measured via electrochemiluminescence using a specific Cobas analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The final concentration of β₂ microglobulin, myoglobin, prolactin and albumin were corrected for

the degree of hemoconcentration and the volume of distribution (approximately the extracellular volume) according to Bergström and Wehle⁴ as follows:

$$C_{\text{post/correct}} = C_{\text{post}} / [1 + \text{weight loss} / 0.2 \text{ BW}_{\text{post}}].$$

The reduction ratio (RR) of every solute studied was calculated using predialysis (C_{pre}) and postdialysis (C_{post}) concentrations according to the following formula:

$$\text{RR} = [1 - (C_{\text{post}}/C_{\text{pre}})] \times 100,$$

where C is the concentration (either before or after treatment: C_{pre} and C_{post} , respectively).

Likewise, a proportional part of the dialysis fluid was collected at the beginning (once blood flow and UF were stabilized), and at 15, 30, 60, and 120 minutes to quantify the loss of albumin. The albumin concentration was measured using an autoanalyzer (Dimension RXL, DADE, Siemens, Erlangen, Germany) in the Biochemistry Department. The dialysate flux values were recorded at these time points. Thus, assuming that the albumin losses decrease over time during the session, we were able to estimate the amount of total leakage (EAL) in each period (0–15 minutes, 15–30 minutes, 30–60 minutes, 60–120 minutes, and 120–240 minutes) using the following formula⁵:

$$\begin{aligned} \text{EAL} = & [15 \cdot (C_0 + C_{15})/2 + 15 \cdot (C_{15} + C_{30})/ \\ & 2 + 30 \cdot (C_{30} + C_{60})/2 + 60 \cdot (C_{60} + C_{120})/2 \\ & + 120 \cdot C_{120}]/240 \cdot [\text{UF} + \text{Sust} + (\text{Qd} \cdot 240/1000)]. \end{aligned}$$

EAL: estimated albumin loss (mg/session); C: albumin concentration in the dialysate at the beginning (C_0), at 15 minutes (C15), at 30 minutes (C30), at 60 minutes (C60) and at 120 minutes (C120); UF: ultrafiltration (L); Sust: substitution volume (L); Qd: dialysate flow (mL/minute). This formula assumes that the albumin concentration in the dialysate during the periods from 0 to 15, from 15 to 30, from 30 to 60 and from 60 to 120 minutes is the average of the concentrations at the beginning and at the end of each period and that the concentration at the second hour is maintained until the end of the treatment.

Statistical methods

Statistical comparisons were made among the seven membrane types. Data were checked for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. The descriptive results are expressed as the means \pm standard deviation for normally distributed quantitative variables and the median values (interquartile ranges) for abnormally distributed quantitative variables. The qualitative variables are reported as percentages. One-factor ANOVA followed by Bonferroni's posthoc comparisons tests were performed for the parametric data. The Kruskal-Wallis test was performed for the nonparametric data. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant with a 95% confidence interval. All analyses were performed using the SPSS software, version 20.0 for Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Six patients were included (4 males, 2 females), with a mean age of 68.33 ± 17.08 years. The cause of chronic kidney disease was glomerulonephritis in 3 patients, unknown in 2 patients, and diabetic nephropathy in 1 patient. The dialysis vintage was 49.83 ± 24.91 months. All patients had a permanent native or prosthetic arteriovenous fistula, capable of delivering an effective blood flow rate ($Q_{B\text{ eff}}$, blood flow corrected for the effect of the negative arterial pressure) of at least 450 mL/minute, without significant access recirculation ($<10\%$). None of the patients had RRF (diuresis >500 mL per day). The median hematocrit was $35.2 \pm 6.5\%$, and the mean serum protein level was 6.6 ± 1.5 g/dL. All patients completed the experimental sessions of all treatments with no technical problems. In particular, there were no occurrences of blood circuit clotting, and the regularity of the sessions was not compromised by hypotensive episodes or other clinical problems. There were no differences in

the following dialysis parameters: Q_b , Q_d , real duration of sessions, size of the needles, recirculation of the vascular access, arterial pressure, venous pressure, or transmembrane pressure. The serum predialysis levels of different molecules with each dialyzer are represented in Table 2.

Small molecules

The RR of the small molecules (creatinine, urea, and phosphorus) referred to the dialyzer type according to the UF coefficient (K_{UF}) and is represented in Table 3. Comparing the seven dialyzers, the reduction ratio of the small compounds was not significantly different across the dialyzers.

Middle compounds

The reduction ratios of the middle molecules across the seven different dialyzers included in our study and the mean convective volume (UF plus substitution volume) with each type of filter are shown in Table 3. We found no differences in total convective volume. Comparing the seven dialyzers, global differences were observed in β_2 microglobulin RR ($P = 0.003$). The β_2 microglobulin RR ranged from $72.2 \pm 2.8\%$ (achieved with Evodial 2.2) to $85.9 \pm 2.9\%$ (with Xevonta-Hi20). The RR using the Evodial 2.2 dialyzer achieved significantly less β_2 microglobulin than that achieved using the FXCordiax 1000 ($P = 0.023$), TS2.1SL ($P = 0.043$), XevontaHi20 ($P = 0.012$), and VitaPES210-HF ($P = 0.023$) dialyzers. No significant differences were found in the β_2 -microglobulin RR among the FXCordiax1000, TS2.1SL, VitaPES210HF, and XevontaHi20 dialyzers. The RR of myoglobin ranged from $60.5 \pm 8.1\%$ (with Polyflux210H) to $72.4 \pm 4.7\%$ (with VitaPES210-HF). We found no significant differences between dialyzers for the RR of myoglobin. We found global differences in the RR of prolactin RR ($P = 0.013$). The RR of prolactin ranged from $55.6 \pm 17.41\%$ (with Polyflux210H) to $71.8 \pm 9.6\%$ (with FXCordiax1000).

Albumin

Table 4 shows albumin losses associated with the different dialyzers, and it is represented in time in Figure 1. The mean loss of albumin in the dialysate per session varied between 114 ± 67 mg per session (using the Evodial 2.2 dialyzer) to 2621 ± 1363 mg per session (using the XevontaHi20 dialyzer). We found global differences between dialyzers for total albumin loss ($P = 0.05$);

Table 2 Mean \pm standard deviation for predialysis serum levels of different molecules

	Proteins (g/dL)	Urea (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Phosphorus (mg/dL)	β 2microglobulin (mg/L)	Myoglobin (ng/mL)	Prolactin (μ g/L)
Polyflux210H	6.74 \pm 0.37	131.0 \pm 22.0	10.37 \pm 3.37	4.01 \pm 1.19	22.88 \pm 6.82	186.14 \pm 71.46	18.57 \pm 14.05
Evodial 2.2	6.5 \pm 0.39	106.17 \pm 24.06	8.06 \pm 1.61	3.53 \pm 1.07	23.5 \pm 2.73	160.67 \pm 53.51	18.67 \pm 19.42
FXCorDiax1000	6.45 \pm 0.62	108.33 \pm 20.83	8.9 \pm 3.23	4.71 \pm 1.1	20.63 \pm 3.95	285.83 \pm 106.32	29.50 \pm 24
Elisio21H	6.55 \pm 0.29	109.5 \pm 69.73	9.44 \pm 1.84	3.8 \pm 0.83	25.46 \pm 5.4	237.17 \pm 124.86	15.0 \pm 4.73
TS-2.1SL	6.53 \pm 0.56	98.17 \pm 25.84	7.26 \pm 2.12	3.15 \pm 1.04	25.08 \pm 6.87	361 \pm 93.52	16.33 \pm 4.59
XevontaHi20	6.71 \pm 0.62	96.17 \pm 13.09	7.32 \pm 0.93	3.83 \pm 0.89	28.8 \pm 7.47	289.17 \pm 136.43	16.67 \pm 4.36
VitaPES 210-H	6.65 \pm 0.72	114.2 \pm 12.21	7.67 \pm 1.38	3.64 \pm 1.2	24.38 \pm 4.47	306.80 \pm 105.68	17.2 \pm 6.3

K_{UF} = Ultrafiltration Coefficient (mL/h/mmHg).

Table 3 Reduction ratio and total convective volume for small- and middle-sized molecules

	Urea RR (%)	Creatinine RR (%)	Phosphorus RR (%)	β 2 microglobulin RR (%)	Myoglobin RR (%)	Prolactin RR (%)	Total convective volume (L)
Polyflux210H	83.9 \pm 9.9	73.8 \pm 5.1	57.9 \pm 12.1	80.1 \pm 4.4	60.5 \pm 8.1	55.61 (49.9–61.8)	26.6 \pm 0.29
Evodial 2.2	81.4 \pm 3.6	74.9 \pm 3.3	57.1 \pm 6.8	72.2 \pm 2.8	68.8 \pm 4.9	64.5 (59.2–71.8)	26.3 \pm 0.5
FXCorDiax1000	84.7 \pm 8.7	76.1 \pm 5.2	65.2 \pm 8.4	85.2 \pm 3.9	70.1 \pm 6.2	71.8 (68.7–74.5)	26 \pm 0.79
Elisio21H	83.98 \pm 5.05	77.8 \pm 5.7	61.7 \pm 13.2	76.5 \pm 14.5	61.1 \pm 23.8	66.5 (50.4–68.6)	26.1 \pm 0.7
TS-2.1SL	83.6 \pm 5.8	76.4 \pm 5.7	60.9 \pm 11.9	84.3 \pm 2.3	72.1 \pm 7.2	56.3 (55–67.4)	25.7 \pm 1
XevontaHi20	85.5 \pm 3.1	78.7 \pm 4.3	64.8 \pm 9	85.9 \pm 2.9	71.8 \pm 6.7	65.3 (36.5–74.4)	26.1 \pm 0.8
VitaPES 210-H	87 \pm 3.9	80.8 \pm 4.1	66.9 \pm 5.7	85.7 \pm 3.3	72.4 \pm 4.7	68.1 (65.9–70.3)	25.4 \pm 1.1
	ns	ns	ns	P = 0.003 ^b	ns	P = 0.013 ^c	ns

K_{UF} = Ultrafiltration Coefficient (mL/h/mmHg); RR = Reduction Ratio.
Kruskal Wallis test for differences between dialyzers.
One-factor ANOVA for differences between dialyzers.

Table 4 Albumin loss during OL-HDF session.

	Albumin loss in the first 2 hours (mg)	Total albumin loss (mg/session)
Polyflux210H	770 ± 224	909 ± 404
Evodial 2.2	114 ± 67	114 ± 67
FXCorDiax1000	844 ± 1417	1367 ± 2421
Elisio21H	757 ± 1237	959 ± 1724
TS-2.1SL	439 ± 323	439 ± 323
XevontaHi20	1789 ± 1006	2621 ± 1363
VitaPES 210-H	905 ± 811	1389 ± 1290
	P = 0.06	P = 0.05 ^a

K_{UF} = Ultrafiltration Coefficient (mL/h/mmHg).
^aOne-factor ANOVA for differences between dialyzers.

however, we could not demonstrate differences in albumin loss in the first 2 hours (P = 0.06). The Evodial 2.2 dialyzer achieved less total albumin loss compared to that using the XevontaHi20 dialyzer (114 ± 67 mg/session vs. 2621 ± 1363 mg/session, respectively, P = 0.03).

DISCUSSION

This study evaluates the impact of membrane manufacturing on the removal of uremic solutes during OL-HDF. To date, no other study has evaluated the membrane performance of 7 different types of high-flux dialyzers in OL-HDF.

The current standard for adequate dialysis is based on the removal of urea.⁶ However, urea removal by HD

depends mostly on diffusion. Therefore, the choice of dialyzer has a much smaller impact considering the dialyzers currently in clinical use. According to that we found no significant differences in the RR of small molecules among the different dialyzers used in our study. An essential requirement in modern HD is the removal of medium- and large-sized uremic toxins. In this setting, the choice of dialyzer becomes a more important determinant of the removal of middle-sized molecules. Because it is easy to measure, β₂ microglobulin is now considered a surrogate marker for the removal of middle-sized molecules. The membrane sieving coefficient for β₂ microglobulin has gained acceptance by both dialyzer manufacturers and the medical community for the assessment of membrane flux.^{7,8}

In our study, all seven dialyzers had a high UF coefficient (K_{UF}; ranged from 55 to 111 mL/h/mmHg) and high solute permeability measured by mass transfer urea (K_{CA}; ranged from 1421 to 1976 mL/h/mmHg). β₂ microglobulin sieving coefficient was high for all of the dialyzers, with a value from 0.7 to 0.9. These filter characteristics were considered to be equal. However, we found significant differences in β₂ microglobulin removal as follows: The Evodial 2.2 dialyzer achieved a lower reduction ratio than that of the other dialyzers. This draws attention as the β₂ microglobulin RR associated with the Evodial 2.2 dialyzer was even less than that of other dialyzers that had a lower K_{UF} (55 mL/h/mmHg): 72.2 ± 2.3% vs. 84.3 ± 2.3%, P = 0.043, respectively. The β₂ microglobulin sieving coefficient was not

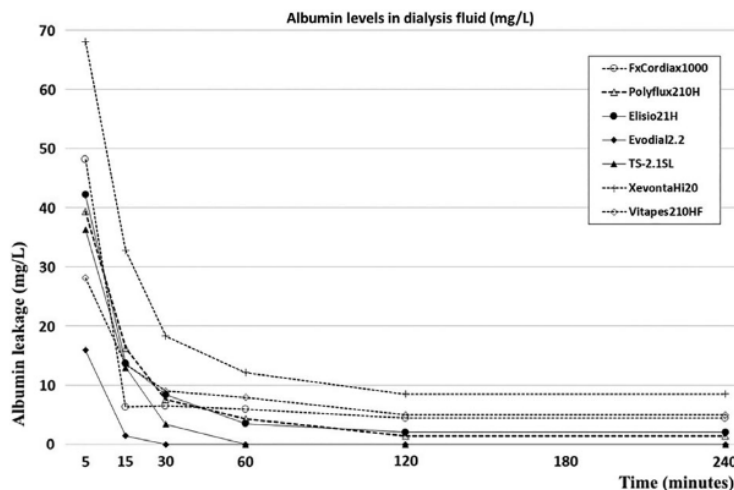


Figure 1 Albumin loss associated with the dialyzers used in the study.

determined for the Evodial 2.2 dialyzer, thus so we cannot compare both dialyzers in terms of the β_2 microglobulin sieving coefficient. Similarly, a better β_2 microglobulin RR was associated with the XevontaHi20 (K_{UF} 111 mL/h/mmHg and β_2 microglobulin sieving coefficient > 0.8). We could not demonstrate differences in myoglobin removal among the dialyzers. Nevertheless, we found a significant difference in the removal of prolactin, which is a higher molecular weight protein than myoglobin (17.2 vs. 23 kDa). This is likely to be due to the different membrane morphology, less adsorptive capacity and properties of the protein, including not only the molecular size but also its charge, hydrophobicity and any post-translational modifications associated with uremia that may affect the rigidity of the protein. Collectively, these properties may influence the interaction of the protein with the membrane material and affect the ability of the protein to pass through the membrane by convection or adsorption. The removal of middle-sized molecules via the Evodial 2.2 dialyzer did not exceed those achieved with any other dialyzer. One possible explanation is that the structure of the Evodial 2.2 dialyzer with heparin grafted to the membrane, does not allow high molecular weight proteins to pass through it. As previously reported,⁹ albumin leakage depends on the dialyzer used. Interestingly, we found that albumin leakage was higher than specified by its sieving coefficient indicated in technical data sheet. This is motivated mainly because of the difference in prescription parameters when testing the filters in the laboratory. When considering clinical practice, a higher intradialyzer pressure is achieved, leading to increased albumin leakage.

In our study, we used the same blood flow, dialysate flow, and substitution volume in all patients with the different dialyzers to assess albumin leakage in conditions similar to regular clinical practice. We could not demonstrate differences in albumin loss in the first 2 hours of treatment, probably due to the small sample size. However, we found that the total estimated albumin loss during the session was significantly different. One possible explanation could be the greater pressure generated in those dialyzers with a small inner diameter of the hollow fiber, leading to increased albumin loss. However, Maduell et al. did not find any differences in albumin loss when the inner diameter of the capillary fibers of the dialyzer was changed from 185 to 210 μm using the helixone plus membrane.¹⁰ In our study, less albumin leakage was achieved using the Evodial 2.2 dialyzer. Our group hypothesized that the decreased albumin leakage was related to the membrane composition. The Evodial 2.2 dialyzer consists of AN96 ST, an acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate copolymer—Polyethyleneimine—

heparin-grafted membrane. The heparin charges and membrane composition affect the membrane-protein interaction, leading to differences in the ability of albumin to pass through the dialyzer.

Macías et al. demonstrated that the estimated albumin loss into the dialysis fluid was not related to laboratory or bioimpedance nutritional parameters,⁵ although this association has been proposed by other groups.¹¹ Thus, the pathophysiologic impact of transmembrane albumin losses during dialysis remains currently unclear. It would be interesting to assess changes in plasma albumin and other nutritional parameters with long-term use of each dialyzer.

Comparisons with previous studies are rather difficult because of different treatment parameters. Compared to the RR values in the study of Maduell et al.,¹² we found similar RRs for β_2 microglobulin and myoglobin. However, in comparison to the study of Meert et al.,¹³ we found a similar RR for β_2 microglobulin, but a higher myoglobin RR in postdilutional HDF-OL. Although, they did not study prolactin removal, we compared the RR of retinol-binding protein (molecular weight: 21.2KDa) to the prolactin (23KDa) RR in our study. The differences observed are probably due to the different OL-HDF prescription, with a higher convective treatment in our patients.

During the last few years, new dialyzers have been developed that have a greater surface area, better geometric arrangement of capillary fibers, variation in wall thickness, and a larger pore size to achieve greater removal of both small-, medium-, and large-sized molecules. The ideal hemodialyzer should achieve the following characteristics: a high clearance of small molecules; high sieving coefficient for β_2 microglobulin and myoglobin; low sieving coefficient for albumin; low transmembrane pressures that do not limit the infusion flow; great power to trap endotoxins and a good price.¹⁴

This study was developed as an acute study focusing on the reduction of serum concentration molecules during one OL-HDF session. Although, it is difficult to predict the clinical relevance, we could demonstrate that not all high-flux dialyzers should be considered equal, and we think our study is useful for a better comprehension of dialyzers in convective therapies.

Our study has some limitations. First, our study population was small, and the power to detect differences was also limited. The reduction ratio is the result of several processes, and extracorporeal clearance is only one of them. Therefore, results should be interpreted with care as the calculated RR may over-estimate the true removal of solutes with multicompartmental kinetics. Moreover, in our study, we did not analyze protein-bound

compounds, thus more studies are needed in this regard. However, as stated by others authors,¹⁵ our results stress that high-flux membranes are not equal. Taking into account the limitations of our study, it has been demonstrated that high-flux membrane performance is different among the various types of dialyzers. Thus, we can assess that the choice of dialyzer is a complex decision and one of the most important tools that clinicians should use to improve efficacy in solute clearance while minimizing albumin leakage. Whether the new generation of dialyzers has a positive impact on clinical outcomes can only be demonstrated by long-term clinical studies using a similar design.

CONCLUSIONS

Our study confirms that not all large pore membranes should be considered the same, even if the pore size or the polymers from which they are made are identical. A higher UF coefficient does not necessarily lead to improvement in molecule removal or higher albumin leakage. Individual patient needs should be factored into the dialyzer selection. Along with performance parameters, it is the clinician's challenge to find the optimal dialyzer to remove specific solutes and minimize albumin losses.

Manuscript received February 2018; revised July 2018.

REFERENCES

- Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;**14**:3251–3263.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;**20**:645–654.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. ESHOL study group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;**24**(3):487–497.
- Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane hemodialysis. *Lancet*. 1987;**1**:628–629.
- Macías N, Vega A, Abad S, et al. Is high volume online hemodiafiltration associated with malnutrition? *Ther Apher Dial*. 2017;**21**(4):361–369.
- Joel D. Kopple National Kidney Foundation- KDOQI Clinical Practice Guideline for hemodialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2015;**66**(5):884–930
- Azar AT. Chapter 8: Dialyzer performance parameters. In: Azar T, ed. *Modeling and Control of Dialysis Systems*. SCI 404. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2013; 99–166
- Davenport A. Role of dialysis technology in the removal of uremic toxins. *Hemodial Int*. 2011;**15**:549–553.
- Vega A, Quiroga B, Abad S, et al. Albumin leakage in online Hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial*. 2015;**19**(3):267–271.
- Maduell F, Ojeda R, Belmar L, et al. Evaluation of the dialyzer inner diameter in online haemodiafiltration. *Nefrologia*. 2018;**38**(1):34–40.
- Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: Does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif*. 2013;**35**(1–3):55–62.
- Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;**40**(3):582–589.
- Meert N, Eloit S, Schepers E, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;**26**(8):2624–2630.
- Maduell F, Calvo C, Navarro V, Hernández-Jaras J. Comparison of dialyzers in on-line hemodiafiltration. *Nefrologia*. 2000;**20**(3):269–276.
- Ouseph R, Hutchinson C, Ward R. Differences in solute removal by two high-flux membranes of nominally similar synthetic polymers. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;**23**:1704–1712.

Correspondence

Kidney Res Clin Pract [Epub ahead of print]
pISSN: 2211-9132 • eISSN: 2211-9140
<https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.243>



The removal capacity of asymmetric cellulose triacetate during post-dilution online hemodiafiltration

Alba Santos¹, Nicolás Macías¹, Leonidas Cruzado², Almudena Vega¹

¹Nephrology Department, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Nephrology Department, Hospital Universitario de Elche, Alicante, Spain

Hypersensitivity reactions to synthetic membranes continue to be observed [1] and typically disappear following replacement of the dialysis membrane with a different type, usually cellulose triacetate. Previous studies have described the low purification ability of β 2-microglobulin and its limited use in online hemodiafiltration (OL-HDF) with symmetric cellulose dialyzers [2]. The high ultrafiltration coefficient (K_{UF}) and configuration of asymmetric cellulose triacetate (ACT) allow its use in OL-HDF. However, there is lack of evidence of the performance of ACT dialyzers.

The aim of our study was to evaluate small- and mid-sized molecule clearance and albumin leakage in postdilution OL-HDF using the ACT dialyzer.

Nineteen adult patients with stage-5D kidney disease were enrolled in this study. The inclusion criteria were as follows: older than 18 years, completion of three 4-hour sessions weekly for at least 6 months, blood flow > 400 mL/min in the regular sessions, absence of hospital admission in the 4 weeks prior to the study and signed informed consent. Patients who failed to meet the inclusion criteria were excluded. Details of the dialyzer (Solacea dialyzer[®], Nipro Medical Corp., Doral, FL, USA) are as follows: membrane surface area, 2.1 m²; K_{UF} , 76 mL/hr/mmHg; inner diameter of hollow fiber, 200 μ m; and membrane thickness, 25 μ m. Ultrafiltration

was prescribed according to the patient's needs, and 24 L of substitution volume was programmed. The prescribed dialysis features included a 4-hour duration, blood flow of 400 mL/min, and dialysate flow of 700 mL/min.

Pre- and postdialysis blood samples were collected at the mid-week dialysis session. Removal of urea (60 Da), creatinine (113 Da), β 2-microglobulin (11.8 kDa), cystatin C (13 kDa), myoglobin (17.2 kDa), and prolactin (23 kDa) was estimated using the reduction ratio (RR) as follows.

(1) $RR = (C_{pre} - C_{post})/C_{pre}$, where C_{pre} and C_{post} are the pre- and posttreatment concentrations, respectively. Posttreatment concentrations of mid-size molecules were corrected for the haemoconcentration using the Bergström and Wehle formula [3].

β 2 microglobulin was measured using a nephelometric immunoassay, and myoglobin and prolactin were assessed via electrochemiluminescence. Albumin was measured using an autoanalyzer. Estimated albumin leakage (EAL) was estimated according to the following formula.

(2) $EAL = [15 \times (C_0 + C_{15})/2 + 15 \times (C_{15} + C_{30})/2 + 30 \times (C_{30} + C_{60})/2 + C_{60} \times (C_{60} + C_{120})/2 + C_{120} \times C_{120}]/240 \times UF + Sust + (Qd \times 240/1,000)$, where C is the albumin concentration in dialysate at the beginning (C_0) and also at 15 minutes (C_{15}), 30 minutes (C_{30}), 60 minutes (C_{60}), and 120 minutes (C_{120}) (mg/

Received: December 1, 2020; **Revised:** January 10, 2021; **Accepted:** January 26, 2021

Editor: Seung-Yeup Han, Keimyung University, Daegu, Republic of Korea

Correspondence: Alba Santos García

Nephrology Department, Hospital Gregorio Marañón, Calle del Dr. Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain. E-mail: albasantosgarcia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2074-5777>

Copyright © 2021 by The Korean Society of Nephrology

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

L); UF, ultrafiltration (L); Sust, substitution volume (L); and Qd, dialysate flow (mL/min).

Written informed consent was obtained from all patients. All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and its revisions. Descriptive results are expressed as the mean \pm standard deviation for normally distributed continuous variables and the median and interquartile ranges for non-normally distributed continuous variables. Categorical variables are reported as percentages. All analyses were performed using IBM SPSS for Mac version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

The baseline characteristics of the 19 patients included are shown in [Table 1](#). All patients had a permanent native or prosthetic arteriovenous fistula. All patients completed the experimental sessions with no technical or clinical problems, no occurrences of blood circuit clotting, and no hypersensitivity reactions. The results are represented in [Table 2](#).

Previous *in vitro* and *in vivo* studies have reported that an ACT membrane provides high diffusive transport rates with high solute clearance and good biocompatibility, but albumin leakage has not been addressed in these studies [4–6]. Although the acceptable upper limit of dialysis-related albumin loss remains unknown, it should be minimized because it may contribute to hypoalbuminemia and adversely affect the patient's prognosis. In this study, we demonstrated that OL-HDF with ACT membrane albumin loss is in the lower range compared to synthetic dialyzers and the removal of small and medium-molecules is similar to the results with synthetic membranes under similar conditions [7]. Although our findings demonstrated less albumin leakage than other authors [8], this difference was probably related to the higher convective volume achieved in other studies.

Our study had several limitations. First, this study was developed as an acute study that focused on the results of one dialysis session. Therefore, prospective studies are needed to assess the clinical impact of the use of ACT membranes. Despite the small sample size and absence of a control group, our results are in line with other authors' [4,5,8] and demonstrated efficacy in solute clearance and also achieved the recommended convective volume while minimizing albumin leakage.

In conclusion, ACT shows excellent behavior in OL-HDF. Although more prospective studies are needed, according

Table 1. Baseline characteristics of the included patients

Characteristic	Data
Age (yr)	55.0 \pm 17.3
Male sex	13 (68.4)
Dry weight (kg)	65.4 \pm 14.2
Serum albumin (g/dL)	4.1 \pm 0.4
Hemoglobin (g/dL)	11.2 \pm 1.2

Data are expressed as mean \pm standard deviation or number (%).

Table 2. The performance of asymmetric cellulose triacetate dialyzer

Performance	Data
Total convective volume ^a (L)	27.4 \pm 3.4
Dialysance (Kt/V)	1.9 \pm 0.4
Reduction ratio (%)	
Urea	83.7 \pm 5.2
Creatinine	76.4 \pm 5.3
β 2 microglobulin	79.3 \pm 4.7
Cystatin C	77.3 \pm 4.7
Myoglobin	76.6 \pm 5.4
Prolactin	73.7 (67.3–77.5)
Estimated albumin loss (mg/session)	481.2 (384.8–596.7)

Data are expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range).

^aSubstitution volume + ultrafiltration.

to its clearance results and amount of albumin leakage, this dialyzer is not only an alternative for patients with an allergy to synthetic membranes but is also a good option for nonallergic hemodialysis patients.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest to declare.

Authors' contributions

Conceptualization: NM, AV

Investigation: LC, AV

Methodology: AS

Writing–original draft: AS

Writing–review & editing: LC

All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Alba Santos, <https://orcid.org/0000-0002-2074-5777>

Nicolás Macías, <https://orcid.org/0000-0003-2133-0933>

Leonidas Cruzado, <https://orcid.org/0000-0003-4658-1245>

Almudena Vega, <https://orcid.org/0000-0003-1122-7924>

References

1. Esteras R, Martín-Navarro J, Ledesma G, et al. Incidence of hypersensitivity reactions during hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1472-1478.
2. Maduell F, Navarro V, Hernández-Jaras J, Calvo C. [Comparison of dialyzers in on-line hemodiafiltration]. *Nefrologia* 2000;20:269-276. In Spanish.
3. Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet* 1987;1:628-629.
4. Albalade Ramón M, Martínez Miguel P, Bohorquez L, et al. Asymmetric cellulose triacetate is a safe and effective alternative for online haemodiafiltration. *Nefrologia* 2018;38:315-320.
5. Kim TR, Hadidi M, Motevalian SP, Sunohara T, Zydney AL. Transport characteristics of asymmetric cellulose triacetate hemodialysis membranes. *Blood Purif* 2018;45:46-52.
6. Togo K, Yamamoto M, Imai M, Akiyama K, Yamashita AC. Comparison of biocompatibility in cellulose triacetate dialysis membranes with homogeneous and asymmetric structures. *Ren Replace Ther* 2018;4:29.
7. Santos García A, Macías Carmona N, Vega Martínez A, et al. Removal capacity of different high-flux dialyzers during postdilution online hemodiafiltration. *Hemodial Int* 2019;23:50-57.
8. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillén M, et al. A new generation of cellulose triacetate suitable for online haemodiafiltration. *Nefrologia* 2018;38:161-168.



ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of enoxaparin in preventing coagulation during high-flux haemodialysis, expanded haemodialysis and haemodiafiltration

Alba Santos¹, Nicolás Macías², Almudena Vega², Soraya Abad², Tania Linares², Inés Aragoncillo², Leonidas Cruzado³, Cristina Pascual⁴, Marian Goicoechea² and Juan Manuel López-Gómez²

¹Nephrology Department, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Spain, ²Nephrology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, ³Nephrology Department, Hospital Universitario de Elche, Elche, Spain and ⁴Hematology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Correspondence to: Alba Santos; E-mail: albasantosgarcia@gmail.com

ABSTRACT

Background. Low-molecular-weight heparins (LMWHs) are easily dialysable with high-flow membranes; however, it is not clear whether the LMWH dose should be adjusted according to the membrane type and dialysis technique. This study aimed to evaluate the influence of the dialyser on anticoagulation of the extracorporeal dialysis circuit.

Methods. Thirteen patients received the same dose of LMWH through the arterial port via three dialysis techniques: high-flux haemodialysis (HF-HD), online haemodiafiltration (HDF) and expanded haemodialysis (HDx). All dialysis was performed under similar conditions: duration, 4 h; blood flow, 400 mL/min; and dialysate flow, 500 mL/min. Antifactor Xa (aXa) activity and activated partial thromboplastin time (APTT) were measured before and after the dialysis. Clotting time of the vascular access site after haemodialysis, visual clotting score of the dialyser and any complications with the extracorporeal circuit or bleeding were registered.

Results. Post-dialysis aXa activity in HF-HD (0.26 ± 0.02 U/mL) was significantly different from that in HDF (0.21 ± 0.02 U/mL, $P = 0.024$), and there was a trend in HDx (0.22 ± 0.01 U/mL, $P = 0.05$). APTT post-dialysis in HF-HD (30.5 ± 0.7 s) was significantly different from that in HDx (28.2 ± 0.64 s, $P = 0.009$) and HDF (28.8 ± 0.73 s, $P = 0.009$).

Conclusions. aXa activity in HDF was significantly lower than that in HF-HD, possibly because of more losses of LMWH through the dialyser. Given the higher anticoagulant loss in HDF and probably in HDx than in HF-HD, the enoxaparin dose administered may be adjusted according to the dialysis technique.

Keywords: anticoagulation, antifactor Xa activity, expanded haemodialysis, high-flux haemodialysis, low-molecular-weight heparin, online haemodiafiltration

Received: 19.11.2019, Editorial decision: 20.2.2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

INTRODUCTION

Anticoagulation of the dialysis circuit is essential to achieving optimal dialysis results. Tissue factor is activated by passage of blood through the dialysis circuit [1], which leads to the deposition of fibrin and activated platelets on the surface of the dialyser membrane and in the venous air detector chamber [2]. Therefore, most patients visiting the clinic for routine outpatient haemodialysis treatment must be prescribed anticoagulants, such as heparin, to prevent thrombin generation and premature clotting within the circuit [3].

There is no consensus on what type of heparin is most appropriate for use in dialysis [4, 5], as reflected in a study in Spain on dialysis anticoagulation: 44.1% of patients were dialysed with unfractionated heparin and 51.5% with low-molecular-weight heparin (LMWH); 4.4% received dialysis without heparin [6]. LMWHs are well tolerated and effective for haemodialysis [7–9]; however, their anticoagulant effects are difficult to monitor. Antifactor Xa (aXa) activity is the standard monitoring protocol for anticoagulant effects although it is not routinely used in clinical practice, and there is considerable debate about the end-dialysis target for aXa activity. Some reports have suggested a target of >0.4 IU/mL [10, 11], while others recommend <0.4 IU/mL [12, 13]. Because LMWHs are ~ 5 kDa, they are easily dialysable using high-flux membranes. In fact, reduced aXa activity has been demonstrated 4 h after administration of enoxaparin compared with low-flux membranes [14, 15].

Online haemodiafiltration (HDF) results in a higher removal rate of solutes than low- and HF haemodialysis (HF-HD) for low- and mid-sized uraemic toxins [16]. Although some studies have shown a greater need for LMWH in HDF [14], others have found no differences in the need for LMWH between HDF and HF-HD [13]. New techniques, such as expanded haemodialysis (HDx), have achieved higher capacities for the removal of medium and medium-large molecules in standard haemodialysis procedures [17, 18]. This performance is the result of the molecular weight cut-off for pore size combined with the unique internal architecture of the dialyser [19]. Although some authors recommend adapting the anticoagulant dose to the membrane surface area for medium cut-off membranes [20], there are no specific dose recommendations for anticoagulation in HDx.

The primary objective of our study was to investigate the efficacy of enoxaparin administered through the arterial port in preventing clotting in the extracorporeal circuit during HF-HD, HDx and HDF.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This open, single-centre, prospective, cross-sectional study was conducted in the haemodialysis unit of Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain. The inclusion criteria for the patients were as follows: (i) >18 years old; (ii) regular HDF sessions for 4 h on 3 days/week for at least 4 weeks; (iii) arteriovenous fistula as vascular access with blood flow >400 mL/min; (iv) stable arterial and venous pressures and recirculation $<20\%$; (v) stable clinical conditions (defined as the absence of hospital admission within 4 weeks of the beginning of the study); and (vi) signed informed consent. The exclusion criteria were as follows: (i) history of polysulphone hypersensitivity reactions; (ii) heparin allergy; (iii) central line as vascular access; (iv) presence of residual renal

function (defined as diuresis >500 mL daily); (v) anticoagulant or antiplatelet treatment; (vi) history of thrombocytopenia-induced heparin or basal thrombocytopenia (platelets $<140\,000/\mu\text{L}$); (vii) pregnancy; (viii) active neoplasia; (ix) history of coagulopathy; (x) vascular access thrombosis or clotting of extracorporeal blood circuit within 3 months of the study; (xi) any disease with death foreseeable within <4 weeks; or (xii) absence of informed consent. Written informed consent was obtained from all 13 participants [12 males and 1 female; mean \pm standard deviation (SD) age of 60.1 ± 4.6 years] who met the criteria, and all study procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its revisions.

Dialysis procedure

Patients received a standard HF-HD session using the FxCorDiax80[®] dialyser (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), one HDx session using the TheraNova500[®] dialyser (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA) and one online post-dilution HDF session using the FxCorDiax1000[®] dialyser (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Details of the dialyser are presented in Table 1. The dialysis sessions were conducted in the first dialysis of the week to avoid heparin interference from previous sessions in three consecutive weeks. The remaining haemodialysis sessions during the same week were prescribed according to the patient's previous treatment. A sequence of the three study sessions was randomly assigned for each patient.

The dialysers were rinsed with 2 L online solution for the FxCorDiax80[®] and FxCorDiax1000[®] systems and with 4 L of online solution for the TheraNova500[®] system, in line with the manufacturers' instructions. For consistency, all sessions were conducted with a blood flow (Q_b) of 400 mL/min, dialysis bath flow (Q_d) of 500 mL/min and dialysis time of 240 min. The 14G gauge needles were used in all patients as per protocol in our centre. In addition, the HDF sessions were conducted using a volume control to reach a replacement volume of 24 L. Ultrafiltration protocols were conducted according to the needs of each patient. The total convective volume as per the EUROpean DIALysis (EUDIAL) group [21] was considered as the sum of the replacement volume plus the ultrafiltration volume. During the study, each patient received a standard dose of

Table 1. Main characteristics of dialysers used in this study

Dialyzer	FxCorDiax80 [®]	TheraNova 500 [®]	FxCorDiax 1000 [®]
Membrane	Helixone	Polyarylethersulfone and polyvinylpyrrolidone blend	Helixone
Membrane surface area, m ²	1.8	2	2.3
K _{UF} , mL/h/mmHg	64	59	75
Inner diameter of hollow fibre, μm	185	180	210
Membrane thickness, μm	35	35	35
Sterilization	Steam	Steam	Steam
$\beta 2$ -microglobulin Sc	0.9	1	0.9

K_{UF}, ultrafiltration coefficient; Sc, sieving coefficient.

40 mg Clexane® (enoxaparin) through the arterial port 5 min after the start of dialysis. The 5008 Cordiax® system (Fresenius Medical Care) and Artis Physio® (Baxter International, Deerfield, IL, USA) system were used to monitor the HDF treatment.

Measurements and data collection

Demographic and clinical data were collected, and coagulation parameters [i.e. activated partial thromboplastin time (APTT) and aXa activity] were assessed before and after the dialysis. Pre-dialysis blood samples were drawn from the access needle immediately following needle insertion. Post-dialysis blood samples were drawn from the arterial blood line exactly 30 s after setting the blood pump at 50 mL/min to mitigate any access recirculation. To measure the APTT values and aXa activity, tests were conducted using an ACL TOP Coagulation Analyzer by HemosIL SynthASil (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). The established reference range for APTT in the laboratory was 27–38 s, whereas that for aXa activity was 0–0.01 U/mL.

Dialyser clotting assessment

Extracorporeal thrombosis was assessed by visual inspection, scoring the extent of clotting in the filter system, the lines and bubble catcher or the dialyser, which in all cases was based on the subjective decision of the medical staff in charge of the patient. The clotting scores of the membrane and bloodlines, expansion chamber and bubble trap were determined as follows: 'Clean', no clotting of dialyser or the circuit; 'Medium', a few coloured fibres/discolouration of the circuit; 'Dirty', <50% of the visible fibres of the dialyser coloured/minimal clot in the circuit; and 'Clotted', >50% of the dialyser fibres coloured or major clot in the circuit. The manual compression time needed to stop the bleeding from the fistula was also recorded.

Any episode of haemorrhage or thrombosis during or between the dialysis sessions was registered. Major bleeding was defined as fatal bleeding, clinically overt bleeding associated with a decrease in haemoglobin concentration >2 g/dL compared with baseline, clinically overt bleeding requiring transfusion of two or more units of packed red blood cells or whole blood, or symptomatic bleeding in a critical area or organ. Minor bleeding was defined as bleeding events not meeting the above-mentioned criteria.

Statistical analyses

Data were checked for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive results are expressed as the means \pm SDs for normally distributed continuous variables and the median and interquartile ranges for non-normally distributed continuous variables. Categorical variables are reported as percentages. Statistical comparisons were made among the three membrane types. Because of the small sample size, non-parametric tests were used. The Friedman test followed by the Wilcoxon signed-rank test for paired groups was conducted. The Holm-Bonferroni method was used to correct for multiple comparisons. Pearson's correlation coefficients were calculated to determine the correlations between continuous variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant, and 95% confidence intervals were reported. All analyses were performed using SPSS v. 20.0, for Mac (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Table 2. Baseline characteristics of the study population

General characteristics	
Sex, male, %	92
Age, years	60.1 \pm 4.6
CKD aetiology, %	
Diabetes	15.4
Vascular	7.7
Glomerular	30.8
Loss of renal mass	15.4
Others	30.8
Dialysis vintage, months	54.7 \pm 40.1
Dry weight, kg	71.7 \pm 5.2
Laboratory parameters	
Haemoglobin, g/dL	11.1 \pm 1.13
Platelets, 10 ⁹ /mcl	174.4 \pm 58.1
Serum proteins levels, g/dL	6.5 \pm 0.4

Data are presented as mean \pm SD, or %. CKD, chronic kidney disease.

RESULTS

Thirteen patients were recruited (12 males and 1 female) with a mean \pm SD age of 60.1 \pm 4.6 years. All the patients had a native arteriovenous fistula. None had residual renal function (diuresis >500 mL/day). The baseline characteristics of the patients are shown in Table 2. All the patients completed the experimental sessions with all treatments with no technical problems. In particular, the regularity of the sessions was not compromised by hypotensive episodes, high transmembrane pressure or other clinical problems.

No differences were observed in the dialysis parameters (i.e. Qb, Qd, duration of sessions, size of the needles, arterial pressure, venous pressure or vascular access recirculation) among the three membrane types. APTT and aXa, compression time to stop bleeding from the fistula, and dialyser/extracorporeal circuit scores before and after the dialysis are shown in Table 3.

Post-dialysis aXa was significantly higher in HF-HD (0.26 \pm 0.02) compared with HDF (0.22 \pm 0.01) ($P = 0.024$). We found no significant trend in post-dialysis aXa in HF-HD compared with HDx (0.21 \pm 0.02) ($P = 0.05$).

Differences were observed in K_t/V among the three dialysis types as follows: $K_t/V = 1.69 \pm 0.33$ in HF-HD, 1.84 ± 0.33 in HDF and 1.82 ± 0.31 in HDx ($P = 0.007$). In HDF, the mean convective volume achieved was 26.4 ± 0.5 L.

There were no bleeding complications, no occurrences of blood circuit clotting and none of the filters or dialysers was scored as 'clotted'. Clotting time of the vascular access did not differ significantly among the three groups (14.2 \pm 1.2 min in HF-HD, 13.9 \pm 1.6 min in HDF and 17.1 \pm 1.6 min in HDx). Post-dialysis aXa activity was not significantly correlated with post-dialysis APTT in HF-HD (Pearson correlation coefficient, 0.457; $P = 0.11$), HDF (Pearson correlation coefficient, 0.244; $P = 0.44$) or HDx (Pearson correlation coefficient, 0.440; $P = 0.17$).

DISCUSSION

We measured aXa activity to objectively evaluate the efficacy of enoxaparin in preventing coagulation with HF-HD, HDx and HDF. Although 40 mg enoxaparin was sufficient to prevent coagulation within the extracorporeal circuit with high-dialysis quality, aXa activity was significantly lower in HDF. We found no significant trend to lower post-dialysis aXa in HDx, probably because enoxaparin losses through the membrane are higher in

Table 3. Coagulation tests and clotting parameters

	HF-HD	HDx	HDF	P-value
Pre-dialysis APTT, s	27.7 ± 1.95	27.5 ± 0.6	27.7 ± 1.6	NS
Pre-dialysis aXa, U/mL	0.026 ± 0.016	0.038 ± 0.034	0.039 ± 0.008	NS
Post-dialysis APTT, s	30.5 ± 0.7	28.2 ± 0.64	28.8 ± 0.73	0.009 ^a 0.009 ^b
Post-dialysis aXa, U/mL	0.26 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.024 ^a 0.05 ^b
Time to clotting, min	14.2 ± 1.2	17.1 ± 1.6	13.9 ± 1.6	NS
Dialyser clotting score: 'Clean', n (%)	11 (84.6)	8 (72.7)	5 (45.5)	NS
'Medium', n (%)	2 (15.4)	3 (27.3)	6 (54.5)	NS

Data are presented as mean ± SD or n (%). NS, not significant; T-Wilcoxon for paired groups with Holm correction for multiple comparisons.

^aHF-HD versus HDF.

^bHF-HD versus HDx.

both dialysis techniques than in HF-HD. However, our study population was small, and the power to detect differences was also limited. Currently, there is no consensus on the optimal dose of heparin in haemodialysis. According to the enoxaparin data sheet, the recommended dose is 1 mg/kg body weight (0.5 mg/kg in cases of a high risk of bleeding); however, experts initially recommended a bolus dose of 0.8 mg/kg enoxaparin because of its long half-life [22]. In our centre, we generally prescribe 0.4–0.5 mg/kg enoxaparin for intermittent haemodialysis, which has also been recommended by others, to minimize bleeding risk [1, 23]. Importantly, in our study, each patient was tested with the same dose for each dialysis type; therefore, we can exclude any bias resulting from different body weights, body mass composition, haemoglobin or plasma albumin concentrations. In addition, none of the patients had residual renal function; therefore, elimination of enoxaparin through the urine can also be excluded.

Post-dialysis APTT in HF-HD was 30.5 ± 0.7, which was significantly higher than that in HDx (28.2 ± 0.64, $P=0.009$) and HDF (28.8 ± 0.73, $P=0.009$). We did not find significant correlations between post-dialysis APTT and aXa levels, which was in contrast to results of previous studies [24]. Our findings are in accordance with other authors [25, 26]. These results could be explained because there are significant issues with standardization of APTTs to anti-Xa concentrations, given the variability between reagents and laboratory detection equipment used in the APTT and due to variation in Factor II [27].

Because of practical limitations, aXa activity is not generally monitored; however, determining the aXa levels allows us to assess the degree of anticoagulation [24]. Because aXa target ranges have not been validated for the prevention of extracorporeal circuit clotting, their clinical relevance and applicability are unclear. Because LMWHs are administered with the sole purpose of preventing circuit coagulation, aXa activity should be undetectable or at least below the target range, following dialysis. Some authors have suggested an aXa target range of <0.4 IU/mL [13], which is lower than the recommendations for aXa activity in the initial treatment of thrombosis (0.4–0.6 IU/mL) [28] and similar to the target for patients with an elevated risk of bleeding (i.e. 0.2–0.4 IU/mL) [2, 29]. In our study, all pre-dialysis aXa activity levels were below the anticoagulation dose limit, which indicated no previous heparin interference. Post-dialysis aXa values were 0.26 ± 0.02 in HF-HD, 0.21 ± 0.02 in HDF and 0.22 ± 0.01 in HDx. These findings are similar to those of other studies [29] and conform to the standards for thrombosis avoidance. There were significant differences in post-dialysis aXa activity between HF-HD and HDF (0.26 ± 0.02 versus

0.21 ± 0.02, respectively; $P=0.024$), which was most likely the result of enoxaparin removal during HDF, as has been previously described [14].

To our knowledge, no studies have compared the proper anticoagulant dose in HDx with other membrane types. Some authors have recommended an anticoagulant dose that is the same as that for another membrane with the same surface [20]; however, in this study, we observed a trend to higher aXa values in HF-HD compared with HDx (0.26 ± 0.02 versus 0.22 ± 0.01, respectively; $P=0.05$). Because HDx removes a substantial number of mid-size molecules, we postulate that these differences stem primarily from losses of enoxaparin through the membrane. We did not find differences in post-dialysis aXa activity between HDF and HDx, most likely because both achieve similar clearance of mid-size molecules. In addition, the composition of the membrane could play a role in LMWH anticoagulant activity [4, 14]; however, we were not able to test this because of our small sample size. For all these reasons, we believe that the LMWH dose should be adjusted to the membrane surface and should take into account the type of haemodialysis (HF-HD, medium cut-off or online HDF).

We found no significant trend towards poorer clotting scores in the dialyser and extracorporeal circuit with HDx and HDF. At the end of the session, 84.6% of patients with HF-HD, 72.7% with HDx and 45.5% with HDF had a clotting score within the 'Clean' range. Previously, higher levels of thrombin generation and worse visual clotting scores have been observed when anti-Xa levels were <0.3 IU/mL at the end of post-dilution haemodiafiltration [30]. However, in our study, we met the accepted standards of dialysis quality as the mean K_t/V was 1.69 ± 0.33 in HF-HD, 1.84 ± 0.33 in HDF and 1.82 ± 0.31 in HDx, and the mean convective volume in HDF was 26.4 ± 0.5 L. In addition, all dialysis sessions were conducted without any technical problems, pressure alarms or clotting events, probably due to enoxaparin effect and the high blood flow achieved. There were no bleeding complications. Patients at high risk of bleeding were excluded and only one session in each arm of treatment was conducted, so more studies are needed in this regard. Bleeding time is clinically longer in HDF despite lower aXa. However, it is not statistically significant so it could be related to intraindividual variability. Additional studies are needed to assess whether increasing the LMWH dose would reduce thrombosis within the dialyser/extracorporeal circuit with increased depurative efficacy and without a higher risk of bleeding.

Experts advise heparin administration at the inlet line [1, 3, 22, 30, 31]. However, in some guidelines [32] and in the enoxaparin data sheet, administration via the arterial line is

recommended, whereas no recommendation concerning the administration site is provided in other guidelines [5, 33–35]. Most studies have either indicated that LMWHs are injected at the inlet line [7, 36, 37] or have not specified the administration site; therefore, we used the arterial port in our study.

Several limitations of our study must be acknowledged. First, our sample size was small, which limited the statistical power to detect differences. Secondly, this was a short-term study with a single treatment arm and was not designed to provide information on long-term safety for flexible enoxaparin dosing. Thirdly, intra-individual variability was not evaluated. In addition, we excluded some patients who displayed an elevated risk of bleeding, including those on anticoagulants or antiplatelet agents; therefore, our study could not predict complications of long-term enoxaparin use through the arterial port.

Thus, 40-mg enoxaparin administered through the arterial port was sufficient to prevent coagulation within the extracorporeal circuit; however, additional studies are needed to compare arterial with venous port administration because it is plausible that venous port administration decreases LMWH losses through the dialyser, leading to a lower required dose and/or improved clotting scores, particularly in HDF and HDx. In our study, we did not observe any haemorrhagic complications although long-term follow-up is needed with this patient population.

CONCLUSIONS

The results of our study indicated that 40-mg enoxaparin administered through the arterial port was sufficient to prevent coagulation within the extracorporeal circuit with high-dialysis quality; however, aXa activity was significantly lower in HDF, most likely because of the greater LMWH losses through the dialyser.

We found no significant trend to lower aXa in HDx, probably due to high LMWH losses through the membrane. Thus, the dose of enoxaparin administered through the arterial port should be adjusted to the membrane type and size, and dialysis technique should be taken into account.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the Nephrology-Nurse Team at Gregorio Marañón Hospital in Madrid, Spain.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

A.S. contributed to design, statistical support and drafted the article. N.M. contributed importantly to conception, design and statistical support. A.V. contributed to conception and provided intellectual content of critical importance. C.P. performed all the coagulation tests. T.L., I.A. and L.C. contributed to data collection. S.A., M.G. and J.M.L.-G. revised the article.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared. The results presented in this article have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

REFERENCES

- Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 499–508
- Davenport A. Anticoagulation options for intermittent hemodialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2006; 58: 171–180
- Davenport A. The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int* 2013; 17: S28–S32
- Kerr P, Perkovic V, Petrie J et al. The CARI guidelines. Dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (Suppl 4): S61–80
- European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 63–71
- Herrero-Calvo J, González-Parra E, Pérez-García R et al. Spanish study of anticoagulation in haemodialysis. *Nefrologia* 2012; 32: 143–152
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192–3206
- Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2015; 3: e835
- Bramham K, Varrier M, Asgari E et al. Comparison of tinzaparin and unfractionated heparin as anticoagulation on haemodialysis: equal safety, efficacy and economical parity. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c107–c113
- Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K et al. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1943–1947
- Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 181–187
- Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 990–995
- Sridharan S, Berdeprado J, Sivalingam M et al. Dalteparin dosing in high-flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephron Clin Pract* 2012; 122: 53–57
- Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC et al. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional hemodialysis. *Hem Int* 2009; 13: 43–47
- McMahon LP, Chester K, Walker RG. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin and iron sucrose during dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 509–516
- Canaud B. Online hemodiafiltration. Technical options and best clinical practices. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 110–122
- Reque J, Pérez Alba A, Panizo N et al. Is expanded hemodialysis an option to online hemodiafiltration for small and middle sized molecules clearance? *Blood Purif* 2019; 47: 126–131
- Macías N, Vega A, Abad S et al. Middle molecule elimination in expanded haemodialysis: only convective transport? *Clin Kidney J* 2018; 12: 447–445

19. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO membranes: enhanced selectivity in high-flux. *Sci Rep* 2015; 5: 18448
20. Heyne N. Expanded hemodialysis therapy: prescription and delivery. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 153–157
21. Tattersall JE, Ward RA, Canaud B et al.; EUDIAL Group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 542–550
22. Davenport A. Review article: low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 455–461
23. Lord H, Jean N, Dumont M et al. Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol* 2002; 22: 58–66
24. Dorsch O, Krieter DH, Lemke HD et al. A multi-center, prospective, open-label, 8-week study of certoparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis – the membrane study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 50
25. Coene KLM, Dekker MJE, Kerskes M et al. Practical value of anti-Xa activity in the evaluation of extracorporeal circuit anticoagulation during haemodialysis: results of a cross-sectional single-centre study. *Nephron* 2017; 137: 205–211
26. Wong SS, Lau WY, Chan PK et al. Correlation between activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in patients who received low-molecular weight heparin as anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22: 921–924
27. Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T et al. Performance of anti-factor Xa versus activated partial thromboplastin time for heparin monitoring using multiple nomograms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 310–316
28. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698–2703
29. Soroka S, Agharazii M, Donnelly S et al. An adjustable dalteparin sodium dose regimen for the prevention of clotting in the extracorporeal circuit in hemodialysis: a clinical trial of safety and efficacy (the PARROT study). *Can J Kidney Health Dis* 2018; 5: 2054358118809104
30. Dhont A, Pauwels R, Devreese K et al. Where and when to inject low molecular weight heparin in hemodiafiltration? A cross over randomised trial. *PLoS One* 2015; 10: e0128634
31. Kurtkoti J, Bose B, Hiremagalur B et al. Arterial line versus venous line administration of low molecular weight heparin, enoxaparin for prevention of thrombosis in the extracorporeal blood circuit of patients on haemodialysis or haemodiafiltration: a randomized cross-over trial. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 663–668
32. Ashby D, Borman N, Burton J et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 379
33. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii5–ii21
34. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884–930
35. Mactier R, Hoenich N, Breen C. Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c241–c286
36. Pauwels R, Devreese K, Van Biesen W et al. Bedside monitoring of anticoagulation in chronic haemodialysis patients treated with tinzaparin. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1092–1096
37. Sabry A, Taha M, Nada M et al. Anticoagulation therapy during haemodialysis: a comparative study between two heparin regimens. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 57–62

Expanded hemodialysis: Is anticoagulation of the dialysis circuit different from online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis?

Alba Santos¹ | Nicolás Macías¹ | Almudena Vega¹ | Soraya Abad¹ |
Tania Linares¹ | Inés Aragoncillo¹ | Leonidas Cruzado² | Cristina Pascual³ |
Marian Goicoechea¹ | Juan Manuel López-Gómez¹

¹Department of Nephrology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Department of Nephrology, Hospital Universitario de Elche, Elche, Spain

³Department of Hematology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Correspondence

Alba Santos, Department of Nephrology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Dr. Esquerdo, 46. CP: 28007, Madrid, Spain.
Email: albasantosgarcia@gmail.com

Abstract

Expanded hemodialysis (HDx) has a high capacity for removing medium and medium-large molecules; however, there are no specific recommendations during HDx for anticoagulation of the dialysis circuit. We aimed to evaluate the differences in the efficacy of anticoagulation procedures using the venous port and 40 mg enoxaparin in HDx compared to high-flux hemodialysis (HF-HD) and postdilution online hemodiafiltration (HDF). We compared anticoagulant activity in 11 patients in HDx, HF-HD, and HDF under similar dialysis conditions. In the 33 dialysis sessions, 40 mg enoxaparin was administered through the venous port, and pre- and postdialysis antifactor Xa activity (aXa) and activated partial thromboplastin time (APTT), postdialysis clotting time of the vascular access, visual clotting score of the dialyzer, and any complications with the extracorporeal circuit or bleeding were registered. APTT postdialysis in HDx was not significantly different from that in HF-HD and HDF. Postdialysis aXa in HDx was not significantly different from that in HF-HD and HDF. We found no significant differences in visual clotting score of the dialyzer. Enoxaparin administered through the venous port was sufficient for anticoagulation within the extracorporeal circuit in HDx, HF-HD, and HDF. There were no differences in postdialysis aXa or APTT, most likely because when low molecular-weight heparin is applied through venous port, lesser enoxaparin concentration reaches the dialyzer. Thus, we conclude that the dose of enoxaparin administered through the venous port should not be adjusted according to dialysis technique.

KEYWORDS

anticoagulation, antifactor Xa activity, expanded hemodialysis, high-flux hemodialysis, low molecular-weight heparin, online hemodiafiltration

1 | INTRODUCTION

Passage of blood through the dialysis circuit activates tissue factor [1] leading to fibrin and activated platelet deposition on the surface of the membrane [2]; therefore, anticoagulation of the dialysis circuit is essential for preventing thrombin generation and premature clotting and to achieve optimal dialysis results [3].

Low molecular weight heparins (LMWHs) are well tolerated and effective for hemodialysis [4–7]. Dose adjustment is usually empirical, and larger doses may be needed depending on convective clearance and session length [8]. Besides, there is no consensus on which port (arterial or venous line) is most appropriate for heparin administration. Some guidelines [8] and enoxaparin data sheets recommend administration through the arterial line; whereas, other guidelines [9,10] provide no recommendations on the administration site. However, experts advise that heparin be administered at the venous line [11–13] because LMWHs are ~5 kDa and are easily dialyzable using high-flux membranes. Antifactor Xa activity (aXa) is the standard monitoring protocol for LMWH anticoagulant effects, although it is not routinely used in hemodialysis facilities and the end-dialysis target for aXa has not been established [14–18].

It has been demonstrated that high-flux membranes appear to need a greater dose of enoxaparin to ensure a degree of anticoagulation similar to that with low-flux membranes [13,19]. Some studies have shown a greater need for LMWH in online hemodiafiltration (HDF) [20]. Expanded hemodialysis (HDx) achieves middle molecule elimination comparable to those achieved in HDF, mainly through diffusion, without the need for high convective volumes [21–23]. Hence, theoretically the aXa achieved with the same dose of LMWH in HDx should not differ from the one in high-flux hemodialysis (HF-HD) and could be higher than in HDF if factors related to the patient such as hematocrit and extracorporeal circuit thrombogenicity remain unalterable. However, there are no specific heparin dosage recommendations and studies comparing heparin administration in HDx to HDF or HF-HD are scarce.

The primary objective of our study was to investigate the state of anticoagulation with aXa activity reached 4 h after administration of 40 mg of enoxaparin through the venous port during HDx. The secondary outcomes of the study were to compare it to the efficacy of the same dose of enoxaparin during HF-HD and HDF.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patients and study design

This is an open, single-center, cross-over study in prevalent HD patients. The inclusion criteria for the patients were as follows: (1) >18 years old; (2) three weekly 4-h HDF sessions for at least 4 weeks; (3) arteriovenous fistula as vascular access with blood flow (Qb) >400 mL/min, stable arterial and venous pressures, and recirculation <20% measured using a blood temperature monitor (BTM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany); and (4) stable clinical conditions defined as the absence of hospital admission within 4 weeks of beginning the study. The exclusion criteria were as follows: (1) history of polysulfone hypersensitivity reactions; (2) heparin allergy; (3) presence of residual renal function defined as diuresis >500 mL/day; (4) anticoagulant or antiplatelet treatment; (5) history of coagulopathy, thrombocytopenia-induced heparin, or basal thrombocytopenia (platelets <140 000/ μ L); (6) active neoplasia; (7) vascular access thrombosis or clotting of extracorporeal blood circuit within 3 months of the study; or (8) any disease with a foreseeable death within <4 weeks. Written informed consent was obtained from all participants who met the criteria and all study procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its revisions.

2.2 | Dialysis procedure

Each patient, serving as his or her own control, received an HF-HD session using the Fx CorDiax80 dialyzer (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), one HDx session using the TheraNova 500 dialyzer (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA), and one online postdilution HDF session using the Elisio 21H dialyzer (NIPRO Medical Corporation, Osaka, Japan). The study was conducted during the first dialysis of the week to avoid heparin interference from previous sessions, over three consecutive weeks. The sequence of the sessions was randomized. In total, 33 treatments were analyzed. All treatments were performed with two-14G-needle vascular access, as per our center protocol. Details of the dialyzers are presented in Table 1. The remaining hemodialysis sessions during the same week were prescribed according to the patient's previous treatment. The dialyzers were rinsed with 2 L online solution for the Fx CorDiax80 and Elisio 21H systems and with 4 L online solution for the TheraNova 500 system, as per the

TABLE 1 Main characteristics of dialyzers used in the present study

	Theranova 500	Fx Cordiax80	Elisio 21H
Membrane	Polyarylethersulfone and polyvinylpyrrolidone blend	Helixone (polysulfone)	Polynephron (polyethersulfone)
Membrane surface area (m ²)	2	1.8	2.1
K _{UF} (mL/h/mm Hg)	59	64	82
Inner diameter of hollow fiber (μm)	180	185	200
Membrane thickness (μm)	35	35	40
Sterilization	Steam	Steam	Gamma ray
β2-microglobulin Sc	1	0.9	NG

Abbreviations: K_{UF}, ultrafiltration coefficient; NG, not given; Sc, sieving coefficient.

manufacturers' instructions. All sessions were conducted with a blood flow (Q_b) of 400 mL/min, a dialysate flow (Q_d) of 500 mL/min, and a dialysis time of 240 min. In addition, the HDF sessions used volume control to reach a replacement volume of 24 L. Ultrafiltration rates were adjusted according to the patient's interdialytic weight gain and clinical status and ultrafiltration was kept constant during the dialysis. The total convective volume as per the Eudial group [24] was the sum of the replacement volume and the ultrafiltration volume. During the study, 40 mg of Clexane (enoxaparin) was applied. The chosen dose of enoxaparin was that routinely administered in our unit, similar to the used by others authors [17]. The individual dose was not changed throughout the entire investigation. Anticoagulation was administered through the venous port after beginning dialysis. The 5008 Cordiax system (Fresenius Medical Care) and Artis Physio (Baxter International) system were used to monitor the HDF treatment.

2.3 | Measurements and data collection

Demographic and clinical data, data on hemodialysis adequacy, and data on any complications during all the sessions were collected. Coagulation parameters (i.e., activated partial thromboplastin time [APTT] and aXa) were assessed before and after dialysis. Predialysis blood samples were drawn from the access needle immediately following needle insertion. Postdialysis blood samples were drawn from the arterial blood line 30 s after setting the blood pump at 50 mL/min to mitigate any access recirculation. To measure the APTT values and aXa, tests were conducted using an ACL TOP Coagulation Analyzer by HemosIL SynthASil (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). The established reference range for APTT in the laboratory was [12]–38 s; that for aXa was 0–0.01 U/mL.

2.4 | Clotting and hemorrhagic assessment

The manual compression time needed to stop the bleeding from the fistula was recorded. Any episode of hemorrhage or thrombosis during or between dialysis sessions was registered. Major bleeding was defined as fatal bleeding, clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin concentration of >2 g/dL compared to baseline, clinically overt bleeding requiring transfusion of one or more units of packed red blood cells or whole blood, or symptomatic bleeding in a critical area or organ. Minor bleeding was defined as bleeding events not meeting the above-mentioned criteria. Extracorporeal thrombosis was assessed by visual inspection, scoring the extent of clotting in the extracorporeal circuit or the dialyzer as follows: "clean," no clotting of dialyzer or the circuit; "medium," a few colored fibers/discoloration of the circuit; "dirty," <50% of the visible fibers of the dialyzer colored/minimal clot in the circuit; and "clotted," >50% of the dialyzer fibers colored/major clot in the circuit.

2.5 | Statistical analyses

Data were checked for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. Quantitative results are expressed as the means ± SDs for normally distributed continuous variables and the median and interquartile ranges for non-normally distributed continuous variables. Qualitative variables are reported as percentages. Statistical comparisons were made among the three membrane types. Because of the small sample size, nonparametric tests were used. The Friedman test followed by the Wilcoxon signed-rank test for paired groups was conducted. The McNemar test was used for categorical paired variables. The Holm method was used to correct for multiple

comparisons. $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS v. 20.0, for Mac (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

3 | RESULTS

Eleven patients were recruited (9 males) with a mean age 62.5 ± 4.9 years. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 2. All patients had a native arteriovenous fistula. All patients received 40 mg of Clexane (enoxaparin) through the venous port. The overall mean dosage for enoxaparin was 60.3 ± 16.9 IU/Kg, which is in accordance to manufacturer's instructions. All patients completed all the experimental sessions with no technical or clinical problems (hypotensive episodes, high transmembrane pressure, bleeding complications, or

blood circuit clotting). Importantly, no complete coagulation of the extracorporeal circuit occurred. A dialyzer clotting assessment in one patient during HF-HD was not reported.

No differences were observed in the dialysis parameters (Qb, Qd, duration of sessions, size of the needles, arterial pressure, venous pressure, or vascular access recirculation) among the three dialysis techniques. Blood flow was kept constant during the session at 400 mL/min and there were no alarms or clinical reasons why a change was necessary. Net ultrafiltration was not significantly different between HF-HD, HDF, and HDx. Mean ultrafiltration rate was not different between groups: 677.5 ± 224 in HF-HD, 726.2 ± 182.4 in HDF, and 675.4 ± 173 mL/h in HDx ($p = 0.6$). APTT and aXa levels before and after dialysis, compression time to stop bleeding from the fistula, and dialyzer/extracorporeal circuit scores are shown in Table 3.

No significant differences were found between sessions when predialysis APTT and anti-Xa factor values were compared. Besides, all predialysis aXa levels were below the anticoagulation range, which indicated no previous heparin interference.

We did not find significant differences in postdialysis aXa or in postdialysis APTT despite using different dialysis techniques.

Differences were observed in Kt/V among the three dialysis types as follows: $Kt/V = 1.64 \pm 0.1$ in HF-HD, 1.67 ± 0.1 in HDx, and 1.76 ± 0.12 in HDF ($p = 0.005$). During HDF, the mean convective volume achieved was 26.74 ± 0.8 L.

There were no bleeding complications, no occurrences of blood circuit clotting, and none of the filters or dialyzers were scored as "clotted." Clotting time of the vascular access did not differ significantly among the three groups (16.5 ± 2.7 min in HDx, 14.2 ± 1.6 min in HF-HD, and 14.3 ± 1.76 min in HDF, $p = 0.2$).

TABLE 2 Baseline characteristics of the study population

General characteristics	
Sex (male, %)	81.8
Age (years)	62.5 ± 4.9
CKD etiology (%)	
Diabetes	27.3
Glomerular	36.4
Polycystic kidney disease	18.2
Others	18.2
Dialysis vintage (months)	35 (28–117)
Dry weight (Kg)	70.6 ± 5.3
Laboratory parameters	
Hemoglobin (g/dL)	12.3 ± 1.3
Platelets ($\times 10^9/L$)	194.3 ± 40.7
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3
Serum proteins levels (g/dL)	6.2 ± 0.5

	HDx	HF-HD	HDF	<i>p</i>
Predialysis APTT (s)	30.41 ± 0.55	30.37 ± 0.59	30.29 ± 0.47	0.8
Predialysis aXa (U/mL)	0.01 (0.01–0.03)	0.01 (0.01–0.02)	0.02 (0.01–0.03)	0.1
Postdialysis APTT (s)	35.01 ± 2.41	35.51 ± 0.65	36.32 ± 1.05	0.6
Postdialysis aXa (U/mL)	0.30 ± 0.04	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.4
Time to clotting (min)	16.5 ± 2.7	14.2 ± 1.6	14.4 ± 1.7	0.2
Dialyzer clotting score				
"Clean," <i>n</i> (%)	8 (72.7)	7 (63.6)	10 (90.9)	0.3
"Medium," <i>n</i> (%)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)	

TABLE 3 Coagulation tests and clotting parameters

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; aXa, antifactor Xa activity; HDF, online hemodiafiltration; HDx, expanded hemodialysis; HF-HD, high-flux hemodialysis.

4 | DISCUSSION

We measured aXa to objectively evaluate the efficacy of 40 mg enoxaparin administered through the venous port to prevent coagulation in the dialysis circuit in HDx and compared it to that in HF-HD and HDF.

Appropriate anticoagulation for hemodialysis requires a subtle balance between under and over heparinization to prevent extracorporeal circuit clotting and bleeding. There is no consensus on the optimal dose of LMWH in hemodialysis [25]. According to the enoxaparin data sheet, the recommended dose is 1 mg/kg body weight; however, prescription of 0.4–0.5 mg/kg has also been recommended [1]. In our study, we used 40 mg of enoxaparin, as per protocol in our center, similar to the used by others authors [17]. The dosage of enoxaparin used in our study was sufficient to prevent coagulation within the extracorporeal circuit with high dialysis quality in HDx. We met the accepted standards of high dialysis quality with the mean Kt/V at 1.67 ± 0.1 . In addition, all dialysis sessions were conducted without technical problems, pressure alarms, or clotting events, most likely because of the effect of enoxaparin and the high blood flow achieved. Thus, we show that routine anticoagulation in HDx can be performed effectively with enoxaparin at doses well less than those recommended by the manufacturers.

Postdialysis aXa activity was not significantly different among HDx (0.30 ± 0.04 U/mL), HF-HD (0.30 ± 0.02 U/mL), and HDF (0.31 ± 0.03 U/mL). Although the dose of enoxaparin was not adjusted to body weight, each patient was tested with the same dosage for each dialysis type; therefore, we can exclude any bias resulting from different body weights, body mass composition, hemoglobin, or plasma albumin concentrations. In addition, none of the patients had residual renal function; therefore, elimination of enoxaparin through the urine can also be excluded. Besides, the chosen dose of enoxaparin was that routinely administered in our unit, similar to the used by others authors [17]. To the best of our knowledge, the effect of LMWH through the venous port has never been systematically compared among HDx, HF-HD, and HDF. Similar to our results, Klingel did not find significant differences in postdialysis aXa among HDF and HF-HD after 50UI/Kg of enoxaparin [14]. We hypothesize that the administration of enoxaparin through the venous port explains the lack of significant differences. The delay in LMWH reaching the dialyzer when applied through venous port, with decrease in enoxaparin blood concentration, leads to its anticoagulation effect before reaching the membrane and to a less-efficient enoxaparin removal than that through the arterial port. In fact, when enoxaparin was administered through the arterial line in similar circumstances,

significant differences were found in postdialysis aXa [26], supporting our hypothesis. Earlier study found differences in aXa comparing two different dialyzers in HDF, with enoxaparin applied through the venous port [20]. Differences were attributed to the different interaction of the membrane with the LMWH. In our study, the similarity in chemical composition of the membranes tested provides comparable interaction with LMWH and protein adsorption, achieving similar postdialysis aXa. Thus, when LMWH is applied through the venous line, the dialysis technique is less important than other factors, such as membrane composition, to achieve good anticoagulation of the dialysis circuit.

Studies comparing an anticoagulant dose through the arterial and venous ports are scarce. Some authors have recommended avoiding injecting LMWH at the arterial line before beginning hemodiafiltration because of the loss of anticoagulant activity [11,12]; whereas, others have suggested a 25% or 50% reduction in the dose of venous line enoxaparin, compared to the dose administered through the arterial line, in patients receiving either HF-HD or HDF [13].

There were no life-threatening, major, or minor bleeding or circuit clotting events in any group despite that enoxaparin was administered using the venous route. At the end of the session, 63.6% of patients with HF-HD, 72.7% with HDx, and 90.9% with HDF had a clotting score within the clean range ($p = 0.3$). Although only clotting score was evaluated as a marker for thrombosis, our approach is similar to routine clinical practice, as usually no other tests are performed.

In some hemodialysis units, there is concern about the risk of bleeding when LMWHs are applied through the venous line. Although the end-dialysis target for aXa has not been clearly established, some reports have suggested a target of >0.4 IU/mL [12,15,16,27]. In our study, however, the end-dialysis target for aXa was, in all cases, in accordance with that of other authors, who recommended aXa < 0.4 IU/mL [17,18], which is lower than the recommendations for aXa in the initial treatment of thrombosis (0.4–0.6 IU/mL) [27,28] and similar to the target for patients with an elevated risk of bleeding (i.e., 0.2–0.4 IU/mL) [2,29,30]. Thus, our study points out that using the venous port with low doses of enoxaparin is safe; however, patients at high-risk of bleeding were excluded, and only one session in each arm of treatment was conducted; therefore, more studies are needed in this regard.

There are limited recommendations of LMWH among longer dialysis sessions, as patients would probably require more anticoagulation to prevent extracorporeal dialysis circuit clotting. As in our study, all patients received 4-h dialysis; more studies are needed in this regard to clarify how LMWH dose should be adjusted.

Several limitations of our study must be acknowledged. First, our sample size was small, and although the power to detect differences was also limited, the sample size was enough to study the behavior of enoxaparin with HDx. Besides, pre- and postdialysis aXa results are very homogeneous, so the effect in increasing sample size would probably show the same results. In addition, each patient served as his or her own control over the three experimental sessions powering this study. Second, this was a short-term study with a single treatment arm and was not designed to provide information on long-term safety for flexible enoxaparin dosing. Third, intra-individual variability was not evaluated. In addition, we excluded some patients who displayed an elevated risk of bleeding, such as those on anticoagulants or antiplatelet agents; therefore, our study could not predict complications of long-term enoxaparin use through the venous port.

The results of our study indicate that in HDx, 40 mg enoxaparin administered through the venous port was sufficient to prevent coagulation within the extracorporeal circuit with high dialysis quality. We did not find any differences in postdialysis aXa among HDx, HDF, and HF-HD, most likely because when LMWH is applied through the venous line, the anticoagulation effect in the patient is achieved before reaching the dialysis membrane, leading to less-efficient LMWH removal than that through arterial port. Thus, the dose of enoxaparin administered through the venous port could be the same as that for another membrane with the same composition and surface regardless of the hemodialysis technique. In our study, we did not observe any hemorrhagic complications, although long-term follow-up is needed with this patient population.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no financial support for the project. The authors declare no conflicts of interest. The authors declare that the article has not been published or submitted for publication elsewhere.

ORCID

Alba Santos <https://orcid.org/0000-0002-2074-5777>

Nicolás Macías <https://orcid.org/0000-0003-2133-0933>

Almudena Vega <https://orcid.org/0000-0003-1122-7924>

Leonidas Cruzado <https://orcid.org/0000-0003-4658-1245>

Marian Goicoechea <https://orcid.org/0000-0002-7614-0830>

REFERENCES

- Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:499–508.
- Davenport A. Anticoagulation options for intermittent hemodialysis. *Minerva Urol Nefrol.* 2006;58:171–80.
- Davenport A. The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int.* 2013;17 (Suppl 1):S28–32.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3192–206.
- Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M, Khanna RC, Pancholy SB. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2015;3:e835.
- Bramham K, Varrier M, Asgari E, Makanjuola D. Comparison of tinzaparin and unfractionated heparin as anticoagulation on haemodialysis: equal safety, efficacy and economical parity. *Nephron Clin Pract.* 2008;110:c107–13.
- Herrero-Calvo J, González-Parra E, Pérez-García R, Tornero-Molina F. Grupo de Estudio Español Sobre Anticoagulación en Hemodiálisis. Spanish study of anticoagulation in haemodialysis. *Nefrología.* 2012;32:143–52.
- Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20:379.
- European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 (Suppl 7):63–71.
- Kerr P, Perkovic V, Petrie J, Agar J, Disney A, Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005;10 (Suppl 4):S61.80.
- Davenport A. Review article: low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton).* 2009;14:455–61.
- Dhont A, Pauwels R, Devreese K, Eloot S, Glorieux G, Vanholder R. Where and when to inject low molecular weight heparin in hemodiafiltration? A cross over randomised trial. *PLoS One.* 2015;10:e0128634.
- Kurtkoti J, Bose B, Hiremagalur B, Sun J, Cochrane T. Arterial line versus venous line administration of low molecular weight heparin, enoxaparin for prevention of thrombosis in the extracorporeal blood circuit of patients on haemodialysis or haemodiafiltration: a randomized cross-over trial. *Nephrology (Carlton).* 2016;21:663–8.
- Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Korwer I, et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:164–70.
- Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Fauchald P, Brosstad F. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1943–7.
- Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial.* 2000;13:181–7.
- Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:990–5.

CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150
2. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):331-5. doi: 10.1093/ndt/gfv427. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26908831.
3. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Feb;13(2):104-114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27941934.
4. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, Islam N, Bravo RF, Alekovic-Halilovic M, Zou H, Zhang L, Gouda Z, Tchokhanelidze I, Abraham G, Mahdavi-Mazdeh M, Gallieni M, Codreanu I, Togtokh A, Sharma SK, Koirala P, Uprety S, Ulasi I, Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2016 May;4(5):e307-19. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1. PMID: 27102194.
5. Okparavero A, Foster MC, Tighiouart H, Gudnason V, Indridason O, Gudmundsdottir H, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Inker LA, Levey AS. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):439-47. doi: 10.1093/ndt/gfv370. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26519958; PMCID: PMC4762399.
6. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Kastarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrieres J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager KJ; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):2135-47. doi: 10.1681/ASN.2015050542. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701975; PMCID: PMC4926978.
7. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, Helmke N, Mukerjee R, Naicker S, Patel U. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Mar;2(3):e174-81. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70002-6. Epub 2014 Feb 10. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2014 May;2(5):266. PMID: 25102850.

8. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26221752; PMCID: PMC4653075.
9. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):433-9. doi: 10.1093/ndt/gfv369. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26560810.
10. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
11. Anand S, Thomas B, Remuzzi G, Riella M, Nahas ME, Naicker S, Dircks J. Kidney Disease. En: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders.* 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. PMID: 30212054.
12. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1975-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25777665.
13. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Rossignol P, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM; Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1831-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6. PMID: 24856028.
14. Informe de diálisis y trasplante 2019. Registro Español de Enfermos Renales. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Virtual, 6-9 Nov 2020.
15. Rodríguez A, Martín-Malo A. (2003) Aspectos técnicos de la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración. En L. Hernando, P. Aljama, M. Arias, C. Caramelo, J. Egido, S. Lamas (2ª Ed). *Nefrología clínica.* Editorial Médica Panamericana
16. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1833-45. doi: 10.1056/NEJMra0902710. PMID: 21047227.
17. Durantón F, Cohen G, De Smet R, Rodríguez M, Jankowski J, Vanholder R, Argiles A; European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic

- toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jul;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175. Epub 2012 May 24. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec;24(12):2127-9. PMID: 22626821; PMCID: PMC3380651.
18. EUTox working group in <http://www.uremic-toxins.org>
 19. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1934-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x. Erratum in: *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1354. PMID: 12675874.
 20. Neiryck N, Vanholder R, Schepers E, Eloit S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol.* 2013 Feb;45(1):139-50. doi: 10.1007/s11255-012-0258-1. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22893494.
 21. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, Blankestijn PJ, Cozzolino M, Juillard L, Kashani K, Kaushik M, Kawanishi H, Massy Z, Sirich TL, Zuo L, Ronco C. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul 7:CJN.02660221. doi: 10.2215/CJN.02660221. Epub ahead of print. PMID: 34233920.
 22. Depner TA. Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial.* 2001 Jul-Aug;14(4):246-51. doi: 10.1046/j.1525-139x.2001.00072.x. PMID: 11489197.
 23. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfsen M, Humphreys MH. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int.* 1978 Nov;14(5):491-500. doi: 10.1038/ki.1978.154. PMID: 750694.
 24. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug 7;10(8):1444-58. doi: 10.2215/CJN.10311013. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25078422; PMCID: PMC4527031.
 25. Clark WR, Dehghani NL, Narsimhan V, Ronco C. Uremic Toxins and their Relation to Dialysis Efficacy. *Blood Purif.* 2019;48(4):299-314. doi: 10.1159/000502331. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31563911.
 26. Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int.* 1992 Sep;42(3):540-58. doi: 10.1038/ki.1992.318. PMID: 1405333.
 27. Agar BU, Akonur A, Lo YC, Cheung AK, Leypoldt JK. Kinetic model of phosphorus mobilization during and after short and conventional hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2854-60. doi: 10.2215/CJN.03860411. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22034502; PMCID: PMC3255375.

28. Coburn JW, Salusky IB. Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med.* 1989 Apr 27;320(17):1140-2. doi: 10.1056/NEJM198904273201709. PMID: 2710175.
29. Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? *Semin Nephrol.* 2014 Mar;34(2):151-63. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.007. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24780470.
30. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 7;359(6):584-92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130. PMID: 18687639; PMCID: PMC2890264.
31. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998 Apr;31(4):607-17. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176. PMID: 9531176.
32. D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B, De Deyn PP. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci.* 1992 Oct;112(1-2):96-105. doi: 10.1016/0022-510x(92)90138-b. PMID: 1469446.
33. D'Hooge R, Van de Vijver G, Van Bogaert PP, Marescau B, Vanholder R, De Deyn PP. Involvement of voltage- and ligand-gated Ca²⁺ channels in the neuroexcitatory and synergistic effects of putative uremic neurotoxins. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1764-75. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00912.x. PMID: 12675852.
34. Schepers E, Glorieux G, Dou L, Cerini C, Gayraud N, Louvet L, Maugard C, Preus P, Rodriguez-Ortiz M, Argiles A, Brunet P, Cohen G, Jankowski J, Jankowski V, Massy Z, Rodriguez M, Vanholder R; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Guanidino compounds as cause of cardiovascular damage in chronic kidney disease: an in vitro evaluation. *Blood Purif.* 2010;30(4):277-87. doi: 10.1159/000320765. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21079396.
35. Glorieux GL, Dhondt AW, Jacobs P, Van Langeraert J, Lameire NH, De Deyn PP, Vanholder RC. In vitro study of the potential role of guanidines in leukocyte functions related to atherogenesis and infection. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2184-92. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00631.x. PMID: 15149331.
36. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich J, Böger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001 Dec 22-29;358(9299):2113-7. doi: 10.1016/s0140-6736(01)07217-8. PMID: 11784625.

37. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr.* 2004 Oct;134(10 Suppl):2842S-2847S; discussion 2853S. doi: 10.1093/jn/134.10.2842S. PMID: 15465797.
38. Eloot S, van Biesen W, Dhondt A, de Smet R, Marescau B, De Deyn PP, Verdonck P, Vanholder R. Impact of increasing haemodialysis frequency versus haemodialysis duration on removal of urea and guanidino compounds: a kinetic analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2225-32. doi: 10.1093/ndt/gfp059. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19225018.
39. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014 Mar;34(2):118-34. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24780468.
40. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Feb;17(2):546-55. doi: 10.1681/ASN.2005020132. Epub 2005 Dec 28. PMID: 16382021.
41. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, Yan G, Allon M, Delmez J, Levey AS, Levin NW, Rocco MV, Schulman G, Eknoyan G; HEMO Study Group. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):69-77. doi: 10.2215/CJN.02340607. Epub 2007 Dec 5. PMID: 18057309; PMCID: PMC2390979.
42. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Mar;77(6):550-6. doi: 10.1038/ki.2009.503. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20016471.
43. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998 Jul;54(1):236-44. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00981.x. PMID: 9648084; PMCID: PMC6146918.
44. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):389-99. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00302.x. PMID: 9987064.

45. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1991 Sep 19;325(12):836-42. doi: 10.1056/NEJM199109193251202. PMID: 1875967.
46. Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13 Suppl 1:S41-7. PMID: 11792761.
47. Depuración de medianas y grandes moléculas: hemodiálisis de alto flujo. En Jofré, López-Gómez, Luño, Pérez García y Rodríguez Benitez, *Tratado de hemodiálisis.* Editorial médica JIMS. Segunda edición 2006. 257-270
48. Mair RD, Sirich TL, Plummer NS, Meyer TW. Characteristics of Colon-Derived Uremic Solutes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Sep 7;13(9):1398-1404. doi: 10.2215/CJN.03150318. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30087103; PMCID: PMC6140561.
49. Atherton JG, Hains DS, Bissler J, Pendley BD, Lindner E. Generation, clearance, toxicity, and monitoring possibilities of unaccounted uremic toxins for improved dialysis prescriptions. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 Oct 1;315(4):F890-F902. doi: 10.1152/ajprenal.00106.2017. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29537310.
50. Shi Y, Tian H, Wang Y, Shen Y, Zhu Q, Ding F. Effect of Ionic Strength, pH and Chemical Displacers on the Percentage Protein Binding of Protein-Bound Uremic Toxins. *Blood Purif.* 2019;47(4):351-360. doi: 10.1159/000495343. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30562731.
51. Deltombe O, de Loor H, Glorieux G, Dhondt A, Van Biesen W, Meijers B, Eloot S. Exploring binding characteristics and the related competition of different protein-bound uremic toxins. *Biochimie.* 2017 Aug;139:20-26. doi: 10.1016/j.biochi.2017.05.010. Epub 2017 May 17. PMID: 28528271.
52. Meert N, Schepers E, Glorieux G, Van Landschoot M, Goeman JL, Waterloos MA, Dhondt A, Van der Eycken J, Vanholder R. Novel method for simultaneous determination of p-cresylsulphate and p-cresylglucuronide: clinical data and pathophysiological implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2388-96. doi: 10.1093/ndt/gfr672. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22167586.
53. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, Evenepoel P. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am J Kidney Dis.* 2009 Nov;54(5):891-901. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.022. Epub 2009 Jul 17. PMID: 19615803.
54. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0034026. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22479508; PMCID: PMC3316590.
55. 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 Apr;81(7):640-50. doi: 10.1038/ki.2011.445. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22237753; PMCID: PMC3306006.
 56. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, Tzen CY, Wang YC, Lin CY, Wu MS. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):938-47. doi: 10.1093/ndt/gfq580. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20884620; PMCID: PMC3042976.
 57. Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, Chung FM, Yeh LR, Chen HJ, Lee YJ, Houg JY. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):579-83. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.036. Epub 2010 Apr 4. PMID: 20427046.
 58. Chiu CA, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chung FM, Tsai IT, Yang CY, Hsu CC, Lu YC, Wang CP, Lee YJ. Increased levels of total P-Cresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2010 Winter;7(4):275-84. doi: 10.1900/RDS.2010.7.275. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21713315; PMCID: PMC3143542.
 59. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1183-91. doi: 10.1093/ndt/gfp592. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19914995.
 60. Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients--a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):1169-75. doi: 10.1093/ndt/gfr453. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21891772.
 61. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):442-51. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x. PMID: 14717914.
 62. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur*

- Heart J. 2010 Jul;31(14):1771-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehp574. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20047993.
63. Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, Balcells M, Bosch I, Kolandaivelu K, Edelman ER. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor. *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):365-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.118174. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23269489; PMCID: PMC4407990.
 64. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, Croze ML, Pelletier CC, Chambert S, Massy Z, Glorieux G, Vanholder R, Dugenet Y, Soula HA, Fouque D, Soulage CO. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan;24(1):88-99. doi: 10.1681/ASN.2012050503. PMID: 23274953; PMCID: PMC3537215.
 65. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17. PMID: 20483451; PMCID: PMC3993088.
 66. Meert N, Eloot S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2624-30. doi: 10.1093/ndt/gfq803. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21310741.
 67. Meert N, Eloot S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, Ledebro I, Vanholder R. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):562-70. doi: 10.1093/ndt/gfn522. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18809977.
 68. Frost TH, Kerr DN. Kinetics of hemodialysis: a theoretical study of the removal of solutes in chronic renal failure compared to normal health. *Kidney Int*. 1977 Jul;12(1):41-50. doi: 10.1038/ki.1977.77. PMID: 894915.
 69. Daugirdas J. Physiologic principles and urea kinetic modeling En: *Handbook of dialysis*. Edited by John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing Fifth Edition. USA:Wolters Kluwer Health; 2015. 34-65
 70. Ronco C, Ghezzi PM. Principios biofísicos de la diálisis. En: Jofré R, López Gómez JM, Luño J, Pérez García R, Rodríguez Benítez P (Eds). *Tratado de Hemodiálisis*. Segunda edición actualizada. Editorial Médica JIMS S.L., Barcelona. 2006; 55-98.

71. Ronco C. Evolution of hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:9-19. doi: 10.1159/000107230. PMID: 17684339.
72. Golper TA, Fissell R, Fissell WH, Hartle PM, Sanders ML, Schulman G. Hemodialysis: core curriculum 2014. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan;63(1):153-63. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.028. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24268927; PMCID: PMC4276338.
73. Yeun JY, Ornt DB, Depner TA. Hemodialysis. In: Taal MW, Chertow GM, Mardsen PA et al. *Brenner & Rector's The Kidney.* 9th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders;2012.pp2302-7.
74. Nigatie Y. Diffusion in Tube Dialyzer. *Biomed Eng Comput Biol.* 2017 Sep 29;8:1179597217732006. doi: 10.1177/1179597217732006. PMID: 28989292; PMCID: PMC5624367.
75. Leypoldt JK, Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Greene T, Keshaviah PR. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. *The Hemodialysis (HEMO) Study. Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):2013-7. doi: 10.1038/ki.1997.274. PMID: 9186896.
76. Bhimani JP, Ouseph R, Ward RA. Effect of increasing dialysate flow rate on diffusive mass transfer of urea, phosphate and beta2-microglobulin during clinical haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Dec;25(12):3990-5. doi: 10.1093/ndt/gfq326. Epub 2010 Jun 13. PMID: 20543211; PMCID: PMC2989792.
77. Ward RA. Blood flow rate: an important determinant of urea clearance and delivered Kt/V. *Adv Ren Replace Ther.* 1999 Jan;6(1):75-9. doi: 10.1016/s1073-4449(99)70011-7. Erratum in: *Adv Ren Replace Ther* 1999 Jul;6(3):following 293. PMID: 9925153.
78. Lorenzo V, López Gómez JM. Principios físicos en Hemodiálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-principios-fisicos-hemodialisis-188>. *Nefrología al día. Principios Físicos en Hemodiálisis.* Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/188>. Consultado 23 Nov 2021.
79. Ronco C. Fluid mechanics and crossfiltration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2007;158:34-49. doi: 10.1159/000107233. PMID: 17684341.
80. Botella J, Ghezzi PM, Sanz-Moreno C. Adsorption in hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 2000 Aug;76:S60-5. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07607.x. PMID: 10936800.
81. Winchester JF, Ronco C. Sorbent augmented hemodialysis systems: are we there yet? *J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;21(2):209-11. doi: 10.1681/ASN.2008080899. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19129310.

82. Ronco C. Sorbents: from bench to bedside. Can we combine membrane separation processes and adsorbent based solute removal? *Int J Artif Organs*. 2006 Sep;29(9):819-22. doi: 10.1177/039139880602900901. PMID: 17033987.
83. Winchester JF, Silberzweig J, Ronco C, Kuntsevich V, Levine D, Parker T, Kellum JA, Salsberg JA, Quartararo P, Levin NW. Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease: middle molecule and cytokine removal. *Blood Purif*. 2004;22(1):73-7. doi: 10.1159/000074926. PMID: 14732814.
84. Winchester JF, Salsberg J, Yousha E. Removal of middle molecules with sorbents. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2002 Sep-Nov;30(5-6):547-54. doi: 10.1081/bio-120016355. PMID: 12537405.
85. Rocchetti MT, Cosola C, di Bari I, Magnani S, Galleggiante V, Scandiffio L, Dalfino G, Netti GS, Atti M, Corciulo R, Gesualdo L. Efficacy of Divinylbenzenic Resin in Removing Indoxyl Sulfate and P-Cresol Sulfate in Hemodialysis Patients: Results From an In Vitro Study and An In Vivo Pilot Trial (xuanro4-Nature 3.2). *Toxins (Basel)*. 2020 Mar 10;12(3):170. doi: 10.3390/toxins12030170. PMID: 32164382; PMCID: PMC7150912.
86. Aucella F, Gesuete A, Vigilante M, Prencipe M. Adsorption dialysis: from physical principles to clinical applications. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 2:42-7. doi: 10.1159/000350847. Epub 2013 May 3. PMID: 23676835.
87. Cheung AK, Parker CJ, Wilcox LA, Janatova J. Activation of complement by hemodialysis membranes: polyacrylonitrile binds more C3a than cuprophan. *Kidney Int*. 1990 Apr;37(4):1055-9. doi: 10.1038/ki.1990.85. PMID: 2342244.
88. Huang Z, Gao D, Letteri JJ, Clark WR. Blood-membrane interactions during dialysis. *Semin Dial*. 2009 Nov-Dec;22(6):623-8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00658.x. PMID: 20017832.
89. Fernández Lucas, M, Teruel Briones J L. Técnicas de Hemodiálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-tecnicas-hemodialisis-267>. *Nefrología al día*. Técnicas de Hemodiálisis. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/267>. Consultado 23 Nov 2021.
90. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. doi: 10.1056/NEJMoa021583. PMID: 12490682.
91. US Food and Drug Administration. Guidance for the content of premarket notifications for conventional and high permeability hemodialyzers.

- FDA<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080166.pdf>
92. Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):542-50. doi: 10.1093/ndt/gfs530. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23345621.
 93. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol*. 2005 Aug;16(8):2421-30. doi: 10.1681/ASN.2005010070. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15975998.
 94. Ronco C, Brendolan A, Lupi A, Metry G, Levin NW. Effects of a reduced inner diameter of hollow fibers in hemodialyzers. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):809-17. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00230.x. PMID: 10916106.
 95. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, Rodighiero M, Scabardi M. Blood and dialysate flow distributions in hollow-fiber hemodialyzers analyzed by computerized helical scanning technique. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13 Suppl 1:S53-61. PMID: 11792763.
 96. Mineshima M. New trends in HDF therapies: validity of internal filtration-enhanced hemodialysis. *Blood Purif*. 2004;22 Suppl 2:60-6. doi: 10.1159/000081877. PMID: 15655326.
 97. Kotanko P, Kulhman m, Levin N. Hemodialysis: principles and techniques. En *Comprehensive Clinical nephrology*. Editores: Floege J, Johnson R, Feehally J. Elsevier Saunders. 4th edition. USA. 2010. 1053-1059
 98. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1303-9. doi: 10.1056/NEJM199705013361807. PMID: 9113935.
 99. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Nubé MJ, Ok E, Torres F, Woodward M, Blankestijn PJ; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26492924.
 100. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, Kikuchi K, Shinzato T, Sanaka T, Akiba T. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S212-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.27449. PMID: 11576958.
 101. Masakane I, Kikuchi K, Wada A. Pre-dilution on-line HDF has survival advantage on chronic dialysis patients:from the Japanese nationwide registry.

102. Masakane I, Kawanishi H, Mineshima M, Takemoto Y, Uchino J, Hoshino T, Igoshi T, Hirakata H, Akizawa T; Japanese Society for Dialysis Therapy. 2011 JSDT standard on the management of endotoxin retentive filter for dialysis and related therapies. *Ther Apher Dial*. 2013 Apr;17(2):229-40. doi: 10.1111/1744-9987.12031. PMID: 23551680.
103. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int*. 2000 Nov;58(5):2155-65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00389.x. PMID: 11044237.
104. Kanter J, Puerta MC, García RP, Gómez JM, Jofré R, Rodríguez PB. Hemodiafiltración en línea secuencial (HDF-OL-S): una nueva opción terapéutica [On-line sequential hemodiafiltration (HDF-OL-S): a new therapeutic option]. *Nefrología*. 2008;28(4):433-8. Spanish. PMID: 18662152.
105. Santoro A, Conz PA, de Cristofaro V, Acquistapace I, Gaggi R, Ferramosca E, Renaux JL, Rizzioli E, Wratten ML. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol*. 2005;149:107-114. doi: 10.1159/000085469. PMID: 15876834.
106. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1505-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00240.x. PMID: 12969172.
107. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):349-56. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00088.x. PMID: 15610261.
108. Magnani S, Atti M. Uremic Toxins and Blood Purification: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Toxins (Basel)*. 2021 Mar 30;13(4):246. doi: 10.3390/toxins13040246. PMID: 33808345; PMCID: PMC8066023.
109. Oshihara W, Fujieda H, Ueno Y. A New Poly(Methyl Methacrylate) Membrane Dialyzer, NF, with Adsorptive and Antithrombotic Properties. *Contrib Nephrol*. 2017;189:230-236. doi: 10.1159/000450806. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27951573.
110. Gomez M, Bañon-Maneus E, Arias-Guillén M, Fontseré N, Broseta JJ, Ojeda R, Maduell F. Distinct Solute Removal Patterns by Similar Surface High-Flux Membranes in Haemodiafiltration: The Adsorption Point of View. *Blood Purif*. 2021 Mar 31:1-9. doi: 10.1159/000514936. Epub ahead of print. PMID: 33789268.

111. Ghezzi PM, Dutto A, Gervasio R, Botella J. Hemodiafiltration with separate convection and diffusion: paired filtration dialysis. *Contrib Nephrol.* 1989;69:141-61; discussion 162-7. doi: 10.1159/000416756. PMID: 2661137.
112. Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol.* 2007;158:94-102. doi: 10.1159/000107239. PMID: 17684347.
113. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jun;14(6):394-410. doi: 10.1038/s41581-018-0002-x. PMID: 29730670.
114. de Francisco AL, Piñera C, Heras M, Rodrigo E, Fernandez Fresnedo G, Ruiz JC, Tetta C, Arias M. Hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion. *Blood Purif.* 2000;18(3):231-6. doi: 10.1159/000014422. PMID: 10859426.
115. Grandi F, Bolasco P, Palladino G, Sereni L, Caiazza M, Atti M, Ghezzi PM. Adsorption in extracorporeal blood purification: how to enhance solutes removal beyond diffusion and convection. <http://dx.doi.org/10.5772/52272>
116. Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendia P, Álvarez-Lara MA, Soriano S, Crespo R, Carracedo J, Ramírez R, Aljama P. Hemodiafiltration With Endogenous Reinfusion Improved Microinflammation and Endothelial Damage Compared With Online-Hemodiafiltration: A Hypothesis Generating Study. *Artif Organs.* 2017 Jan;41(1):88-98. doi: 10.1111/aor.12704. Epub 2016 May 16. PMID: 27182679.
117. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. *Sci Rep.* 2015 Dec 16;5:18448. doi: 10.1038/srep18448. PMID: 26669756; PMCID: PMC4680880.
118. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs.* 2013 Jul;36(7):455-63. doi: 10.5301/ijao.5000220. Epub 2013 May 10. PMID: 23661558.
119. Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-133. doi: 10.1159/000468959. Epub 2017 May 23. PMID: 28535525.
120. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44(2):I-VIII. doi: 10.1159/000476012. Epub 2017 May 10. PMID: 28486230.
121. Macías N, Vega A, Abad S, Aragoncillo I, García-Prieto AM, Santos A, Torres E, Luño J. Middle molecule elimination in expanded haemodialysis: only convective transport? *Clin Kidney J.* 2018 Dec 15;12(3):447-455. doi: 10.1093/ckj/sfy097. PMID: 31198548; PMCID: PMC6543970.
122. Rousseau-Gagnon M, Agharazii M, De Serres SA, Desmeules S. Effectiveness of Haemodiafiltration with Heat Sterilized High-Flux Polyphenylene HF Dialyzer in

- Reducing Free Light Chains in Patients with Myeloma Cast Nephropathy. *PLoS One*. 2015 Oct 14;10(10):e0140463. doi: 10.1371/journal.pone.0140463. PMID: 26466100; PMCID: PMC4605760.
123. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, Cockwell P, Grima D. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3823-8. doi: 10.1093/ndt/gfr773. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273664.
 124. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, Hattersley J, Evans ND, Chappel MJ, Sampson P, Foggensteiner L, Adu D, Cockwell P. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):745-54. doi: 10.2215/CJN.04590908. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19339414; PMCID: PMC2666427.
 125. Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, Cockwell P. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs*. 2008 Dec;32(12):910-7. doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00653.x. PMID: 19133018.
 126. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas J. Hemodialysis apparatus. En: *Handbook of dialysis*. Edited by John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing Fifth Edition. USA:Wolters Kluwer Health; 2015. 66-88
 127. Misra M. The basics of hemodialysis equipment. *Hemodial Int*. 2005 Jan;9(1):30-6. doi: 10.1111/j.1492-7535.2005.01115.x. PMID: 16191051.
 128. Solozábal Campos CA. Monitores de Hemodiálisis: Evolución Histórica. En: Lorenzo V, López Gómez JM. *Nefrología al Día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-monitores-hemodialisis-evolucion-historica-261>. *Nefrología al día*. Monitores de Hemodiálisis: evolución histórica. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/261>. Consultado 25 Nov 2021.
 129. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P, Sobrino Pérez PE, Gallego Pereira O, Dominguez J, de la Cueva Matute E, Ferllen R; Comisión de Expertos de la Sociedad Española de Nefrología para la creación de la Segunda Edición de la Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis. Guideline for dialysate quality of Spanish Society of Nephrology (second edition, 2015). *Nefrologia*. 2016 May-Jun;36(3):e1-e52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.01.003. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26988922.
 130. Pérez R, Rdoríguez P, González E. Tratamiento del agua para hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. En Jofré, López-Gómez, Luño, Pérez García y

- Rodríguez Benitez, Tratado de hemodiálisis. Editorial médica JIMS. Segunda edición 2006. 135-154
131. Schiffli H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Sep;16(9):1863-9. doi: 10.1093/ndt/16.9.1863. PMID: 11522871.
 132. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2005;23(4):311-6. doi: 10.1159/000086554. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15980621.
 133. Honda H, Suzuki H, Hosaka N, Hirai Y, Sanada D, Nakamura M, Nagai H, Ashikaga E, Matsumoto K, Mukai M, Watanabe M, Akizawa T. Ultrapure dialysate influences serum myeloperoxidase levels and lipid metabolism. *Blood Purif*. 2009;28(1):29-39. doi: 10.1159/000210035. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19325237.
 134. Tao J, Sun Y, Li X, Li H, Liu S, Wen Y, Duan L, Li Y, Li X. Conventional versus ultrapure dialysate for lowering serum lipoprotein(a) levels in patients on long-term hemodialysis: a randomized trial. *Int J Artif Organs*. 2010 May;33(5):290-6. PMID: 20593350.
 135. Solozábal C. Monitores de hemodiálisis. Desinfección, biosensores. En Jofré, López-Gómez, Luño, Pérez García y Rodríguez Benitez, Tratado de hemodiálisis. Editorial médica JIMS. Segunda edición 2006. 157-182
 136. Martín Malo A., Martín de Francisco A.L. Dializadores y Membranas de Hemodiálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-dializadores-membranas-hemodilisis-169>. *Nefrología al día*. Dializadores y membranas de hemodiálisis. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/169>. Consultado 25 Nov 2021.
 137. Carina Zweigart, Adriana Boschetti-de-Fierro, Markus Neubauer, Markus Storr, Torsten Böhrer, Bernd Krause. 4.11 Progress in the Development of Membranes for Kidney-Replacement Therapy. Editor(s): Enrico Drioli, Lidietta Giorno, Enrica Fontananova. *Comprehensive Membrane Science and Engineering (Second Edition)*, Elsevier, 2017, Pages 214-247. ISBN 9780444637963. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12265-6>.
 138. Vienken J. Membranas de diálisis. En Jofré, López-Gómez, Luño, Pérez García y Rodríguez Benitez, Tratado de hemodiálisis. Editorial médica JIMS. Segunda edición 2006. 99-134

139. Vienken J. Polymers in nephrology. Characteristics and needs. *Int J Artif Organs*. 2002 May;25(5):470-9. doi: 10.1177/039139880202500518. PMID: 12074346.
140. Ronco C, Ghezzi PM, Metry G, Spittle M, Brendolan A, Rodighiero M, Milan M, Zanella M, La Greca G, Levin NW. Effects of hematocrit and blood flow distribution on solute clearance in hollow-fiber hemodialyzers. *Nephron*. 2001 Nov;89(3):243-50. doi: 10.1159/000046080. PMID: 11598384.
141. Kim JC, Kim JH, Sung J, Kim HC, Kang E, Lee SH, Kim JK, Kim HC, Min BG, Ronco C. Effects of arterial port design on blood flow distribution in hemodialyzers. *Blood Purif*. 2009;28(3):260-7. doi: 10.1159/000232934. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19684393.
142. Ronco C, Bowry SK, Brendolan A, Crepaldi C, Soffiati G, Fortunato A, Bordoni V, Granziero A, Torsello G, La Greca G. Hemodialyzer: from macro-design to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers. *Kidney Int Suppl*. 2002 May;(80):126-42. doi: 10.1046/j.1523-1755.61.s80.23.x. PMID: 11982827.
143. Yang MC, Lin CC. Influence of design of the hemodialyzer inlet chamber on red blood cell damage during hemodialysis. *ASAIO J*. 2001 Jan-Feb;47(1):92-6. doi: 10.1097/00002480-200101000-00019. PMID: 11199324.
144. Ronco C, Levin N, Brendolan A, Nalesso F, Cruz D, Ocampo C, Kuang D, Bonello M, De Cal M, Corradi V, Ricci Z. Flow distribution analysis by helical scanning in polysulfone hemodialyzers: effects of fiber structure and design on flow patterns and solute clearances. *Hemodial Int*. 2006 Oct;10(4):380-8. doi: 10.1111/j.1542-4758.2006.00134.x. PMID: 17014516.
145. Crepaldi C, Ronco C, Brendolan A, et al. Impact of diffusion coefficients and membrane structure on phosphate clearance in hemodialysis. In: La Greca G, Ronco C eds. *Cellulose Triacetate: Evolution of a Dialysis Membrane*. Milano: Wichtig Editore; 1994:75-87
146. Gastaldon F, Brendolan A, Crepaldi C, Frisone P, Zamboni S, d'Intini V, Poulin S, Hector R, Granziero A, Martins K, Gellert R, Inguaggiato P, Ronco C. Effects of novel manufacturing technology on blood and dialysate flow distribution in a new low flux "alpha Polysulfone" hemodialyzer. *Int J Artif Organs*. 2003 Feb;26(2):105-12. doi: 10.1177/039139880302600203. PMID: 12653343.
147. Hirano A, Kida S, Yamamoto K, Sakai K. Experimental evaluation of flow and dialysis performance of hollow-fiber dialyzers with different packing densities. *J Artif Organs*. 2012 Jun;15(2):168-75. doi: 10.1007/s10047-011-0620-6. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22116168.

148. Kim S, Heller J, Iqbal Z, Kant R, Kim EJ, Durack J, Saeed M, Do L, Hetts S, Wilson M, Brakeman P, Fissell WH, Roy S. Preliminary Diffusive Clearance of Silicon Nanopore Membranes in a Parallel Plate Configuration for Renal Replacement Therapy. *ASAIO J.* 2016 Mar-Apr;62(2):169-75. doi: 10.1097/MAT.0000000000000311. PMID: 26692401; PMCID: PMC4777646.
149. Takemoto Y, Naganuma T, Yoshimura R. Biocompatibility of the dialysis membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;168:139-145. doi: 10.1159/000321753. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20938134.
150. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):147-57. doi: 10.1038/ki.2012.130. Epub 2012 May 16. PMID: 22592187.
151. Conlisk AT, Datta S, Fissell WH, Roy S. Biomolecular transport through hemofiltration membranes. *Ann Biomed Eng.* 2009 Apr;37(4):722-36. doi: 10.1007/s10439-009-9642-0. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19184436; PMCID: PMC2818807.
152. Göhl H, Buck R, Strathmann H. Basic features of the polyamide membranes. *Contrib Nephrol.* 1992;96:1-25. doi: 10.1159/000421119. PMID: 1740044.
153. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int.* 1984 Aug;26(2):194-200. doi: 10.1038/ki.1984.155. PMID: 6334194.
154. Viganò SM, Di Filippo S, Manzoni C, Locatelli F. Membrane characteristics. *Contrib Nephrol.* 2008;161:162-167. doi: 10.1159/000130673. PMID: 18451673.
155. Varela MP, Kimmel PL, Phillips TM, Mishkin GJ, Lew SQ, Bosch JP. Biocompatibility of hemodialysis membranes: interrelations between plasma complement and cytokine levels. *Blood Purif.* 2001;19(4):370-9. doi: 10.1159/000046967. PMID: 11574733.
156. Bowry SK. Membrane requirements for high-flux and convective therapies. *Contrib Nephrol.* 2011;175:57-68. doi: 10.1159/000333291. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22188688.
157. Miyata M, Konishi S, Shimamoto Y, Kamada A, Umimoto K. Influence of Sterilization and Storage Period on Elution of Polyvinylpyrrolidone from Wet-Type Polysulfone Membrane Dialyzers. *ASAIO J.* 2015 Jul-Aug;61(4):468-73. doi: 10.1097/MAT.0000000000000224. PMID: 25851313.
158. Bacelar Marques ID, Pinheiro KF, de Freitas do Carmo LP, Costa MC, Abensur H. Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int.* 2011

- Jul;15(3):399-403. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00553.x. Epub 2011 May 31. PMID: 21624039.
159. Bowry SK, Gatti E, Vienken J. Contribution of polysulfone membranes to the success of convective dialysis therapies. *Contrib Nephrol.* 2011;173:110-118. doi: 10.1159/000328960. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21865783.
 160. Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A, Heidland A, Münch G, Bahner U, Schinzel R. Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol.* 2000 Oct;54(4):276-83. PMID: 11076103.
 161. Krieter DH, Lemke HD. Polyethersulfone as a high-performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:130-136. doi: 10.1159/000329051. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21865785.
 162. Deppisch R, Betz M, Hänsch GM, Rauterberg EW, Ritz E. Biocompatibility of the polyamide membranes. *Contrib Nephrol.* 1992;96:26-46. doi: 10.1159/000421121. PMID: 1740049.
 163. Schaefer RM, Heidland A, Hörl WH. Release of leukocyte elastase during hemodialysis. Effect of different dialysis membranes. *Contrib Nephrol.* 1985;46:109-17. PMID: 3874043.
 164. Yamashita AC, Sakurai K. Dialysis Membranes- Physicochemical structures and features. *Updates in hemodialysis.* IntechOpen;2015. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/updates-in-hemodialysis/dialysis-membranes-physicochemical-structures-and-features>
 165. Takeyama T, Sakai Y. Polymethylmethacrylate: one biomaterial for a series of membrane. *Contrib Nephrol.* 1999;125:9-24. doi: 10.1159/000059946. PMID: 9895427.
 166. Kunitomo T. Development of new artificial kidney systems (Carl W. Walter). *Am J Surg.* 1984 Nov;148(5):594-8. doi: 10.1016/0002-9610(84)90330-1. PMID: 6388378.
 167. Ota K, Okazawa T, Kumagaya E, Agishi T, Sugino N. Polymethylmethacrylate capillary kidney highly permeable to middle molecules. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1976;12:559-64. PMID: 935137.
 168. Ono T, Iwamoto N, Kataoka H, Yamada S, Sakai Y, Kunitomo T. Clinical significance of a dialysis membrane that can remove beta 2-microglobulin (beta 2m). *ASAIO Trans.* 1988 Jul-Sep;34(3):342-5. PMID: 3058179.
 169. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity. *Contrib Nephrol.* 2011;173:137-147. doi: 10.1159/000329052. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21865786.

170. Thomas M, Moriyama K, Ledebø I. AN69: Evolution of the world's first high permeability membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:119-129. doi: 10.1159/000328961. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21865784.
171. Cohen-Addad JP, Prunelet A, Bazile JP, Buda A, Thomas M. Acrylonitrile-sodium methallylsulfonate copolymer. DSC approach to membrane porosity of foam and hollow fibers. *Biomaterials.* 2003 Jan;24(1):173-9. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00275-2. PMID: 12417191.
172. Jørstad S, Smeby LC, Balstad T, Widerøe TE. Removal, generation and adsorption of beta-2-microglobulin during hemofiltration with five different membranes. *Blood Purif.* 1988;6(2):96-105. doi: 10.1159/000169490. PMID: 3293621.
173. Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA. Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind, and clear human interleukin-1. *J Lab Clin Med.* 1988 Jul;112(1):76-86. PMID: 3260615.
174. Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, Pusineri C, Kazatchkine MD, Haeffner-Cavaillon N. Induction of IL-1 during hemodialysis: transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int.* 1990 Dec;38(6):1089-94. doi: 10.1038/ki.1990.317. PMID: 2127434.
175. Valette P, Thomas M, Déjardin P. Adsorption of low molecular weight proteins to hemodialysis membranes: experimental results and simulations. *Biomaterials.* 1999 Sep;20(17):1621-34. doi: 10.1016/s0142-9612(99)00070-8. PMID: 10482417.
176. Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int.* 1999 Mar;55(3):1097-103. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031097.x. PMID: 10027949.
177. 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 Mar;29(9):1139-46. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.11.019. PMID: 18078988; PMCID: PMC4125129.
178. Krieter DH, Grude M, Lemke HD, Fink E, Bönner G, Schölkens BA, Schulz E, Müller GA. Anaphylactoid reactions during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *Kidney Int.* 1998 Apr;53(4):1026-35. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00837.x. PMID: 9551414.
179. Parnes EL, Shapiro WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int.* 1991 Dec;40(6):1148-52. doi: 10.1038/ki.1991.327. PMID: 1762316.

180. Renaux JL, Atti M. The AN69ST dialysis membrane. A new approach for reducing systemic heparinization. *Contrib Nephrol.* 2002;(137):111-9. PMID: 12101943.
181. Shimizu M, Kanamori T, Sakai K, Igoshi T, Yoshida M. New polymer alloy dialysis membranes with varying permeabilities and sievings. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. diciembre de 1992;38(4):784-7.
182. Igoshi T, Tomisawa N, Hori Y, Jinbo Y. Polyester polymer alloy as a high-performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:148-155. doi: 10.1159/000329053. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21865787.
183. Clark WR, Gao D, Neri M, Ronco C. Solute Transport in Hemodialysis: Advances and Limitations of Current Membrane Technology. *Contrib Nephrol.* 2017;191:84-99. doi: 10.1159/000479258. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910793.
184. Huang Z, Clark WR, Gao D. Determinants of small solute clearance in hemodialysis. *Semin Dial.* 2005 Jan-Feb;18(1):30-5. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.18101.x. PMID: 15663761.
185. Errill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev.* 1969 Oct;49(4):863-88. doi: 10.1152/physrev.1969.49.4.863. PMID: 4898603.
186. Maduell F, Rodríguez N, Sahdalá L, Coronel D, Arias Guillén M, Ojeda R, Vera M, Fontseré N, Cases A, Campistol JM. Impact of the 5008 monitor software update on total convective volume. *Nefrologia.* 2014;34(5):599-604. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12508. Epub 2014 May 29. PMID: 25036263.
187. Chapdelaine I, Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Grooteman MP; CONTRAST investigators. Treatment policy rather than patient characteristics determines convection volume in online post-dilution hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2014;37(3):229-37. doi: 10.1159/000362108. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24943743.
188. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, Pinto B, Canaud B. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs.* 2015 Feb;39(2):142-9. doi: 10.1111/aor.12345. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25277688; PMCID: PMC4354295.
189. Cornelis T, van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J, Leunissen KM, Kooman JP. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2014 Aug;64(2):247-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.016. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24698199.
190. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillén M, Bazan G, Vera M, Fontseré N, Massó E, Gómez M, Rodas L, Jiménez-Hernández M, Piñeiro G, Rico N. Assessment of dialyzer

- surface in online hemodiafiltration; objective choice of dialyzer surface area. *Nefrologia*. 2015;35(3):280-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.003. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26299171.
191. Ronco C, Neri M, Lorenzin A, Garzotto F, Clark WR. Multidimensional Classification of Dialysis Membranes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:115-126. doi: 10.1159/000479260. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910795.
 192. Ronco C. Hemodiafiltration: Evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol*. 2011;168:19-27. doi: 10.1159/000321741. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20938122.
 193. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues. *Blood Purif*. 2015;40 Suppl 1:2-11. doi: 10.1159/000437403. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26344507.
 194. Clark WR, Gao D, Ronco C. Membranes for dialysis. Composition, structure and function. *Contrib Nephrol*. 2002;(137):70-7. PMID: 12101993.
 195. Ward RA, Leyboldt JK, Clark WR, Ronco C, Mishkin GJ, Paganini EP. What clinically important advances in understanding and improving dialyzer function have occurred recently? *Semin Dial*. 2001 May-Jun;14(3):160-74. doi: 10.1046/j.1525-139x.2001.00044.x. PMID: 11422918.
 196. D. Gao, W.R. Clark, Chapter 10 - Structural and performance characteristics of hemodialysis membranes. Editor(s): Dibakar Bhattacharyya, D. Allan Butterfield. En: *Membrane Science and Technology*, Elsevier, Volume 8, 2003, Pages 219-232. ISSN 0927-5193. [https://doi.org/10.1016/S0927-5193\(03\)80013-X](https://doi.org/10.1016/S0927-5193(03)80013-X).
 197. Michaels AS. Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane-separation devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1966;12:387-92. PMID: 5960730.
 198. Keshaviah P. Technology and clinical application of hemodialysis. En: *The Principles and Practice of Nephrology*, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (Eds), BC Decker, Philadelphia 1991; 740
 199. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol*. 1990 Aug;1(2):150-61. doi: 10.1681/ASN.V12150. PMID: 2104259.
 200. Kokubo K, Kurihara Y, Kobayashi K, Tsukao H, Kobayashi H. Evaluation of the Biocompatibility of Dialysis Membranes. *Blood Purif*. 2015;40(4):293-7. doi: 10.1159/000441576. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26656534.
 201. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int*. 1993 Sep;44(3):484-94. doi: 10.1038/ki.1993.272. PMID: 8231020.
 202. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by

- dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest.* 1977 May;59(5):879-88. doi: 10.1172/JCI108710. PMID: 856872; PMCID: PMC372296.
203. Nagata K, Tsuji T, Todoroki N, Katagiri Y, Tanoue K, Yamazaki H, Hanai N, Irimura T. Activated platelets induce superoxide anion release by monocytes and neutrophils through P-selectin (CD62). *J Immunol.* 1993 Sep 15;151(6):3267-73. PMID: 7690799.
204. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Sep;17(9):1684-8. doi: 10.1093/ndt/17.9.1684. PMID: 12198224.
205. Ojeda R, Arias-Guillén M, Gómez M, Vera M, Fontseré N, Rodas L, Filella X, Reverter JC, Lozano F, Villamor N, Maduell F. Study of Biocompatibility of Membranes in Online Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2020;49(4):400-408. doi: 10.1159/000504954. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31865336.
206. Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet.* 1987 Mar 14;1(8533):628-9. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90266-2. PMID: 2881162.
207. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Xipell M, Guillen E, Montagud-Marrahi E, Arias-Guillén M, Fontseré N, Vera M, Rico N. Medium Cut-Off Dialyzer versus Eight Hemodiafiltration Dialyzers: Comparison Using a Global Removal Score. *Blood Purif.* 2019;48(2):167-174. doi: 10.1159/000499759. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943486.
208. Leclerc M, Bechade C, Henri P, Zagdoun E, Cardineau E, Lobbedez T, Ficheux M. Does the Blood Pump Flow Rate have an Impact on the Dialysis Dose During Low Dialysate Flow Rate Hemodialysis? *Blood Purif.* 2018;46(4):279-285. doi: 10.1159/000486843. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30048973.
209. Mandolfo S, Malberti F, Imbasciati E, Cogliati P, Gaulty A. Impact of blood and dialysate flow and surface on performance of new polysulfone hemodialysis dialyzers. *Int J Artif Organs.* 2003 Feb;26(2):113-20. doi: 10.1177/039139880302600204. PMID: 12653344.
210. Hauk M, Kuhlmann MK, Riegel W, Köhler H. In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jan;35(1):105-11. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70308-8. PMID: 10620551.
211. Albalade M, Pérez-García R, de Sequera P, Corchete E, Alcazar R, Ortega M, Puerta M. Is it useful to increase dialysate flow rate to improve the delivered Kt? *BMC*

- Nephrol. 2015 Feb 14;16:20. doi: 10.1186/s12882-015-0013-9. PMID: 25884763; PMCID: PMC4369100.
212. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol.* 2011 Jul 5;7(9):499-508. doi: 10.1038/nrneph.2011.88. PMID: 21727925.
 213. Davenport A. Anticoagulation options for intermittent haemodialysis. *Minerva Urol Nefrol.* 2006 Jun;58(2):171-80. PMID: 16767070.
 214. Davenport A. The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int.* 2013 Oct;17 Suppl 1:S28-32. doi: 10.1111/hdi.12086. PMID: 24134328.
 215. Kerr P, Perkovic V, Petrie J, Agar J, Disney A; Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005 Oct;10 Suppl 4:S61-80. doi: 10.1111/j.1440-1797.2005.00464_1.x. PMID: 16221128.
 216. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 63–71
 217. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, Flowers K, Fotheringham J, Andrea Fox RN, Franklin G, Gardiner C, Martin Gerrish RN, Greenwood S, Hothi D, Khares A, Koufaki P, Levy J, Lindley E, Macdonald J, Mafri B, Mooney A, Tattersall J, Tyerman K, Villar E, Wilkie M. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 17;20(1):379. doi: 10.1186/s12882-019-1527-3. PMID: 31623578; PMCID: PMC6798406.
 218. Herrero-Calvo JA, González-Parra E, Pérez-García R, Tornero-Molina F; Grupo de Estudio Español Sobre Anticoagulación en Hemodiálisis. Spanish study of anticoagulation in haemodialysis. *Nefrologia.* 2012;32(2):143-52. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11106. Epub 2012 Jan 27. PMID: 22425796.
 219. Lozano Almela M. L., Cerezo Manchado J. J. (2017) Fisiología de la hemostasia. En: Moraleda Jiménez J.M. (Ed). *Pregrado de hematología.* 559-579
 220. Leung LK, Mannucci PM, Tirnauer JS. Overview of hemostasis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
 221. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):938-49. doi: 10.1056/NEJMra0801082. PMID: 18753650.
 222. Shen J, Sampietro S, Wu J, Tang J, Gupta S, Matzko CN, Tang C, Yu Y, Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Coordination of platelet agonist signaling during the hemostatic

- response in vivo. *Blood Adv.* 2017 Dec 21;1(27):2767-2775. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009498. PMID: 29296928; PMCID: PMC5745130.
223. Clemetson KJ. Platelet GPIb-V-IX complex. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):266-70. PMID: 9198164.
224. Sixma JJ, van Zanten GH, Huizinga EG, van der Plas RM, Verkley M, Wu YP, Gros P, de Groot PG. Platelet adhesion to collagen: an update. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):434-8. PMID: 9198192.
225. Savage B, Saldívar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell.* 1996 Jan 26;84(2):289-97. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80983-6. PMID: 8565074.
226. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood.* 1998 Apr 15;91(8):2645-57. PMID: 9531572.
227. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Sep 1;22(9):1381-9. doi: 10.1161/01.atv.0000031340.68494.34. PMID: 12231555.
228. Levi M, van der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):167-79. doi: 10.1007/s00281-011-0283-7. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21805225; PMCID: PMC3233660.
229. Butenas S, van 't Veer C, Mann KG. Evaluation of the initiation phase of blood coagulation using ultrasensitive assays for serine proteases. *J Biol Chem.* 1997 Aug 22;272(34):21527-33. doi: 10.1074/jbc.272.34.21527. PMID: 9261172.
230. Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol.* 1992 Jul;29(3):177-88. PMID: 1641664.
231. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 Mar-Apr;36(2):108-17. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.034. Epub 2006 Feb 23. PMID: 16500122.
232. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jan;29(1):29-40. doi: 10.1093/ndt/gft209. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24132242.
233. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011 Nov;25(6):271-8. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872374.
234. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med.* 1985 Nov;79(5):552-9. doi: 10.1016/0002-9343(85)90051-8. PMID: 3933340.

235. Smith MC, Dunn MJ. Impaired platelet thromboxane production in renal failure. *Nephron*. 1981;29(3-4):133-7. doi: 10.1159/000182330. PMID: 7329487.
236. Thekkedath UR, Chirananthavat T, Leypoldt JK, Cheung AK, Mohammad SF. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol*. 2006 Dec;81(12):915-26. doi: 10.1002/ajh.20720. PMID: 16917914.
237. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, Ruggeri ZM. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis*. 1993 Nov;22(5):668-76. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80429-x. PMID: 8238012.
238. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Jul;5(1):36-46. doi: 10.1681/ASN.V5136. PMID: 7524718.
239. Sirolli V, Ballone E, Di Stante S, Amoroso L, Bonomini M. Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane. *Int J Artif Organs*. 2002 Jun;25(6):529-37. doi: 10.1177/039139880202500607. PMID: 12117292.
240. Knehtl M, Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J. Platelet-related hemostasis before and after hemodialysis with five different anticoagulation methods. *Int J Artif Organs*. 2013 Oct;36(10):717-24. doi: 10.5301/ijao.5000239. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24254839.
241. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2003 May-Jun;16(3):245-56. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.16048.x. PMID: 12753687.
242. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov;58(5):746-55. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.021. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21872977; PMCID: PMC3204356.
243. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):135-40. doi: 10.1681/ASN.2007030308. Epub 2007 Nov 21. PMID: 18032796; PMCID: PMC2391038.
244. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Wattanakit K, Heckbert SR, Cushman M; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3296-301. doi: 10.1093/ndt/gfq179. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20353958; PMCID: PMC2948836.

245. de la Serna G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature. *J Fam Pract.* 1994 Nov;39(5):468-77. PMID: 7964545.
246. Pawlak K, Tankiewicz J, Mysliwiec M, Pawlak D. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Oct;20(7):590-4. doi: 10.1097/MBC.0b013e32832da16d. PMID: 19491664.
247. Matsuo T, Koide M, Kario K, Suzuki S, Matsuo M. Extrinsic coagulation factors and tissue factor pathway inhibitor in end-stage chronic renal failure. *Haemostasis.* 1997 Jul-Aug;27(4):163-7. doi: 10.1159/000217449. PMID: 9483170.
248. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, Ando R, Chida Y, Marumo F. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res.* 1991 Oct 1;64(1):81-90. doi: 10.1016/0049-3848(91)90207-d. PMID: 1776141.
249. Bonomini M, Dottori S, Amoroso L, Arduini A, Sirolli V. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1275-81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00837.x. PMID: 15304031.
250. Molino D, De Lucia D, Gaspare De Santo N. Coagulation disorders in uremia. *Semin Nephrol.* 2006 Jan;26(1):46-51. doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.06.011. PMID: 16412826.
251. Daniel L, Dou L, Berland Y, Lesavre P, Mecarelli-Halbwachs L, Dignat-George F. Circulating microparticles in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jul;23(7):2129-32. doi: 10.1093/ndt/gfn029. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18281318.
252. Camaioni C, Gustapane M, Cialdella P, Della Bona R, Biasucci LM. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation. *Intern Emerg Med.* 2013 Jun;8(4):291-6. doi: 10.1007/s11739-011-0705-5. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22033788.
253. Prakash R, Miller CC 3rd, Suki WN. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 1995 Aug;26(2):347-52. doi: 10.1016/0272-6386(95)90656-8. PMID: 7645540.
254. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME, Amini SB, DeOreo PB, Silver MR, Cebul RD. Barriers to adequate delivery of hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998 Apr;31(4):593-601. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531174. PMID: 9531174.

255. Kessler M, Moureau F, Nguyen P. Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Semin Dial.* 2015 Sep-Oct;28(5):474-89. doi: 10.1111/sdi.12380. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25913603.
256. Suranyi M, Chow JS. Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2010 Jun;15(4):386-92. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01298.x. PMID: 20609088.
257. Spijker HT, Graaff R, Boonstra PW, Busscher HJ, van Oeveren W. On the influence of flow conditions and wettability on blood material interactions. *Biomaterials.* 2003 Nov;24(26):4717-27. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00380-6. PMID: 14530069.
258. O'Brien JR. Shear-induced platelet aggregation. *Lancet.* 1990 Mar 24;335(8691):711-3. doi: 10.1016/0140-6736(90)90815-m. PMID: 1969070.
259. Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs.* 1999 Jan;23(1):23-8. doi: 10.1046/j.1525-1594.1999.06271.x. PMID: 9950175.
260. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994 Aug;46(2):489-95. doi: 10.1038/ki.1994.299. PMID: 7526025.
261. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Organs.* 1999 Jan;23(1):29-36. doi: 10.1046/j.1525-1594.1999.06289.x. PMID: 9950176.
262. Hernandez MR, Palomo M, Fuste B, Carbó C, Collado S, Cases A, Escolar G. Effect of two different dialysis membranes on leukocyte adhesion and aggregation. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(1):c1-8. doi: 10.1159/000100495. Epub 2007 Mar 7. PMID: 17347577.
263. Gorbet MB, Sefton MV. Leukocyte activation and leukocyte procoagulant activities after blood contact with polystyrene and polyethylene glycol-immobilized polystyrene beads. *J Lab Clin Med.* 2001 May;137(5):345-55. doi: 10.1067/mlc.2001.114677. PMID: 11329532.
264. Basmadjian D, Sefton MV, Baldwin SA. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations. *Biomaterials.* 1997 Dec;18(23):1511-22. doi: 10.1016/s0142-9612(97)80002-6. PMID: 9430333.
265. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int.* 2001 Nov;60(5):1972-81. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00009.x. Erratum in: *Kidney Int* 2002 Apr;61(4):1566. PMID: 11703617.

266. Lakbakbi S, Debrumetz A, Terryn C, Szymezak J, Rieu P, Nguyen P. Tissue factor expressed by adherent cells contributes to hemodialysis-membrane thrombogenicity. *Thromb Res.* 2016 Aug;144:218-23. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.017. Epub 2016 May 27. PMID: 27423005.
267. Fort L, Pira L. Anticoagulación y fibrinólisis. En Jofré, López-Gómez, Luño, Pérez García y Rodríguez Benítez, Tratado de hemodiálisis. Editorial médica JIMS. Segunda edición 2006. 201-212
268. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007 Apr;11(2):178-89. doi: 10.1111/j.1542-4758.2007.00166.x. PMID: 17403168.
269. Becs G, Hudák R, Fejes Z, Debreceni IB, Bhattoa HP, Balla J, Kappelmayer J. Haemodiafiltration elicits less platelet activation compared to haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2016 Oct 13;17(1):147. doi: 10.1186/s12882-016-0364-x. PMID: 27737645; PMCID: PMC5064778.
270. Kovalik EC, Davenport A. Anticoagulation for the hemodialysis procedure. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
271. Ikizler TA, Schulman G. Hemodialysis: techniques and prescription. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):976-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.07.037. PMID: 16253743.
272. Mactier R, Hoenich N, Breen C. Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1:c241-86. doi: 10.1159/000328072. Epub 2011 May 6. PMID: 21555899.
273. Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton).* 2009 Aug;14(5):455-61. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01135.x. PMID: 19674314.
274. Hoffman, M. Heparins: Clinical Use and Laboratory Monitoring, *Laboratory Medicine.* 2010; 41, (10), 621–626, <https://doi.org/10.1309/LMSXWC3A4LBIJP2B>
275. Herrero Calvo J. Nefrología al día. Anticoagulación en hemodiálisis. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/312>. Consultado 27 Nov 2021.
276. Wilhelmsson S, Lins LE. Heparin elimination and hemostasis in hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1984 Dec;22(6):303-6. PMID: 6525772.
277. Kandrotas RJ, Gal P, Douglas JB, Deterding J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of heparin during hemodialysis: interpatient and inpatient variability. *Pharmacotherapy.* 1990;10(5):349-55. PMID: 2235671.
278. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial.* 2000 May-Jun;13(3):181-7. doi: 10.1046/j.1525-139x.2000.00052.x. PMID: 10833779.

279. Mingardi G, Perico N, Pusineri F, Massazza M, Marchesi E, Mecca G, Remuzzi G, Donati MB. Heparin for hemodialysis: practical guidelines for administration and monitoring. *Int J Artif Organs*. 1984 Sep;7(5):269-74. PMID: 6500733.
280. Brunet P, Simon N, Opris A, Faure V, Lorec-Penet AM, Portugal H, Dussol B, Berland Y. Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *Am J Kidney Dis*. 2008 May;51(5):789-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.040. PMID: 18436089.
281. Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011 Oct;15 Suppl 1:S43-8. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00601.x. PMID: 22093600.
282. Thomas A, Chan A, Hunks MB, Zheng J. Providing an in-centre nocturnal hemodialysis program: the pearls and pitfalls. *CANNT J*. 2007 Oct-Dec;17(4):39-41. PMID: 18271431.
283. Shapiro WB, Faubert PF, Porush JG, Chou SY. Low-dose heparin in routine hemodialysis monitored by activated partial thromboplastin time. *Artif Organs*. 1979 Feb;3(1):73-7. doi: 10.1111/j.1525-1594.1979.tb03807.x. PMID: 435127.
284. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291. Erratum in: *Chest*. 2012 May;141(5):1369. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2013 Aug;144(2):721. Dosage error in article text. PMID: 22315264; PMCID: PMC3278070.
285. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21:1372-92. doi: 10.2741/4462. PMID: 27100512.
286. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:21-39. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.003. Epub 2019 Mar 25. PMID: 31030749.
287. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 3:5-16. PMID: 10549711.
288. Claudel SE, Miles LA, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial*. 2021 Mar;34(2):103-115. doi: 10.1111/sdi.12932. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33135208.
289. Baumelou A, Singlas E, Petitclerc T, Desmichels D, Jacobs C, Soria J. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (reviparine) in hemodialyzed patients. *Nephron*. 1994;68(2):202-6. doi: 10.1159/000188257. PMID: 7830857.

290. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, Vernier I, Boneu B. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res.* 1991 Aug 1;63(3):385-90. doi: 10.1016/0049-3848(91)90141-i. PMID: 1659748.
291. Ficha técnica Fragmin 10.000 UI/mL Solución inyectable. [Internet] Consultado el 27 de noviembre de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61523/FT_61523.html.
292. Ficha técnica Clexane 10.000 UI (100mg)/1ml solución inyectable en jeringan precargada. [Internet] Consultado el 27 de noviembre de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61523/FT_61523.html
293. Ficha técnica HIBOR 10.000 UI ANTI-XA/0,4mL solución inyectable en jeringas precargadas. [Internet] Consultado el 27 de noviembre de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64166/FT_64166.html
294. Ficha técnica INNOHEP 10.000 UI anti-Xa/0,5mL solución inyectable jeringas precargadas. [Internet] Consultado el 27 de noviembre de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77153/FT_77153.html
295. Christidou FN, Frangia TK, Bamichas GI, Gionanlis LC, Natse TA, Georgoulis IE, Sombolos KI. Comparison of two low-molecular weight heparins (LMWHs), tinzaparin and bemiparin, during hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jul;43(7):335-8. doi: 10.5414/cpp43335. PMID: 16035376.
296. Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Shepperd J, Ireland HA, Curtis JR. Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb Haemost.* 1991 Sep 2;66(3):277-82. PMID: 1745997.
297. Hoy SM, Scott LJ, Plosker GL. Tinzaparin sodium: a review of its use in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and in the prevention of clotting in the extracorporeal circuit during haemodialysis. *Drugs.* 2010 Jul 9;70(10):1319-47. doi: 10.2165/11203710-000000000-00000. PMID: 20568836.
298. Al-Saran KA, Sabry A, Taha M, Ghafour MA, Al Fawzan F. Profile of low molecular weight tinzaparin sodium for anticoagulation during hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Jan;21(1):43-9. PMID: 20061691.
299. Kirwan CJ, Baig ZF, Platton S, MacCullum PK, Ashman N. Anti-Xa activity supports using a simple dosing algorithm for tinzaparin for anticoagulation in hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1-2):7-12. doi: 10.1159/000351047. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23751953.
300. Chuang FR, Chen TC, Lee CH, Ng HY, Wang IK, Chang HW, Chuang PH, Wu CH, Yang CC, Su YJ. Clinical safety and anticoagulation efficacy of low-molecular-

- weight heparins in chronic hemodialysis patients: a single medical center experience. *Ren Fail.* 2011;33(10):990-7. doi: 10.3109/0886022X.2011.618905. PMID: 22013932.
301. Beijering, R.J.R., ten Cate, H., Stevens, P. *et al.* Randomised Long-Term Comparison of Tinzaparin and Dalteparin in Haemodialysis. *Clin. Drug Invest.* **23**, 85–97 (2003). <https://doi.org/10.2165/00044011-200323020-00002>
 302. Vanuytsel JL, Lins RL, Zachée P, Mattheeussen J, Hosten S, Lens S, Daelemans R. Comparison of different routes of administration of nadroparin in hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1999 Nov;52(5):322-5. PMID: 10584996.
 303. Dhondt A, Pauwels R, Devreese K, Eloot S, Glorieux G, Vanholder R. Where and When To Inject Low Molecular Weight Heparin in Hemodiafiltration? A Cross Over Randomised Trial. *PLoS One.* 2015 Jun 15;10(6):e0128634. doi: 10.1371/journal.pone.0128634. PMID: 26076014; PMCID: PMC4468116.
 304. Kurtkoti J, Bose B, Hiremagalur B, Sun J, Cochrane T. Arterial line versus venous line administration of low molecular weight heparin, enoxaparin for prevention of thrombosis in the extracorporeal blood circuit of patients on haemodialysis or haemodiafiltration: A randomized cross-over trial. *Nephrology (Carlton).* 2016 Aug;21(8):663-8. doi: 10.1111/nep.12681. PMID: 26609786.
 305. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3192-206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35. PMID: 15579523.
 306. Sabry A, Taha M, Nada M, Al Fawzan F, Alsaran K. Anticoagulation therapy during haemodialysis: a comparative study between two heparin regimens. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Jan;20(1):57-62. doi: 10.1097/MBC.0b013e32831bec0f. PMID: 20523166.
 307. Pauwels R, Devreese K, Van Biesen W, Eloot S, Glorieux G, Vanholder R, Dhondt A. Bedside monitoring of anticoagulation in chronic haemodialysis patients treated with tinzaparin. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May;29(5):1092-6. doi: 10.1093/ndt/gft508. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24366900.
 308. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Culleton BF; Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar;17(3 Suppl 1):S1-27. doi: 10.1681/ASN.2005121372. PMID: 16497879.
 309. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P,

- Vanholder R. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22 Suppl 2:ii5-21. doi: 10.1093/ndt/gfm022. PMID: 17507427.
310. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):534. PMID: 26498416.
311. Bugeja A, Harris S, McCormick B, Brown PA, Liberty C, Krepelka T, St-Cyr G, Akbari A. Safety and Efficacy of Tinzaparin Anticoagulation during Nocturnal Hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2019;50(4):255-261. doi: 10.1159/000502506. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31434091.
312. Buitenwerf E, Risselada AJ, van Roon EN, Veeger NJ, Hemmelder MH. Effect of nadroparin on anti-Xa activity during nocturnal hemodialysis. *BBA Clin*. 2015 Mar 30;3:276-9. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.03.006. PMID: 26672512; PMCID: PMC4661578.
313. Wong SS, Lau WY, Chan PK, Wan CK, Cheng YL. Low-molecular weight heparin infusion as anticoagulation for haemodialysis. *Clin Kidney J*. 2016 Aug;9(4):630-5. doi: 10.1093/ckj/sfw049. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27478610; PMCID: PMC4957725.
314. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Oct;22(7):565-70. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283494b3c. PMID: 21959588.
315. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002 Jan;116(1):178-86. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03233.x. PMID: 11841415.
316. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol*. 2003 Apr;82(4):257-8. doi: 10.1007/s00277-003-0633-1. Epub 2003 Mar 8. PMID: 12707733.
317. Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Jun;30(3):273-83. doi: 10.1055/s-2004-831039. PMID: 15282649.
318. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2710-5. doi: 10.1182/blood-2005-04-1546. Epub 2005 Jun 28. PMID: 15985543.

319. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1131-9. doi: 10.1378/chest.06-2518. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17646239.
320. Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. Haemodialysis-related-heparin-induced thrombocytopenia: Case series and literature review. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018 Sep-Oct;38(5):551-557. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.02.010. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29871769.
321. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest*. 2002 Jul;122(1):37-42. doi: 10.1378/chest.122.1.37. PMID: 12114336.
322. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998 Oct;35(4 Suppl 5):9-16; discussion 35-6. PMID: 9855179.
323. Dutt T, Schulz M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-an overview: what does the nephrologist need to know and do? *Clin Kidney J*. 2013 Dec;6(6):563-7. doi: 10.1093/ckj/sft139. PMID: 26069824; PMCID: PMC4438383.
324. Boon DM, van Vliet HH, Zietse R, Kappers-Klunne MC. The presence of antibodies against a PF4-heparin complex in patients on haemodialysis. *Thromb Haemost*. 1996 Sep;76(3):480. PMID: 8883294.
325. Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 7;18(1):187. doi: 10.1186/s12882-017-0596-4. PMID: 28592259; PMCID: PMC5463373.
326. JAFFE MD, WILLIS PW 3rd. MULTIPLE FRACTURES ASSOCIATED WITH LONG-TERM SODIUM HEPARIN THERAPY. *JAMA*. 1965 Jul 12;193:158-60. doi: 10.1001/jama.1965.03090020072024. PMID: 14304367.
327. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, Shaughnessy SG. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*. 1996 Aug 15;88(4):1314-20. PMID: 8695849.
328. Klejna K, Naumnik B, Koc-Żórawska E, Myśliwiec M. Effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on OPG, sRANKL, and von Willebrand factor concentrations during hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 May;20(4):433-41. doi: 10.1177/1076029612463424. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23104956.

329. Harrak H, René E, Alsalemi N, Elftouh N, Lafrance JP. Osteoporotic fracture rates in chronic hemodialysis and effect of heparin exposure: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2020 Jul 9;21(1):261. doi: 10.1186/s12882-020-01916-4. PMID: 32646504; PMCID: PMC7350680.
330. Lazrak HH, René E, Elftouh N, Lafrance JP. Association Between Low-Molecular-Weight Heparin and Risk of Bleeding Among Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018 Aug 2;5:2054358118792010. doi: 10.1177/2054358118792010. PMID: 30116544; PMCID: PMC6088481.
331. O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Jan;56(1):108-12. doi: 10.1210/jcem-56-1-108. PMID: 6336617.
332. Sherman RA, Ruddy MC. Suppression of aldosterone production by low-dose heparin. *Am J Nephrol.* 1986;6(3):165-8. doi: 10.1159/000167106. PMID: 3740124.
333. Hottelart C, Achard JM, Moriniere P, Zoghbi F, Dieval J, Fournier A. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs.* 1998 Jul;22(7):614-7. doi: 10.1046/j.1525-1594.1998.06204.x. PMID: 9684701.
334. Ezzatzadegan Jahromi S, Mahmoodi MS, Behroozi F, Roozbeh J, Emamghoreishi F. Effect of switching unfractionated heparin to low-molecular-weight heparin on serum potassium in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Nov;8(6):475-80. PMID: 25362223.
335. Ezzatzadegan Jahromi S, Mahmoodi MS, Behroozi F, Roozbeh J, Emamghoreishi F. Effect of switching unfractionated heparin to low-molecular-weight heparin on serum potassium in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Nov;8(6):475-80. PMID: 25362223.
336. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, Lansing JC, Sriranganathan N, Zhao G, Galcheva-Gargova Z, Al-Hakim A, Bailey GS, Fraser B, Roy S, Rogers-Cotrone T, Buhse L, Whary M, Fox J, Nasr M, Dal Pan GJ, Shriver Z, Langer RS, Venkataraman G, Austen KF, Woodcock J, Sasisekharan R. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;358(23):2457-67. doi: 10.1056/NEJMoa0803200. Epub 2008 Apr 23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Mar 18;362(11):1056. PMID: 18434646; PMCID: PMC3778681.
337. Kashiwakura Y, Kojima H, Kanno Y, Hashiguchi M, Kobata T. Heparin affects the induction of regulatory T cells independent of anti-coagulant activity and suppresses

- allogeneic immune responses. *Clin Exp Immunol*. 2020 Oct;202(1):119-135. doi: 10.1111/cei.13480. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32562271; PMCID: PMC7488123.
338. Sator P, Kiprof A, Feldmann R, Breier F, Steiner A. Heparin-induced skin necrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jan;30(1):161-3. doi: 10.1111/jdv.12655. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25074633.
339. Watras MM, Patel JP, Arya R. Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs Real World Outcomes*. 2016 Mar;3(1):1-6. doi: 10.1007/s40801-015-0056-z. PMID: 27747798; PMCID: PMC4819463.
340. Hedin U, Daum G, Clowes AW. Heparin inhibits thrombin-induced mitogen-activated protein kinase signaling in arterial smooth muscle cells. *J Vasc Surg*. 1998 Mar;27(3):512-20. doi: 10.1016/s0741-5214(98)70326-x. PMID: 9546238.
341. Caruana RJ, Raja RM, Bush JV, Kramer MS, Goldstein SJ. Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int*. 1987 Jun;31(6):1351-5. doi: 10.1038/ki.1987.149. PMID: 3613407.
342. Schwab SJ, Onorato JJ, Sharar LR, Dennis PA. Hemodialysis without anticoagulation. One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding. *Am J Med*. 1987 Sep;83(3):405-10. doi: 10.1016/0002-9343(87)90748-0. PMID: 3310620.
343. Guéry B, Alberti C, Servais A, Harrami E, Bererhi L, Zins B, Touam M, Joly D. Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e97187. doi: 10.1371/journal.pone.0097187. PMID: 24825343; PMCID: PMC4019548.
344. Kim YG. Anticoagulation during haemodialysis in patients at high-risk of bleeding. *Nephrology (Carlton)*. 2003 Oct;8 Suppl:S23-7. doi: 10.1046/j.1440-1797.8.s.3.x. PMID: 15012687.
345. Park EJ, Jung SW, Kim DR, Kim JS, Lee TW, Ihm CG, Jeong KH. Conversion from acetate dialysate to citrate dialysate in a central delivery system for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Mar 31;38(1):100-107. doi: 10.23876/j.krcp.18.0045. PMID: 30754934; PMCID: PMC6481971.
346. Tai DJ, Leung K, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, MacRae JM; Alberta Kidney Disease Network. The effect of citrate dialysate on intradialytic heparin dose in haemodialysis patients: study design of a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2015 Aug 25;16:147. doi: 10.1186/s12882-015-0144-z. PMID: 26303208; PMCID: PMC4548909.

347. Gabutti L, Ferrari N, Mombelli G, Keller F, Marone C. The favorable effect of regional citrate anticoagulation on interleukin-1beta release is dissociated from both coagulation and complement activation. *J Nephrol.* 2004 Nov-Dec;17(6):819-25. PMID: 15593057.
348. Richtrova P, Mares J, Kielberger L, Trefil L, Eiselt J, Reischig T. Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrasate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artif Organs.* 2017 Aug;41(8):759-766. doi: 10.1111/aor.12851. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27859427.
349. Aniort J, Petitclerc T, Créput C. Safe use of citric acid-based dialysate and heparin removal in postdilution online hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):336-43. doi: 10.1159/000345342. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23306782.
350. Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, Ho CH, Usvat L, Young A, Carter M, Sergeyeva O, Korth L, Maunsell E, Zhu Y, Krishnan M, Diaz-Buxo JA. Effects of citrate acid concentrate (citrasate®) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):199-204. doi: 10.1159/000334157. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22269855.
351. de Sequera Ortiz P, Pérez García R, Molina Nuñez M, Muñoz González RI, Álvarez Fernández G, Mérida Herrero E, Camba Caride MJ, Blázquez Collado LA, Alcaide Lara MP, Echarri Carrillo R; en representación del grupo del estudio ABC-treat; Grupo del estudio ABC-treat. Prospective randomised multicentre study to demonstrate the benefits of haemodialysis without acetate (with citrate): ABC-treat Study. Acute effect of citrate. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;39(4):424-433. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.11.002. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686542.
352. GORDON LA, PERKINS HA, RICHARDS V, RUKES JM, SIMON ER. Studies in regional heparinization. II. Artificial-kidney hemodialysis without systemic heparinization; preliminary report of a method using simultaneous infusion of heparin and protamine. *N Engl J Med.* 1956 Dec 6;255(23):1063-6. doi: 10.1056/NEJM195612062552301. PMID: 13378613.
353. Lindholm DD, Murray JS. A simplified method of regional heparinization during hemodialysis according to a predetermined dosage formula. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1964;10:92-7. PMID: 5878463.
354. Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP. Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1966;12:207-9. PMID: 5960705.

355. Janssen MJ, van der Meulen J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. *Neth J Med*. 1996 May;48(5):198-207. doi: 10.1016/0300-2977(96)00005-8. PMID: 8710039.
356. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med*. 1983 Feb 3;308(5):258-61. doi: 10.1056/NEJM198302033080506. PMID: 6848936.
357. Buturovic-Ponikvar J, Cerne S, Gubensek J, Ponikvar R. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis: calcium-free vs. calcium containing dialysate - a randomized trial. *Int J Artif Organs*. 2008 May;31(5):418-24. doi: 10.1177/039139880803100507. PMID: 18609515.
358. Buturovic-Ponikvar J, Gubensek J, Ponikvar R. Citrate anticoagulation for postdilutional online hemodiafiltration with calcium-containing dialysate and infusate: significant clotting in the venous bubble trap. *Int J Artif Organs*. 2008 Apr;31(4):323-8. doi: 10.1177/039139880803100408. PMID: 18432588.
359. Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, Sunder-Plassmann G. Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):557-64. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.002. PMID: 15754278.
360. Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, Scheffer PG, Teerlink T, Schalkwijk CG, Spreeuwenberg M, Nubé MJ. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan;21(1):153-9. doi: 10.1093/ndt/gfi069. Epub 2005 Sep 6. PMID: 16144857.
361. Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3337-42. doi: 10.1093/ndt/gfq225. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20466660.
362. Wright S, Steinwandel U, Ferrari P. Citrate anticoagulation using ACD solution A during long-term haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011 May;16(4):396-402. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01421.x. PMID: 21054668.
363. Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, Hall JC, Crow JW, Cato A. Epoprostenol (PGI₂, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol*. 1988 Sep;28(9):818-25. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03222.x. PMID: 3068260.
364. Matsuo T, Kario K, Nakao K, Yamada T, Matsuo M. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis patients with a

- bleeding risk. *Haemostasis*. 1993 May-Jun;23(3):135-41. doi: 10.1159/000216866. PMID: 8276316.
365. Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, Crow JW, Zinn JM, Diehl JH. Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium (prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif*. 1991;9(5-6):296-304. doi: 10.1159/000170027. PMID: 1819317.
366. Magnani HN. A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent haemodialysis. *Thromb Res*. 2010 Apr;125(4):e171-6. doi: 10.1016/j.thromres.2009.10.008. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19926118.
367. Sheehan JP, Sadler JE. Molecular mapping of the heparin-binding exosite of thrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5518-22. doi: 10.1073/pnas.91.12.5518. PMID: 8202520; PMCID: PMC44027.
368. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer KH, Reinemer P, Perzborn E. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005 Sep 22;48(19):5900-8. doi: 10.1021/jm050101d. PMID: 16161994.
369. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. 2011 Jun;127(6):497-504. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.008. Epub 2010 Oct 2. PMID: 20888031.
370. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, Lefebvre M, Summa-Sorgini C, Battistella M. Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. *Ann Pharmacother*. 2021 Jun;55(6):711-722. doi: 10.1177/1060028020967635. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073581.
371. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019 Aug 6;171(3):181-189. doi: 10.7326/M19-0087. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31307056.
372. FICHA TECNICA BIVALIRUDINA SALA 250 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE O PERFUSION EFG [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80912/FT_80912.html
373. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost*. 2008 May;99(5):830-9. doi: 10.1160/TH07-10-0644. PMID: 18449412.

374. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):1028-40. doi: 10.1056/NEJMra044440. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2827. PMID: 16148288.
375. Lawrence LK Leung. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
376. FICHA TECNICA ARGANOVA 100 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74548/FT_74548.html
377. Guzzi LM, McCollum DA, Hursting MJ. Effect of renal function on argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Dec;22(3):169-76. doi: 10.1007/s11239-006-9019-2. PMID: 17103051.
378. Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik L, Trevino S, Murray PT. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2005 Feb;39(2):231-6. doi: 10.1345/aph.1E480. Epub 2005 Jan 4. PMID: 15632219.
379. Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother*. 2005 Oct;39(10):1601-5. doi: 10.1345/aph.1G033. Epub 2005 Aug 30. PMID: 16131539.
380. Huel NH, Nar H, Priepe H, Ries U, Stassen JM, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem*. 2002 Apr 25;45(9):1757-66. doi: 10.1021/jm0109513. PMID: 11960487.
381. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166.
382. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Apr;49(4):259-68. doi: 10.2165/11318170-000000000-00000. PMID: 20214409.
383. BUCKINGHAM L. Ondexxya [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado 28 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>
384. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015 Mar

- 17;131(11):972-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25595139; PMCID: PMC4363265.
385. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The Successful Use of Apixaban in Dialysis Patients with Calciphylaxis Who Require Anticoagulation: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol*. 2018;48(3):168-171. doi: 10.1159/000491881. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176675.
386. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1519-1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418. Erratum in: *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):e425. PMID: 29954737; PMCID: PMC6202193.
387. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA; Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):619-25. doi: 10.1056/NEJM200103013440901. PMID: 11228275.
388. Kalicki RM, Aregger F, Alberio L, Lämmle B, Frey FJ, Uehlinger DE. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis. *Thromb Haemost*. 2007 Dec;98(6):1200-7. doi: 10.1160/th07-07-0444. PMID: 18064314.
389. Islam MS, Hassan ZA, Chalmin F, Vido S, Berrada M, Verhelst D, Donnadiou P, Moranne O, Esnault VL. Vitamin E-Coated and Heparin-Coated Dialyzer Membranes for Heparin-Free Hemodialysis: A Multicenter, Randomized, Crossover Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):752-762. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.013. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27344212.
390. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2007;11(4):218. doi: 10.1186/cc5937. PMID: 17634148; PMCID: PMC2206533.
391. Keller F, Seemann J, Preuschhof L, Offermann G. Risk factors of system clotting in heparin-free haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(9):802-7. doi: 10.1093/ndt/5.9.802. PMID: 2129354.
392. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 1985 Jan;5(1):32-5. doi: 10.1016/s0272-6386(85)80132-3. PMID: 3881017.
393. Casati S, Moia M, Graziani G, Cantaluppi A, Citterio A, Mannucci PM, Ponticelli C. Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin Nephrol*. 1984 Feb;21(2):102-5. PMID: 6723110.

394. Stamatiadis DN, Helioti H, Mansour M, Pappas M, Bokos JG, Stathakis CP. Hemodialysis for patients bleeding or at risk for bleeding, can be simple, safe and efficient. *Clin Nephrol.* 2004 Jul;62(1):29-34. doi: 10.5414/cnp62029. PMID: 15267010.
395. Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, Maheut H, Randoux C, Bonnet JM, Renaux JL, Chanard J. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct;18(10):2097-104. doi: 10.1093/ndt/gfg272. PMID: 13679486.
396. Richtrova P, Opatrny K Jr, Vit L, Sefrna F, Perlik R. The AN69 ST haemodialysis membrane under conditions of two different extracorporeal circuit rinse protocols a comparison of thrombogenicity parameters. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2978-84. doi: 10.1093/ndt/gfm137. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17597089.
397. Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun;23(6):2003-9. doi: 10.1093/ndt/gfm888. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18156457.
398. Kessler M, Gangemi C, Gutierrez Martones A, Lacombe JL, Krier-Coudert MJ, Galland R, Kielstein JT, Moureau F, Loughraieb N. Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular hemodialysis patients: a prospective proof-of-concept study. *Hemodial Int.* 2013 Apr;17(2):282-93. doi: 10.1111/j.1542-4758.2012.00733.x. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22925178.
399. Sánchez-Canel JJ, Pons-Prades R, Salvetti ML, Seores A, Vázquez M, Pérez-Alba A, Tamarit E, Calvo-Gordo C, Villatoro J. Evaluation of coagulation and anti-Xa factor when using a heparin-coated AN69ST® dialyser. *Nefrologia.* 2012;32(5):605-12. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11486. PMID: 23013946.
400. Laville M, Dorval M, Fort Ros J, Fay R, Cridlig J, Nortier JL, Juillard L, Dębska-Ślizień A, Fernández Lorente L, Thibaudin D, Franssen C, Schulz M, Moureau F, Loughraieb N, Rossignol P. Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int.* 2014 Dec;86(6):1260-7. doi: 10.1038/ki.2014.225. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25007166.
401. Sasaki M. Development of vitamin E-modified polysulfone membrane dialyzers. *J Artif Organs.* 2006;9(1):50-60. doi: 10.1007/s10047-005-0318-8. PMID: 16614802.
402. Huraib S, Tanimu D, Shaheen F, Hejaili F, Giles C, Pagayon V. Effect of vitamin-E-modified dialysers on dialyser clotting, erythropoietin and heparin dosage: a comparative crossover study. *Am J Nephrol.* 2000 Sep-Oct;20(5):364-8. doi: 10.1159/000013617. PMID: 11092992.

403. Vanommeslaeghe F, Josipovic I, Boone M, Dhondt A, Van Biesen W, Eloot S. A randomized cross-over study with objective quantification of the performance of an asymmetric triacetate and a polysulfone dialysis membrane using different anticoagulation strategies. *Clin Kidney J.* 2019 Dec 22;14(1):398-407. doi: 10.1093/ckj/sfz163. Erratum in: *Clin Kidney J.* 2020 Sep 04;14(1):463-464. PMID: 33564444; PMCID: PMC7857793.
404. Fransson F, Kyrk T, Skagerlind M, Stegmayr B. Rinsing the extra corporeal circuit with a heparin and albumin solution reduces the need for systemic anticoagulant in hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 2013 Oct;36(10):725-9. doi: 10.5301/ijao.5000253. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24254840.
405. Brunot V, Serre JE, Mourad G, Klouche K, Pernin V. Heparin-free renal replacement therapy for chronic hemodialyzed patients at high risk for bleeding: a comparison of on-line predilution hemodiafiltration with conventional hemodialysis. *Hemodial Int.* 2018 Oct;22(4):463-473. doi: 10.1111/hdi.12668. Epub 2018 May 10. PMID: 29745004.
406. van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif.* 2005;23(3):175-80. doi: 10.1159/000083938. Epub 2005 Feb 10. PMID: 15711037.
407. Ziai F, Benesch T, Kodras K, Neumann I, Dimopoulos-Xicki L, Haas M. The effect of oral anticoagulation on clotting during hemodialysis. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):862-6. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00468.x. PMID: 16014067.
408. Shen JJ, Montez-Rath ME, Mitani AA, Erickson KF, Winkelmayr WC. Correlates and variance decomposition analysis of heparin dosing for maintenance hemodialysis in older US patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May;23(5):515-25. doi: 10.1002/pds.3595. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24677688; PMCID: PMC4022350.
409. Leung KC, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):719-731. doi: 10.1007/s40620-019-00592-4. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689127.
410. Sain M, Ljutic D, Kovacic V, Radic J, Jelacic I. The individually optimized bolus dose of nadroparin is safe and effective in diabetic and nondiabetic patients with bleeding risk on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011 Jan;15(1):52-62. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00502.x. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21223482.
411. Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group.

- Thromb Res. 1992 Mar 1;65(4-5):641-50. doi: 10.1016/0049-3848(92)90213-t. PMID: 1319619.
412. Fazendeiro Matos J, Pinto B, Felix C, Carvalho H, Ponce P, Peralta R. Does subjective assessment of dialyzer appearance reflect dialyzer performance in online hemodiafiltration? *Hemodial Int.* 2020 Jan;24(1):61-70. doi: 10.1111/hdi.12788. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31633275; PMCID: PMC7027516.
413. Vanommeslaeghe F, Van Biesen W, Dierick M, Boone M, Dhondt A, Eloot S. Micro-computed tomography for the quantification of blocked fibers in hemodialyzers. *Sci Rep.* 2018 Feb 8;8(1):2677. doi: 10.1038/s41598-018-20898-w. PMID: 29422614; PMCID: PMC5805764.
414. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, Del Pozo JL, Gruss E, Ramírez de Arellano M, Fontseré N, Arenas MD, Merino JL, García-Revilla J, Caro P, López-Espada C, Giménez-Gaibar A, Fernández-Lucas M, Valdés P, Fernández-Quesada F, de la Fuente N, Hernán D, Arribas P, Sánchez de la Nieta MD, Martínez MT, Barba Á; por el Grupo Español Multidisciplinar del Acceso Vascular (GEMAV). Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. *Nefrologia.* 2017 Nov;37 Suppl 1:1-191. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.11.004. Erratum in: *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Jan - Feb;39(1):1-2. Erratum in: *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Nov - Dec;39(6):680-682. PMID: 29248052.
415. Van Loon MM. Cannulation practice and complications in hemodialysis vascular access. PhD Thesis. Maastricht, Netherlands; 2011. Disponible en: <http://digitalarchive.maastrichtuniversity.nl/fedora/get/guid:4fc56606-e6e1-4c77-90a6-f3b1e54267a8/ASSET1>.
416. Kumar V, Depner T, Besarab A, Ananthakrishnan S. Arterio-venous Access for Hemodialysis. En: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 105-26
417. Lee T, Barker J, Allon M. Needle infiltration of arteriovenous fistulae in hemodialysis: risk factors and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jun;47(6):1020-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.02.181. PMID: 16731297.
418. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;2(1):89-99. doi: 10.2215/CJN.01170905. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17699392.
419. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW.

- Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1782-9. doi: 10.1001/jama.2009.1488. PMID: 19861670.
420. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1883-7. doi: 10.1378/chest.120.6.1883. PMID: 11742917.
421. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999 Jul 10;354(9173):93-9. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06154-1. PMID: 10408483.
422. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske BL, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers PW, Agodoa L. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.009. PMID: 20082919; PMCID: PMC2829836.
423. Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B, Mossey T, Wilkes BM, Bluestone PA. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol*. 1994 Aug;42(2):127-35. PMID: 7955575.
424. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998 Jul;54(1):245-54. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00989.x. PMID: 9648085.
425. Macías Carmona N. Optimización de las técnicas convectivas en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. [tesis doctoral] Madrid:Universidad Complutense de Madrid; 2019. Recuperado a partir de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59185/>
426. Johansen KL, Kaysen GA, Dalrymple LS, Grimes BA, Glidden DV, Anand S, Chertow GM. Association of physical activity with survival among ambulatory patients on dialysis: the Comprehensive Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;8(2):248-53. doi: 10.2215/CJN.08560812. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23124787; PMCID: PMC3562868.
427. 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 Feb;41(2):447-54. doi: 10.1053/ajkd.2003.50055. PMID: 12552509.
428. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;18(11):2960-7. doi: 10.1681/ASN.2007020221. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17942958.
429. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006 Oct;70(7):1358-66. doi: 10.1038/sj.ki.5001754. Epub 2006 Aug 23. PMID: 16929251.
430. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 Mar;57(3):1176-81. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00945.x. PMID: 10720970.
431. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 May 7;10(5):808-16. doi: 10.2215/CJN.10201014. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25862779; PMCID: PMC4422248.
432. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May;24(5):1574-9. doi: 10.1093/ndt/gfn707. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19131355; PMCID: PMC2668965.
433. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1179-87. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00185.x. PMID: 15698460.
434. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2. PMID: 15284307.
435. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int.* 2013 Jan;83(1):104-13. doi: 10.1038/ki.2012.346. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23014457; PMCID: PMC3532519.
436. Rivara MB, Adams SV, Kuttykrishnan S, Kalantar-Zadeh K, Arah OA, Cheung AK, Katz R, Molnar MZ, Ravel V, Soohoo M, Streja E, Himmelfarb J, Mehrotra R.

- Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1312-1320. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.028. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27555118; PMCID: PMC5123950.
437. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(7):1222-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000186. PMID: 16609686.
438. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, Bommer J, Port F, Akiba T, Pisoni R, Robinson B. 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 Nov;27(11):4180-8. doi: 10.1093/ndt/gfs021. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22431708; PMCID: PMC3529546.
439. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Klinger AS, Larive B, Rocco MV, Greene T; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials Group. Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun;27(6):1830-6. doi: 10.1681/ASN.2015040426. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467779; PMCID: PMC4884113.
440. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, Gorodetskaya I, Greene T, James S, Larive B, Lindsay RM, Mehta RL, Miller B, Ornt DB, Rajagopalan S, Rastogi A, Rocco MV, Schiller B, Sergeyeva O, Schulman G, Ting GO, Unruh ML, Star RA, Klinger AS. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010 Dec 9;363(24):2287-300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593. Epub 2010 Nov 20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):93. PMID: 21091062; PMCID: PMC3042140.
441. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Dec;3(6):1227-37. doi: 10.1681/ASN.V361227. PMID: 1477318.
442. Chandran PK, Liggett R, Kirkpatrick B. Patient survival on PAN/AN69 membrane hemodialysis: a ten year analysis. *Kidney Int Suppl.* 1993 Jun;41:S287-90. PMID: 8320939.
443. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T. Switch from conventional to high-flux membrane

- reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997 Oct;52(4):1096-101. doi: 10.1038/ki.1997.434. PMID: 9328951.
444. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJ, Agodoa LY, Port FK. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb;33(2):349-55. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70311-2. PMID: 10023649.
445. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones C, Orzol SM, Held PJ. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the usrds dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis.* 2001 Feb;37(2):276-86. doi: 10.1053/ajkd.2001.21290. PMID: 11157367.
446. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3251-63. doi: 10.1097/01.asn.0000096373.13406.94. PMID: 14638924.
447. Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S, Cheung AK, Kaysen GA, Levey AS, Sarnak MJ, Schwab SJ; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):131-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.09.031. PMID: 16377394.
448. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, La Greca G, Loureiro A, Martin-Malo A, Papadimitriou M, Vanholder R. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol.* 1999 Mar-Apr;12(2):85-8. PMID: 10378663.
449. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):645-54. doi: 10.1681/ASN.2008060590. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092122; PMCID: PMC2653681.
450. Cheung AK, Greene T. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):462-4. doi: 10.1681/ASN.2009010030. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211709.
451. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, Roderick PJ, Locatelli F, Strippoli GF. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2012 Sep 12;2012(9):CD005016. doi: 10.1002/14651858.CD005016.pub2. PMID: 22972082; PMCID: PMC6956628.
452. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M; Turkish Online Haemodiafiltration Study. 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 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407. Epub 2012 Dec 9. PMID: 23229932.
453. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22539829; PMCID: PMC3358764.
454. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875. Epub 2013 Feb 14. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5):1130. PMID: 23411788; PMCID: PMC3582206.
455. Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H. Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2017;189:17-23. doi: 10.1159/000450635. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27951579.
456. Abad S, Vega A, Quiroga B, Arroyo D, Panizo N, Reque JE, López-Gómez JM. Protein-bound toxins: added value in their removal with high convective volumes. *Nefrologia*. 2016 Nov-Dec;36(6):637-642. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.013. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27590718.
457. Panichi V, Rocchetti MT, Scatena A, Rosati A, Migliori M, Pizzarelli F, Gesualdo L; REDERT Study group. 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 Aug;30(4):583-591. doi: 10.1007/s40620-017-0381-2. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28337716.
458. Abe M, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I; Renal Data Registry Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy. Effect of dialyzer membrane materials on survival in chronic hemodialysis patients: Results from the annual survey of

- the Japanese Nationwide Dialysis Registry. *PLoS One*. 2017 Sep 14;12(9):e0184424. doi: 10.1371/journal.pone.0184424. PMID: 28910324; PMCID: PMC5598977.
459. 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. doi: 10.1159/000478032. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28675885.
460. Cheung AK, Alford MF, Wilson MM, Leypoldt JK, Henderson LW. Urea movement across erythrocyte membrane during artificial kidney treatment. *Kidney Int*. 1983 Jun;23(6):866-9. doi: 10.1038/ki.1983.108. PMID: 6887697.
461. Sands JM, Timmer RT, Gunn RB. Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol*. 1997 Sep;273(3 Pt 2):F321-39. doi: 10.1152/ajprenal.1997.273.3.F321. PMID: 9321905.
462. Maduell F, Sanchez J, Net M, Gomez M, Gonzalez JM, Arias-Guillen M, Rodriguez N, Rico N, Campistol JM. Mathematical Modeling of Different Molecule Removal on On-Line Haemodiafiltration: Influence of Dialysis Duration and Infusion Flow. *Blood Purif*. 2015;39(4):288-96. doi: 10.1159/000375287. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25925334.
463. Scribner BH, Babb AL. Evidence for toxins of "middle" molecular weight. *Kidney Int Suppl*. 1975 Feb;(3):349-51. PMID: 1099314.
464. Bergström J. Anorexia in dialysis patients. *Semin Nephrol*. 1996 May;16(3):222-9. PMID: 8734465.
465. Stenvinkel P, Lönnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1103-12. doi: 10.1093/ndt/14.5.1103. PMID: 10344346.
466. Deppisch RM, Beck W, Goehl H, Ritz E. Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int Suppl*. 2001 Feb;78:S271-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.59780271.x. PMID: 11169025.
467. Depner TA, Rizwan S, James LA. Effectiveness of low dose erythropoietin: a possible advantage of high flux hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1990 Jul-Sep;36(3):M223-5. PMID: 2252662.
468. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:104-7. doi: 10.1093/ndt/11.supp2.104. PMID: 8804007.

469. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Mar;5(9):1703-8. doi: 10.1681/ASN.V591703. PMID: 7780060.
470. David S, Bottalico D, Tagliavini D, Mandolfo S, Scanziani R, Cambi V. Behaviour of beta2-microglobulin removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 6:49-54. doi: 10.1093/ndt/13.suppl_6.49. PMID: 9719205.
471. Ward RA, Greene T, Hartmann B, Samtleben W. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(8):1431-7. doi: 10.1038/sj.ki.5000048. PMID: 16395268.
472. Tattersall J. Clearance of beta-2-microglobulin and middle molecules in haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:201-209. doi: 10.1159/000107251. PMID: 17684359.
473. Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: What clinicians need to know. *Hemodial Int*. 2018 Oct;22(S2):S65-S74. doi: 10.1111/hdi.12702. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30296005.
474. Davenport A. Role of dialysis technology in the removal of uremic toxins. *Hemodial Int*. 2011 Oct;15 Suppl 1:S49-53. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00602.x. PMID: 22093601.
475. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, Ferrero JA. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Sep;40(3):582-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.34918. PMID: 12200811.
476. Fournier A, Birmelé B, François M, Prat L, Halimi JM. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration and nutritional consequences. *Int J Artif Organs*. 2015 Feb;38(2):76-82. doi: 10.5301/ijao.5000389. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25744197.
477. Kim ST, Yamamoto C, Taoka M, Takasugi M. Programmed filtration, a new method for removing large molecules and regulating albumin leakage during hemodiafiltration treatment. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S220-3. doi: 10.1053/ajkd.2001.27451. PMID: 11576960.
478. Yamashita AC. Mechanisms of solute and fluid removal in hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:50-56. doi: 10.1159/000107234. PMID: 17684342.
479. Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A, Lang DA, Bowry SK. Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration: the beta2-

- microglobulin/albumin relationship. *Clin Nephrol.* 2004 Jul;62(1):21-8. doi: 10.5414/cnp62021. PMID: 15267009.
480. Vega A, Quiroga B, Abad S, Aragoncillo I, Arroyo D, Panizo N, López-Gómez JM. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial.* 2015 Jun;19(3):267-71. doi: 10.1111/1744-9987.12247. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25363900.
481. Maduell F, Ojeda R, Belmar L, Munguía P, Sango C, Martínez-Díaz AI, Arias-Guillén M, Vera M, Fontseré N, Gómez M, Rodas L, Rico N. Evaluation of the dialyser inner diameter in online haemodiafiltration. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Jan-Feb;38(1):34-40. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.013. PMID: 29325671.
482. Cuvelier C, Tintillier M, Migali G, Van Ende C, Pochet JM. Albumin losses during hemodiafiltration: all dialyzers are not created equal - a case report. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 28;20(1):392. doi: 10.1186/s12882-019-1567-8. PMID: 31660886; PMCID: PMC6819538.
483. van Gelder MK, Abrahams AC, Joles JA, Kaysen GA, Gerritsen KGF. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jun 1;33(6):906-913. doi: 10.1093/ndt/gfx191. PMID: 29106652.
484. 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 Nov;18(11):2382-6. doi: 10.1093/ndt/gfg410. PMID: 14551370.
485. 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. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027963. PMID: 10737166.
486. Macías N, Vega A, Abad S, Santos A, Cedeño S, Linares T, García-Prieto AM, Aragoncillo I, Yuste C, López-Gómez JM. Is High-Volume Online Hemodiafiltration Associated With Malnutrition? *Ther Apher Dial.* 2017 Aug;21(4):361-369. doi: 10.1111/1744-9987.12602. PMID: 28834362.
487. Florens N, Juillard L. Large Middle Molecule and Albumin Removal: Why Should We Not Rest on Our Laurels? *Contrib Nephrol.* 2017;191:178-187. doi: 10.1159/000479266. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910801.
488. Maduell F, Navarro V, Hernández-Jaras J, Calvo C. Comparación de dializadores en hemodiafiltración en línea [Comparison of dialyzers in on-line hemodiafiltration]. *Nefrologia.* 2000 May-Jun;20(3):269-76. Spanish. PMID: 10917004.
489. Esteras R, Martín-Navarro J, Ledesma G, Fernández-Prado R, Carreño G, Cintra M, Cidraque I, Sanz I, Tarragón B, Alexandru S, Milla M, Astudillo E, Sánchez E, Mas

- S, Tejeiro RD, Ortiz A, Sánchez R, González-Parra E. Incidence of Hypersensitivity Reactions During Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1472-1478. doi: 10.1159/000493662. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30235456.
490. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillén M, Fontseré N, Vera M, Rodas L, Gómez M, Huablocho KP, Esquivel F, Mori PD, Hoffmann V, Ugalde J, Rico N. A new generation of cellulose triacetate suitable for online haemodiafiltration. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Mar-Apr;38(2):161-168. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.011. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29198593.
491. Albalade Ramón M, Martínez Miguel P, Bohorquez L, de Sequera P, Bouarich H, Pérez-García R, Rodríguez Puyol D, Barril G, Sánchez Tomero JA, Giorgi M, Ramirez Chamond MR. Asymmetric cellulose triacetate is a safe and effective alternative for online haemodiafiltration. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 May-Jun;38(3):315-320. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.11.015. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29454540.
492. Kim TR, Hadidi M, Motevalian SP, Sunohara T, Zydney AL. Transport Characteristics of Asymmetric Cellulose Triacetate Hemodialysis Membranes. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):46-52. doi: 10.1159/000480491. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29161718.
493. Togo K, Yamamoto M, Ono T, Imai M, Akiyama K, Ebine K, Yamashita AC. Comparison of biocompatibility in polysulfone dialysis membranes with different sterilization. *Hemodial Int.* 2018 Oct;22(S2):S10-S14. doi: 10.1111/hdi.12698. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30411467.
494. Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M. Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol.* 2002 Jan-Feb;22(1):58-66. doi: 10.1159/000046675. PMID: 11919404.
495. Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, Veneti PE, Bamichas GI, Fragidis SK, Georgoulis IE, Natse TA. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional hemodialysis. *Hemodial Int.* 2009 Jan;13(1):43-7. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00336.x. Erratum in: *Hemodial Int.* 2009 Apr;13(2):235. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected. PMID: 19210277.
496. Dorsch O, Krieter DH, Lemke HD, Fischer S, Melzer N, Sieder C, Bramlage P, Harenberg J. A multi-center, prospective, open-label, 8-week study of certoparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis--the membrane study. *BMC Nephrol.* 2012 Jun 28;13:50. doi: 10.1186/1471-2369-13-50. PMID: 22742742; PMCID: PMC3508880.

497. Sridharan S, Berdeprado J, Sivalingam M, Farrington K. Dalteparin dosing in high-flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(1-2):53-7. doi: 10.1159/000348830. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23548465.
498. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Nov;14(11):2698-703. doi: 10.1093/ndt/14.11.2698. PMID: 10534515.
499. Soroka S, Agharazii M, Donnelly S, Roy L, Muirhead N, Cournoyer S, MacKinnon M, Pannu N, Barrett B, Madore F, Tennankore K, Wilson JA, Hilton F, Sherman N, Wolter K, Orazem J, Feugère G. An Adjustable Dalteparin Sodium Dose Regimen for the Prevention of Clotting in the Extracorporeal Circuit in Hemodialysis: A Clinical Trial of Safety and Efficacy (the PARROT Study). *Can J Kidney Health Dis.* 2018 Nov 4;5:2054358118809104. doi: 10.1177/2054358118809104. PMID: 30542622; PMCID: PMC6236648.
500. Coene KLM, Dekker MJE, Kerskes MCHM, Hengst M, Schonck MJM, Konings CJAM, Scharnhorst V. Practical Value of Anti-Xa Activity in the Evaluation of Extracorporeal Circuit Anticoagulation during Haemodialysis: Results of a Cross-Sectional Single-Centre Study. *Nephron.* 2017;137(3):205-211. doi: 10.1159/000479390. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28817831.
501. Wong SS, Lau WY, Chan PK, Wan CK, Cheng YL. Correlation between activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in patients who received low-molecular weight heparin as anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2017 Nov;22(11):921-924. doi: 10.1111/nep.13122. PMID: 28767200.
502. Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T, DiNella JV, Althouse A, Schmidhofer M, Smith RE. Performance of Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring Using Multiple Nomograms. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Mar;24(2):310-316. doi: 10.1177/1076029617741363. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29212374; PMCID: PMC6714688.
503. Heyne N. Expanded Hemodialysis Therapy: Prescription and Delivery. *Contrib Nephrol.* 2017;191:153-157. doi: 10.1159/000479263. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910798.
504. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Nov;40(5):990-5. doi: 10.1053/ajkd.2002.36331. PMID: 12407644.

505. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Körwer I, Hafner G. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jan;19(1):164-70. doi: 10.1093/ndt/gfg459. PMID: 14671052.
506. Santos A, Macías N, Vega A, Abad S, Linares T, Aragoncillo I, Cruzado L, Pascual C, Goicoechea M, López-Gómez JM. Efficacy of enoxaparin in preventing coagulation during high-flux haemodialysis, expanded haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2020 Jun 22;14(4):1120-1125. doi: 10.1093/ckj/sfaa057. PMID: 33841857; PMCID: PMC8023216.
507. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrøm K, Bjørnsen S, Brosstad F. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 May;16(5):987-93. doi: 10.1093/ndt/16.5.987. PMID: 11328905.
508. McMahon LP, Chester K, Walker RG. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Sep;44(3):509-16. PMID: 15332224.