

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Optimización de las técnicas convectivas en el tratamiento de
los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Nicolás Macías Carmona

Directores

Juan Manuel López Gómez

Manuel Praga Terente

Almudena Vega Martínez

Madrid

© Nicolás Macías Carmona, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



OPTIMIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS CONVECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

NICOLÁS MACÍAS CARMONA

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



**OPTIMIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS CONVECTIVAS EN
EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS**

TESIS DOCTORAL

NICOLÁS MACÍAS CARMONA

Madrid, 2019

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

D. Nicolás Macías Carmona, estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como autor de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada: “OPTIMIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS CONVECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS”, y dirigida por D. Juan Manuel López Gómez, D. Manuel Praga Terente y Dña. Almudena Vega Martínez

DECLARO QUE:

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

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

En Madrid, a 11 de Junio de 2019.

Fdo:



*A mi madre, a mi padre
y a mi hermana.
Por descubrirme las ciencias,
los números y los idiomas.*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas que merecen un agradecimiento especial por su participación en el proyecto.

En primer lugar debo mencionar a Juan Manuel López Gómez, Almudena Vega y Soraya Abad, por enseñarme el apasionante mundo de la hemodiálisis, por transmitir su dedicación a la investigación clínica y haberme animado a realizar estos estudios, y por su interés en mejorar continuamente el tratamiento de los pacientes en diálisis. A Alba Santos e Inés Aragoncillo, por su ayuda desinteresada en tantos aspectos científicos y otros más vitales, y por la motivación incesante que generan a su alrededor. A Úrsula Verdalles, por los consejos que me han facilitado el camino tanto en la especialidad como en el doctorado. A Marian Goicoechea, por su visión crítica y su ayuda con la estadística. Al resto de mis compañeros, residentes y adjuntos, pasados y presentes, del Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón, por las incontables lecciones aprendidas. A José Luño, por depositar en mí su confianza y darme la oportunidad de trabajar en una de las mejores unidades de diálisis.

A los grandes protagonistas de este cuento: los pacientes de la Unidad de Hemodiálisis, por su colaboración desinteresada en los estudios, por darme su apoyo y por enseñarme tantas cosas de la vida.

A todas las personas ajenas a la Nefrología que me han ayudado, directa e indirectamente, a conseguir esta meta. A Alex, por su disposición y ayuda incondicional. A José Luis, por su paciencia y

colaboración en la organización de datos. A Óscar, Mari y Carlos por acompañarme desde el principio en esta larga carrera.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres y a mi hermana, a quienes dedico esta tesis doctoral, por haber sido el motor inicial de todo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DETALLADO	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS	25
RESUMEN	27
SUMMARY	31
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	35
1.1.- Toxinas urémicas.....	39
1.2.- Mecanismos de transporte de agua y solutos	47
1.3.- Componentes del sistema de hemodiálisis.....	52
1.4.- Técnicas de hemodiálisis.....	58
1.5.- Estrategias para la eliminación de toxinas urémicas	67
1.6.- Medidas de la eficacia o de la dosis de diálisis	73
1.7.- Mortalidad en hemodiálisis	84
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	99
2.1.- Justificación del trabajo	101
2.2.- Hipótesis del trabajo	103
2.3.- Objetivos	104
CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]	105
3.1.- Objetivo.....	107
3.2.- Pacientes y métodos.....	107
3.3.- Resultados.....	111
3.4.- Discusión	120
3.5.- Conclusiones	124
CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 2: TOXINAS UNIDAS A PROTEÍNAS]	125

4.1.- Objetivo.....	127
4.2.- Pacientes y métodos.....	127
4.3.- Resultados.....	129
4.4.- Discusión	133
4.5.- Conclusiones	134
CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN	135
5.1.- Objetivo.....	137
5.2.- Pacientes y métodos.....	137
5.3.- Resultados.....	142
5.4.- Discusión	149
5.5.- Conclusiones	155
CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE.....	157
6.1.- Objetivo.....	159
6.2.- Pacientes y métodos.....	159
6.3.- Resultados.....	162
6.4.- Discusión	168
6.5.- Conclusiones	172
CAPÍTULO 7: ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS EN HEMODIÁLISIS EXPANDIDA.....	173
7.1.- Objetivo.....	175
7.2.- Pacientes y métodos.....	175
7.3.- Resultados.....	182
7.4.- Discusión	192
7.5.- Conclusiones	196
CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES	197
CAPÍTULO 9: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS	201
CAPÍTULO 10: REFERENCIAS	205

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO	13
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE TABLAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS	25
RESUMEN	27
SUMMARY	31
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	35
1.1.- Toxinas urémicas.....	39
1.1.1. <i>Pequeños solutos hidrosolubles.....</i>	<i>40</i>
1.1.2. <i>Moléculas medias.....</i>	<i>42</i>
1.1.3. <i>Toxinas unidas a proteínas.....</i>	<i>44</i>
1.2.- Mecanismos de transporte de agua y solutos	47
1.2.1. <i>Difusión o transporte difusivo</i>	<i>47</i>
1.2.2. <i>Convección, transporte convectivo o ultrafiltración.....</i>	<i>49</i>
1.2.3. <i>Adsorción.....</i>	<i>51</i>
1.3.- Componentes del sistema de hemodiálisis.....	52
1.3.1. <i>Membranas y dializadores</i>	<i>52</i>
1.3.1.1. <i>Clasificación de las membranas de diálisis.....</i>	<i>52</i>
- <i>Composición química</i>	<i>52</i>
- <i>Permeabilidad hidráulica</i>	<i>53</i>
- <i>Clasificación multidimensional.....</i>	<i>54</i>
1.3.1.2. <i>Dializadores.....</i>	<i>55</i>
1.3.2. <i>Líquido de diálisis</i>	<i>55</i>
1.3.3. <i>Monitores.....</i>	<i>57</i>
1.4.- Técnicas de hemodiálisis.....	58
1.4.1. <i>Hemodiálisis</i>	<i>58</i>
1.4.2. <i>Técnicas convectivas</i>	<i>60</i>
1.4.2.1. <i>Clasificación.....</i>	<i>60</i>

- Fluidos de reposición	61
- Lugar de reposición	62
1.4.2.2. Hemodiafiltración on-line.....	64
1.4.3. Técnicas con adsorción.....	64
1.4.4. Hemodiálisis expandida.....	65
1.4.5. Hemodiálisis de alto cut-off.....	66
1.5.- Estrategias para la eliminación de toxinas urémicas	67
1.5.1. Diálisis	67
- Pequeños solutos hidrosolubles	67
- Moléculas medias.....	67
- Toxinas unidas a proteínas.....	69
1.5.2. Otras estrategias	70
- Preservación de la función renal residual.....	70
- Reducción de la generación o absorción intestinal	70
- Fármacos específicos.....	71
- Otros.....	72
1.6.- Medidas de la eficacia o de la dosis de diálisis	73
1.6.1. Medidas de eficacia del dializador	73
A. Ratio de excreción	73
B. Aclaramiento.....	73
C. Tasa de eliminación de solutos.....	73
Parámetros que afectan a la eficacia del dializador	73
1.6.2. Medidas de eficacia en el paciente.....	75
A. Mejoría del síndrome urémico	75
B. Concentraciones prediálisis de toxinas urémicas	75
C. Promedio de concentraciones a lo largo del tiempo	75
D. Porcentajes de reducción	75
E. Transferencia de masas.....	76
F. Kt de urea	76
G. Kt/V de urea. Parámetros que afectan al Kt/V	76

<i>H. Kt estandarizado con otros parámetros.....</i>	80
<i>I. Volumen de transporte convectivo.....</i>	80
<i>J. Evaluación del aclaramiento de otros solutos.....</i>	80
<i>Elección del método para evaluar la eficacia</i>	81
1.7.- Mortalidad en hemodiálisis	84
1.7.1. <i>Factores asociados a mortalidad en diálisis</i>	84
1.7.2. <i>Estado nutricional.....</i>	87
1.7.3. <i>Diálisis adecuada.....</i>	88
1.7.3.1. <i>Dosis de diálisis.....</i>	88
1.7.3.2. <i>Membranas de diálisis.....</i>	90
1.7.3.3. <i>Frecuencia y duración.....</i>	92
- <i>Duración de las diálisis</i>	93
- <i>Frecuencia de las diálisis</i>	94
1.7.3.4. <i>Técnicas convectivas</i>	95
1.7.3.5. <i>Hemodiálisis domiciliaria</i>	97
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	99
2.1.- Justificación del trabajo	101
2.1.1. <i>Estandarización del transporte convectivo.....</i>	101
2.1.2. <i>Limitaciones de los altos volúmenes convectivos</i>	101
2.1.3. <i>Alternativas a los altos volúmenes convectivos</i>	102
2.2.- Hipótesis del trabajo	103
2.2.1. <i>Estandarización del transporte convectivo</i>	103
2.2.2. <i>Limitaciones de los altos volúmenes convectivos</i>	103
2.2.3. <i>Alternativas a los altos volúmenes convectivos</i>	103
2.3.- Objetivos	104
CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]	105
3.1.- Objetivo.....	107
3.2.- Pacientes y métodos	107
3.2.1. <i>Diseño del estudio</i>	107

3.2.2. Variables	108
- Características de los pacientes	108
- Características de la diálisis	109
- Datos de laboratorio	109
3.2.3. Análisis estadístico	110
3.3.- Resultados.....	111
3.4.- Discusión	120
3.4.1. Eficacia de la hemodiafiltración on-line	120
3.4.2. Estandarización del transporte convectivo.....	121
3.4.3. Aplicabilidad.....	123
3.5.- Conclusiones	124
CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 2: TOXINAS UNIDAS A PROTEÍNAS].....	125
4.1.- Objetivo.....	127
4.2.- Pacientes y métodos	127
4.2.1. Diseño del estudio	127
4.2.2. Pacientes y variables	128
4.2.3. Análisis estadístico	128
4.3.- Resultados.....	129
4.4.- Discusión	133
4.5.- Conclusiones	134
CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN	135
5.1.- Objetivo.....	137
5.2.- Pacientes y métodos	137
5.2.1. Pacientes	137
5.2.2. Diseño del estudio	138
5.2.3. Variables.....	138
- Características de los pacientes	138
- Características de la diálisis	139

- Pérdidas de albúmina	139
- Parámetros de laboratorio.....	140
5.2.4. Análisis estadístico	141
5.3.- Resultados.....	142
5.4.- Discusión	149
5.4.1. Evaluación nutricional	149
5.4.2. Eficacia de la hemodiafiltración on-line	150
5.4.3. Pérdida de albúmina	151
5.4.4. Evolución de los parámetros de laboratorio.....	152
5.4.5. Limitaciones.....	152
5.5.- Conclusiones	155
CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE.....	157
6.1.- Objetivo.....	159
6.2.- Pacientes y métodos	159
6.2.1. Diseño del estudio	159
6.2.2. Pacientes	159
6.2.3. Variables.....	160
- Características basales.....	160
- Variables durante el seguimiento	160
6.2.4. Diálisis	160
6.2.5. Laboratorio.....	161
6.2.6. Evolución	161
6.2.7. Análisis estadístico	161
6.3.- Resultados.....	162
6.4.- Discusión	168
6.4.1. Balance de glucosa en hemodiafiltración on-line.....	168
6.4.2. Evolución del perfil metabólico	170
6.4.3. Limitaciones.....	171
6.5.- Conclusiones	172

CAPÍTULO 7: ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS EN HEMODIÁLISIS EXPANDIDA.....	173
7.1.- Objetivo.....	175
7.2.- Pacientes y métodos.....	175
7.2.1. <i>Diseño del estudio</i>	175
7.2.2. <i>Pacientes</i>	175
7.2.3. <i>Laboratorio</i>	176
7.2.4. <i>Parámetros del monitor de diálisis</i>	177
7.2.5. <i>Estimación de los volúmenes convectivos</i>	178
7.2.6. <i>Medidas de eficacia: mecanismos de transporte para la eliminación de solutos</i>	180
7.2.7. <i>Análisis estadístico</i>	181
7.3.- Resultados.....	182
7.3.1. <i>Características de los pacientes</i>	182
7.3.2. <i>Características de la diálisis</i>	183
7.3.3. <i>Transporte convectivo</i>	185
7.3.4. <i>Eficacia en la eliminación de toxinas urémicas</i>	186
7.3.5. <i>Factores relacionados con la eliminación de toxinas</i>	190
7.4.- Discusión	192
7.4.1. <i>Transporte convectivo</i>	192
7.4.2. <i>Transporte difusivo</i>	193
7.4.3. <i>Adsorción</i>	194
7.4.4. <i>Aplicabilidad</i>	195
7.5.- Conclusiones	196
CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES.....	197
CAPÍTULO 9: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS	201
CAPÍTULO 10: REFERENCIAS	205

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACT: agua corporal total

AEC: agua extracelular

AFB: biofiltración libre de acetato (acetate-free biofiltration)

AGEs: productos finales de la glicosilación avanzada

AIC: agua intracelular

AV: arteriovenoso

BF: retrofiltración (backfiltration)

BUN: nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen)

Cpost: concentración post-diálisis

Cpost': concentración post-diálisis corregida

Cpre: concentración pre-diálisis

Da: Dalton (g/mol)

DF: filtración directa (direct filtration)

DP: diálisis peritoneal

EKRU: aclaramiento renal equivalente

eKt/V: Kt/V equilibrado

ER: ratio de excreción (excretion ratio)

ERC: enfermedad renal crónica

FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HCO: alto punto de corte (high cut-off)

HCT: hematocrito

HD: hemodiálisis

HDD: hemodiálisis domiciliaria

HDF-OL: hemodiafiltración on-line

HDF: hemodiafiltración

HDx: hemodiálisis expandida

HF: hemofiltración

HFR: HDF con regeneración del ultrafiltrado (hemofiltrate reinfusión)

HR: hazard ratio

HRO: alto punto de retención (high retention onset)

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

K_c: aclaramiento convectivo

K_d: aclaramiento difusivo

K_D: aclaramiento total del dializador

K_{oA}: coeficiente de transferencia de masas

K_{UF}: coeficiente de ultrafiltración

MCO: medio punto de corte (medium cut-off)

MWCO: punto de corte de peso molecular (molecular weight cut-off)

MWRO: punto de retención de peso molecular (MW retention onset)

PA: presión arterial

P_b: presión en el compartimento sanguíneo

PCR: proteína C reactiva

P_d: presión en el compartimento del líquido de diálisis

PEW: desgaste energético-proteico (protein energy wasting)

PFD: paired filtration dialysis

pmp: personas por millón de población

PR: porcentaje de reducción

PRU: porcentaje de reducción de urea

PTH: hormona paratiroidea (parathyroid hormone)

PTM: presión transmembrana

Q_b : flujo de sangre

Q_{BF} : flujo o tasa de retrofiltración

Q_d : flujo de líquido de diálisis

Q_{DF} : flujo o tasa de filtración directa

Q_{UF} : flujo o tasa de ultrafiltración

RR: riesgo relativo

S_c : coeficiente de cribado (sieving coefficient)

spKt/V: Kt/V monocompartimental (single-pool Kt/V)

stdKt/V: Kt/V estándar

TAC: concentración media en el tiempo (time-averaged concentration)

TM: transferencia de masas

TMAO: N-óxido de trimetilamina (trimethylamine N-oxide)

TNF- α : factor de necrosis tumoral α (tumor necrosis factor α)

TRS: tratamiento renal sustitutivo

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Wpost: peso post-diálisis

Wpre: peso pre-diálisis

β_2m : β_2 -microglobulina

μ : viscosidad

π : presión oncótica

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las toxinas urémicas.....	40
Tabla 2. Componentes del líquido de diálisis.....	56
Tabla 3. Niveles máximos permitidos de contaminación microbiológica ..	57
Tabla 4. Clasificación de la hemodiálisis según las características de la membrana	58
Tabla 5. Principales factores asociados a mortalidad en hemodiálisis. A: Factores no relacionados con la diálisis. B: Factores relacionados con la diálisis.....	85
Tabla 6. Datos clínicos y demográficos (A), composición corporal (B) y características del tratamiento con hemodiafiltración on-line (C).....	111
Tabla 7. Niveles plasmáticos y porcentajes de reducción de toxinas urémicas.....	113
Tabla 8. Asociación de los porcentajes de reducción con las características de los pacientes y de la diálisis.....	114
Tabla 9. Diferencias en los porcentajes de reducción en función de las características de los pacientes y de la diálisis.....	115
Tabla 10. Análisis de regresión lineal multivariante para determinar los factores predictores de la reducción de moléculas.....	117
Tabla 11. Datos clínicos, parámetros antropométricos y composición corporal por bioimpedancia	129
Tabla 12. Correlaciones entre el volumen convectivo (estandarizado o no) y la reducción de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas	131

Tabla 13. Parámetros de composición corporal	142
Tabla 14. Características de la sesión de hemodiafiltración on-line	143
Tabla 15. Parámetros de laboratorio	145
Tabla 16. Correlaciones entre parámetros bioquímicos, bioimpedancia, características clínicas y de la diálisis	146
Tabla 17. Diferencias en datos de laboratorio y bioimpedancia en función de la presencia de diabetes mellitus o comorbilidades	147
Tabla 18. Datos clínicos, antropométricos, de laboratorio y bioimpedancia al inicio del estudio	163
Tabla 19. Diferencias en la evolución de parámetros de laboratorio y composición corporal en función del volumen de sustitución.....	164
Tabla 20. Análisis de regresión lineal multivariante para la variación de prealbúmina en el seguimiento. Variables independientes del modelo 1: edad, volumen de sustitución. Variables independientes del modelo 2: edad, sexo, tiempo en hemodiafiltración on-line, volumen de sustitución, prealbúmina basal y variación en el primer año, peso basal	166
Tabla 21. Características de los pacientes	182
Tabla 22. Parámetros de diálisis obtenidos del monitor.....	184
Tabla 23. Niveles plasmáticos de toxinas urémicas y reducción relativa a lo largo de la sesión de hemodiálisis expandida	187
Tabla 24. Ratio de excreción, aclaramientos a los 60 minutos, transferencia de masas y aclaramientos globales de toxinas urémicas	188

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hemodiálisis de alto flujo: filtración interna59

Figura 2. Correlaciones de los porcentajes de reducción de moléculas medias con el volumen convectivo no estandarizado y ajustado al agua extracelular. VC: volumen convectivo. AEC: agua extracelular. PR: porcentaje de reducción118

Figura 3. Correlaciones entre la eliminación de indoxil-sulfato (A) y p-cresil-sulfato (B) y el volumen convectivo no ajustado (eje y1 – izquierdo –) y ajustado al agua extracelular (eje y2 – derecho –). VC: volumen convectivo. VC/AEC: volumen convectivo ajustado al agua extracelular132

Figura 4. Concentraciones de albúmina en el líquido de diálisis y pérdidas estimadas de albúmina durante la sesión de hemodiafiltración on-line .144

Figura 5. Diferencias en la evolución de los niveles plasmáticos según la media de volumen de sustitución (columna izquierda) y de volumen de sustitución ajustado a la superficie corporal (columna derecha)165

Figura 6. Presiones en el compartimento sanguíneo y el compartimento del líquido de diálisis a lo largo del dializador (gráficos superiores), presión transmembrana a lo largo del eje axial (gráficos medios), y volúmenes convectivos estimados obtenidos con cada uno de los modelos semiempíricos (tablas inferiores)185

Figura 7. Aclaramientos totales, convectivos y difusivos. 7A: Aclaramientos medidos a los 60 minutos. 7B: Aclaramientos globales189

RESUMEN

La elevada morbimortalidad de los pacientes en diálisis se ha relacionado con la retención de una gran variedad de toxinas urémicas. La hemodiafiltración on-line (HDF-OL) post-dilución con altos volúmenes de sustitución se considera la técnica más eficiente en la eliminación de solutos y se asocia a una mejoría en la supervivencia respecto a la hemodiálisis (HD) convencional. Cada vez existe más evidencia de que los beneficios de la HDF-OL se relacionan directamente con la cantidad de transporte convectivo, probablemente por una mayor depuración de toxinas urémicas, por lo que se han propuesto unos objetivos mínimos de volumen de sustitución para conseguir una reducción significativa en la mortalidad.

Se plantearon diferentes aspectos, estructurados en las siguientes partes, para la optimización del transporte convectivo en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en HDF-OL:

1. Estandarización del volumen convectivo. La primera hipótesis sostiene que la eficacia del transporte convectivo en la eliminación de toxinas urémicas es variable y depende de las características de cada paciente. Los objetivos fueron:
 - Analizar la influencia de la composición corporal en la eliminación de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas en HDF-OL.
 - Obtener un índice para la adecuación de la dosis de convección.
2. Limitaciones a los altos volúmenes convectivos. A pesar de la evidencia creciente acerca de la relación entre transporte convectivo y supervivencia, se ha propuesto limitar el volumen de sustitución por las posibles pérdidas de albúmina o sustancias beneficiosas en el líquido de diálisis (que se maximizarían con los altos volúmenes) o por la infusión de mayor cantidad de líquido de diálisis con glucosa en los pacientes diabéticos. Para resolver las controversias acerca de estas limitaciones a los altos volúmenes, se plantearon dos estudios con los siguientes objetivos:

- Evaluar el estado nutricional de los pacientes en HDF-OL post-dilución con altos volúmenes de sustitución.
 - Analizar si las posibles pérdidas de albúmina podrían condicionar malnutrición en los pacientes con altos volúmenes convectivos.
 - Analizar la influencia del volumen de sustitución en la evolución del perfil metabólico y la composición corporal de los pacientes diabéticos, desde su inicio en HDF-OL.
3. Alternativas a los altos volúmenes. La dosis de convección recomendada por su asociación con el pronóstico no puede ser alcanzada fácilmente en todos los pacientes. El desarrollo de nuevas membranas de diálisis con valores de cut-off más elevados (medium cut-off) y un elevado punto de retención de moléculas (high retention onset) ha dado lugar al concepto de hemodiálisis expandida (HDx). Estas membranas permiten una depuración eficiente de moléculas medias de un amplio rango de tamaños con el sistema de HD convencional, sin la necesidad de utilizar altos volúmenes convectivos ni sistemas de reposición, y sin pérdidas exageradas de albúmina. El objetivo del último estudio fue evaluar los mecanismos transporte para la eliminación de toxinas urémicas en HDx.

Las principales conclusiones de los estudios fueron:

- La composición corporal influye en la eficacia del transporte convectivo en la eliminación de moléculas medias (β 2-microglobulina, cistatina C, mioglobina o prolactina) y toxinas unidas a proteínas (p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato) en HDF-OL. El agua corporal y sus compartimentos intracelular y extracelular fueron los parámetros más fuertemente asociados, de forma inversa, a la reducción de toxinas urémicas.
- El ratio "volumen convectivo/agua extracelular" predice la reducción de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas, y es un marcador sencillo y fácil de obtener para evaluar la eficacia del transporte convectivo en HDF-OL. La estandarización del volumen convectivo

podría ser de utilidad para la prescripción de terapias individualizadas.

- La HDF-OL con altos volúmenes convectivos no se relaciona con la presencia o desarrollo de malnutrición. Por tanto, las pérdidas de albúmina y otras sustancias en el líquido de diálisis no deberían ser un factor limitante del volumen de sustitución en HDF-OL con membranas de alto flujo.
- No existe evidencia para limitar el transporte convectivo en los pacientes diabéticos en HDF-OL por el contenido de glucosa del líquido de sustitución.
- La HDF-OL con altos volúmenes de sustitución se asocia a la mejoría en el control metabólico de los pacientes diabéticos, lo que podría contribuir a la reducción del riesgo cardiovascular.
- El transporte difusivo es un mecanismo principal de eliminación de moléculas medias en HDx.
- La HDx podría beneficiar a los pacientes con limitaciones para alcanzar una dosis eficaz de transporte convectivo.

SUMMARY

The elevated mortality rates of patients on dialysis have been related to the retention of a wide variety of uremic toxins. Post-dilution online hemodiafiltration (OL-HDF) with high substitution volumes is recognized as the most efficient therapy for solute elimination, and it has been associated with improved patient survival compared to conventional hemodialysis (HD). There is increasing evidence that the benefits of OL-HDF are directly related to the amount of convective transport, probably due to a higher removal of uremic toxins, and therefore a minimum goal of replacement volume have been proposed to achieve a significant reduction in mortality.

Several points were considered for the optimization of convective transport in the maintenance of patients with end-stage renal disease on OL-HDF, which were structured in the following parts:

1. Convective volume standardization. The first hypothesis holds that the efficacy of convective transport in solute elimination is variable and depends on patients features. The aims were:
 - To analyze the role of different body composition parameters in the efficacy of convective transport for the elimination of middle molecules and protein-bound uremic toxins in OL-HDF.
 - To obtain an adequate index for convective dose standardization.
2. Limitations to high convective volumes: Despite mounting evidence about the association between convective transport and patient survival, some limitations to substitution volume have been proposed due to albumin losses into dialysis fluid (that would be maximize with elevated convective volumes) or due to a higher glucose load infusion in diabetic patients. To clarify these controversial issues about setting limits to convective volumes, two studies were posed with the following objectives:

- To assess nutritional status of patients on post-dilution OL-HDF with high substitution volumes.
 - To analyze whether possible losses of albumin or beneficial substances into dialysate could lead to malnutrition in patients with high convective volumes.
 - To analyze the influence of substitution volume on the evolution of metabolic profile and body composition in diabetic patients since their beginning on OL-HDF.
3. Alternatives to high convective volumes. The recommended convective dose, because of its association with prognosis, can not be easily reached in all patients. The development of new dialysis membranes with higher cut-off values (medium cut-off) and high retention onset has led to the concept of expanded hemodialysis (HDx). These membranes allow an efficient removal of medium molecules of different sizes with conventional hemodialysis systems, without the need for high convective volumes or replacement systems, and without excessive albumin loss. The purpose of the last study was to evaluate the transport mechanisms for uremic toxin elimination in HDx.

The main conclusions of the studies were:

- Body composition influences the efficacy of convective transport in middle molecule (β 2-microglobulin, cystatin C, myoglobin or prolactin) and protein-bound toxin (p-cresyl-sulfate and indoxyl-sulfate) elimination in OL-HDF. Extracellular and intracellular water volumes were the parameters most strongly associated with lesser reduction of uremic toxins.
- The ratio “convective volume/extracellular water” predicts the reduction in middle molecules and protein-bound toxins, and it is a simple and easy to obtain marker to evaluate the efficacy of convective transport in OL-HDF. Convective volume standardization could be useful to prescribe individualized therapies.

- OL-HDF with high convective volumes is not related to malnutrition. Therefore, albumin or nutrient losses into dialysis fluid should not be a limiting factor of substitution volume in OL-HDF with high-flux membranes.
- There is not enough evidence to restrict convective transport in diabetic patients due to the glucose content of the substitution fluid.
- OL-HDF with high convective volumes is associated with improvement in metabolic profile in diabetic patients, what could contribute to the reduction in cardiovascular risk.
- Diffusive transport is a main mechanism for middle molecule elimination in HDx.
- HDx could benefit patients in which the ability to attain an effective convective dose is limited.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de alteraciones estructurales y/o funcionales de los riñones mantenidas durante al menos 3 meses. 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 histológicas¹.

La ERC se caracteriza por una pérdida progresiva e irreversible de las funciones de los riñones y condiciona una elevada morbimortalidad. Se trata de un problema de salud pública creciente con una prevalencia estimada del 8-16% de la población mundial², aunque existen importantes variaciones geográficas. Según el estudio EPIRCE, la prevalencia de ERC en España al inicio del siglo XXI era 9,1%³. Las regiones más pobres y poblaciones menos desarrolladas son las de mayor riesgo y generalmente tienen difícil acceso al tratamiento renal sustitutivo (TRS).

La causa más frecuente de ERC de forma global es la diabetes mellitus, seguida de la hipertensión arterial (HTA). En las regiones con mayor desarrollo económico existe un predominio de las causas cardiovasculares debido al incremento de la esperanza de vida y a la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades crónicas. En regiones menos desarrolladas son más frecuentes la etiología glomerular, la nefrotoxicidad o la ERC de causa no conocida. Otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ERC son la obesidad, el tabaco, el consumo de hierbas, drogas o fármacos nefrotóxicos, infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis C (VHC) o la hepatitis B (VHB), patologías autoinmunes sistémicas, enfermedades genéticas, aditivos alimentarios, la contaminación ambiental, etc.

La ERC es una enfermedad sistémica compleja que condiciona la disrupción de múltiples procesos biológicos, entre los que se encuentran el balance energético, la inmunidad innata o señales neuroendocrinas. Esto supone un perfil clínico de alto riesgo caracterizado por inflamación y estrés oxidativo,

malnutrición y desgaste energético-proteico o protein energy wasting (PEW), el desarrollo de enfermedades cardiopulmonares y vasculares, alteraciones del sistema nervioso central y autónomo, y otras complicaciones como la anemia o la enfermedad mineral ósea⁴.

Los pacientes con ERC avanzada con una función renal mínima o ausente (ERC terminal) requieren de un 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 población⁵. Alrededor de 400000 pacientes inician TRS cada año en el mundo, pero más de 3 millones no tienen acceso a las terapias de reemplazo renal y mueren de forma prematura⁶. En España, la incidencia y la prevalencia de pacientes con ERC terminal han continuado aumentando hasta alcanzar en el año 2016 cifras de 142,1 pmp anual y 1233,5 pmp, respectivamente⁷. El 78,6% de los pacientes iniciaron TRS con HD, el 16,7% con DP, y un 4,8% se trasplantaron antes de necesitar diálisis; un 42% se mantienen en HD, y el 5% en DP.

La diálisis es un proceso de separación de masas bidireccional entre la sangre y un fluido denominado líquido de diálisis, baño de diálisis o dializado, que consiste en interponer una membrana entre ambos compartimentos que permite el paso de distintas sustancias. En la HD, la membrana se localiza en un dializador externo y requiere un sistema de circulación sanguínea extracorpórea, mientras que en la DP se utiliza el propio peritoneo como membrana de intercambio. La diálisis se utiliza como técnica de depuración sanguínea para eliminar los productos de desecho del metabolismo y la sobrecarga de fluidos que se acumulan en la ERC, y para regular el equilibrio ácido base e hidroelectrolítico. Por tanto, su objetivo primario es restablecer la homeostasis normal de los medios intracelular y extracelular, pero no suple las funciones endocrinas ni metabólicas renales⁸.

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

1.1. TOXINAS URÉMICAS

La pérdida progresiva de la función renal se acompaña de la retención de una amplia variedad de solutos que normalmente se excretan por los riñones. En algunos casos, esta reducción en la eliminación renal de solutos se acompaña de un aumento en su generación o de un retraso en su transformación metabólica⁹. Las sustancias retenidas que interactúan negativamente con las funciones biológicas celulares y orgánicas se denominan toxinas urémicas y son las responsables del denominado síndrome urémico¹⁰. La toxicidad biológica derivada del síndrome urémico es de extrema complejidad, ya que existe una afectación multisistémica por varios solutos que pueden causar toxicidad por mecanismos diferentes, en ocasiones con efectos sinérgicos, y cuya toxicidad puede verse potenciada por la reducción de otras moléculas beneficiosas (con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, vasodilatadoras, etc.). A medida que la ERC progresa, la contribución de los solutos urémicos a la disfunción orgánica global va cobrando mayor importancia^{11,12}.

Entre los numerosos sistemas orgánicos que pueden verse alterados en la ERC, la enfermedad cardiovascular es de particular importancia dada su implicación en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes^{13,14}. En su patogenia participan múltiples alteraciones características de la ERC (anemia, disfunción inmune, hiperparatiroidismo, resistencia a la insulina, malnutrición, inflamación, coagulopatías, HTA, sobrecarga de volumen extracelular, pericarditis, insuficiencia cardiaca, etc.)¹⁵.

En los últimos años se han identificado cientos de solutos de retención, incluyendo una gran variedad de toxinas urémicas. En 2003, el European Uremic Toxin Working Group propuso una clasificación de 90 solutos de retención con las concentraciones séricas normales y patológicas¹⁶. En 2012 se añadieron otros 56 compuestos¹⁷. Más recientemente, se han identificado muchos nuevos solutos gracias a técnicas modernas de metabolómica y proteómica.

La clasificación más aceptada de las toxinas urémicas se basa en sus propiedades físico-químicas como el tamaño o peso molecular, la hidrosolubilidad y la unión a proteínas plasmáticas¹⁸. Aunque existen otras formas de clasificación, ésta es la mas utilizada, ya que se basa en su patrón de eliminación clásico por las técnicas extracorpóreas (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las toxinas urémicas

Clase de toxina	Tamaño molecular	Mecanismo de eliminación	Ejemplos	
Pequeños solutos hidrosolubles	< 500 Da	Difusión	<i>Urea</i> <i>Creatinina</i> <i>Guanidinas</i> <i>Fosfatos</i>	<i>Oxalato</i> <i>Ácido úrico</i> <i>TMAO</i> <i>Acidosis</i>
Moléculas medias	> 500 Da	Convección	<i>β2m</i> <i>Cistatina C</i> <i>Mioglobina</i> <i>Prolactina</i>	<i>Leptina</i> <i>IL-6</i> <i>PTH</i> <i>AGEs</i>
Toxinas unidas a proteínas	Cualquier tamaño	<i>Adsorción</i> <i>Convección</i>	<i>Homocisteína</i> <i>Fenoles</i> <i>Indoles</i>	

TMAO: óxido de trimetilamina. β2m: beta-2 microglobulina. IL-6: interleuquina 6. PTH: hormona paratiroidea.

AGEs: productos finales de glicosilación avanzada. Da: Dalton (g/mol).

1.1.1. Pequeños solutos hidrosolubles

Entre los pequeños solutos hidrosolubles se incluyen toxinas urémicas de bajo peso molecular (< 500 Da) con escasa unión a proteínas plasmáticas. La urea (60 Da), prototipo de este grupo de toxinas, se sintetiza en el hígado a partir del metabolismo de aminoácidos y es la principal vía de eliminación de productos de desecho nitrogenados. Su retención ha demostrado tener efectos tóxicos mediados por varios mecanismos, como la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, carbamización de proteínas, inhibición del

cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, activación de vías proinflamatorias y proaterogénicas, producción de especies radicales de oxígeno, desarrollo de resistencia a la insulina, progresión de la ateromatosis, disfunción de la barrera intestinal, etc.^{19,20,21,22}. Por sus efectos osmóticos, una reducción rápida de la urea plasmática durante la diálisis puede dar lugar a un síndrome de desequilibrio osmótico^{23,24}.

La acumulación de guanidinas se ha relacionado con alteraciones en la síntesis de óxido nítrico, efectos proinflamatorios, producción de especies reactivas de oxígeno y daño endotelial^{25,26,27}. La retención de oxalato resulta en un aumento del calcio intracelular en células endoteliales, disminuye la glucuronidación y pueden dar lugar a depósitos de oxalato cálcico en múltiples tejidos^{28,29,30}. La hiperuricemia contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y disfunción endotelial³¹. La hiperfosforemia inhibe la producción de calcitriol, se asocia al déficit de klotho, altera el metabolismo de poliaminas, y se relaciona con el desarrollo de prurito, hiperparatiroidismo, hipertrofia miocárdica y calcificaciones vasculares^{32,33,34}. La acidosis metabólica contribuye al desgaste muscular y a la pérdida mineral ósea, y en los niños, al retraso en el crecimiento^{35,36}, mientras que el tratamiento con bicarbonato enlentece la progresión de la ERC y mejora el estado nutricional³⁷.

En algunos casos, las concentraciones en sangre de estas toxinas pueden ofrecer información adicional e incluso pueden tener un valor pronóstico:

- Los niveles pre-diálisis de urea se consideran un marcador de ingesta proteica. Las concentraciones muy bajas pueden reflejar un estado nutricional inadecuado y se asocian con un peor pronóstico^{38,39}. No se consideran una buena representación de la eficacia de la diálisis, ya que dependen de múltiples factores como la ingesta, el catabolismo proteico o la función renal residual.

Por otro lado, el aclaramiento de urea se ha relacionado con eventos clínicos y mortalidad en los pacientes en HD⁴⁰. Los modelos matemáticos conocidos como “modelos cinéticos de la urea” permiten evaluar la producción o generación de urea (que orienta la ingesta proteica) y su

eliminación (que mide la dosis de diálisis) en cada paciente. Aunque no representan la eliminación de otros solutos urémicos (fosfatos, guanidinas, moléculas medias y toxinas liposolubles y/o unidas a proteínas^{41,42}) suponen una de las principales herramientas para cuantificar y estandarizar la dosis de diálisis⁴³.

- Los niveles de dimetilarginina asimétrica (guanidina) son un fuerte predictor de la mortalidad y eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC terminal⁴⁴, y se asocian con el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal^{45,46}, rigidez vascular e hipoperfusión cerebral⁴⁷.
- La hiperuricemia se asocia a complicaciones cardiovasculares y mortalidad^{48,49}, mientras que el tratamiento con inhibidores de la xantino-oxidasa se ha asociado con menos eventos cardiovasculares y menor progresión de la ERC⁵⁰.
- Tanto los niveles elevados de fósforo (relacionados con un peor control del hiperparatiroidismo y mayor riesgo cardiovascular) como los niveles muy disminuidos (indicadores de un estado nutricional inadecuado) se relacionan con una peor supervivencia⁵¹.

1.1.2. Moléculas medias

Se definen arbitrariamente como aquellos solutos urémicos con un peso molecular por encima de 500 Da^{52,53}. La hipótesis de la existencia de estas toxinas surgió en los 1970 al observarse la retención de solutos que no eran capaces de eliminarse con las técnicas disponibles⁵⁴, ya que se necesitan membranas con poros grandes que se desarrollaron varios años más tarde. Existen numerosas alteraciones clínicas, metabólicas y bioquímicas asociadas a la retención de estos solutos, en especial con impacto proinflamatorio⁵⁵. Se han identificado más de 20 compuestos que cumplen la definición estricta de moléculas medias⁵⁶ y se tiende a diferenciar entre las de pequeño (hasta 15-20 KDa) y gran tamaño (por encima de 15-20 KDa).

Entre las moléculas medias, el soluto más estudiado y por tanto representativo de este grupo de toxinas urémicas es la β 2-microglobulina (β 2m) (11800 Da). La acumulación de β 2m se ha relacionado con el desarrollo de amiloidosis de diálisis (depósito extracelular de material amiloide ampliamente compuesto por β 2m), enfermedad vascular, envejecimiento y daño en la función cognitiva^{57,58,59,60}. Los niveles aumentados de β 2m también se han relacionado con la mortalidad⁶¹.

La hormona paratiroidea o parathormona (PTH), (9425 Da en el caso de la PTH "1-84" o PTH intacta) aumenta en la ERC por un incremento de su secreción glandular. El exceso de PTH aumenta el calcio intracelular con las consiguientes alteraciones funcionales sistémicas, condiciona un elevado remodelado y resorción ósea, y resulta en la retención de fósforo, reducción de la producción de 1,25-dihidroxitamina D e hipocalcemia⁶².

Los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) derivan de la reacción de la glucosa y otros azúcares reducidos con aminoácidos y péptidos de degradación, y tienen pesos moleculares entre 2000 y 6000 Da^{63,64}. La acumulación de AGEs en la uremia se debe a concentraciones elevadas de pequeños precursores carbonil, más que a una reducción de su eliminación o a un aumento de la glucemia. Estos compuestos causan reacciones inflamatorias, modifican el impacto de la β 2m, interfieren con la síntesis de óxido nítrico e inducen alteraciones oxidativas de las proteínas⁶⁵.

Entre otras moléculas medias destacan:

- la leptina (16 KDa), relacionada con inhibición del apetito y reducción del peso corporal^{66,67,68,69,70,71};
- el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) (32 KDa), relacionado con alteraciones minerales óseas, hipertrofia miocárdica, eventos cardiovasculares y mortalidad^{33,34,72,73,74,75};
- polifosfatos de dinucleósidos (1000 Da), que inducen proliferación de células musculares lisas y producción de radicales libres^{76,77,78,79};

- citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α [26 KDa]) e interleuquinas (IL) como IL-8 (8 KDa), IL-10 (18 KDa) e IL-6 (24,5 KDa), cuyos niveles se han asociado a mayor mortalidad⁸⁰;
- diferentes péptidos (péptido natriurético atrial [3000 Da], neuropéptido Y [4254 Da], adrenomedulina [6000 Da]);
- otras hormonas (GHrelina [3370 Da], prolactina [23 KDa], adiponectina [26 – 30 KDa]);
- otros factores de crecimiento (endotelial vascular [VEGF] [34250 Da], similar a la insulina 1 [IGF-1] [7650 Da]);
- cadenas ligeras de inmunoglobulinas (kappa [22,5 KDa] y lambda [45 KDa]) y factores del complemento (factor D [23,7 KDa]);
- otras moléculas como cistatina C (13,3 KDa), mioglobina (17,2 KDa), o la α 1-glicoproteína ácida (43 KDa).

1.1.3. Toxinas unidas a proteínas

Se incluyen en este grupo todas aquellas toxinas urémicas con elevada proporción de unión a proteínas plasmáticas. Por lo general son solutos de bajo peso molecular, entre los que destacan los fenoles, los indoles y otras moléculas como la homocisteína y el ácido furanpropiónico. Además de la reducción en la eliminación renal, existen otros factores relacionados con su acumulación en la ERC como la ingesta proteica, el metabolismo y/o el manejo intestinal. La albúmina es la principal proteína a la que se unen estos solutos⁸¹, actuando como un tampón o buffer que atenúa el efecto biológico de sus ligandos⁸². La reducción de los niveles de albúmina sérica puede resultar en concentraciones más altas de solutos al aumentar su fracción libre, induciendo respuestas biológicas exageradas⁸³.

P-cresol y p-cresil-sulfato: Los cresoles son productos finales del metabolismo de aminoácidos por la microbiota intestinal y de procesos de

conjugación en la pared del intestino o en el hígado⁸⁴. En la ERC existen modificaciones de la microbiota relacionadas con una mayor generación de estas toxinas^{85,86}. El p-cresol (108 Da) es un fenol considerado como el prototipo de toxina urémica lipofílica y con elevada unión a proteínas. En la ERC se acumulan los conjugados de p-cresol (p-cresil-sulfato y p-cresil-glucuronato) en mayor proporción que p-cresol^{87,88,89}, aunque en los estudios iniciales no se distinguían por utilizar técnicas de desproteínización que resultaban en la desconjugación.

Los niveles aumentados de p-cresol y sus conjugados se han relacionado con alteraciones de la función endotelial, activación leucocitaria, estrés oxidativo, desarrollo de resistencia a la insulina y daño tubular y glomerular. Numerosos estudios también han encontrado asociación entre las concentraciones elevadas y eventos clínicos, incluyendo síntomas urémicos, hospitalización (particularmente por infecciones), enfermedad cardiovascular^{90,91,92,93,94} y mortalidad^{95,96,97}.

Indoxil-sulfato: Los indoles derivan del metabolismo intestinal del triptófano por la microbiota, se conjugan a indoxil-sulfato (213 Da) en el hígado y normalmente se secreta en el riñón por el transportador de aniones orgánicos 3⁹⁸. Su acumulación altera el metabolismo hepático y puede condicionar un aumento de la toxicidad de ciertos fármacos ácidos al competir por sus sitios de unión e inhibir su secreción tubular^{99,100,101}.

Los niveles elevados de indoxil-sulfato se han asociado con la expresión de citoquinas y genes proinflamatorios, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la supresión del gen de klotho, conduciendo a glomeruloesclerosis y fibrosis^{102,103,104}. Varios trabajos documentan la asociación de los niveles de indoxil-sulfato con inflamación y enfermedad cardiovascular^{105,106,107,108,109,110}. En los pacientes con ERC se han asociado con daño vascular y mortalidad¹¹¹, y en los pacientes en HD se asocian a factores de riesgo de aterosclerosis y a estenosis post-angioplastia de accesos vasculares protésicos^{112,113}. Los niveles de p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato también se han asociado de forma independiente a la progresión de la ERC^{83,114}, y un metanálisis confirmó la asociación de ambos solutos con eventos cardiovasculares graves y mortalidad¹¹⁵.

Homocisteína: Es un aminoácido sulfurado (135 Da) derivado de la demetilación de metionina. Su acumulación resulta en un aumento intracelular de S-adenosil homocisteína, un compuesto extremadamente tóxico que compite con S-adenosil metionina e inhibe las metiltransferasas, alterando el control epigenético a través de la hipometilación de macromoléculas^{116,117}. Su porcentaje de unión a proteínas se estima en un 70%, aunque puede verse reducido por otras toxinas (p.ej.: guanidinas). El aumento de los niveles de homocisteína en los pacientes con ERC depende de múltiples factores entre los que destacan la reducción de su eliminación renal, factores dietéticos, los niveles de ácido fólico o factores genéticos.

La homocisteína estimula la proliferación de células musculares lisas vasculares y altera las funciones anticoagulantes de la pared vascular, condicionando mayor trombogenicidad^{118,119}. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la población general^{120,121}, y tiene una elevada prevalencia en pacientes con ERC terminal¹²².

Ácido furanpropiónico: El ácido (3-carboxi-4-metil-5-propil-2-furil) propiónico (240 Da) es un ácido graso urofuránico fuertemente lipofílico, con una unión a proteínas cercana al 100%. Al acumularse compite por los sitios de unión de proteínas plasmáticas, inhibe la eliminación renal de fármacos, metabolitos y ácidos orgánicos endógenos, e inhibe enzimas del metabolismo hepático^{100,101,123,124}. Los niveles elevados también se han asociado con alteraciones neurológicas¹²⁵.

1.2. MECANISMOS DE TRANSPORTE DE AGUA Y SOLUTOS

Los principales mecanismos de eliminación de agua y solutos a través de las membranas de diálisis son difusión, convección y adsorción^{126,127,128,129,130}. Tradicionalmente difusión y diálisis se han entendido como términos semejantes, ya que el transporte difusivo era el principal mecanismo de transporte de solutos con las primeras membranas de HD. En numerosas ocasiones se ha definido la diálisis como la difusión de moléculas en una solución a través de una membrana “semipermeable”, que se produce como consecuencia de un gradiente de concentración electroquímico¹³¹. Sin embargo, los diferentes solutos urémicos también pueden atravesar la membrana por el transporte convectivo derivado de los gradientes de presión hidrostática y osmótica, que es responsable de la eliminación del exceso de agua corporal¹³², y además puede existir eliminación de solutos mediante su adsorción a la membrana. Durante estos procesos existen numerosos mecanismos de interacción entre ambos fluidos y la membrana de diálisis, por lo que el aclaramiento de solutos está condicionado por múltiples factores (ver a continuación)^{133,134,135,136}.

1.2.1. Difusión o transporte difusivo

Es el paso de solutos a través de una membrana debido a la diferencia de concentración electroquímica entre ambos compartimentos. El transporte por difusión es el resultado del movimiento aleatorio de las moléculas en el espacio, que es inversamente proporcional a su tamaño. Ocurre al enfrentar la sangre que discurre por el interior de las fibrillas capilares con el líquido de diálisis que baña las fibras y solo está presente cuando existe un gradiente de concentración desde la sangre al baño o viceversa (es decir, que puede ser bidireccional).

La cantidad de transporte difusivo depende del gradiente de concentración entre ambos compartimentos, de la capacidad de la membrana, de las propiedades físico-químicas del soluto y de las características y cantidad de sangre y líquido de diálisis:

- Coeficiente de transferencia de masas (K_oA , mL/min): es un indicador de la eficacia o la capacidad del dializador determinado *in vitro* y define la resistencia a la difusión de cada soluto. Está compuesto por la permeabilidad de la membrana (K_o) y su superficie (A), y es específico de cada dializador para un determinado soluto. El K_oA de la membrana varía con la profundidad y la porosidad, con el tamaño molecular de cada soluto, y con los flujos de sangre y baño¹³⁷. Según el K_oA distinguimos dializadores de baja (300-500 mL/min) y alta eficiencia (> 700 mL/min).
- Gradiente de concentración: se optimiza al hacer circular el líquido de diálisis por el dializador una sola vez, a contracorriente (en sentido opuesto) y paralelo al flujo de sangre.
- Propiedades del soluto: la capacidad de difusión de cada soluto depende de varios factores, entre los que destacan su peso o tamaño molecular, la unión a proteínas o su distribución en los distintos compartimentos corporales:
 - Las moléculas más pequeñas tienen mayor movilidad y colisionan más frecuentemente con la membrana, lo que facilita su difusión; aquellas de mayor tamaño se mueven más despacio y difunden lentamente, aunque los poros de la membrana sean lo suficientemente grandes como para permitir su paso.
 - Las toxinas unidas a proteínas difunden difícilmente, excepto la pequeña fracción libre disponible. Las proteínas no atraviesan la membrana salvo que esté diseñada específicamente para ello.
 - Algunas moléculas están secuestradas en diferentes tejidos y requieren un gradiente de concentración entre el compartimento en el que se encuentran y la sangre que facilite su difusión al compartimento intravascular. La urea, por el contrario, difunde sin dificultad a través de las membranas y se distribuye de forma uniforme en el plasma y en el citoplasma del hematíe. Los solutos que difunden lentamente por las membranas celulares requieren más tiempo de diálisis para conseguir una adecuada eliminación.

- Efectos de los flujos de sangre (Q_b) y de líquido de diálisis (Q_d): En general la eliminación de solutos aumenta con el Q_b hasta una fase de meseta, a partir de la cual los aumentos del Q_b no consiguen mayor aclaramiento. Los solutos más pequeños, que se eliminan rápidamente de la sangre reduciendo el gradiente de concentración, dependen en mayor medida del Q_b para mantener este gradiente y alcanzan la fase de meseta con Q_b más altos. Los solutos de mayor tamaño difunden lentamente y su gradiente de concentración está mantenido aún con los Q_b más bajos, por lo que su eliminación se ve influenciada en mucha mayor proporción por la duración del tratamiento. El aumento del Q_b conlleva una interacción más breve entre la sangre y la membrana, por lo que el aumento del aclaramiento que se produce al aumentar el Q_b cada vez es menor. Los incrementos del Q_d para optimizar el gradiente de concentración tienen un efecto mucho menor en el aclaramiento que los cambios del Q_b ¹³⁸ (ver apartado 1.6.1.).

1.2.2. Convección, transporte convectivo o ultrafiltración

Consiste en el paso simultáneo de agua y solutos a través de los poros de la membrana por el efecto de un gradiente de presión entre la sangre y el líquido de diálisis que se denomina presión transmembra (PTM). El agua plasmática extraída por este mecanismo se denomina ultrafiltrado. La función principal de la ultrafiltración es eliminar la sobrecarga de fluidos retenida durante el periodo interdialis, pero también es de utilidad para eliminar aquellas toxinas urémicas capaces de atravesar los poros de la membrana.

El transporte de solutos por convección depende de la concentración sanguínea del soluto, del coeficiente de cribado y del flujo de ultrafiltración a través de la membrana:

- El coeficiente de cribado o sieving coefficient (S_c) define la relación entre la concentración del soluto en el ultrafiltrado y la concentración plasmática, y es específico de cada membrana para un soluto determinado. El S_c depende del tamaño molecular del soluto y del

tamaño de los poros de la membrana. Los solutos de bajo peso atraviesan la membrana sin dificultad y alcanzan un S_c cercano a 1, es decir, que existe la misma concentración en el ultrafiltrado que en el plasma; las moléculas más grandes, incapaces de atravesar la membrana, tendrían un S_c cercano a 0. La contribución relativa del transporte convectivo es más importante en los solutos de mayor tamaño, ya que los más pequeños tienen mucha mayor capacidad de difusión.

- El flujo de ultrafiltración (Q_{UF}) a través de la membrana es el volumen de agua plasmática que se ultrafiltra por unidad de tiempo, y depende del coeficiente de ultrafiltración y de la PTM:
 - El coeficiente de ultrafiltración (K_{UF}) es una propiedad física que define la permeabilidad hidráulica del dializador, y depende del K_{UF} de la membrana y de su superficie. El K_{UF} de cada dializador se expresa como el volumen de agua plasmática ultrafiltrada por unidad de tiempo, por cada mmHg de gradiente de PTM (mL/h/mmHg), mientras que el K_{UF} de la membrana debe corregirse por la superficie (mL/h/mmHg/m²). Según el K_{UF} se distinguen membranas de alta o baja permeabilidad (alto o bajo flujo de ultrafiltración, ver apartado 1.3.1.1.)
 - La PTM es el gradiente de presión entre ambos compartimentos dentro del dializador y resulta de la diferencia entre la presión hidrostática del compartimento sanguíneo (que es positiva) y la presión hidrostática del líquido de diálisis (que puede ser positiva, nula o negativa), más la presión oncótica de la sangre (que es negativa y favorece la retención del agua plasmática en el compartimento sanguíneo). En general, las presiones en los compartimentos se estiman a partir de las presiones medidas a la entrada y salida de la sangre y del líquido de diálisis en el dializador.

La ultrafiltración del agua plasmática supone una hemoconcentración progresiva que puede desencadenar la coagulación del dializador. Para evitar estos inconvenientes la fracción de filtración, que define la

proporción de sangre ultrafiltrada (Q_{UF}/Q_b), no debe ser excesivamente elevada (< 30 – 40%), por lo que una de las opciones más útiles para mejorar el transporte convectivo (Q_{UF}) es el incremento del Q_b .

De forma similar al transporte difusivo, la ultrafiltración depende de un gradiente entre ambos compartimentos y por tanto puede ser bidireccional. El transporte de agua y solutos desde la sangre al líquido de diálisis por un gradiente positivo de PTM se denomina filtración directa. La retrofiltración es la transferencia de agua y solutos desde el líquido de diálisis a la sangre cuando existe un gradiente negativo de PTM, es decir, mayor presión en el compartimento del baño que en el de la sangre.

1.2.3. Adsorción

La adsorción es la unión de moléculas de la sangre a la superficie de un adsorbente incorporado en un módulo del circuito extracorpóreo. Los adsorbentes son sustancias que por sus características físico-químicas adsorben en su superficie a otros elementos en solución y pueden clasificarse, según su mecanismo de adsorción, en¹³⁹:

- Adsorbentes con propiedades hidrofóbicas, como el carbón activado recubierto y las resinas macroporosas no iónicas.
- Adsorbentes por afinidad química, como resinas de intercambio iónico (que intercambian iones de igual carga eléctrica) y quimiosorbentes (que establecen enlaces químicos entre adsorbente y soluto).

La interacción de la sangre con el agente adsorbente en ocasiones puede ocasionar efectos adversos, lo cual puede evitarse con la adsorción de las toxinas en un ultrafiltrado del plasma sin elementos formes. Otra de las principales limitaciones de la eliminación de toxinas por adsorción es la saturación de la membrana.

1.3. COMPONENTES DEL SISTEMA DE HEMODIÁLISIS

Los componentes necesarios para el sistema de HD incluyen la membrana o el dializador, un monitor, las líneas de sangre y de líquido de diálisis, y los fluidos entre los que ocurre el intercambio de sustancias (sangre y líquido de diálisis).

1.3.1. Membranas y dializadores

La membrana es el componente esencial del sistema de HD al actuar como una barrera que separa la sangre del líquido o baño de diálisis. Las membranas utilizadas inicialmente eran derivadas de celulosa, pero con el tiempo se han creado membranas de celulosa modificadas y membranas sintéticas a partir de polímeros¹⁴⁰, que han dado lugar a diferentes técnicas de HD con propiedades específicas y características intrínsecas¹⁴¹.

1.3.1.1. Clasificación de las membranas de diálisis

Tradicionalmente las membranas de diálisis se han clasificado en función de su composición química y de la permeabilidad hidráulica¹⁴²:

Composición química

Clásicamente se ha diferenciado entre membranas celulósicas (o naturales) y no celulósicas (o sintéticas)¹⁴³:

- La celulosa no modificada (cuprofan) es una membrana basada en polisacáridos obtenidos del algodón prensado con múltiples grupos hidroxilo libres. La celulosa sustituida se obtiene por modificaciones químicas en la superficie de un polímero de celulosa, sustituyendo los grupos hidroxilo (lo más frecuente, con acetato). Las membranas celulosintéticas se modifican añadiendo material sintético (como dietilaminoetil en el Hemophan).

- Las membranas no celulósicas o membranas sintéticas derivan de polímeros como poliamida, polisulfona, poliétersulfona, poliarilétersulfona, poliacrilonitrilo y/o polimetilmetacrilato.

La composición química de la membrana afecta a su estructura, funcionalidad, biocompatibilidad y funcionamiento o rendimiento con las diferentes técnicas. Las membranas sintéticas generalmente tienen mayor permeabilidad hidráulica (aunque existen membranas sintéticas de bajo flujo), una excelente biocompatibilidad (aunque existen fenómenos de hipersensibilidad) y mejores características de cribado de moléculas, por lo que son las más utilizadas en la actualidad. Las membranas más modernas incorporan mezclas de polímeros, lo que permite optimizar el rendimiento y la permeabilidad minimizando fenómenos derivados de una excesiva hidrofobia o hidrofilia.

Permeabilidad hidráulica

La permeabilidad hidráulica de una membrana viene determinada por el K_{UF} , que define el flujo de ultrafiltración en función de la PTM ejercida sobre la membrana (mL/h/mmHg/m^2). La relación entre el flujo de ultrafiltración y la PTM no es constante a lo largo de la sesión ya que existe un depósito de proteínas plasmáticas en la interfaz sangre-membrana denominado protein-cake, que disminuye la permeabilidad hidráulica al obstruir los poros y modifica el valor real del K_{UF} durante la sesión¹⁴⁴.

Inicialmente se distinguía entre las membranas de baja permeabilidad hidráulica, con un $K_{UF} < 10\text{-}20 \text{ mL/h/mmHg/m}^2$ (HD de bajo flujo o low-flux HD), y membranas de alta permeabilidad hidráulica, con un $K_{UF} > 20 \text{ mL/h/mmHg/m}^2$ (HD de alto flujo o high-flux HD). Sin embargo, el desarrollo de nuevas membranas ha conducido a una reclasificación de las membranas de alta permeabilidad. Ward diferenció las membranas high-flux (con $K_{UF} 20\text{-}40 \text{ mL/h/mmHg/m}^2$, $S_c \beta_{2m} 0,7\text{-}0,8$, y pérdidas de albúmina $< 0,5 \text{ g}$ en 4 horas) de aquellas con pérdidas de proteínas o “protein-leaking” (con $K_{UF} > 40 \text{ mL/h/mmHg/m}^2$, $S_c \beta_{2m} > 0,9$, y pérdidas de albúmina $2\text{-}6 \text{ g}$ en 4 horas) según la combinación de la permeabilidad, la eliminación de

β_2m y la pérdida de albúmina¹⁴⁵. Otros autores se refieren a las membranas de muy alta permeabilidad hidráulica como “super-flux”, pero de forma menos estricta incluyen aquellas con $S_c \beta_2m > 0,6$.

Clasificación multidimensional

La evolución de los biomateriales y las mejoras en la tecnología para la producción de fibrillas capilares ha dado lugar a nuevas membranas con características específicas y propiedades individuales, por lo que los esquemas clásicos de clasificación han cambiado. La incorporación de nuevos procesos en la fabricación como la mezcla de polímeros¹⁴⁶ o la funcionalización de la superficie¹⁴⁷ ha dado lugar a la consideración de otros muchos parámetros a la hora de categorizar las membranas. Entre ellos destacan nuevos índices de permeabilidad¹⁴⁸ como las propiedades de cribado de la membrana (el punto de corte de peso molecular o molecular weight cut-off [MWCO], el punto de retención o molecular weight retention onset [MWRO], la distribución del tamaño de los poros, etc.), propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas¹⁴⁹ (que permiten mayor difusión o convección, respectivamente), la estructura tridimensional, el grosor de la membrana y sus capas, la biocompatibilidad, la capacidad de adsorción¹⁵⁰ y el potencial eléctrico¹⁵¹. En algunos casos se modifica la superficie de la capa interna de la fibra, proporcionando mayor selectividad al paso de solutos, biocompatibilidad u otras propiedades (bioactividad). Algunas de estas membranas con bioactividad son aquellas recubiertas de vitamina E, que reducen el estrés oxidativo al neutralizar las especies reactivas de oxígeno y podrían mejorar el manejo de la anemia^{152,153}, o membranas con heparina unida a su superficie, ideadas para evitar la anticoagulación del circuito¹⁴⁷.

La tendencia actual es clasificar las membranas de forma multidimensional, con diferentes grados y perfiles que definen cada parámetro. La prescripción personalizada o individualizada de la HD incluye una selección cuidadosa de la membrana para alcanzar los resultados deseados¹⁵⁴.

1.3.1.2. Dializadores

La configuración de los dispositivos que contienen la membrana de diálisis también han ido cambiando a lo largo del tiempo, desde los cartuchos o tubos iniciales y los dializadores en láminas o placas (en los que la sangre y el líquido de diálisis discurren en paralelo por los espacios entre las laminillas de membrana) hasta el desarrollo de los dializadores de fibra hueca o de fibrillas capilares a finales de 1960¹⁵⁵. Estos dializadores revolucionaron la HD al proporcionar una mejor geometría en términos de reología de la sangre y transferencia de masas. Las ventajas de las fibras son una mejor relación entre superficie y volumen en el compartimento sanguíneo (que supone una menor distancia para la difusión), menos efectos de capa límite entre sangre y membrana, y una aceptable caída de presión en ambos compartimentos, lo que ha hecho de los dializadores de fibra hueca la principal elección en la práctica clínica. En el año 2018 se estaban utilizando en el mundo aproximadamente 300 millones anuales de dializadores de fibra hueca¹⁵⁶.

Además de las clasificaciones en función de la configuración, de la permeabilidad, la eficiencia y otras propiedades de la membrana, otras formas de clasificar los dializadores son la capacidad de volumen de sangre (el volumen de cebado varía de 160 a 270 mL¹⁵⁷: 100 – 150 mL rellenan las líneas de sangre y 60 – 120 mL rellenan el dializador), los métodos de esterilización (óxido de etileno, radiación gamma, autoclave), la capacidad de reutilización, o la composición química de la carcasa o cartucho del dializador, que en ocasiones contiene materiales plásticos que pueden liberar solutos con toxicidad biológica (p.ej.: bisfenol A¹⁵⁸).

1.3.2. Líquido de diálisis

El líquido o baño de diálisis es un fluido con una composición similar a la que presenta el plasma en condiciones fisiológicas, que se pone en contacto con la sangre a través de la membrana de diálisis. Los monitores de HD mezclan los diferentes componentes con el agua para crear la solución final. Las concentraciones más habituales de los principales solutos disueltos en el líquido de diálisis se recogen en la Tabla 2^{159,160}.

Tabla 2. Componentes del líquido de diálisis

Componente	Concentración en líquido de diálisis
Sodio	130 – 150 mEq/L
Bicarbonato	25 – 38 mEq/L
Calcio	2,5 – 3,5 mEq/L (1,25 – 1,75 mmol/L)
Potasio	0 – 4 mEq/L
Magnesio	0 – 1,5 mEq/L (0 – 0,75 mmol/L)
Cloro	87 – 120 mEq/L
Acetato	2 – 4 mmol/L*
Citrato	2,4 – 3 mEq/L (0,8 – 1 mmol/L)
Glucosa	0 – 200 mg/dL
pCO ₂	40 – 110 mmHg
pH	7,1 – 7,3

* Concentraciones habituales para los líquidos de diálisis con bicarbonato.

El agua de diálisis debe reunir las condiciones necesarias para evitar la exposición a ciertos contaminantes (cloro, cloraminas, nitratos, flúor, metales, compuestos orgánicos, endotoxinas, microorganismos, etc.) que pueden condicionar numerosas alteraciones como encefalopatía, osteomalacia, hemólisis, reacciones a pirógenos, infecciones e incluso la muerte. Para ello debe tratarse con una combinación de diferentes métodos de purificación, que incluyen la osmosis inversa, resinas deionizantes y/o carbón activado (son variables según el centro) y realizar controles periódicos de calidad del agua y del líquido de diálisis. Las guías españolas de gestión de calidad del líquido de diálisis incluyen unos niveles máximos de contaminantes químicos y microbiológicos¹⁶¹. En ellas se especifica la necesidad de utilizar un agua purificada con niveles de contaminación bacteriana < 100 UFC/mL, según las recomendaciones de la European Pharmacopoeia¹⁶². Para obtener un líquido de diálisis ultrapuro, es recomendable el agua altamente purificada o ultrapura, con condiciones de calidad más exigentes (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles máximos permitidos de contaminación microbiológica

	Contaminación bacteriana (UFC/mL)	Endotoxinas (UE/mL)
Agua purificada	≤ 100	≤ 0,25
Agua ultrapura	≤ 0,1	≤ 0,03
Líquido de diálisis ultrapuro	≤ 0,1	≤ 0,03

UFC: Unidades formadoras de colonias (en medios de cultivo T2A o R2A); UE: Unidades de endotoxina (por ensayo LAL).

1.3.3. Monitores

Deben incluir una bomba para la extracción de la sangre de la circulación del paciente, un sistema para transportar el líquido de diálisis y varios sistemas de monitorización (biosensores). Existen sensores de presión localizados a varios niveles del circuito de sangre y del líquido de diálisis, sensores para la detección de aire en el circuito, sensores que miden el aclaramiento de solutos o la caída de la volemia durante la ultrafiltración, sensores para la conductividad y composición del líquido de diálisis, sensores de temperatura del baño y de la sangre, etc. El avance tecnológico ha permitido crear sistemas de biofeedback o biocontroles que modifican automáticamente determinados parámetros de la HD en función de distintos cambios detectados por los biosensores, incluyendo controles de la tasa de ultrafiltración, de la temperatura del baño, de la conductividad, de la tasa de sustitución en las técnicas convectivas, etc.

1.4. TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS

Las técnicas de HD se clasifican según el mecanismo predominante de eliminación de toxinas urémicas. Las técnicas difusivas hacen referencia a la HD convencional, aunque en ella también existe ultrafiltración de fluidos a través de la membrana. Las técnicas convectivas se basan en la ultrafiltración de grandes cantidades de agua plasmática, de manera que se eliminan volúmenes mucho mayores de lo necesario para eliminar la sobrecarga de fluidos y requieren la reposición de un líquido fisiológico que compense el exceso de ultrafiltración. Algunas técnicas permiten la eliminación de moléculas por adsorción, generalmente en combinación con la difusión y/o convección.

1.4.1. Hemodiálisis

Las clasificaciones más utilizadas de la HD convencional suelen hacerse en base a la eficiencia del dializador (K_oA , poco utilizada en Europa) o la permeabilidad hidráulica (K_{UF}) (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la hemodiálisis según las características de la membrana

Característica	Tipo de hemodiálisis
Eficiencia	<ul style="list-style-type: none"> · Baja eficiencia: $K_oA < 500$ mL/min · Eficiencia moderada: $K_oA 500 - 700$ mL/min · Alta eficiencia: > 700 mL/min
Permeabilidad	<ul style="list-style-type: none"> · Bajo flujo (Low-flux): $K_{UF} < 10 - 20$ mL/h/mmHg · Alto flujo (High-flux): $K_{UF} > 20 - 40$ mL/h/mmHg

KoA: coeficiente de transferencia de masas. Kuf: coeficiente de permeabilidad hidráulica.

La HD de bajo flujo es una técnica fundamentalmente difusiva, en la que la convección se reserva para la ultrafiltración del líquido retenido en el periodo interdiálisis. Es eficaz en la eliminación de pequeños solutos

hidrosolubles, pero insuficiente para la eliminación de otras toxinas urémicas. En la HD de alto flujo, además de lo anterior, existe transporte convectivo por filtración interna (filtración directa y retrofiltración), lo que permite eliminar moléculas de mayor tamaño¹⁶³.

Las membranas de alta permeabilidad hidráulica permiten utilizar una PTM más baja para conseguir la ultrafiltración programada, por lo que la presión del compartimento del líquido de diálisis debe elevarse lo suficiente para impedir una ultrafiltración excesiva. Los monitores de HD actuales disponen de sistemas de control volumétrico de la ultrafiltración muy precisos que permiten utilizar membranas de alta permeabilidad sin los riesgos derivados de un exceso de ultrafiltración, lo cual supone un gran avance en el mantenimiento de la hemodinámica del paciente. Como consecuencia de la caída de presión en ambos compartimentos y de los mecanismos de control volumétrico, la utilización de dializadores de alto flujo condiciona la presencia de retrofiltración en la parte final del dializador (Figura 1.1.).

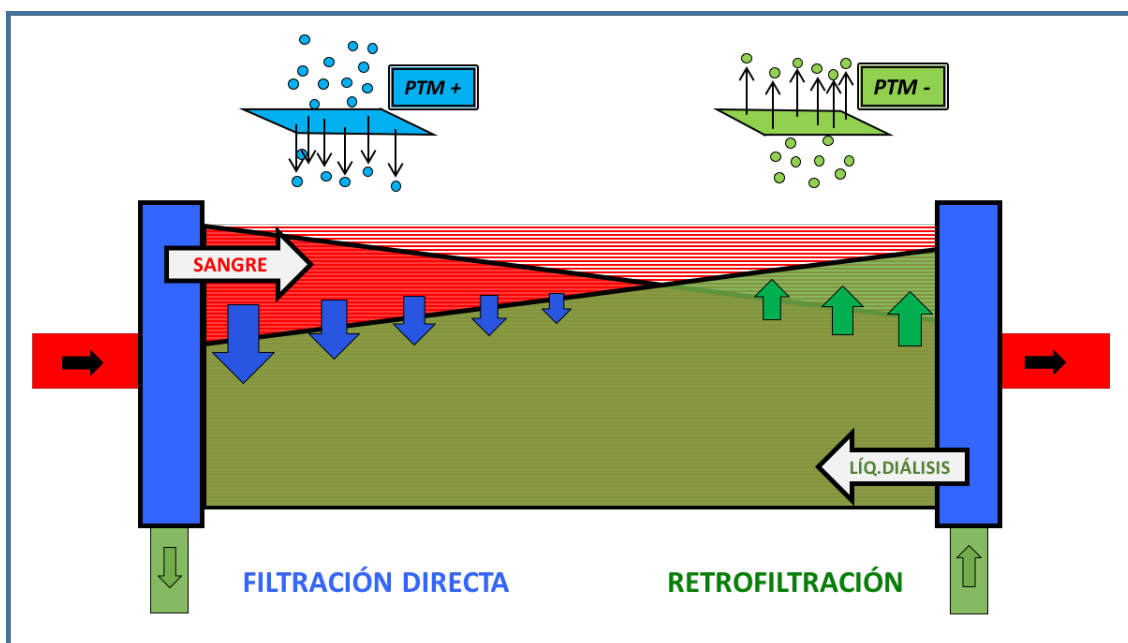


Figura 1. Hemodiálisis de alto flujo: filtración interna.

La existencia de retrofiltración podría dar lugar al paso de endotoxinas bacterianas (1000 – 15000 Da) desde el líquido de diálisis a la sangre, por lo que el uso de membranas de alta permeabilidad requiere la utilización de un líquido de alta calidad. Cuando el agua o líquido de diálisis no reúne las condiciones de calidad necesarias, las estrategias para evitar la retrofiltración se basan en la utilización de membranas de baja permeabilidad y en aumentar la ultrafiltración hasta conseguir una PTM positiva a lo largo de todo el dializador, lo cual requiere en ocasiones la reinfusión en la línea venosa de soluciones de reemplazo plasmático que compensan el exceso de ultrafiltración. Sin embargo, el aumento del transporte convectivo mejora la depuración de toxinas urémicas, por lo que siempre que las características del líquido de diálisis lo permitan, la retrofiltración es un fenómeno positivo que refleja la eliminación de solutos por filtración interna y mejora la eficacia de la diálisis.

La HD con membranas de alta permeabilidad ha demostrado beneficios en la morbimortalidad de los pacientes en diálisis y se ha convertido en la técnica de referencia en la mayoría de unidades de diálisis. Estos beneficios se han puesto en relación con la existencia de retrofiltración (que permite mayor eliminación de moléculas medias), con la utilización de un líquido de diálisis de alta calidad y con el uso de membranas más biocompatibles.

1.4.2. Técnicas convectivas

Las técnicas convectivas utilizan membranas de alta permeabilidad hidráulica con la finalidad de ultrafiltrar elevados volúmenes de agua plasmática y mejorar la eliminación de moléculas medias y grandes por convección. Para ello se ejerce una PTM elevada sobre la membrana que consigue una ultrafiltración muy superior a la necesaria para eliminar el exceso de fluidos, por lo que requieren la reposición de una solución fisiológica que compense el exceso de ultrafiltración¹⁶⁴.

1.4.2.1. Clasificación

Pueden ser técnicas convectivas puras [hemofiltración (HF)] o combinar los transportes por difusión y convección [hemodiafiltración (HDF)]. La HF es

una técnica poco eficaz al utilizar únicamente la ultrafiltración, ya que la eliminación de pequeños solutos por aclaramiento convectivo es menor que con la HD. La HDF combina el aclaramiento de moléculas por difusión con el transporte convectivo, pero ambos mecanismos de transporte compiten entre sí si ocurren en el mismo dispositivo. La biofiltración libre de acetato [acetate-free biofiltration (AFB)] es otra modalidad de HDF en la que la reposición se realiza con bicarbonato sódico, lo que mejora la tolerancia hemodinámica al eliminar el acetato del líquido de diálisis y permite un adecuado control del equilibrio ácido base. La AFB-K es una variante de la AFB que permite utilizar una concentración decreciente de potasio en el baño para mantener un gradiente de concentración más constante entre el plasma y el líquido, lo que podría ayudar a prevenir la aparición de arritmias intradiálisis. Paired filtration dialysis (PFD) es una modalidad de HDF en la que convección y difusión ocurren en dos dispositivos separados (hemofiltro y dializador, respectivamente) para evitar la interferencia entre ambos transportes.

Fluidos de reposición

El fluido para la reposición puede ser una solución estéril contenida en bolsas (convección clásica “off-line”), el propio ultrafiltrado “regenerado”, o puede utilizarse el líquido de diálisis fabricado “on-line” durante la sesión:

- Las técnicas clásicas suponen el recambio de las bolsas varias veces durante el tratamiento, lo que aumenta el coste y limita el volumen de sustitución.
- La fabricación on-line del líquido de diálisis permite infundir grandes volúmenes sin incremento del coste, lo cual mejora enormemente el rendimiento del transporte convectivo. El líquido de diálisis debe ser de alta calidad, por lo que se fabrica durante la sesión a partir de un concentrado ácido, bicarbonato y agua ultrapura, obtenida mediante un sistema de ósmosis inversa, en continua recirculación para evitar contaminación, y debe atravesar al menos dos filtros de endotoxinas entre el circuito del agua y del baño. Aunque se ha

aplicado a la HF y PFD, la HDF on-line (HDF-OL) es la más desarrollada por su elevada eficacia al permitir altos volúmenes de sustitución.

- Hemofiltrate reinfusion (HFR) es una técnica de HDF que combina los transportes por difusión, convección y adsorción al hacer pasar un ultrafiltrado del plasma con proteínas por una resina hidrofóbica con gran capacidad adsortiva que permite la eliminación de toxinas unidas a proteínas y mediadores inflamatorios^{165,166}. La HFR no requiere líquido de sustitución, ya que se reinfunde el mismo ultrafiltrado tras ser regenerado, evitando la necesidad de agua ultrapura y la inseguridad en la ultrafiltración de las técnicas convectivas (utiliza la misma bomba para la ultrafiltración y la reinfusión). Como en la PFD, se utilizan dispositivos independientes para la convección y la difusión colocados en serie (evitando la interferencia entre difusión y convección) y la reinfusión del ultrafiltrado regenerado se realiza entre ambos dispositivos.

Lugar de reposición

- En la línea venosa, después de la salida de la sangre del dializador (modo postdilucional o post-dilución): es el procedimiento que consigue los mejores resultados en la depuración de moléculas. El mayor factor limitante del volumen de sustitución es la hemoconcentración, que puede resultar en la coagulación del dializador.
- En la línea arterial (modo predilucional o pre-dilución): reduce los problemas de hemoconcentración y otros fenómenos como la polarización de solutos al diluir la sangre antes de entrar en el dializador, pero disminuye notablemente la eficacia depurativa al reducir la concentración plasmática de solutos. Un aumento del volumen de sustitución (hasta al menos 50% del volumen de sangre) para compensar esta pérdida de eficacia secundaria a la hemodilución puede mejorar los resultados, pero por lo general la eficacia es inferior al modo postdilucional.

- Otras modalidades intermedias intentan mejorar la eficacia respecto al modo pre-dilución y reducir los problemas de hemoconcentración de las técnicas post-dilución:
 - La reposición mixta simultánea se realiza pre y post-dilución al mismo tiempo.
 - La reposición mixta secuencial se inicia post-dilución y durante el tratamiento se cambia a pre-dilución o mixta simultánea cuando los métodos de monitorización (generalmente un aumento excesivo de la PTM) indican que existe riesgo de hemoconcentración.
 - La técnica mid-dilution se utiliza en HDF mediante un dializador especial en el que la entrada y la salida de la sangre se localiza en el mismo polo, los capilares se disponen en un haz central y un anillo periférico, y la reposición del líquido de diálisis se realiza en el extremo opuesto a la entrada y salida de sangre. De esta manera, la primera mitad del recorrido de la sangre en el dializador actúa en modo post-dilución y tras la reposición se comporta como una HDF pre-dilución.

La reposición del líquido puede hacerse de forma manual o automatizada, utilizando sistemas de biofeedback o biocontroles que regulan de forma automática la tasa de sustitución basándose en distintos parámetros, con el objetivo de obtener la mayor eficacia posible sin problemas de coagulación del circuito. La mayoría de biocontroles se han desarrollado para la HDF-OL post-dilución automatizada, pero existen otros que regulan las tasas de sustitución en pre y post-dilución en la modalidad de HDF mixta.

La forma más adecuada de clasificar las técnicas convectivas incluye el mecanismo de eliminación de toxinas, la procedencia del líquido de sustitución y el lugar de reposición (p.ej.: HF clásica pre-dilución; HDF-OL post-dilución).

1.4.2.2. Hemodiafiltración on-line

La HDF-OL es la técnica más desarrollada en los últimos años, ya que combina elevados aclaramientos difusivos y convectivos, y la fabricación on-line del líquido de diálisis ultrapuro permite la infusión de altos volúmenes, por lo que se considera la técnica más eficiente en la depuración de pequeños solutos y moléculas medias.

El grupo EUDIAL exige para la HDF-OL el uso de membranas de alta permeabilidad ($> 40 \text{ mL/h/mmHg}$) con S_c para $\beta_2m > 0,6$, pues sin esas condiciones es poco probable que añada ventajas frente a otras técnicas como la HD de alto flujo¹⁶⁷. Es recomendable utilizar una fracción de filtración suficiente para rentabilizar su uso ($> 20\%$ en post-dilución), lo que suele requerir un Q_b mínimo ($> 250 - 300 \text{ mL/min}$) para evitar una excesiva hemoconcentración que pueda reducir el rendimiento y/o precipitar la coagulación del circuito. Se recomienda un mínimo de volumen de sustitución por su asociación con el pronóstico (ver apartado 1.7.2.4.).

1.4.3. Técnicas con adsorción

La adsorción se ha utilizado en diferentes formas de depuración sanguínea y asociado a distintas modalidades de diálisis. La primera vez que se utilizó para la eliminación de toxinas fue mediante la hemoperfusión, pero condicionaba muchos efectos adversos (trombopenia, hemólisis, hemorragia e hipotensión arterial). Aunque el uso del carbón activado recubierto redujo estos inconvenientes, otros problemas como el control del volumen o del equilibrio ácido-base condujeron al abandono de los adsorbentes como TRS. La hemoperfusión se ha utilizado para el tratamiento de intoxicaciones, insuficiencia hepática, shock séptico y otras condiciones no relacionadas con la uremia.

Dado que algunos solutos se eliminan difícilmente tanto por difusión como por convección, como aquellos unidos a proteínas, se han desarrollado diferentes técnicas de HD que incluyen, al menos como mecanismo complementario, la eliminación de toxinas urémicas por adsorción. En la hemofiltración o en la plasmaféresis, se puede utilizar la adsorción para

regenerar el ultrafiltrado o el plasma, respectivamente, y utilizar el líquido regenerado como reinfusión (p.ej.: HFR). Los cartuchos con resinas adsorbentes eliminan del ultrafiltrado toxinas unidas a proteínas y sustancias inflamatorias, pero no adsorben electrolitos ni glucosa, de manera que se consigue una solución fisiológica (con concentraciones de electrolitos y osmolaridad adecuadas), libre de toxinas urémicas, y sin contaminantes microbiológicos. En la HD, además del uso de carbón activado para regenerar el líquido de diálisis (prácticamente abandonado), existen ciertas membranas sintéticas que incorporan adsorbentes en su superficie (p.ej.: poliacrilonitrilo) que unen diferentes moléculas a través de cargas electrostáticas, interacciones hidrófobas y enlaces de hidrógeno o iónicos entre las proteínas y la membrana, pero el mayor inconveniente es el escaso rendimiento al saturarse la membrana al inicio del tratamiento.

1.4.4. Hemodiálisis expandida

Los dializadores de alta permeabilidad utilizados en HD de alto flujo y/o en HDF-OL tienen valores de cut-off en torno a 20 KDa¹⁶⁸, lo cual limita la eliminación de moléculas más grandes a través de los poros de la membrana. El reciente desarrollo de dializadores de medium cut-off (MCO) y high retention onset (HRO) ha definido un nuevo concepto: HD expandida (HDx)¹⁶⁹. La HDx utiliza el sistema de HD convencional, por lo que no requiere sistemas ni fluidos de reposición. En comparación con las membranas de alto flujo, el diseño de las membranas HRO resulta en valores de cut-off más elevados, cercanos pero menores que el tamaño de la albúmina, y así permite el paso de solutos más grandes. Su distribución uniforme del tamaño de los poros resulta en una curva de cribado (S_c) muy pronunciada, con un MWRO (donde $S_c \approx 0,9$) y un MWCO (donde $S_c \approx 0,1$) muy cercanos el uno del otro, lo que resulta en la eliminación de solutos de un amplio rango de tamaños minimizando la pérdida de albúmina¹⁷⁰.

1.4.5. Hemodiálisis de alto cut-off

La HD con membranas HCO utiliza poros de gran tamaño, dos o tres veces mayor que las membranas de alto flujo, permitiendo el paso de moléculas hasta 100 KDa *in vitro* y 50-60 KDa en la práctica clínica. Sin embargo, la distribución del tamaño del poro es menos uniforme que en la HDx y resulta en la eliminación de solutos más grandes que el cut-off predeterminado, como algunas proteínas esenciales, particularmente cuando existe transporte convectivo. Puesto que suelen ser membranas de alta permeabilidad, pueden existir pérdidas sustanciales de albúmina y se recomienda la reposición con albúmina humana al finalizar cada sesión de HD. Su uso más extendido ha sido la eliminación de cadenas ligeras en el riñón de mieloma^{171,172}, aunque se han considerado otros potenciales beneficios en el tratamiento del fracaso renal agudo por rabdomiolisis (eliminación de mioglobina)¹⁷³, de la sepsis grave (eliminación de citoquinas inflamatorias)¹⁷⁴, o para eliminar toxinas urémicas unidas a proteínas en los pacientes en HD crónica¹⁷⁵.

1.5. ESTRATEGIAS PARA LA ELIMINACIÓN DE TOXINAS URÉMICAS

1.5.1. Diálisis

Aunque se han propuesto diferentes estrategias, la diálisis (HD o DP) continúa siendo la técnica más eficaz para la depuración de toxinas urémicas. La eliminación de solutos en HD, como se detalla en apartados anteriores, está condicionada por diferentes factores que dependen del soluto, de la membrana, de la sangre y del líquido de diálisis. La eficacia depurativa puede mejorar al potenciar algunos de estos factores como la permeabilidad, la superficie, el Q_b o el Q_d . Sin embargo, estos factores no son ampliables de forma indefinida, por lo que en ocasiones es necesario recurrir a otras estrategias como aumentar el tiempo o la frecuencia de las diálisis para mejorar la eficacia.

- Pequeños solutos hidrosolubles: La mayoría de estos solutos atraviesan las membranas sin dificultad tanto por difusión como por convección, al tratarse de toxinas de bajo peso molecular. Sin embargo su eliminación difiere en función de su modelo de distribución, de manera que los solutos como la urea, el oxalato o el ácido úrico se eliminan fácilmente con cualquier tipo de membrana y estrategia de diálisis, mientras que otras moléculas como el fósforo o algunas guanidinas tienen un modelo multicompartimental, lo que condiciona un retraso en la transferencia desde el interior de las células, y son más difíciles de depurar^{176,177,178,179}. Una de las estrategias más útiles para mejorar la eliminación de estas toxinas “secuestradas” consiste en aumentar la duración del tratamiento, que facilita una mayor difusión desde el medio intracelular¹⁸⁰.
- Moléculas medias: La depuración de moléculas medias requiere el uso de membranas de alta permeabilidad, con poros lo suficientemente anchos como para permitir el paso de estos solutos¹⁵. Su eliminación depende de la permeabilidad, del diámetro y del número de poros, y del transporte convectivo alcanzado.

El soluto más utilizado para evaluar la eliminación de moléculas medias es la β_2m , pero cada vez son más los estudios que analizan la eliminación de varias moléculas medias con distinto tamaño¹⁸¹.

Las membranas de alta permeabilidad hidráulica consiguen una mayor eliminación de moléculas medias en comparación con la HD de bajo flujo, y consiguen un descenso progresivo de los niveles pre-diálisis de β_2m en estudios prospectivos¹⁸². Los altos volúmenes convectivos de la HDF-OL mejoran aún más la eliminación de estas moléculas, y se considera la técnica más eficiente en la eliminación de moléculas medias y pequeños solutos hidrosolubles^{183,184,185,186}. Las principales medidas empleadas para alcanzar elevados volúmenes de convección incluyen un adecuado acceso vascular que asegure la utilización de altos Q_b , agujas de HD de calibre ancho (14 – 15 G), membranas de alta permeabilidad y superficie, sensores y biocontroles que optimizan la tasa de sustitución o la prolongación del tratamiento (en frecuencia y/o duración).

Las membranas con poros grandes consiguen una eliminación más eficiente de moléculas medias de mayor tamaño que β_2m , incluyendo los dializadores de alto cut-off (HCO, high cut-off) y membranas “protein-leaking” que permiten el paso de albúmina¹⁸⁷. Los dializadores MCO en HDx consiguen resultados similares a los altos volúmenes convectivos en la eliminación de moléculas medias pequeñas, e incluso mejor eliminación de las moléculas más grandes, sin que ello suponga una mayor pérdida de albúmina^{188,189}.

El incremento de la duración de la HD puede mejorar la eliminación de estas toxinas independientemente del volumen convectivo. Las diálisis largas permiten una transferencia más prolongada de los solutos compartimentalizados al espacio intravascular facilitando una eliminación más continua y gradual. De forma global, una de las opciones más eficientes para eliminar moléculas medias podría ser la HDF-OL post-dilución larga diaria¹⁹⁰.

- Toxinas unidas a proteínas: Durante muchos años la importancia fisiopatológica de las toxinas urémicas unidas a proteínas ha estado en segundo plano^{191,192,193}, por lo que existen pocas técnicas diseñadas específicamente para eliminar estas sustancias^{194,195}.

A pesar de su bajo peso molecular, la elevada unión a proteínas limita de forma importante la eliminación al impedir su difusión a través de las membranas. La eliminación renal de ácidos y bases orgánicas unidas a proteínas mediante filtración glomerular es mínima (solo la fracción libre), y en la mayoría de casos ocurre desde la red de capilares peritubulares, donde estas sustancias se separan de la albúmina, son captadas por las células tubulares proximales y se secretan a la luz tubular. De forma similar, el transporte por difusión y/o convección en diálisis consigue aclarar únicamente la fracción libre, y la eliminación de solutos unidos a proteínas será virtualmente nula, salvo por la escasa pérdida de proteínas plasmáticas en el ultrafiltrado. Por tanto, la eliminación de estas sustancias depende de la fracción libre en el plasma, y de lo rápido que esta fracción libre es reemplazada por el pool unido a proteínas.

Para mejorar la eliminación de toxinas unidas a proteínas se han intentado diferentes estrategias, como aumentar la superficie del dializador, aumentar el Q_d , potenciar el transporte convectivo o emplear membranas con capacidad de adsorción. El aumento de la duración o de la frecuencia de las diálisis no parece tener repercusión en la eliminación de estas toxinas, a no ser que el volumen de sangre depurada sea más elevado¹⁹⁶.

Por lo general las técnicas convectivas son más eficientes en la eliminación de toxinas unidas a proteínas respecto a la difusión^{197,198,199}. Un ensayo randomizado demostró más eliminación de p-cresol en HDF respecto a HF-HD, aún mayor con los volúmenes de convección más altos²⁰⁰. En otro estudio, la HDF post-dilución mostró ser la técnica convectiva más eficiente en comparación con HDF pre-dilución y HF pre-dilución²⁰¹. El aumento de la permeabilidad (membranas “superflux”) o

del tamaño del poro (membranas MCO o HCO) también puede mejorar la eliminación de estas toxinas^{202,203,204}.

Las técnicas que incorporan la adsorción pueden ser un método eficaz para la eliminación de toxinas unidas a proteínas. La adición de material adsorbtivo a las membranas de alto flujo ha mostrado una mayor eliminación de estos solutos en estudios *in vitro*²⁰⁵. Algunos dispositivos como el “hígado artificial” (Prometheus)²⁰⁶ mejoran notablemente la eliminación de p-cresol, pero pueden condicionar importantes alteraciones en la coagulación²⁰⁷. La HFR combina convección y difusión con la adsorción en el ultrafiltrado, evitando los inconvenientes de la interacción entre la sangre y la membrana adsorbente.

1.5.2. Otras estrategias:

- Preservación de la función renal residual: El aclaramiento renal residual contribuye a la eliminación de toda clase de solutos urémicos, y se relaciona inversamente con los niveles plasmáticos de estas toxinas²⁰⁸. Su preservación es de especial importancia para depurar aquellos solutos que se eliminan difícilmente con las técnicas de diálisis²⁰⁹.
- Reducción de la generación o absorción intestinal: Existen pocas intervenciones para modificar la microbiota intestinal o su metabolismo en ERC²¹⁰. Los pacientes en HD colectomizados muestran niveles plasmáticos de toxinas más bajos, lo que sugiere un papel significativo de la microbiota del colon en la generación de solutos urémicos²¹¹.
 - Las dietas bajas en proteínas pueden alterar la generación de p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato²¹².
 - Un estudio randomizado controlado con suplementos de fibra en la dieta indujo un descenso en las concentraciones de indoxil-sulfato pero no en p-cresil-sulfato²¹³.

- En otro estudio randomizado, la administración de simbióticos resultó en un descenso de las concentraciones de p-cresil-sulfato, especialmente en los pacientes que no habían recibido antibióticos durante el estudio²¹⁴.
- La administración de bifidobacterias en cápsulas gastrorresistentes ha mostrado una reducción en los niveles de indoxil-sulfato en pacientes en HD^{215,216}.
- La administración de agentes adsorbentes de toxinas urémicas o sorbentes orales (AST-120) en ratas disminuye los niveles de p-cresol al inhibir su absorción intestinal^{217,218,219}. En estudios controlados con largo periodo de seguimiento, los pacientes con AST-120 presentaron menor reducción del filtrado glomerular, iniciaron diálisis más tarde, y vivieron más tiempo una vez iniciaron diálisis^{220,221,222}. Un ensayo randomizado encontró una reducción de las concentraciones de toxinas unidas a proteínas, pero no confirmó el efecto beneficioso de AST-120 en la progresión de la ERC²²³. En otro estudio tampoco se encontraron beneficios en la progresión de la ERC, pero la administración del AST-120 no se asoció a una reducción significativa de indoxil-sulfato²²⁴.
- Fármacos específicos: La administración de determinados fármacos puede ayudar a controlar los niveles de algunas toxinas urémicas de forma específica. Aunque una diálisis adecuada puede ser suficiente, la dificultad para eliminar ciertos solutos, como aquellos de distribución intracelular o unidos a proteínas, puede plantear la necesidad de medidas adicionales.
 - Las dificultades para mantener un adecuado control de los niveles de fósforo, y su importancia en la supervivencia, condiciona un uso muy extendido de los fármacos captadores o quelantes^{225,226}.
 - El uso de fármacos para reducir los niveles de otros pequeños solutos hidrosolubles es más controvertido. La piridoxina suele reservarse para los pacientes con hiperoxaluria primaria²²⁷. Los

inhibidores de la xantino-oxidasa podrían mejorar el riesgo cardiovascular asociado a la hiperuricemia, pero no existe evidencia de estos beneficios en los pacientes en HD. Un análisis del DOPPS no encontró asociación entre el uso de alopurinol y la supervivencia, pero observó una reducción de la mortalidad global y cardiovascular en los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa²²⁸.

- Los niveles de homocisteína pueden reducirse de forma moderada con la administración de ácido fólico, vitamina B6 y/o vitamina B12²²⁹. Sin embargo, dos grandes ensayos controlados randomizados con ácido fólico y complejos vitamínicos del grupo B mostraron una reducción en los niveles de homocisteína, pero no tuvieron impacto en la reducción de eventos vasculares^{230,231}. Otro ensayo clínico con más de 600 pacientes no encontró beneficios con el aumento de la ingesta de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12²³². Un posterior metanálisis sugiere un posible beneficio reduciendo la enfermedad cardiovascular, aunque el escaso tamaño muestral de muchos estudios incluidos limita su credibilidad²³³.
- Otros: Además de las estrategias para reducir la concentración de toxinas urémicas, pueden considerarse intervenciones para contrastar su acción biológica o para acelerar su degradación.

1.6. MEDIDAS DE LA EFICACIA O DE LA DOSIS DE DIÁLISIS

1.6.1. Medidas de eficacia del dializador:

- A. Ratio de excreción (ER): es la reducción relativa de los niveles plasmáticos de una toxina desde la entrada del dializador (pre-filtro, en la línea arterial) a la salida (post-filtro, en la línea venosa o de retorno de la sangre). El ER se entiende como la fracción de la sangre que queda libre de un soluto determinado, y es independiente de los niveles plasmáticos. Se puede expresar como ratio $([0 - 1])$ o porcentaje (%).
- B. Aclaramiento: es la cantidad de sangre que queda libre de un determinado soluto por unidad de tiempo. Generalmente se expresa en mL/min. Puede calcularse desde el compartimento sanguíneo (a partir del Q_b y de las concentraciones plasmáticas a la entrada y salida del dializador) o puede medirse desde el líquido de diálisis (a partir del Q_d , y las concentraciones en el líquido de diálisis y plasmáticas).
- C. Tasa de eliminación de solutos (mg/min): es una medida de la eliminación de solutos, a partir de la concentración en la sangre a la entrada en el dializador (mg/mL) y del aclaramiento (mL/min).

Parámetros que afectan a la eficacia del dializador:

- Efecto del Q_b : con los Q_b más elevados la sangre pasa menos tiempo en el dializador, por lo que el Q_b se relaciona inversamente con el ER. Sin embargo, el volumen de sangre aclarado cada vez es mayor, y por tanto se consiguen mejores aclaramientos. No obstante, el aumento del aclaramiento que se produce al aumentar el Q_b cada vez es menor. En la HD de alto flujo el transporte convectivo por filtración interna aumenta con el Q_b , debido al aumento de la presión hidrostática en el compartimento sanguíneo con el consiguiente aumento de la PTM. En las técnicas convectivas el aumento del Q_b permite alcanzar fracciones de filtración más elevadas y por tanto mejorar el aclaramiento de moléculas medias.

- Efecto del K_oA y el K_{UF} : el K_oA refleja el aclaramiento máximo teórico del dializador para un determinado soluto con Q_b y Q_d infinitos. El K_oA puede optimizarse aumentando la superficie (A), usando membranas más finas, ajustando su porosidad, optimizando la configuración del dializador para evitar espacios, etc.. Los beneficios de los dializadores de alta eficiencia son más aparentes con Q_b elevados, ya que con Q_b bajos los dializadores de cualquier K_oA ofrecen aclaramientos similares. El K_{UF} del dializador, sin embargo, evalúa únicamente la capacidad para la ultrafiltración pero no tiene en cuenta la eficacia de la convección en la eliminación de solutos, y requiere de otros parámetros (los S_c de cada soluto, el Q_b y la PTM utilizada) para evaluar el aclaramiento convectivo.
- Efecto del Q_d : el incremento del Q_d mejora la difusión de solutos al optimizar el gradiente de concentración, pero su efecto es mucho más modesto que los cambios del Q_b . Sin embargo, los aumentos del Q_d no parecen tener efecto en el aclaramiento convectivo. Con dializadores de alta eficiencia y $Q_b > 350$ mL/min, el efecto de aumentar el Q_d de 500 a 800 mL/min mejora el aclaramiento un 5-8%, por lo que los Q_d muy elevados no consiguen mejorar la eficacia y suponen un gasto innecesario de líquido de diálisis. Por lo general el Q_d óptimo se establece en 1,5 – 2 veces el valor del Q_b en HD (Q_b 250 – 500 mL/min y Q_d 500 – 800 mL/min), y en 1,2 – 1,5 en HDF (Q_b 250 – 500 mL/min y Q_d 350 – 600 mL/min).
- Propiedades del soluto (tamaño, unión a proteínas, distribución, capacidad de difusión, etc.): El peso molecular es inversamente proporcional a su aclaramiento difusivo (difunden más lentamente) y convectivo (S_c más bajo). La unión a proteínas impide la eliminación por difusión o convección (excepto la fracción libre) salvo que el cut-off de la membrana permita el paso de la albúmina. Los solutos que “secuestrados” en el medio intracelular difunden con dificultad al plasma, desde donde se eliminan; en consecuencia, los aumentos del hematocrito reducen el aclaramiento de estos solutos (p.ej.: fósforo), aunque no afecten a la eliminación de urea.

1.6.2. Medidas de eficacia en el paciente

Un aspecto fundamental en el manejo de los pacientes en HD es cuantificar la cantidad de diálisis que reciben, así como determinar la dosis óptima de diálisis que se debería prescribir. La cantidad de diálisis y la cantidad de toxinas eliminadas pueden tener impacto en la morbimortalidad^{234,235}. Las diferentes medidas de la eficacia de la HD se describen a continuación, y las fórmulas utilizadas en los estudios se recogen en los apartados de material y métodos de los capítulos 3 a 7.

- A. Mejoría del síndrome urémico: es una medida inexacta, ya que la dosis de diálisis que mejora los síntomas de uremia es menor que la que muestra beneficios en la supervivencia, y esta mejoría puede atribuirse a otros factores (p.ej.: mejoría de la anemia con eritropoyetina).
- B. Concentraciones pre-diálisis de toxinas urémicas: también son una medida inexacta, ya que los niveles pre-diálisis dependen de múltiples factores como la dieta, el catabolismo proteico, la generación de toxinas o la función renal residual.
- C. Promedio de las concentraciones a lo largo del tiempo (time-averaged concentration [TAC]): durante la HD disminuyen bruscamente los niveles de los solutos eliminados y, en el periodo interdiálisis, las concentraciones aumentan progresivamente hasta alcanzar niveles similares a las concentraciones pre-diálisis del tratamiento previo. La TAC se representa como el área bajo la curva de las concentraciones por el tiempo, y refleja el balance entre su producción y eliminación.
- D. Porcentajes de reducción (PR): es la reducción relativa de las concentraciones plasmáticas desde el inicio de la sesión (pre-diálisis) hasta el final (post-diálisis). Se puede expresar como ratio ($[0 - 1]$) o porcentaje (%). La ultrafiltración puede modificar las concentraciones post-diálisis de los solutos que no atraviesan la membrana, al estar diluidos en menor volumen plasmático, por lo que su PR debe ajustarse a la ultrafiltración para obtener una medida más exacta²³⁶.

- E. Transferencia de masas (TM): es la cantidad de un soluto que se transfiere a través de la membrana desde un compartimento al otro, en un determinado periodo de tiempo. El sentido de la TM está determinado por las concentraciones de los solutos (transporte difusivo) y por las diferencias en las presiones (transporte convectivo) a ambos lados de la membrana. Al igual que el aclaramiento, la TM global puede calcularse desde el compartimento sanguíneo (conociendo el volumen de distribución del soluto) o desde el líquido de diálisis (multiplicando la concentración del soluto en el baño por el volumen de utilizado)²³⁷.
- F. Kt de urea: es la medida de la dosis de diálisis no estandarizada, y se obtiene multiplicando el aclaramiento de urea (K, en mL/min) por el tiempo de diálisis (t, en min). Representa el volumen de sangre aclarada.
- G. Kt/V de urea: Es un ratio adimensional que representa aclaramiento total de urea ajustado por su volumen de distribución, lo que permite estandarizar la dosis de diálisis en función de la composición corporal. El Kt/V de urea es el método preferido para medir la dosis de diálisis²³⁸. Se define como el aclaramiento de urea de la sangre en el dializador (K, en mL/min), multiplicado por el tiempo de diálisis (t, en min) y dividido por el volumen de distribución de urea (V, en mL).

El V es aproximadamente equivalente al agua corporal total, corregida por el volumen de ultrafiltración. El método más exacto para la determinación del agua corporal es la dilución isotópica con óxido de deuterio, pero es poco práctico y muy costoso²³⁹. Puede calcularse en función del peso corporal, con fórmulas que utilizan medidas antropométricas (Watson²⁴⁰, Hume-Weyers²⁴¹), o puede medirse utilizando la bioimpedancia eléctrica, que evita la imprecisión de estas fórmulas en pacientes con parámetros corporales poco habituales²⁴².

Varios parámetros afectan al Kt/V como medida de la dosis de diálisis:

- **Ultrafiltración**: La ultrafiltración elimina urea con concentraciones similares a las del plasma, ya que su pequeño tamaño implica un S_c cercano a 1 con prácticamente cualquier membrana. Por tanto, esta

eliminación de urea no se refleja en los porcentajes de reducción. El Kt/V está calculado con el V post-diálisis (tras la ultrafiltración), por lo que se debe añadir un Kt/V adicional por la reducción del volumen plasmático con la ultrafiltración para una medida más precisa. Diferentes nomogramas correlacionan el Kt/V con el PR de urea, ajustado por el volumen de ultrafiltración (cuanta más ultrafiltración más Kt/V, sin modificaciones en la reducción de urea) y por la generación de urea (cuanto más tiempo para conseguir un Kt/V, menor reducción de urea).

- **Modelos de distribución de urea:** Según el modelo de distribución utilizado se pueden obtener diferentes medidas de la dosis de diálisis. Al finalizar la HD, los niveles de urea aumentan rápidamente durante aproximadamente 30 minutos²⁴³, debido a la disipación de la recirculación (cardiopulmonar y del acceso vascular) y al equilibrio de la urea en los distintos compartimentos. Este rápido aumento en los niveles post-diálisis sugiere un secuestro de urea en determinados tejidos como el músculo (con un alto porcentaje del agua corporal y por tanto de urea, pero que recibe un bajo porcentaje del gasto cardiaco) durante la sesión, desde donde la transferencia de solutos al dializador es muy baja.

Al principio de la diálisis, la urea se elimina de un volumen de distribución aparentemente menor, por lo que existe una caída más rápida en los niveles plasmáticos (fase “inbound”) y según avanza el tratamiento se crea un gradiente de concentración que provoca la salida de urea a la sangre desde los distintos compartimentos, atenuando la caída de los niveles. Una vez finaliza la HD, la urea continúa difundiendo a la sangre y provoca el rebote (“rebound”) post-diálisis en las concentraciones plasmáticas durante los 30-60 minutos siguientes a la finalización del tratamiento. El tiempo necesario para el equilibrio entre compartimentos es variable entre individuos y depende de la perfusión de dichos tejidos, en la que intervienen la función cardiaca o la enfermedad vascular entre otras.

Según el método de obtención de las muestras de sangre post-diálisis se puede calcular:

- Kt/V monocompartmental o single-pool (spKt/V): se calcula con los niveles de urea obtenidos inmediatamente al finalizar la diálisis, sin tener en cuenta su distribución en los distintos compartimentos ni el rebote de los niveles al finalizar.
 - Kt/V equilibrado, bicompartimental o double-pool (eKt/V o dpKt/V): es una medida más exacta, para la cual se necesita determinar la urea “equilibrada” obteniendo una muestra 30 minutos después de la diálisis^{135,244,245}. El eKt/V es más bajo que el spKt/V (en torno a 0,21), ya que la concentración de urea equilibrada es más elevada que en la obtenida inmediatamente post-diálisis. Cuanto mayor es el tiempo de diálisis existe menor rebote en las concentraciones, y la diferencia entre spKt/V y eKt/V será menor^{135,244,246}.
- **Duración de la diálisis:** A medida que avanza la diálisis el aumento del Kt/V que se produce por aumentar el tiempo cada vez es menor, ya que la reducción relativa de las concentraciones de urea va disminuyendo, de manera que el aumento del Kt/V por aumentar el tiempo no consigue mucha mayor eliminación de urea en el periodo final del tratamiento. Sin embargo, otros solutos no reflejados en el Kt/V requieren más tiempo para difundir al plasma desde otros compartimentos, y mantener su aclaramiento en el tiempo continúa siendo importante. Por otro lado, cuanto mayor es la duración de la sesión existe mayor generación de urea, por lo que su PR será menor a lo esperado en el caso de que no se generaran solutos.
 - **Frecuencia de la diálisis:** Los esquemas clásicos de tres sesiones semanales utilizan el spKt/V o eKt/V, pero otras pautas diferentes requieren una medida ajustada de la dosis de diálisis. El Kt/V standard (stdKt/V) y el aclaramiento renal equivalente (EKRU, mL/min o L/semana) se utilizan para la estimación de la dosis de HD independientemente de la frecuencia del tratamiento^{247,248,249}.

- **Generación de urea**, y aparición de nitrógeno proteico, que depende de la ingesta dietética, la función renal, del estado metabólico (hipercatabolismo, destrucción tisular, etc.) y del tiempo de diálisis.
- **Función renal residual**: Para medir de forma precisa el aclaramiento residual se debería recoger la orina de 24 horas en un periodo interdiálisis y conocer los niveles plasmáticos durante ese periodo. Generalmente la recogida comienza 24 horas antes de la sesión de HD, y las muestras sangre se obtienen pre-diálisis. Aunque clásicamente se ha utilizado la media de los aclaramientos de urea (que infraestima el filtrado) y de creatinina (que lo sobreestima) para estimar la función renal en los pacientes con ERC avanzada, recientemente se han definido nuevos métodos que evitan la recolección de la orina²⁵⁰.
- **Recirculación**:
 - La recirculación del acceso vascular ocurre cuando parte de la sangre que sale del dializador por la línea venosa, ya depurada, vuelve a entrar en el circuito de diálisis por la línea arterial. Esto da lugar a la mezcla de la sangre dializada de la línea venosa con la sangre sin depurar del acceso vascular diluyendo la concentración de toxinas que entra al dializador, lo que reduce notablemente la eficacia. En las situaciones con recirculación significativa, los niveles post-diálisis de urea están exageradamente disminuidos, sobreestimando su reducción y el Kt/V. Para evitar este problema puede reducirse el Q_b hasta garantizar que sea menor al flujo de acceso (p.ej.: 100 mL/min) durante un corto periodo de tiempo (10-20 seg, en función de la distancia entre las agujas), lo que asegura que la sangre que entra al circuito de diálisis proviene del acceso vascular, o se puede interrumpir la circulación del líquido de diálisis durante 3 minutos, evitando que la recirculación del acceso modifique las concentraciones post-diálisis²⁵¹.

- La recirculación cardiopulmonar ocurre al devolver la sangre dializada por el sistema venoso sin haber pasado por los capilares periféricos (con cantidades elevadas de urea), por lo que solo ocurre con los accesos vasculares arteriovenosos (AV), y no existe con los accesos venosos centrales. Al volver la sangre directa al corazón y pulmones, parte de la sangre que se expulsa del corazón ya está dializada y se envía a la circulación arterial y al acceso AV, volviendo a entrar en el circuito de diálisis. Con la recirculación cardiopulmonar la urea arterial es 5-10% menor que en las venas, aunque el grado de recirculación depende del Q_b y del gasto cardiaco (mayor recirculación al combinar altos Q_b y bajo gasto).

- H. Kt estandarizado con otros parámetros: dadas las incertidumbres que puede generar la utilización del V para ajustar la dosis de diálisis en determinados pacientes, se han propuesto otras alternativas como la superficie, el peso u otros parámetros de composición corporal^{252,253}.

- I. Volumen de transporte convectivo: En las técnicas convectivas, la cuantificación de la dosis de convección es el método más utilizado para evaluar la eficacia de la técnica, dada su asociación con la supervivencia. El volumen convectivo (la ultrafiltración neta más el volumen sustituido) define el agua plasmática ultrafiltrada durante la sesión, y representa una dosis de convección no estandarizada (de forma similar al Kt).

- J. Evaluación del aclaramiento de otros solutos: La eliminación de otros solutos urémicos puede analizarse de forma similar a la urea utilizando los métodos anteriores (PR, TAC, TM) u otros adaptados (p.ej.: Kt/V de β_2m^{254}), pero múltiples factores influyen en estas medidas como la generación de toxinas, el rebote de las concentraciones post-diálisis, la recirculación o el aclaramiento renal residual. La tendencia actual es la de evaluar la eficacia de la HD analizando la eliminación de diferentes clases de toxinas urémicas.

Elección del método para evaluar la eficacia

La mayoría de los métodos para medir la dosis de diálisis se basan en el aclaramiento de urea o de nitrógeno ureico en sangre. El método más utilizado es el Kt/V, aunque no siempre refleja de manera adecuada la cantidad ni el tipo de diálisis recibida. Para evitar los inconvenientes en la obtención de la urea “equilibrada” post-diálisis, la mayoría de nefrólogos usan el spKt/V o no equilibrado. Algunas fórmulas estiman el eKt/V a partir del spKt/V y el tiempo de HD. Para obtener la determinación de urea post-diálisis se debe disminuir la velocidad de la bomba de sangre con el objetivo de disminuir el efecto de la recirculación del acceso vascular y cardiopulmonar^{255,256}.

El Kt/V tiene importantes defectos como indicador de la adecuación de diálisis^{135,176}, por lo que su valor como método óptimo de evaluación se ha cuestionado en numerosas ocasiones. Las principales limitaciones del Kt/V se enumeran a continuación:

- El aclaramiento de urea no representa el comportamiento cinético de otras toxinas urémicas. Las fórmulas del Kt/V se desarrollaron con dializadores de celulosa, por lo que los resultados no son aplicables a las membranas de alto flujo que permiten eliminar otras moléculas con impacto biológico y pueden resultar en mejor pronóstico²⁵⁷.
- El Kt/V de una sola sesión no necesariamente es representativo del resto de las sesiones, y no tiene en cuenta tratamientos perdidos o acortados.
- Además de las dificultades técnicas para la correcta determinación del eKt/V, el momento de la extracción de la urea post-diálisis puede afectar al Kt/V por la variabilidad en el equilibrio de urea en cada paciente.
- El Kt/V tiende a sobreestimar el efecto de la diálisis en pacientes de pequeño tamaño o malnutridos. La reducción del tiempo de tratamiento por alcanzar pronto un Kt/V objetivo puede resultar en una dosis insuficiente de diálisis²⁵³. Un V bajo puede reflejar malnutrición y una masa muscular reducida, con un efecto independiente en el pronóstico.

- No puede utilizarse para comparar tratamientos entre los pacientes con diferentes pautas, cuando la frecuencia es diferente de 3 sesiones semanales (se requieren otros métodos como el stdKt/V o el EKRU).
- No tiene en cuenta el efecto independiente que pueden tener en el pronóstico la duración, la frecuencia o el agua corporal total^{258,259,260}.
- El uso de un único indicador para la adecuación de la diálisis no tiene en cuenta otras variables específicas relacionadas con el pronóstico como el control del volumen extracelular, la estabilidad hemodinámica, los síntomas urémicos o los cambios en parámetros bioquímicos, independientes de la dosis de diálisis.

Por su simplicidad, el PR de urea (PRU) y el Kt/V estimado a partir del PRU se utilizan frecuentemente en los estudios epidemiológicos^{261,262,263}. Diferentes ecuaciones permiten estimar el Kt/V a partir del PRU²⁶⁴, aunque para cada PRU puede corresponder un amplio rango de Kt/V²⁶², variabilidad que en parte se debe a la eliminación de la urea con la ultrafiltración (no considerada en el PRU, y que puede incrementar el Kt/V hasta 0,2)²⁶⁵. Muchas de las limitaciones del Kt/V también son aplicables al PRU.

Algunos autores sugieren que el Kt puede ser mejor medida de la dosis de diálisis que el Kt/V²⁴⁴ al evadir el efecto independiente que puede tener la V en el pronóstico. Los pacientes con Kt/V extremadamente elevado reflejan un estado de malnutrición severo y tienen un riesgo aumentado de mortalidad, pero no aquellos con un Kt elevado^{244,246,259}. En diferentes estudios, tanto el Kt como el tamaño corporal se asocian a menor mortalidad^{245,260}. Un estudio reportó que el 25,8% de los pacientes que no alcanzaban el Kt mínimo sí cumplían el objetivo de Kt/V²⁶⁶. El mismo grupo reportó que un aumento de 3 o más litros adicionales por encima del Kt mínimo podría reducir la mortalidad²⁶⁷.

Las medidas desde el líquido de diálisis tienen la ventaja de no alterarse por los cambios en los niveles plasmáticos del soluto, pero la recogida de todo el dializado es poco práctico y pocos estudios lo correlacionan con el pronóstico^{268,269}.

Los biosensores que miden la eficacia de la diálisis “on-line” durante la sesión permiten una monitorización continua, en tiempo real, y evitan la necesidad de utilizar análisis de laboratorio para medir concentraciones de solutos:

- a. Dialisancia iónica: se basa en la medición de la conductividad del líquido de diálisis a la entrada y salida del dializador para estimar el aclaramiento de urea, asumiendo una difusión similar para el sodio y para la urea a través de las membranas.
- b. Absorbancia de luz ultravioleta: se basa en la estimación de las concentraciones de urea en la sangre mediante la emisión de luz ultravioleta en el dializado (que reflejan las concentraciones en sangre) y puede utilizarse para evaluar la reducción relativa de los niveles plasmáticos a lo largo de la sesión.

Sin embargo, estas medidas basadas en el aclaramiento de urea no reflejan la eliminación de otros solutos, por lo que la tendencia actual es la de evaluar la eficacia de la HD en la eliminación de diferentes clases de toxinas urémicas. A pesar de las múltiples limitaciones, las formas más habituales de evaluar la eficacia de la HD son la medida del Kt/V (como un objetivo mínimo de la dosis de difusión) y, en las técnicas convectivas, la cuantificación del volumen de ultrafiltración (como objetivo de la dosis de convección).

1.7. MORTALIDAD EN DIÁLISIS

La mortalidad en los pacientes en diálisis continúa siendo muy elevada, comparable a la de los pacientes con neoplasias avanzadas u otras patologías de mal pronóstico. En España la mortalidad de la ERC terminal es 8,2% anual, siendo la más elevada en HD (un 15,2%) y aumenta con la edad (hasta 22,5% anual en > 75 años)⁷. Las principales causas de muerte en los pacientes en diálisis son la enfermedad cardiovascular (hasta la mitad de los casos) y las infecciones, seguidas de otras menos frecuentes (discontinuación del TRS, neoplasias, etc.)^{270,271}. En los últimos años se ha descrito una reducción en la mortalidad de los pacientes incidentes, sugiriendo que las mejoras en la técnica pueden estar proporcionando resultados beneficiosos²⁷².

1.7.1. Factores asociados a mortalidad en diálisis

Entre los numerosos factores asociados a la supervivencia en diálisis (Tabla 5), el estado nutricional y la adecuación del tratamiento merecen una mención especial, ya que se consideran determinantes mayores de la morbimortalidad.

Tabla 5. Principales factores asociados a mortalidad en hemodiálisis. A: Factores no relacionados con la diálisis. B: Factores relacionados con la diálisis

A. Factores no relacionados con la diálisis

1. Comorbilidades: los pacientes incidentes en diálisis tienen más pluripatología que hace décadas, cuando se limitaba la técnica por este motivo^{273,274}; elevada prevalencia de HTA, diabetes mellitus y patología cardiovascular^{272,275}; la ERC por sí misma se considera un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria y se asocia a un aumento marcado del riesgo cardiovascular; numerosas comorbilidades condicionan la supervivencia de los pacientes en HD²⁷⁶.
2. Etiología de la ERC: mayor supervivencia en glomerulonefritis crónicas y enfermedad poliquística, seguida de la ERC de origen vascular, y peor en la nefropatía diabética (en torno al 20% a 5 años en algunas series)^{272,277}.
3. Edad: mayor supervivencia en < 45 años, y disminuye con la edad^{272,278}.
4. Localización geográfica: menor supervivencia en Estados Unidos que en Europa y Japon^{279,280}, debido a diferencias en la mortalidad de la población general, comorbilidades, edad de los pacientes en diálisis, momento de inicio del TRS, posibilidades de trasplante, diferencias raciales y genéticas, factores demográficos o la enfermedad renal subyacente^{281,282}.
5. Raza: menor mortalidad en afroamericanos y asiáticos^{283,284,285} (aunque atenuada tras ajustar por otras variables, comorbilidades y alteraciones de laboratorio^{286,287}), atribuida a una selección de pacientes más sanos (elevada mortalidad en pre-diálisis)²⁸⁸ o al uso frecuente de vitamina D activa²⁸⁹.
6. Factores psicosociales: mayor supervivencia con alto nivel de apoyo social, mejor cumplimiento terapéutico, y con percepciones positivas de la enfermedad^{290,291}.
7. Otros factores: estados inflamatorios, elevación asintomática de enzimas cardíacas (TnT) y péptidos natriuréticos (BNP)²⁹², niveles y variabilidad de hemoglobina^{293,294,295,296}, inactividad física^{297,298,299,300}, fragilidad³⁰¹, fracturas óseas (pelvis, cadera, vértebras)^{302,303,304}, incumplimiento terapéutico³⁰⁵, trastornos del sueño^{306,307}, enfermedad periodontal³⁰⁸, cuidados pre-diálisis, momento de derivación al nefrólogo, niveles altos de plomo³⁰⁹, fármacos como rosiglitazona³¹⁰ o la anticoagulación y/o antiagregación con warfarina, clopidogrel o aspirina, independientemente de su indicación³¹¹.

HTA: hipertensión arterial. ERC: enfermedad renal crónica. HD: hemodiálisis. TRS: tratamiento renal sustitutivo. TnT: troponina T. BNP: péptido natriurético cerebral.

B. Factores relacionados con la diálisis

8. Unidades de diálisis: mayor supervivencia en unidades con mayor experiencia³¹², menor carga asistencial³¹³, y sin fines de lucro^{314,315}.
9. Tiempo en diálisis: aumento del 6% anual en la mortalidad³¹⁶.
10. Niveles de potasio pre-diálisis: < 4 mEq/L o > 5,6 mEq/L (vs 4,6 – 5,3 mEq/L)³¹⁷.
11. Acceso vascular: mayor supervivencia con fístulas AV en comparación con injertos AV y catéteres^{318,319}.
12. Control de la HTA y balance hídrico: la sobrecarga de volumen crónica se asocia a mayor mortalidad independientemente de la tensión arterial^{320,321,322,323,324,325}; el principal mecanismo de HTA en diálisis es la sobrehidratación; la tensión arterial pre-diálisis, intradiálisis y del periodo interdiálisis se relaciona con la supervivencia^{326,327,328}; la ingesta de sal aumenta las necesidades de ultrafiltración y la mortalidad³²⁹; la ultrafiltración rápida o excesiva se asocia a mayor mortalidad global y cardiovascular^{330,331,332}.
13. Función renal residual: la preservación de la función renal en HD se asocia con mejor supervivencia^{333,334,335,336}, por una mejor regulación del balance hídrico y electrolítico, y por una mayor eliminación de toxinas unidas a proteínas³³⁷.
14. Trastornos del metabolismo mineral: el aumento del fósforo, calcio, producto calcio x fósforo, PTH, FGF-23 y fosfatasa alcalina se asocian a mayor mortalidad^{334,338,339,340,341,342}; también existe mayor mortalidad con niveles bajos de calcio y PTH^{343,344,345}.
15. Estado nutricional (ver texto)
16. Diálisis adecuada (ver texto)
17. Objetivos clínicos: menor mortalidad alcanzando varios objetivos clínicos (fístula AV, Kt/V, niveles de albúmina, hemoglobina, calcio, fósforo, PTH, etc.)^{346,347,348}.

AV: arteriovenoso(a). HTA: hipertensión arterial. HD: hemodiálisis. PTH: hormona paratiroidea. FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23.

1.7.2. Estado nutricional

La malnutrición crónica es un problema frecuente en pacientes en diálisis, tiene una relación directa con la calidad de vida, y aumenta la morbilidad y mortalidad^{349,350,351}. El desgaste energético-proteico (o PEW) se refiere a las múltiples alteraciones nutricionales y catabólicas que ocurren en la ERC y describe la pérdida de masa proteica y reserva energética del organismo³⁵². El PEW se puede diagnosticar por la pérdida de masa corporal, pérdida de masa muscular, reducción de la ingesta dietética y por niveles séricos bajos de albúmina, prealbúmina o colesterol. La inflamación y el PEW son frecuentemente concurrentes, y se asocian con mal pronóstico³⁵³.

La patogénesis del PEW en los pacientes en diálisis es multifactorial y se debe a una ingesta dietética inadecuada (por anorexia, restricciones, depresión, etc.), acidosis, hipercatabolismo, inflamación sistémica, sedentarismo, infecciones recurrentes, múltiples comorbilidades o incluso el procedimiento de la diálisis (por la bioincompatibilidad, infradiálisis, pérdida de nutrientes, etc.)^{354,355}.

Existen diferentes métodos para evaluar el estado nutricional en los pacientes en diálisis³⁵⁶. Entre ellos destacan distintos parámetros de laboratorio, encuestas de cribado nutricional, parámetros antropométricos (peso corporal ideal, pliegue tricípital, circunferencia del medio-brazo, etc.) o la bioimpedancia^{357,358,359}. La bioimpedancia espectroscópica es una técnica simple y no invasiva diseñada para evaluar la composición corporal y el estado de hidratación y de distribución de los fluidos en los pacientes con insuficiencia renal^{360,361,362}. Ha sido validada frente a los métodos de referencia, y permite la determinación precisa de la cantidad y distribución del agua corporal, tejido magro, tejido graso y sobrehidratación^{363,364,365}.

Varios estudios encuentran mayor riesgo de mortalidad en pacientes con malnutrición, incluyendo los casos detectados por encuestas nutricionales (Subjective Global Assessment, Malnutrition Inflammation Score, etc.)³⁶⁶ y aquellos con bajo índice de masa corporal (IMC), hipoalbuminemia y/o niveles de urea y creatinina disminuidos^{38,246,367,368,369}. La presencia de malnutrición antes de iniciar TRS predice la mortalidad en diálisis³⁷⁰. La

presencia de malnutrición acompañada de comorbilidades también se asocia a mayor mortalidad³⁷⁰.

Las medidas de un buen estado nutricional, como un alto IMC en combinación con masa muscular normal o alta, se asocian con mayor supervivencia tanto en DP³⁷¹ como en HD³⁷². A diferencia de la población general, algunos estudios han demostrado que el sobrepeso puede mejorar la supervivencia, reflejando posiblemente un estado de “sobrenutrición” o mayor reserva energética^{372,373,374,375,376,377,378}.

1.7.3. Diálisis adecuada

Una diálisis adecuada es aquella que es eficaz y suficiente para el paciente, consigue una buena tolerancia, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia³⁷⁹. Debe incluir una dosis adecuada de diálisis en términos de aclaramiento de solutos, frecuencia y duración (ver a continuación), un adecuado control del estado de volumen, así como un adecuado control de los electrolitos, el equilibrio ácido-base y el metabolismo óseo-mineral.

1.7.3.1. Dosis de diálisis

Los primeros estudios de asociación entre la dosis de HD y la mortalidad encontraron mayor supervivencia con $Kt/V > 0,9$ en regímenes de 3 sesiones semanales (National Cooperative Dialysis Study)^{380,381,382}, lo que estableció el objetivo de $Kt/V = 1$ como una diálisis adecuada. Esto condujo a una reducción del tiempo de HD, siempre que se alcanzara el objetivo de Kt/V , y a un aumento paralelo en la mortalidad.

Posteriormente varios estudios observacionales encontraron más beneficio al conseguir Kt/V más elevados^{383,384,385}. Un estudio de Minnesota encontró mejor supervivencia con Kt/V 1,2 – 1,4 y $Kt/V > 1,4$ respecto a los Kt/V 1 – 1,2, a pesar de una elevada comorbilidad³⁸⁶. El grupo de Tassin, en Francia, muestra una de las mejores supervivencias en HD con diálisis largas y $Kt/V > 1,6$ ³⁸⁷. Un análisis retrospectivo de 13473 pacientes encontró menor supervivencia con PRU < 60% respecto a aquellos con PRU 65 – 69%³⁸⁸.

Por otro lado, también se ha encontrado mayor mortalidad con valores muy altos de $Kt/V > 1,6$ o $PRU > 75-79\%$ ^{244,246}, relacionada con valores extremadamente bajos de V que reflejan un peor estado nutricional. Otros estudios, sin embargo, apoyan que la mayor dosis de diálisis (medida por PRU) es un fuerte predictor de menor mortalidad, independientemente del tamaño corporal³⁸⁹. Gotch concluyó que la diálisis adecuada, en regímenes de 3 veces por semana, se conseguía con un Kt/V equilibrado (eKt/V) de $1 - 1,1$ ³⁹⁰, sugiriendo que los estudios que encuentran mayor supervivencia al aumentar la dosis de diálisis tenían numerosos fallos metodológicos.

El estudio HEMO³⁹¹ es un ensayo prospectivo con 1846 pacientes aleatorizados a recibir una dosis estándar de diálisis (objetivo eKt/V 1,05, PRU 65% o $spKt/V$ 1,25) o dosis alta de diálisis (objetivo eKt/V 1,45, PRU 75% o $spKt/V$ 1,65), y a recibir el tratamiento con dializadores de bajo flujo o alto flujo (en función del aclaramiento de β_2m), con intención de aclarar el efecto de la dosis de diálisis y de la permeabilidad hidráulica de las membranas en la supervivencia. Tras un seguimiento medio de 4,5 años se concluyó que no existía beneficio con la mayor dosis de diálisis: la mortalidad global fue similar en el grupo de dosis estándar (eKt/V 1,16, $spKt/V$ 1,32 y PRU 66,3%) y de dosis alta (eKt/V 1,53, $spKt/V$ 1,71 y PRU 75,2%), con un RR para la dosis alta de 0,96 (IC 95%: 0,84 – 1,10). Tampoco hubo diferencias en otros objetivos secundarios.

Los resultados de estos estudios dificultan el establecimiento de una dosis óptima de diálisis. En general, el Kt/V puede utilizarse como un marcador de diálisis adecuada mínima, aunque no existe un objetivo de Kt/V aceptado universalmente. Las guías de práctica clínica europeas (European Best Practice Guidelines) recomiendan un eKt/V mínimo de 1,2 por sesión, 3 veces en semana (Grado 2C)^{238,269}. Las guías KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de 2006 recomiendan para pacientes con función renal residual mínima ($< 2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) una dosis mínima adecuada de $spKt/V$ 1,2, y una dosis objetivo recomendada de $spKt/V$ 1,4²³⁸.

El objetivo recomendado de Kt/V 1,4 tiene como objetivo asegurar un Kt/V mínimo de 1,2^{256,392,393}, ya que varios autores muestran que la cantidad de

diálisis conseguida frecuentemente es menor que la prescrita^{394,395,396}. No existe evidencia para recomendar mayor dosis de diálisis, ya que objetivos por encima de Kt/V 1,4 parecen no tener impacto en el pronóstico.

1.7.3.2. Membranas de diálisis

El uso de membranas de alta permeabilidad se extendió ampliamente al contemplar la hipótesis de que una mayor eliminación de moléculas medias podría mejorar la supervivencia. Los primeros estudios observacionales encontraron una asociación de las membranas de alto flujo con menor morbilidad y mortalidad^{397,398,399,400,401}.

El estudio HEMO, respecto a la permeabilidad de las membranas, concluyó que la supervivencia fue similar en HD de alto flujo y bajo flujo. Los resultados a los 4,5 años de seguimiento fueron los siguientes:

- El riesgo de mortalidad por cualquier causa fue similar en el grupo de alto flujo (con aclaramiento de β_2m 34 mL/min) que en el de bajo flujo (con aclaramiento de β_2m 3 mL/min) con un RR 0,92 (IC 95%: 0,81 – 1,05). El riesgo de eventos secundarios también fue el mismo.
- En el grupo de alto flujo existieron reducciones significativas en el riesgo de muerte por causas cardíacas y en el evento compuesto de hospitalizaciones o muerte por causa cardíaca²⁷⁵.
- Los análisis secundarios mostraron un beneficio en la supervivencia con dializadores de alto flujo para los pacientes que fueron incluidos con más de 3,7 años en HD⁴⁰², en los que se observó una menor mortalidad global (RR 0,68, IC 95%: 0,53 – 0,86) y cardiovascular (RR 0,63, IC 95%: 0,43 – 0,92).
- Un análisis post-hoc encontró una asociación entre los niveles β_2m y la mortalidad, con un aumento del 11% de mortalidad por cada incremento de 10 mg/L de β_2m pre-diálisis, aunque no hubo relación con el aclaramiento de β_2m ⁶¹.

- En otro análisis se observó una relación entre los niveles pre-diálisis de β_2m y la mortalidad infecciosa independientemente del tipo de membrana, con un aumento del 21% por cada incremento de 10 mg/L de β_2m pre-diálisis, pero no con la mortalidad de causa cardíaca⁴⁰³. Otros estudios encontraron que no había diferencias en la dosis de diálisis ni en el flujo de la membrana en la incidencia de muertes por infección⁴⁰⁴.
- Otro subanálisis más reciente encontró un descenso de eventos cerebrovasculares en la HD de alto flujo, respecto a las membranas de bajo flujo⁴⁰⁵.

Después del estudio HEMO, otros dos análisis basados en estudios prospectivos mostraron mejor pronóstico con las membranas de alto flujo^{406,407}, pero la evaluación del efecto de la permeabilidad de la membrana fue un análisis secundario.

El estudio MPO (Membrane Permeability Outcome)^{408,409} encontró resultados similares a los del estudio HEMO en 738 pacientes europeos incidentes en HD, clasificados según niveles de albúmina sérica $< o > 4$ g/dL, y asignados aleatoriamente a high-flux HD o low-flux HD. No hubo diferencias en la supervivencia, aunque existió una tendencia no significativa a una menor mortalidad con high-flux (RR 0,76, IC 95%: 0,56-1,04). En el subgrupo (preespecificado) de pacientes con albúmina < 4 g/dL, la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de high-flux (HR 0,63, IC 95%: 0,45 – 0,90)⁴¹⁰, y en un análisis secundario, en los pacientes diabéticos⁴¹¹. El grupo con membranas de alta permeabilidad consiguió una mayor eliminación de moléculas medias y niveles pre-diálisis de β_2m más bajos en el tiempo, sin diferencias en el Kt/V de urea.

Un ensayo turco con 704 pacientes aleatorizados a recibir HD de alto o bajo flujo, y a utilizar dializado estándar o ultrapuro, no encontró diferencias en los eventos cardiovasculares a 3 años entre alto y bajo flujo (HR 0,73, IC 95%: 0,49 – 1,08) ni entre baño ultrapuro y estándar (HR 0,90, IC 95%: 0,61 – 1,32). Los análisis post-hoc encontraron un beneficio en la reducción de

eventos cardiovasculares con la HD de alto flujo en los pacientes con fístula AV (HR 0,61, IC 95%: 0,38 – 0,97) y en pacientes diabéticos (HR 0,49, IC 95%: 0,25 – 0,94), y con el baño ultrapuro en los pacientes con más de 3 años en diálisis⁴¹².

Cada uno de estos tres ensayos mostraron beneficios de las membranas de alto flujo para determinadas condiciones preespecificadas (albúmina \leq 4 g/dL o \geq 3,7 años de mantenimiento en HD) o en los análisis post-hoc de subgrupos (pacientes diabéticos o con fístulas AV). Un metanálisis con más de 2600 pacientes mostró que el uso de dializadores de alto flujo se asocia a un descenso en la mortalidad cardiovascular en comparación con membranas low-flux (HR 0,82, IC 95% 0,70 – 0,96), pero sin diferencias en la mortalidad global⁴¹³. En base a estos datos, es recomendable el uso de membranas de alta permeabilidad siempre que las condiciones del líquido de diálisis lo permitan.

Además de la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, las membranas de alto flujo han mostrado otras ventajas como la reducción de síntomas intradiálisis de hipovolemia (hipotensión, calambres, cefalea), la reducción de la prevalencia de amiloidosis de diálisis o la mejoría de las alteraciones lipídicas, entre otras, factores que pueden contribuir a mejorar el pronóstico^{397,414,415,416,417}.

Un reciente trabajo del registro japonés evaluó el efecto de diferentes dializadores de alta permeabilidad (con aclaramientos de $\beta_2m > 50$ mL/min con Q_b 200 mL/min) en la supervivencia, y encontró que en comparación con polisulfona, la mortalidad global a dos años fue mejor con politer sulfona y polimetilmetacrilato, y peor con triacetato de celulosa, etilen-vinil alcohol, poliacrilonitrilo y polímeros de poliéster⁴¹⁸.

1.7.3.3. Frecuencia y duración

En la mayoría de instituciones las pautas más habituales de HD tienen una duración de al menos 4 horas, un mínimo de 3 sesiones semanales, independientemente del Kt/V.

Duración de las diálisis

Varios estudios han documentado la relación entre las diálisis cortas y un peor pronóstico. En un estudio multicéntrico con 600 pacientes en HD en regímenes de tres sesiones semanales, los pacientes con sesiones de < 3,5 horas de duración tenían aproximadamente el doble de riesgo de mortalidad (1,17 – 2,18) comparado con pacientes con 4 o más horas⁴¹⁹. Otro estudio encontró que las sesiones < 240 min se asociaron a mayor mortalidad independientemente del tamaño corporal (HR 1,26)⁴²⁰.

Las diálisis de más de 4 horas se asocian a mejor supervivencia, independientemente del Kt/V alcanzado^{420,421,422,423}. Las supervivencias más prolongadas en diálisis han sido publicadas por el grupo de Tassin³⁸⁷, que reportaron una supervivencia del 87% a 5 años, 75% a 10 años, 55% a 15 años y 43% a 20 años en 445 pacientes con 24 horas semanales de diálisis desde 1970 a 1990. Eran pacientes con diálisis intensiva (Kt/V 1,67), normotensos sin necesidad de antihipertensivos, y con elevada incidencia de rehabilitación completa.

Algunos estudios observacionales de grandes bases de datos sugieren que al aumentar la duración de las sesiones mejora la supervivencia. Según los datos del DOPPS de 22000 pacientes en HD, el tratamiento con > 240 min por sesión se asoció a un descenso de la mortalidad (RR 0,81), con un descenso del 7% en el RR con cada media hora adicional de duración⁴²². El mayor tiempo de diálisis se asoció a menor mortalidad por todas las causas (RR 0,94 por cada media hora adicional, IC 95% 0,92 – 0,97), menor mortalidad cardiovascular (RR 0,95, IC 95% 0,91 – 0,98), y menos muerte súbita (RR 0,93, IC 95% 0,88 – 0,98)⁴²³. En un estudio del registro de Australia y Nueva Zelanda con 6593 pacientes, la mortalidad más baja se observó en pacientes con sesiones de 4,5 a 4,9 horas de duración⁴²⁴.

Además de los beneficios en la supervivencia, las diálisis largas mejoran la tolerancia hemodinámica, el control de la TA y la sobrecarga de volumen, de la anemia, del fósforo e hiperparatiroidismo y del estado nutricional⁴²³.

Frecuencia de las diálisis

Los intervalos interdiálisis largos del “fin de semana” en pacientes con regímenes de 3 sesiones semanales son periodos de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, en relación con la acumulación de fluidos, los cambios hemodinámicos, las alteraciones electrolíticas y sus variaciones. Un estudio retrospectivo de 32065 pacientes encontró mayor riesgo de mortalidad global en el día siguiente al intervalo largo, en comparación con el resto de días de la semana (22,1 *versus* 18 muertes/100 personas/año), mayor mortalidad de causa cardíaca o infecciosa, y mayor número de ingresos por eventos cardiovasculares⁴²⁵.

Al aumentar la frecuencia de las diálisis se reduce la acumulación de fluidos y toxinas urémicas del periodo interdiálisis, lo que traduce una situación más fisiológica con variaciones menos bruscas en la homeostasis, menor toxicidad orgánica, necesidades de ultrafiltración más bajas, y mejor tolerancia hemodinámica.

El impacto de la duración y la frecuencia se examinó en dos ensayos por el Frequent Hemodialysis Network (FHN)^{426,427,428}. El primer ensayo comparó HD convencional domiciliaria 3 veces en semana frente a HD nocturna frecuente domiciliaria 6 veces en semana, al menos 6 horas por sesión. El seguimiento a largo plazo encontró mayor mortalidad en el grupo de HD nocturna, que se atribuyó a una menor mortalidad a la esperada en el grupo de HD convencional, a la mayor pérdida de función renal residual, y a la elevada tasa de cambio en la modalidad de diálisis durante el estudio⁴²⁷. El segundo estudio comparó los efectos de la HD frecuente 6 veces en semana frente a HD convencional 3 veces en semana, en unidades de diálisis, encontrando mejor supervivencia en el grupo de HD frecuente^{428,429}.

1.7.3.4. Técnicas convectivas:

La asociación de las moléculas medias con mayor morbilidad y mortalidad ha potenciado un amplio desarrollo de las técnicas convectivas en los últimos años. La utilización de nuevos dializadores, la fabricación on-line del líquido de diálisis o los monitores y biocontroles que optimizan la tasa de sustitución han permitido mejorar el rendimiento e incrementar el transporte convectivo. La HDF-OL se considera la técnica más eficiente al combinar elevados aclaramientos por difusión con altos volúmenes de transporte convectivo^{430,431}.

La HDF-OL con altos volúmenes se ha asociado con una reducción en la mortalidad global y cardiovascular respecto a la HD convencional de alto flujo. Un análisis observacional de una cohorte del estudio DOPPS sugirió superioridad de la HDF con altos volúmenes de sustitución⁴³². Un análisis retrospectivo encontró una reducción en la mortalidad del 42% en pacientes prevalentes, y del 76% en incidentes en HDF respecto a HD⁴³³.

Se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos randomizados que comparan la supervivencia en HDF-OL post-dilución y HD convencional. En el estudio holandés (CONTRAST Study) se randomizaron 714 pacientes en HD crónica a continuar en HDF-OL post-dilución o HD de bajo flujo⁴³⁴. El estudio turco (Turkish OL-HDF Study) comparó HDF-OL post-dilución y HD de alto flujo en 782 pacientes en HD. El estudio español (ESHOL) se realizó en 906 pacientes en HD asignados a continuar en HD convencional (92% alto flujo y 8% bajo flujo) o continuar en HDF-OL post-dilución de “alta eficiencia”.

Los análisis secundarios de los ensayos CONTRAST y Turkish encontraron una reducción en la mortalidad en los pacientes con > 21,95 L de volumen convectivo, y > 17,4 L de sustitución, respectivamente⁴³⁵. El estudio ESHOL (con una media de volumen de sustitución de 23,7 L/sesión) encontró una reducción del 30% en la mortalidad por todas las causas en los pacientes en HDF-OL, y esta reducción era mayor con los volúmenes convectivos más elevados (40% con 23,1 – 25,4 L/sesión, y 45% con > 25,4 L/sesión)⁴³⁶. A pesar de no incluir un análisis completo por intención de tratar (por

pacientes que cambiaron de técnica al no poder alcanzar altos volúmenes, y por un mayor número de trasplantes en el grupo de HDF), un análisis secundario del estudio ESHOL que incluía los pacientes censurados confirmó la superioridad de la HDF-OL (HR 0,76; IC 95%: 0,59 – 0,98)⁴³⁷. Un análisis del pool de participantes de los tres ensayos y de un cuarto ensayo clínico francés, con 2793 pacientes, confirmó una reducción en la mortalidad global (HR 0,78; IC 95%: 0,59 – 0,91) con la HDF con volúmenes de sustitución >23 L/sesión⁴³⁸.

Algunos estudios no han encontrado beneficios o sugieren beneficios limitados de la HDF. Distintos metaanálisis sugieren beneficios de la HDF en las hipotensiones intradiálisis y la mortalidad cardiovascular, pero sin reducción en la mortalidad global ni en las hospitalizaciones^{439,440}. Otros metaanálisis sugieren que el diseño de los estudios no es el más adecuado para tomar conclusiones definitivas^{441,442,443}.

La cantidad de transporte convectivo parece tratarse de un factor determinante en los beneficios de la HDF. Aunque ninguno de los ensayos fueron diseñados para evaluar el efecto “convectivo-dependiente”, estos beneficios parecen ser más notables cuanto mayor es la dosis de convección⁴⁴⁴. Las técnicas convectivas “de baja eficiencia” (HDF o HF con bajos volúmenes de convección, HFR, AFB, etc.) no muestran mejores resultados que la HD de alto flujo, posiblemente por no conseguir volúmenes significativamente mayores que los obtenidos por filtración interna (8 - 12 L/sesión). Aunque el objetivo óptimo de volumen convectivo no está bien establecido⁴⁴⁵, la dosis de convección recomendada por su asociación con el pronóstico son volúmenes de sustitución > 23 L/sesión o > 23 L/1.73 m²/sesión, 3 veces en semana, en HDF-OL post-dilución^{438,446}. Se han sugerido otros objetivos para ajustar la dosis de convección a las pautas de HD distintas en frecuencia y duración (p.ej.: 55 – 70 L/semana)⁴⁴⁷.

La HDF ha demostrado numerosos beneficios que pueden contribuir a mejorar la supervivencia: mejora la eliminación de fósforo y el control del hiperparatiroidismo^{448,449}; mejora la anemia, la utilización del hierro y la resistencia a la eritropoyetina⁴⁵⁰; reduce la incidencia de amiloidosis; elimina toxinas anorexígenas como la leptina; mejora el estado

proinflamatorio y el daño endotelial^{451,452}; mejora algunas complicaciones neurológicas como el síndrome de piernas inquietas o el insomnio; y mejora la calidad de vida^{453,454}. Un ensayo multicéntrico italiano encontró mayor estabilidad hemodinámica con las técnicas convectivas (HDF y HF), al observarse una reducción de las hipotensiones intradiálisis⁴⁵⁵.

Las ventajas asociadas a los altos volúmenes de convección se pueden justificar por una mayor eliminación de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas^{456,457,458}. Otras explicaciones propuestas, además de la utilización de membranas biocompatibles y líquido de diálisis ultrapuro, son la eliminación de marcadores inflamatorios, la mejoría de la estabilidad hemodinámica o la reducción de la temperatura corporal⁴⁵⁹.

En base a estos resultados la HDF-OL post-dilución se ha convertido en la técnica de elección en los pacientes en HD. Varios estudios han demostrado que la HDF-OL es una técnica coste-efectiva y, mientras que la mayoría de los estudios publicados muestran efectos beneficiosos o al menos equivalentes a la HD de alto flujo, ningún estudio publicado encuentra resultados negativos asociados a la HDF.

1.7.3.5. Hemodiálisis domiciliaria

La HD domiciliaria (HDD) se asocia generalmente con mejor supervivencia respecto a la HD hospitalaria o en centros de diálisis. La mayoría de estudios de supervivencia no son controlados, suelen ser retrospectivos, y cuentan con numerosos sesgos de selección (pacientes más jóvenes, altamente motivados, menos comorbilidades, etc.) por lo que los resultados han de interpretarse en su contexto clínico. Un estudio encontró un 32% menos de mortalidad en HDD respecto a la HD en centros⁴⁶⁰. En España, nuestro centro publicó una supervivencia del 96% a 5 años en HDD diaria⁴⁶¹. Otros estudios han encontrado supervivencias >89% a 5 años y 74% a 15 años en no diabéticos, y 50% a 15 años de forma global^{277,462}.

El Short-Daily Trial mostró mejor supervivencia en HDD corta diaria respecto a la HD corta hospitalaria⁴⁶³. El Quotidian Dialysis Registry también encontró mejor supervivencia en HDD intensiva respecto a la HD

convencional hospitalaria⁴⁶⁴. No se han encontrado diferencias en el pronóstico con las diferentes pautas de HDD (corta diaria diurna, nocturna frecuente o convencional con 3 sesiones semanales)⁴⁶⁵.

La HDD ofrece la posibilidad de aumentar la frecuencia (HDD diaria), la duración (diálisis largas) o ambas, lo que mejora la eficacia de la diálisis, el control de la HTA, la sobrecarga hidrosalina, la hipertrofia ventricular, la anemia, el metabolismo óseo-mineral y el estado nutricional. La HDD nocturna puede realizarse durante el sueño aprovechando el tiempo libre de diálisis para optimizar la rehabilitación e integración social y laboral. La realización del tratamiento en el domicilio también permite la posibilidad de beneficiarse de los altos volúmenes de convección, gracias a la implementación en los últimos años de la HDF-OL domiciliaria⁴⁶⁶.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS

2.1.1. Estandarización del transporte convectivo

La elevada morbilidad y mortalidad en HD se relaciona con la retención de una gran variedad de toxinas urémicas. La HDF-OL ha demostrado ser la técnica más eficiente en la eliminación de solutos, y mejora la supervivencia cuando se consiguen altos volúmenes de convección. Al igual que el Kt/V se utiliza para ajustar la dosis de difusión a las necesidades de cada paciente, sería lógico emplear algún método para estandarizar la dosis de convección. Aunque algunos estudios sugieren utilizar el peso o la superficie corporal, no existe suficiente evidencia para estandarizar el volumen de transporte convectivo en HDF-OL. El primero de los trabajos de investigación defiende que el volumen de transporte convectivo no tiene la misma eficacia en la depuración de moléculas medias en todos los pacientes. El segundo trabajo es similar al anterior, aplicado a la depuración de toxinas unidas a proteínas.

2.1.2. Limitaciones de los altos volúmenes convectivos

Mientras que la relación entre la cantidad de transporte convectivo y la reducción en la morbilidad cada vez cuenta con mayor evidencia, algunos autores han propuesto limitar estos volúmenes por los posibles efectos secundarios de una mayor depuración de moléculas, la pérdida de sustancias beneficiosas o la infusión de mayor líquido de diálisis.

Algunos estudios han observado pérdidas moderadas de albúmina al líquido de diálisis con los altos volúmenes convectivos⁴⁶⁷. Dado el riesgo de que la pérdida de albúmina y/o distintos nutrientes pueda condicionar malnutrición o empeorar el estado nutricional en estos pacientes, existen controversias acerca de si se debería limitar el volumen de sustitución.

Por otro lado, se ha planteado la posibilidad de que el contenido de glucosa del líquido de sustitución pueda suponer un exceso o una carga extra de glucosa que se administra al paciente durante el tratamiento, lo cual sería

un factor limitante del volumen de sustitución en los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus^{468,469}. Hasta el momento no existen datos acerca de que la glucosa infundida con las técnicas convectivas contribuya a un peor control metabólico o a empeorar el riesgo cardiovascular en estos pacientes. De hecho, los primeros beneficios que se observaron al incorporar el transporte convectivo con membranas de alto flujo fueron en los pacientes diabéticos⁴⁰⁸, y los análisis de los estudios en HDF-OL muestran que los resultados en la mejoría de la supervivencia y en la reducción de la mortalidad cardiovascular son independientes de subgrupos incluyendo estos pacientes⁴⁷⁰.

Los dos siguientes trabajos de investigación pretenden defender las premisas de que no hay inconvenientes asociados a los altos volúmenes y de que existe un beneficio proporcional a la dosis de convección.

2.1.3. Alternativas a los altos volúmenes convectivos

La dosis de convección que se asocia con un mejor pronóstico no puede ser alcanzada fácilmente en todos los pacientes. El principal factor limitante del volumen convectivo es la hemoconcentración, ya sea por la composición de la sangre o por limitaciones en el Q_b , que limita la ultrafiltración del agua plasmática y aumenta el riesgo de coagulación.

En los últimos años se han desarrollado las membranas HRO, que permiten la eliminación de moléculas medias con una eficacia similar o mejor que la HDF-OL post-dilución utilizando el sistema clásico de HD, sin necesidad de altos volúmenes de ultrafiltración ni la reinfusión de fluidos de sustitución. El último trabajo de investigación intenta explicar por qué mecanismos se pueden conseguir estos resultados en la depuración de moléculas medias con la HDx sin utilizar altos volúmenes de transporte convectivo, que es su mecanismo clásico de eliminación.

2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

2.2.1. Estandarización del transporte convectivo

- La eficacia del transporte convectivo en la eliminación de moléculas medias es variable y depende de las características de los pacientes.
- La eficacia del transporte convectivo en la eliminación de toxinas unidas a proteínas es variable y depende de las características de los pacientes.

2.2.2. Limitaciones de los altos volúmenes convectivos

- Los altos volúmenes de sustitución en HDF-OL no se asocian a malnutrición por las pérdidas de albúmina o de sustancias beneficiosas con la ultrafiltración.
- En los pacientes diabéticos en HDF-OL, los altos volúmenes de sustitución no se asocian a un peor control metabólico por una mayor infusión de líquido de diálisis con glucosa.

2.2.3. Alternativas a los altos volúmenes convectivos

- Los mecanismos de eliminación de moléculas medias en la HDx son diferentes a los de las técnicas clásicas de HD.

2.3. OBJETIVOS

1. Analizar la influencia de la composición corporal en la eliminación de moléculas medias en HDF-OL post-dilución.
2. Analizar la influencia de la composición corporal en la eliminación de toxinas urémicas unidas a proteínas en HDF-OL post-dilución.
3. Obtener un índice de adecuación del volumen de transporte convectivo para estandarizar la dosis de convección a las características de cada paciente.
4. Evaluar el estado nutricional de los pacientes con ERC avanzada en tratamiento de mantenimiento con HDF-OL post-dilución con altos volúmenes de sustitución.
5. Analizar si las posibles pérdidas de albúmina durante la ultrafiltración podrían condicionar malnutrición en los pacientes con altos volúmenes de sustitución.
6. Analizar la influencia del volumen de sustitución en la evolución del perfil metabólico y la composición corporal de los pacientes diabéticos con ERC avanzada desde su inicio en HDF-OL.
7. Evaluar los mecanismos de transporte de pequeños solutos hidrosolubles y moléculas medias en HDx con membranas HRO.

**CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN
CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE
CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE
[PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]**

**CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA
DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE.
[PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]**

3.1. OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de los diferentes parámetros de composición corporal en la eficacia del transporte convectivo para la depuración de moléculas medias en HDF-OL.

El objetivo secundario fue obtener un índice de adecuación del volumen convectivo para estandarizar la dosis de convección a las características de cada paciente.

3.2. PACIENTES Y MÉTODOS

3.2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal en 61 pacientes prevalentes con ERC avanzada en tratamiento con HDF-OL. Se analizó la composición corporal y la eficacia de la diálisis para evaluar la asociación entre ambas.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- ERC avanzada con más de 6 meses en HD.
- HDF-OL post-dilución como técnica habitual de mantenimiento.
- Pauta de diálisis: 3 sesiones semanales de 4 horas de duración.

Los criterios de exclusión fueron:

- Hospitalizaciones o eventos cardiovasculares en los últimos 3 meses.
- Falta de estabilidad en la técnica (problemas de hemoconcentración, problemas de acceso vascular, cambios intermitentes a HD de alto flujo o HDF-OL pre-dilución) durante los últimos 3 meses.
- Contraindicación para utilizar la bioimpedancia espectroscópica en el análisis de la composición corporal (marcapasos, desfibriladores, amputaciones de miembros, etc.).

Los pacientes incluidos firmaron un 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, clínicos y antropométricos incluyendo edad, sexo, etiología de la ERC, tiempo en diálisis, trasplantes previos, acceso vascular, presencia de función renal residual >500 mL/24 h, altura, peso, IMC y superficie corporal (fórmula de DuBois y DuBois⁴⁷¹).

Se recogieron los parámetros de composición corporal e hidratación obtenidos mediante una bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care – FMC®, Bad Homburg, Germany) realizada en los últimos 3 meses, incluyendo la sobrehidratación, el agua corporal total (ACT), el agua extracelular (AEC), el agua intracelular (AIC), el tejido magro, el tejido graso, la masa de tejido adiposo y la masa celular. Las bioimpedancias se realizaron pre-diálisis, después de un periodo de 10 minutos en decúbito supino. Además se calculó el volumen de distribución de urea según la fórmula de Watson⁴⁷².

Características de la diálisis

En todos los pacientes se analizó una sesión aleatoria de HDF-OL post-dilución con membranas de alta permeabilidad de 4 horas de duración, después de un periodo interdiálisis de dos días (44 horas). Los dializadores empleados fueron:

- FX-1000 CorDiax (FMC®): membrana de helixona, superficie 2.2 m², diámetro del capilar 210 µm, grosor de la pared 35 µm y coeficiente de ultrafiltración 75 mL/h/mmHg.
- Polyflux-210H (Baxter®): membrana de poliamida, superficie 2.1 m², diámetro del capilar 215 µm, grosor de la pared 50 µm y coeficiente de ultrafiltración 85 mL/h/mmHg.

El acceso vascular fue una fístula arteriovenosa en 42 pacientes (68,9%) y en 19 pacientes se utilizó un catéter venoso central tunelizado (31,1%). Las características analizadas de la diálisis fueron el Q_b, el Q_d, el Kt/V por dialisanza iónica (K) y bioimpedancia (V), el volumen de ultrafiltración y el volumen convectivo (ultrafiltración más sustitución). Se utilizó el monitor 5008S CorDiax (FMC®) en todos los casos, con control automático del volumen de sustitución mediante el sistema AutoSub Plus.

Datos de laboratorio

Se midieron los niveles plasmáticos de varias toxinas urémicas con distinto peso (urea [60 Da], β2m [11,8 KDa], cistatina C [13 KDa], mioglobina [17,2 KDa], prolactina [23 KDa] y α2-macroglobulina [725 KDa]) antes y después de la diálisis para calcular su PR durante la sesión. Los niveles post-diálisis de moléculas medias se ajustaron a la ultrafiltración con la fórmula²³⁶:

$$C_{post'} = C_{post} \left/ \left[1 + \left(\frac{(W_{pre} - W_{post})}{(0,2 \cdot W_{post})} \right) \right] \right.$$

donde C_{post} es la concentración post-diálisis medida, $C_{post'}$ es la C_{post} corregida, W_{pre} es el peso pre-diálisis y W_{post} es el peso post-diálisis.

Los PR de los distintos solutos urémicos se calcularon según la fórmula:

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

donde C_{pre} es la concentración medida pre-diálisis, y $C_{post'}$ es la C_{post} corregida.

Se utilizaron los PR de $\beta 2m$, cistatina C, mioglobina y prolactina para estudiar la reducción de distintas moléculas medias con un amplio rango de pesos moleculares. La reducción de urea se utilizó como marcador de la eliminación de pequeños solutos hidrosolubles, y la de $\alpha 2$ -macroglobulina como control, ya que al tratarse de un soluto de muy alto peso molecular no debería eliminarse con estas membranas. Los niveles de $\beta 2m$ fueron determinados por inmunoensayo nefelométrico (Immulate 2000, Siemens®, Erlangen, Germany); la urea, cistatina C, $\alpha 2$ -macroglobulina (por inmunoensayo nefelométrico), mioglobina y prolactina (por electroquimioluminiscencia) se determinaron mediante un analizador Cobas específico (Roche Diagnostics®, Basel, Switzerland).

3.2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS Statistical Software, versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar el patrón de distribución de los datos. Los resultados descriptivos con distribución normal se expresan como “media \pm desviación estándar”, y aquellos con distribución no normal se expresan como “mediana (rango intercuartílico)”. Las variables cuantitativas se expresan con porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron con los test de correlación de Pearson o Spearman. Las comparaciones de los datos paramétricos se realizaron mediante el test de Student o ANOVA. Se utilizó el análisis de regresión lineal multivariante con modelo “introducir” para evaluar los factores predictivos de la reducción de moléculas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

3.3. RESULTADOS

Las características de los pacientes y de la HDF-OL se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos clínicos y demográficos (A), composición corporal (B) y características del tratamiento con hemodiafiltración on-line (C).

A)

	Media ± DS
Edad (años)	60,2 ± 17,7
Sexo: varón (%)	70,5
Tiempo en diálisis (meses)	55 (24,5–86,5)
Etiología de la ERC (%):	
· Glomerular	32,8
· Desconocida	19,7
· Diabetes	14,8
· Intersticial	8,2
· EPQAD	8,2
· Vascular	6,6
· Otras	9,8
Trasplantes previos (%)	27,9
Diuresis residual > 500 mL/día (%)	13,1

B)

	Media ± DS
Talla (cm)	164,3 ± 10,5
Peso pre-diálisis (Kg)	67,3 ± 14,9
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	24,8 ± 4,6
Superficie corporal (m ²)	1,73 ± 0,21
Sobrehidratación (L) *	1,1 ± 1,7
Agua corporal total (L) *	37,4 ± 8,4
Agua extracelular (L) *	16,9 ± 3,4
Agua intracelular (L) *	20,4 ± 5,4
Tejido magro (Kg) *	42,2 ± 13,2
Tejido graso (Kg) *	23,3 ± 13,7
Masa de tejido adiposo (Kg) *	23,7 ± 13,7
Masa celular corporal (Kg) *	24,7 ± 8,8

CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE [PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]

c)

	Media ± DS
Dializador (%):	
- FX-1000 CorDiax	67,2
- Polyflux-210H	32,8
Q_b (mL/min)	426,9 ± 67,1
Q_d (mL/min)	604,8 ± 128,5
Kt/V	1,87 ± 0,45
Ultrafiltración (L)	1,93 ± 0,75
Volumen de sustitución (L)	28,7 ± 4,8
Volumen convectivo (L)	30,6 ± 4,7
VC / AEC	1,88 ± 0,46
VC / ACT	0,86 ± 0,24

*ERC: enfermedad renal crónica. EPQAD: enfermedad poliquística autosómica dominante. Q_b : flujo sanguíneo. Q_d : flujo de líquido de diálisis. VC: volumen convectivo. AEC: agua extracelular. ACT: agua corporal total. * Parámetros obtenidos por bioimpedancia espectroscópica (Body Composition Monitor, FMC®). # Kt/V obtenido por dialisancia iónica (K: aclaramiento) y bioimpedancia (V: volumen de distribución de urea).*

Los niveles pre-diálisis y post-diálisis de las diferentes moléculas estudiadas y su reducción relativa (PR) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Niveles plasmáticos y porcentajes de reducción de toxinas urémicas

	PM (Da)	Niveles pre-díalisis	Niveles post-díalisis	Niveles post-díalisis corregidos*	Porcentaje de reducción (%)
Urea (mg/dL)	60	103,5 ± 27,9	18,4 ± 9,1	-	82,8 ± 6,1
β2-microglobulina (mg/L)	11800	23,4 ± 5,5	4,8 ± 2,2	4,1 ± 1,8	82,7 ± 5,1
Cistatina C (mg/L)	13000	6,13 ± 0,98	1,43 ± 0,45	1,24 ± 0,38	79,7 ± 4,8
Mioglobina (ng/mL)	17200	210,9 ± 109,4	69,6 ± 40,4	60,7 ± 35,5	70,3 ± 10,6
Prolactina (μg/L)	23000	16 (12-24)	5 (4-7)	4,8 (3,7-6)	67,8 ± 14
α2-macroglobulina (mg/dL)	275000	223 ± 70	248,2 ± 78,2	215,9 ± 69,2	1,24 ± 18,4

*PM: peso molecular. * Los niveles post-díalisis de moléculas medias y grandes se ajustaron a la ultrafiltración.*

El volumen convectivo se correlacionó directamente con los PR de β2m, cistatina C y mioglobina, pero no alcanzó la significación estadística con la reducción de prolactina (Tabla 8).

Tabla 8. Asociación de los porcentajes de reducción con las características de los pacientes y de la diálisis.

	PR β 2-microglobulina		PR Cistatina C		PR Mioglobina		PR Prolactina	
	Pearson	Sig. (p)	Pearson	Sig. (p)	Pearson	Sig. (p)	Pearson	Sig. (p)
<i>Test de correlación para el volumen convectivo y las características de los pacientes</i>								
Volumen convectivo	,391	0,002	,451	<0,001	,361	0,004	,213	0,108
Edad	-0,104	0,426	-0,031	0,810	-0,106	0,418	-0,080	0,548
Talla	-0,264	0,040	-0,262	0,041	-0,213	0,099	-0,277	0,035
Peso	-0,452	<0,001	-0,412	0,001	-0,306	0,016	-0,313	0,017
Índice de masa corporal	-0,342	0,007	-0,293	0,022	-0,211	0,102	-0,174	0,191
Superficie corporal	-0,437	<0,001	-0,404	0,001	-0,312	0,014	-0,341	0,009
Agua corporal total	-0,520	<0,001	-0,469	<0,001	-0,403	0,001	-0,469	<0,001
Agua extracelular	-0,554	<0,001	-0,491	<0,001	-0,417	0,001	-0,455	<0,001
Agua intracelular	-0,466	<0,001	-0,425	0,001	-0,368	0,003	-0,447	<0,001
Tejido magro	-0,467	<0,001	-0,405	0,002	-0,323	0,014	-0,399	0,003
Tejido graso	-0,086	0,530	-0,099	0,460	-0,011	0,936	-0,030	0,986
Masa celular corporal	-0,417	0,001	-0,354	0,007	-0,299	0,024	-0,383	0,004
<i>Test de correlación para el volumen convectivo estandarizado al agua corporal</i>								
VC / ACT	,622	<0,001	,620	<0,001	,512	<0,001	,493	<0,001
VC / AEC	,675	<0,001	,664	<0,001	,548	<0,001	,490	<0,001
VC / AIC	,557	<0,001	,562	<0,001	,462	<0,001	,468	<0,001

PR: porcentaje de reducción. VC: volumen convectivo. ACT: agua corporal total. AEC: agua extracelular. AIC: agua intracelular.

Tabla 9. Diferencias en los porcentajes de reducción en función de las características de los pacientes y de la diálisis.

	Varón		Mujer	T-test (IC 95%)	Sig. (p)	FRR	No FRR	T-test (IC 95%)	Sig. (p)
PR β 2M (%)	81,4 \pm 5,2	85,7 \pm 3,3	85,7 \pm 3,3	3,197 (1,59–6,94)	0,002	81,6 \pm 3,3	82,8 \pm 5,3	,614 (-5,1–2,7)	0,542
PR Cistatina C (%)	78,4 \pm 4,9	82,8 \pm 2,9	82,8 \pm 2,9	3,439 (1,81–6,86)	0,001	78,0 \pm 2,5	79,9 \pm 5,1	1,055 (-5,6–1,7)	0,296
PR Mioglobina (%)	67,9 \pm 10,9	75,9 \pm 7,0	75,9 \pm 7,0	2,839 (2,35–13,6)	0,006	68,7 \pm 3,9	70,6 \pm 11,3	,463 (-9,9–6,2)	0,645
PR Prolactina (%)	64,3 \pm 14,6	76,0 \pm 8,1	76,0 \pm 8,1	3,087 (4,09–19,2)	0,003	61,8 \pm 8,4	68,7 \pm 14,6	1,293 (-17,5–3,7)	0,201
	FAV		CVC	T-test (IC 95%)	Sig. (p)	FX1000	PF210H	T-test (IC 95%)	Sig. (p)
PR β 2M (%)	83,2 \pm 4,9	81,6 \pm 5,5	81,6 \pm 5,5	1,106 (-1,3–4,4)	0,273	83,9 \pm 5,2	80,2 \pm 4,0	2,774 (1,02–6,31)	0,007
PR Cistatina C (%)	80,2 \pm 4,7	78,6 \pm 5,1	78,6 \pm 5,1	1,223 (-1,1–4,3)	0,226	80,7 \pm 4,9	77,7 \pm 4,2	2,301 (0,38–5,53)	0,025
PR Mioglobina (%)	70,9 \pm 10,3	69,1 \pm 11,3	69,1 \pm 11,3	,612 (-4,1–7,7)	0,543	71,3 \pm 11,6	68,4 \pm 7,9	,987 (-2,93–8,63)	0,328
PR Prolactina (%)	67,0 \pm 14,3	69,4 \pm 13,8	69,4 \pm 13,8	,606 (-10,5–5,6)	0,547	69,7 \pm 13,9	63,8 \pm 13,9	1,526 (-1,85–13,7)	0,133

β 2M: β 2-microglobulina. FRR: función renal residual. FAV: fístula arteriovenosa. CVC: catéter venoso central. FX1000: Dializador FX-1000 CorDiax (FMC). PF210H: dializador Polyflux-210H (Baxter).

Se observó una correlación negativa significativa de los PR de moléculas medias con la mayoría de los parámetros de composición corporal (peso, altura, IMC, superficie corporal, ACT, AEC, AIC, tejido magro y masa celular), siendo la correlación negativa más fuerte con el AEC en la mayoría de los casos, como se muestra en la Tabla 8. Los porcentajes de reducción más elevados en mujeres (Tabla 9) fueron acordes con los valores más bajos de estos parámetros de composición corporal. No se observó relación entre el volumen convectivo y los parámetros de composición corporal.

La Tabla 10 describe varios modelos del análisis de regresión multivariante para determinar los predictores de la reducción de moléculas. El primer modelo, que incluye el volumen convectivo y los parámetros de composición corporal que se correlacionan con los porcentajes de reducción (Tabla 10, grupo A), identificó el AEC, el AIC y el volumen convectivo como predictores independientes de la reducción de β 2m, cistatina C y mioglobina. La reducción de prolactina sólo se asoció al AIC.

Al ajustar el volumen convectivo con los compartimentos del agua corporal, tanto el índice volumen convectivo/AEC como el índice volumen convectivo/AIC se correlacionaron con la reducción de todas las moléculas medias estudiadas (Tabla 8). El cociente volumen convectivo/AEC alcanzó la correlación más fuerte y fue el único índice asociado de forma independiente a la reducción de β 2m, cistatina C y mioglobina (Tabla 10, grupo B) al considerar en el análisis multivariante el volumen convectivo no ajustado, y ajustado con el AEC o el AIC.

En el análisis multivariante incluyendo el ACT sin sus compartimentos, el ACT fue el único parámetro de composición corporal que predijo la reducción de medianas moléculas (Tabla 10, grupo C). En el análisis multivariante incluyendo los índices volumen convectivo/AEC y volumen convectivo/ACT, se mantuvo únicamente el primer ratio como predictor independiente de la reducción de β 2m y cistatina C (Tabla 10, grupo D), y cuando se incluyeron los volúmenes ajustados con el AIC y el ACT (Tabla 10, grupo E) ambos mantuvieron su asociación con la reducción de moléculas.

CAPÍTULO 3: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE [PARTE 1: MOLÉCULAS MEDIAS]

Tabla 10. Análisis de regresión lineal multivariante para determinar los factores predictores de la reducción de moléculas

	PR β_2 -microglobulina				PR Cistatina C				PR Mioglobina				PR Prolectina			
	Beta	Coef. (IC 95%)	Sig. (p)	Beta	Coef. (IC 95%)	Sig. (p)	Beta	Coef. (IC 95%)	Sig. (p)	Beta	Coef. (IC 95%)	Sig. (p)	Beta	Coef. (IC 95%)	Sig. (p)	
a																
VC	0,396	0,43 (0,24-0,63)	<0,001	0,481	0,50 (0,31-0,69)	<0,001	0,333	0,77 (0,27-1,27)	0,003	0,200	0,60 (-0,15-1,35)	0,113				
AEC	-0,801	-1,12 (-1,92-0,48)	0,002	-0,656	-0,93 (-1,63-0,23)	0,010	-0,745	-2,35 (-4,20-0,49)	0,014	-0,516	-2,17 (-5,08-0,73)	0,139				
AIC	-1,710	0,43 (0,24-0,63)	0,001	-1,511	-1,35 (-2,25-0,45)	0,004	-2,013	-4,17 (-6,56-1,78)	0,001	-1,540	-4,0 (-7,55-0,46)	0,028				
FX1000	0,207	2,25 (0,24-4,25)	0,041	0,131	1,35 (-0,61-3,31)	0,171										
<i>r</i> ² corr.		0,626			0,603			0,418			0,283					
b																
VC	-0,021	-0,02 (-0,29-0,24)	0,860	0,081	0,08 (-0,17-0,34)	0,512	0,050	0,11 (-0,51-0,73)	0,722	-0,155	-0,45 (-1,33-0,43)	0,308				
VC / AEC	0,878	9,85 (4,84-14,85)	<0,001	0,740	7,92 (3,07-12,77)	0,002	0,635	14,75 (2,93-26,56)	0,015	0,469	14,40 (-3,21-32,02)	0,107				
VC / AIC	-0,213	-2,12 (-6,37-2,12)	0,321	-0,141	-1,34 (-5,46-2,77)	0,517	-0,131	-2,70 (-12,74-7,33)	0,592	0,133	3,57 (-10,84-17,99)	0,621				
<i>r</i> ² corr.		0,438			0,420			0,269			0,218					
c																
VC	0,395	0,43 (0,24-0,63)	<0,001	0,482	0,50 (0,31-0,69)	<0,001	0,332	0,77 (0,26-1,27)	0,004	0,206	0,82 (-0,12-1,36)	0,101				
ACT	-2,416	-1,44 (-2,11-0,78)	<0,001	-2,103	-1,19 (-1,84-0,54)	0,001	-2,789	-3,51 (-2,11-1,91)	<0,001	-1,829	-3,03 (-5,67-0,40)	0,025				
FX1000	0,202	2,19 (0,22-4,18)	0,030	-0,125	-1,29 (-3,22-0,64)	0,185										
<i>r</i> ² corr.		0,630			0,610			0,411			0,287					
d																
VC	-0,022	-0,02 (-0,29-0,24)	0,855	0,081	0,08 (-0,17-0,34)	0,515	0,049	0,11 (-0,51-0,73)	0,726	-0,154	-0,46 (-1,33-0,43)	0,311				
VC / AEC	0,982	11,02 (3,28-18,75)	0,006	0,803	8,59 (1,09-16,09)	0,025	0,683	15,87 (-2,39-34,13)	0,087	0,334	10,28 (-16,7-37,26)	0,449				
VC / ACT	-0,306	-6,57 (-21,15-8,0)	0,370	-0,196	-4,02 (-18,15-10,11)	0,571	-0,171	-7,62 (-42,03-26,78)	0,659	0,263	15,31 (-34,2-64,82)	0,538				
<i>r</i> ² corr.		0,436			0,419			0,268			0,220					
e																
VC	-0,021	-0,02 (-0,28-0,24)	0,861	0,081	0,08 (-0,17-0,34)	0,508	0,047	0,11 (-0,51-0,72)	0,731	-0,162	-0,47 (-1,34-0,40)	0,283				
VC / AIC	-1,622	-16,2 (-26,79-5,61)	0,003	-1,333	-12,70 (-22,99-2,41)	0,016	-1,184	-24,49 (-49,54-0,57)	0,048	-0,718	-19,33 (-55,9-17,31)	0,295				
VC / ACT	2,229	47,92 (24,44-71,4)	<0,001	1,882	38,62 (15,8-61,43)	0,001	1,647	73,36 (17,78-128,9)	0,011	1,295	75,34 (-6,69-157,5)	0,071				
<i>r</i> ² corr.		0,447			0,426			0,278			0,225					

PR: porcentaje de reducción. Beta: coeficiente estandarizado. Coef: Coeficiente B (no estandarizado). VC: volumen convectivo. ACT: agua extracelular. AIC: agua intracelular. FX1000: Dializador FX Cordiox 1000 (FMC) vs Polyflux 210H. *r*² corr: *r*² corregida. (a) Primer grupo: análisis incluyendo todas las variables con asociación significativa con los porcentajes de reducción (ver Tablas 3 y 4) excepto ACT. Solo se representan las variables que mostraron asociación independiente con alguno de los porcentajes de reducción (no se representan resultados con la altura, peso, índice de masa corporal/superficie corporal, tejido magro y masa celular). (b) Segundo grupo: análisis incluyendo el VC (no estandarizado) y los ratios VC/AEC y VC/AIC. (c) Tercer grupo: análisis incluyendo todas las variables con asociación significativa con los porcentajes de reducción (ver Tablas 3 y 4) excepto AEC y AIC. Solo se representan las variables que mostraron asociación independiente con alguno de los porcentajes de reducción (no se representan resultados con la altura, peso, índice de masa corporal/superficie corporal, tejido magro y masa celular). (d) Cuarto grupo: análisis incluyendo el VC (no estandarizado) y los ratios VC/AEC y VC/AIC. (e) Quinto grupo: análisis incluyendo el VC (no estandarizado) y los ratios VC/AIC y VC/ACT.

La Figura 2 muestra las correlaciones entre los PR de moléculas medias y el volumen convectivo (no ajustado y ajustado al agua extracelular).

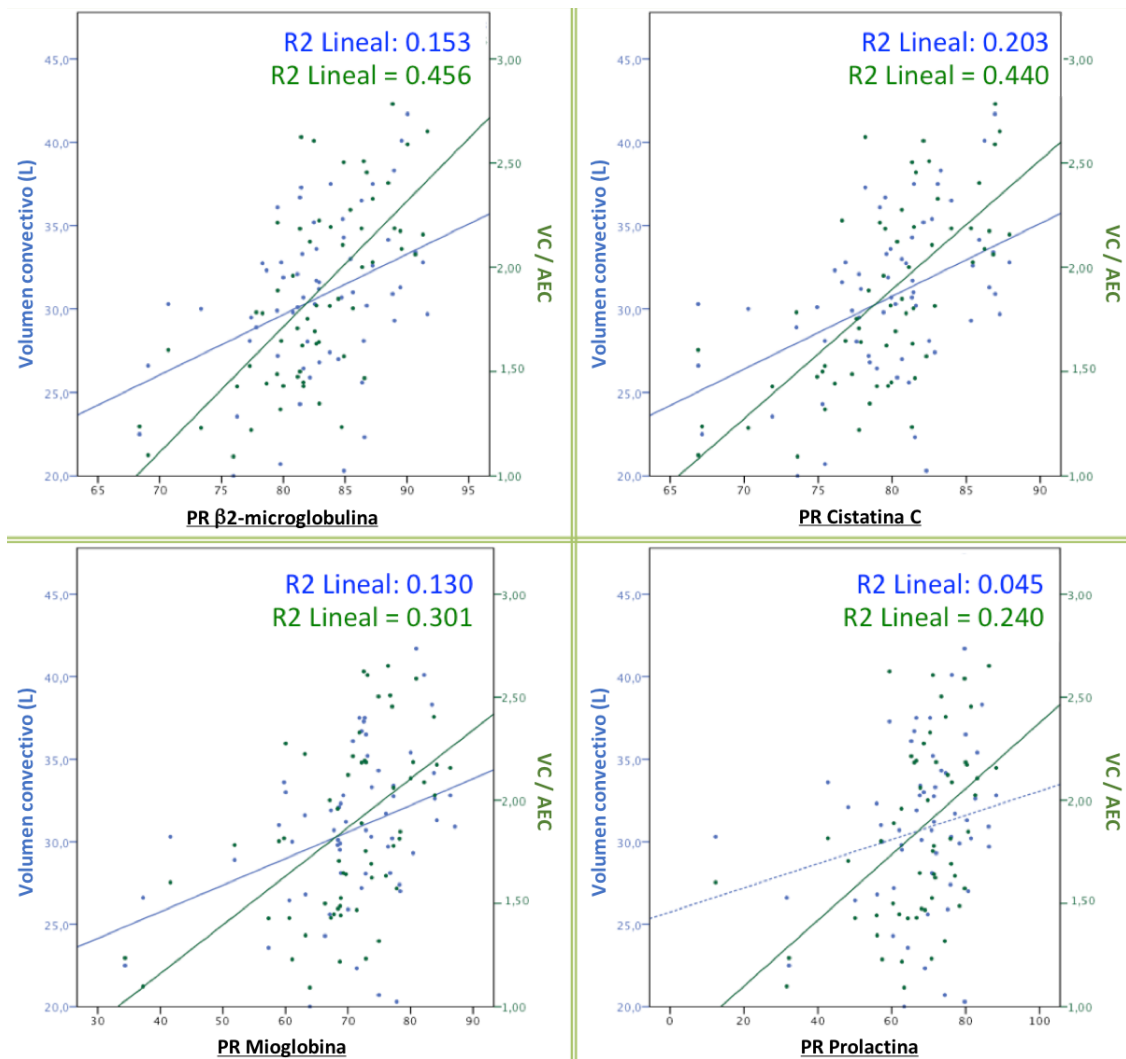


Figura 2. Correlaciones de los porcentajes de reducción de moléculas medias con el volumen convectivo no estandarizado y ajustado al agua extracelular. VC: volumen convectivo. AEC: agua extracelular. PR: porcentaje de reducción.

Cuando se utilizaron medidas antropométricas o fórmulas (peso, superficie o fórmula de Watson para el volumen de distribución de la urea) para ajustar el volumen convectivo, sin emplear datos de la bioimpedancia, en el análisis de regresión multivariante ningún parámetro mantuvo su asociación con la reducción de moléculas.

El dializador FX-1000 CorDiax alcanzó mayor Kt/V (1,98 *versus* 1,64, $p=0,006$, IC 95% 0,1 – 0,57), mayor PR de β_2m y mayor PR de cistatina C (Tabla 9), sin encontrar diferencias significativas en el Q_b , Q_d , ultrafiltración o volumen convectivo entre ambos dializadores. En el análisis de regresión multivariante, el dializador FX-1000 CorDiax se mantuvo como un predictor independiente para la reducción de β_2m (Tabla 10, grupos A y C).

Los pacientes con función renal residual tenían niveles pre-diálisis más bajos de β_2m (18,3 \pm 4,7 *versus* 24,2 \pm 5,2 mg/L, $p=0,004$) y cistatina C (5,47 \pm 1,21 *versus* 6,22 \pm 0,91 mg/L, $p=0,043$), mientras que no hubo diferencias en los niveles de mioglobina o prolactina.

Los PR de urea, β_2m , cistatina C, mioglobina y prolactina se correlacionaron entre sí significativamente. Los niveles pre-diálisis de toxinas urémicas no se relacionaron con sus PR, ni con los parámetros de composición corporal, ni con el volumen convectivo, ni con el volumen convectivo estandarizado.

3.4. DISCUSIÓN

El estudio resalta la importancia de las características de los pacientes en la adecuación de la HDF-OL. Los resultados demuestran que el volumen convectivo tiene diferente eficacia en la eliminación de solutos dependiendo de la composición corporal y distribución de los fluidos del paciente. Estos hallazgos confirman la variabilidad interindividual en la eficacia del transporte convectivo, y apoya la necesidad de normalizar o ajustar la dosis de convección. La estandarización del volumen convectivo con el agua extracelular disponible para ser depurada es un método simple y útil para estimar su eficacia en la depuración de moléculas medias.

3.4.1. Eficacia de la HDF-OL

Algunos de los factores que influyen en la depuración de moléculas no son modificables, como el peso molecular, la unión a proteínas, el volumen de distribución, etc.. Sin embargo, otros factores pueden ser modificados u optimizados para conseguir una mejor eliminación de toxinas urémicas. Estudios recientes enfatizan el impacto de la duración del tratamiento en la depuración de moléculas de bajo peso, y del flujo de infusión en la eliminación de moléculas de alto peso molecular⁴⁷³. El efecto de la duración de la diálisis no fue analizada en nuestros pacientes (todas las sesiones realizadas tuvieron la misma duración de 240 minutos), pero la asociación del volumen de infusión con la eliminación de moléculas medias (incluida la prolactina, aunque sin significación estadística) sí pudo confirmarse. La correlación observada entre la reducción de β_2m , cistatina C, mioglobina y prolactina sugiere la utilidad potencial de cualquiera de estas moléculas de tamaño medio para evaluar la eficacia del volumen convectivo, al igual que se han empleado en otros estudios^{474,475,476}.

Aunque los ensayos clínicos encontraron una reducción en la mortalidad en los pacientes en HDF-OL con los volúmenes de infusión más elevados, parece razonable la hipótesis de que una cantidad determinada de volumen convectivo puede tener eficacia variable en la depuración de moléculas cuando tratamos pacientes con distintas características. De esta manera, la correlación negativa observada entre la reducción de solutos y algunos

parámetros de composición corporal significa que la eliminación relativa de estas moléculas es menor en aquellos pacientes con valores más altos de peso, altura, IMC, superficie, ACT, AEC, AIC, masa magra y/o masa celular, ya que estos pacientes tienen un volumen más elevado que depurar. El volumen convectivo no se correlacionó con la composición corporal, excluyendo la posibilidad de que la menor reducción de moléculas observada en pacientes “más grandes” fuera debido a una menor cantidad de transporte convectivo en estos sujetos.

3.4.2. Estandarización del transporte convectivo

La dosis de convección se ha expresado como litros por Kg de peso o litros por m² de superficie corporal para ajustarse a las necesidades metabólicas de cada paciente. El ACT ha sido utilizada clásicamente para ajustar la dosis de HD, y el Kt/V continúa siendo una medida útil de la eliminación de moléculas de bajo peso mediante transporte difusivo⁴⁷⁷. En un análisis secundario de los principales ensayos clínicos donde se evalúan varios métodos para estandarizar el volumen de sustitución, la ventaja en la supervivencia de los altos volúmenes se observó con el volumen convectivo no estandarizado, y estandarizado a la superficie corporal y al ACT, pero no se encontraron mayores beneficios tras ajustar el volumen convectivo⁴⁴⁶.

El análisis de regresión multivariante de nuestro estudio identificó el AEC y el AIC como los únicos parámetros de composición corporal asociados independientemente a la reducción de β 2m, cistatina C y mioglobina, y confirmó la asociación independiente entre el volumen convectivo y estos PR. En este caso, cualquier compartimento del agua corporal (AEC, AIC y ACT) influyó en la eliminación de β 2m, cistatina C y mioglobina, con una correlación superior a la encontrada con el volumen convectivo.

Los índices volumen convectivo / AEC, volumen convectivo / AIC y volumen convectivo / ACT se crearon para estandarizar la dosis de convección con estos parámetros que influyen en la depuración de moléculas, y en todos los casos se encontró una correlación más fuerte que con el volumen convectivo no estandarizado o que con los parámetros de composición corporal por sí mismos.

Esto apoya la importancia de ajustar el volumen convectivo a las características de cada paciente para una mejor aproximación a la eficacia en la eliminación de moléculas medias, que es el objetivo del transporte convectivo de solutos. Al incluir estos índices en el análisis multivariante se puede comprobar la importancia del AEC, ya que el ratio volumen convectivo / AEC fue el único que mantuvo su asociación con la reducción de moléculas comparando con el AIC o el ACT, y el análisis sin el AEC mantiene tanto el AIC como el ACT resaltando la importancia del compartimento extracelular del agua corporal.

Con estos datos, se puede concluir que el AEC es el parámetro que mejor ajusta la dosis de convección para analizar la eficacia del transporte convectivo en cada paciente. Una posible explicación de esta adecuación del volumen convectivo es que el agua plasmática intercambiada durante la HDF-OL es parte del AEC junto con el agua intersticial, y por tanto es el agua disponible para ser depurada. El ratio volumen convectivo / AEC es una variable adimensional que traduce los litros de transporte convectivo necesarios para aclarar un litro de agua extracelular (con una interpretación similar a la que tiene el Kt/V para el aclaramiento difusivo), y es una manera simple de monitorizar la eficacia del transporte convectivo ajustada a las características de cada paciente, en cada sesión, y en tiempo real.

El ACT también puede utilizarse para ajustar el volumen de infusión con resultados similares a los obtenidos con el AEC. Esto respalda a la bioimpedancia multifrecuencia como una herramienta esencial de gran utilidad en este aspecto. En los casos en los que la bioimpedancia no está disponible para medir el AEC, podrían utilizarse otras medidas de composición corporal como el peso, la superficie corporal o el volumen de distribución de urea según la fórmula de Watson, con una menor precisión. La utilización de fórmulas para calcular el ACT, en lugar de las medidas de la bioimpedancia, podría explicar que otros autores no encontraran mejores resultados en la reducción de la mortalidad observada en los distintos estudios al estandarizar el volumen convectivo (en comparación con volumen convectivo no estandarizado).

En resumen, los PR de estas moléculas son una manera útil de evaluar la eficacia global de una sesión particular de HDF-OL, y el ratio volumen convectivo / AEC es la mejor manera de aproximarse a estos PR.

3.4.3. Aplicabilidad

La utilidad potencial de estos hallazgos consiste en emplear una manera fácil y simple de monitorizar la eficacia del volumen convectivo a lo largo de una sesión de HDF-OL, ajustado a las características de cada paciente, y sin necesidad de análisis de laboratorio.

Esta estandarización o adecuación también podría conducir a desarrollar otras estrategias para mejorar la eliminación de moléculas medias. Por ejemplo, en pacientes con AEC muy elevados, la reducción relativa de estas moléculas es menor a la esperada a pesar de alcanzar volúmenes convectivos elevados, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse de diálisis más largas o más frecuentes. Por otro lado, en los pacientes con AEC disminuida la eficacia depurativa puede ser adecuada a pesar de bajos Q_b y bajos volúmenes convectivos, por lo que podrían beneficiarse de la mejoría en la supervivencia asociada a la HDF-OL aunque el objetivo de 23 L descrito en los ensayos clínicos no pueda ser alcanzado. Esto no debe conducir a una reducción del tiempo de diálisis en caso de alcanzar de forma prematura el objetivo propuesto, debido a las consecuencias nefastas que puede ocasionar la reducción del tiempo de diálisis.

3.5. CONCLUSIONES

1. La composición corporal influye en la eliminación de moléculas medias de distintos tamaños en hemodiafiltración on-line.
2. El volumen de agua extracelular y de agua intracelular son los únicos parámetros de composición corporal asociados de forma independiente a una menor reducción relativa de β 2-microglobulina, cistatina C y mioglobina.
3. El ratio “volumen convectivo / agua extracelular” predice la reducción de moléculas medias, y es un marcador sencillo y fácil de obtener para evaluar la eficacia del transporte convectivo en hemodiafiltración on-line.
4. El ratio “volumen convectivo / agua corporal total” tiene una utilidad similar al índice anterior, con una asociación más débil.
5. La estandarización del volumen convectivo con la composición corporal podría ser de utilidad para la prescripción de terapias individualizadas, aunque se requieren más estudios para evaluar la utilidad de estos índices en la supervivencia de los pacientes.

**CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN
CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE
CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE
[PARTE 2: TOXINAS UNIDAS A PROTEÍNAS]**

CAPÍTULO 4: INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA EFICACIA DEL TRANSPORTE CONVECTIVO EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE. [PARTE 2: TOXINAS UNIDAS A PROTEÍNAS]

4.1. OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la composición corporal en la eficacia del transporte convectivo para eliminar toxinas urémicas unidas a proteínas en HDF-OL.

El objetivo secundario fue confirmar la utilidad del volumen convectivo estandarizado para analizar la eficacia de la HDF-OL en la depuración de toxinas unidas a proteínas.

4.2. PACIENTES Y MÉTODOS

4.2.1. Diseño del estudio

En este trabajo se re-analizan los datos del artículo de Abad et al.: “Toxinas unidas a proteínas: valor añadido en su eliminación con altos volúmenes convectivos”⁴⁵⁷ para evaluar el efecto de la composición corporal en la eficacia de la HDF-OL en la eliminación de toxinas unidas a proteínas.

El trabajo comentado analizó 40 sesiones de HDF-OL post-dilución en 13 pacientes y se midió el PR de distintas moléculas medias (β 2m [11,8 KDa], mioglobina [17,2 KDa], prolactina [23 KDa] e IL-6 [21 – 28 KDa]) y toxinas unidas a proteínas (p-cresil-sulfato [187 Da, 95% unido a proteínas], indoxil-sulfato [212 Da, 90% unido a proteínas] y homocisteína [135 Da, 70% unida a proteínas]), encontrando una correlación directa significativa entre el volumen de sustitución y el PR de las toxinas unidas a proteínas estudiadas.

4.2.2. Pacientes y variables

En los 13 pacientes del estudio se recogieron datos demográficos, el peso y la talla, y se analizaron los datos de composición corporal obtenidos por una bioimpedancia espectroscópica (Body Composition Monitor®, FMC) realizada pre-diálisis, tras un periodo interdiálisis de 44 horas, dentro de los 3 meses anteriores al estudio.

Se utilizaron los datos publicados de las 40 sesiones de HDF-OL y se analizó la asociación entre los PR y los parámetros de composición corporal. El volumen convectivo se ajustó a estos parámetros para evaluar la relación entre la eliminación de moléculas y la dosis estandarizada de convección.

4.2.3. Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS Statistical Software, versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). El patrón de distribución de los datos se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados descriptivos con distribución normal se expresan con la “media \pm desviación estándar”, y aquellos con distribución no normal se expresan como “mediana (rango intercuartílico)”. Las variables cuantitativas se expresan con porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron con los test de correlación de Pearson o Spearman, según correspondiera. Se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo, con un IC del 95%.

4.3. RESULTADOS

Los datos clínicos y de composición corporal se recogen en la Tabla 11.

Tabla 11. Datos clínicos, parámetros antropométricos y composición corporal por bioimpedancia

	Media ± DS
Edad (años)	39,4 ± 26
Sexo: varón (%)	87
Peso pre-diálisis (Kg)	75,3 ± 13,5
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	26,1 ± 4,6
Superficie corporal (m ²)	1,86 ± 0,2
Sobrehidratación (L) *	0,9 ± 1,0
Agua corporal total (L) *	42,3 ± 9,8
Agua extracelular (L) *	18,7 ± 3,4
Agua intracelular (L) *	23,5 ± 6,8
Tejido magro (Kg) *	51,3 ± 18,3
Índice de tejido magro (Kg/m ²) *	17,5 ± 5,1
Tejido graso (Kg) *	16,7 ± 13,3
Índice de tejido graso (Kg/m ²) *	8,1 ± 6,8
Masa de tejido adiposo (Kg) *	22,2 ± 18,1
Masa celular corporal (Kg) *	30,3 ± 12,7

* Parámetros obtenidos por bioimpedancia espectroscópica (Body Composition Monitor, FMC®).

Se objetivó una correlación negativa significativa entre la reducción de moléculas medias (β 2m, mioglobina y prolactina) y el peso, IMC, superficie, ACT, AEC y AIC. La reducción de p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato se correlacionó negativamente con peso, superficie, ACT, AEC, AIC, tejido magro y masa celular. La reducción de IL-6 y homocisteína no se relacionó con ningún parámetro de composición corporal.

El volumen convectivo ($28,3 \pm 5,1$ L) se ajustó a la superficie corporal ($26,8 \pm 6,8$ L/ $1,73\text{m}^2$), al peso ($0,4 \pm 0,16$ L/Kg), ACT ($0,72 \pm 0,26$ L/L), AEC ($1,59 \pm 0,51$ L/L) y AIC ($1,34 \pm 0,55$ L/L) por ser los parámetros asociados a la reducción de moléculas.

La Tabla 12 muestra las correlaciones de los volúmenes convectivos (no ajustado, y ajustados a los parámetros de composición corporal) con los PR.

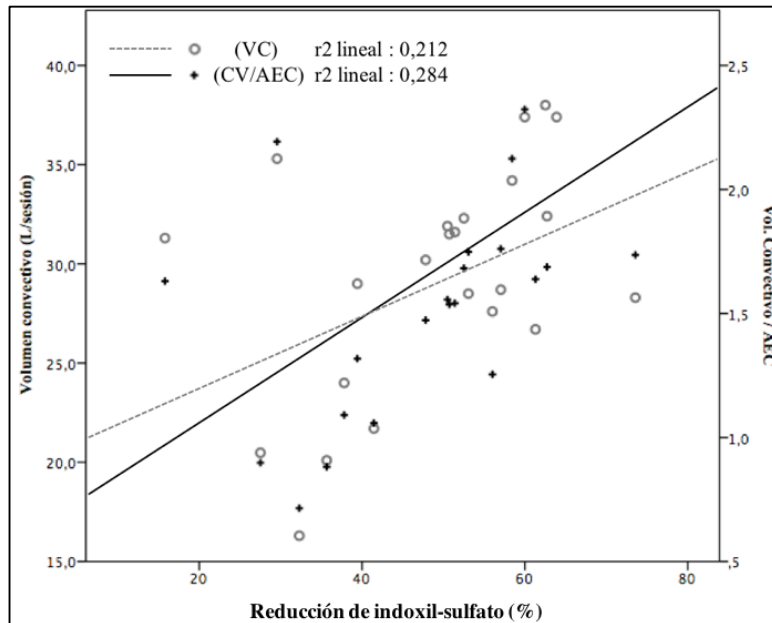
La Figura 3 muestra las correlaciones entre los PR de p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato y el volumen convectivo (no ajustado y ajustado al agua extracelular).

Tabla 12. Correlaciones entre el volumen convectivo (estandarizado o no) y la reducción de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas.

Moléculas (Peso molecular)	β2-microglobulina (11.8 KDa)		Mioglobina (17 KDa)		Prolactina (22 KDa)		Interleuquina-6 (26 KDa)		Homocisteína (135 Da)		p-cresil-sulfato (187 Da)		Indoxil-sulfato (212 Da)	
	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)	Pearson	p (Sig.)
Porcentajes de reducción (%)	81,3 ± 6,4		60 ± 11,5		60,1 ± 14,3		28 ± 17,2		58,6 ± 8,8		44,4 ± 15,7		48,7 ± 14,1	
Volumen convectivo	0,607	<0,001	0,431	0,006	0,395	0,013	0,113	0,613	0,492	0,005	0,630	0,001	0,461	0,027
Vol. Convectivo / 1.73m ²	0,747	<0,001	0,522	0,001	0,509	0,001	0,860	0,780	0,433	0,009	0,653	0,001	0,510	0,013
Vol. Convectivo / Peso	0,698	<0,001	0,545	<0,001	0,561	<0,001	0,800	0,724	0,356	0,036	0,651	<0,001	0,464	0,026
Vol. Convectivo / ACT	0,708	<0,001	0,528	0,001	0,481	0,002	0,129	0,567	0,327	0,056	0,677	<0,001	0,523	0,010
Vol. Convectivo / AEC	0,755	<0,001	0,537	0,001	0,492	0,001	0,116	0,697	0,374	0,027	0,677	<0,001	0,533	0,009
Vol. Convectivo / AIC	0,663	<0,001	0,496	<0,001	0,465	0,003	0,138	0,541	0,287	0,095	0,667	0,001	0,506	0,014

ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; AIC: agua intracelular. (En **negrita**: correlaciones que superan la obtenida con el volumen convectivo no ajustado) (En *cursiva*: correlaciones no significativas).

A)



B)

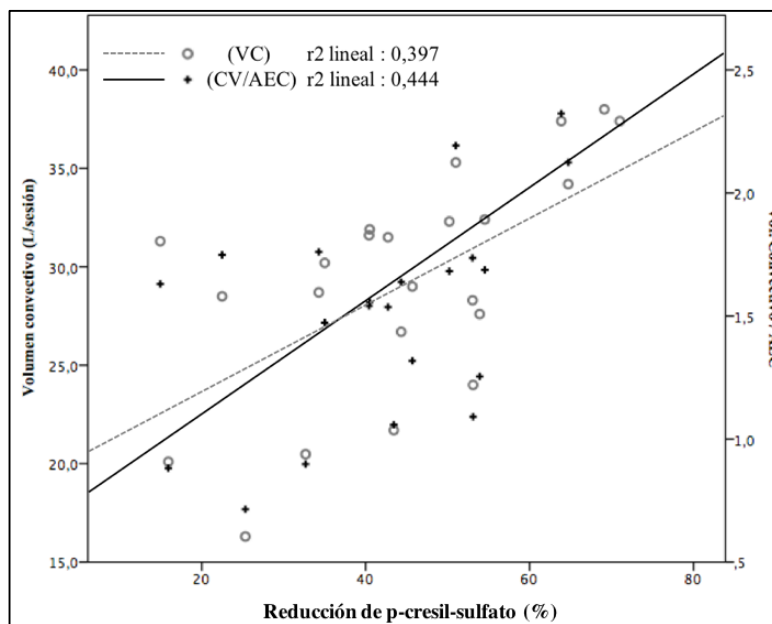


Figura 3. Correlación entre la eliminación de indoxil-sulfato (A) y p-cresil-sulfato (B) y el volumen convectivo no ajustado (eje y1 – izquierdo –) y ajustado al agua extracelular (eje y2 – derecho –). VC: volumen convectivo. VC/AEC: volumen convectivo ajustado al agua extracelular.

4.4. DISCUSIÓN

En este nuevo análisis confirmamos que la eliminación de moléculas unidas a proteínas en HDF-OL, además de estar condicionada por la cantidad de transporte convectivo y por la proporción de unión a proteínas plasmáticas, también depende de la composición corporal.

Uno de los mecanismos que explican la mejor depuración de toxinas unidas a proteínas con los altos volúmenes consiste en una eliminación más rápida de la fracción libre, lo que permitiría un mayor desplazamiento de la fracción unida a proteínas durante la sesión de diálisis y, por tanto, aumentaría la cantidad del soluto libre disponible. Sin embargo, otros solutos presentan una unión a proteínas cercana al 100% y no pueden ser desplazados fácilmente. Además de la posibilidad de adsorción de proteínas a la membrana, otros de los mecanismos propuestos son las pérdidas de proteínas que se producen con la ultrafiltración (directamente al ultrafiltrado, o en el dializador con la formación del protein-cake) que podrían incrementar con los volúmenes de sustitución más elevados.

Al ajustar la dosis de convección a la composición corporal, conseguimos una aproximación más exacta a la eliminación de moléculas medias y de toxinas unidas a proteínas como p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato. Como se discute en el estudio anterior (Capítulo 3), la influencia de la composición corporal y la distribución de los fluidos probablemente refleja el volumen de distribución de estas moléculas o su disponibilidad para ser depuradas, y confirma la variabilidad interindividual en la eficacia de la técnica.

En este caso, el volumen convectivo ajustado al AEC también fue el índice con mayor correlación con la reducción p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato (Figura 3). La reducción de β 2m, mioglobina y prolactina se asoció de forma similar con el volumen convectivo ajustado al AEC, al peso o a la superficie corporal. En conjunto con los resultados del apartado anterior, el AEC es el parámetro que mejor ajusta la dosis de transporte convectivo en HDF-OL para predecir la eliminación de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas.

4.5. CONCLUSIONES

- La composición corporal influye en la eliminación de algunas toxinas unidas a proteínas como p-cresil-sulfato e indoxil-sulfato en hemodiafiltración on-line.
- El volumen convectivo ajustado al agua extracelular o al agua corporal total es un marcador útil para evaluar la eficacia de la hemodiafiltración on-line en la eliminación de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas.

**CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE
CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS
NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN**

CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN

5.1. OBJETIVO

El propósito de este trabajo fue evaluar el estado nutricional de los pacientes con ERC avanzada en tratamiento de mantenimiento con HDF-OL post-dilución con altos volúmenes de sustitución, y analizar si las posibles pérdidas de albúmina u otras sustancias durante la ultrafiltración podrían conducir al desarrollo de malnutrición.

5.2. PACIENTES Y MÉTODOS

5.2.1. Pacientes

Entre los 85 pacientes con ERC avanzada en HDF-OL de nuestra unidad de diálisis, se seleccionaron 28 pacientes de acuerdo a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- ERC avanzada con más de 6 meses en HD.
- HDF-OL post-dilución como técnica habitual de mantenimiento
- Pauta de diálisis: 3 sesiones semanales de 4 horas
- Volumen convectivo medio ≥ 28 L / sesión en los últimos 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Hospitalizaciones o eventos cardiovasculares en los últimos 3 meses.
- Falta de estabilidad en la técnica (problemas de hemoconcentración, problemas de acceso vascular, cambios intermitentes a HD de alto flujo o HDF-OL pre-dilución) durante los últimos 3 meses.
- Contraindicación para utilizar la bioimpedancia espectroscópica en el análisis de la composición corporal

Los pacientes firmaron un consentimiento informado, y el estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y sus últimas revisiones.

5.2.2. Diseño del estudio

Se realizó un primer estudio observacional transversal para analizar las características de la diálisis y su relación con el estado nutricional, datos clínicos y las pérdidas de albúmina en el líquido de diálisis.

Posteriormente se realizó un segundo estudio observacional retrospectivo para evaluar los cambios en los parámetros nutricionales de laboratorio en los 6 meses previos a la realización del estudio, y su relación con el volumen convectivo.

5.2.3. Variables

Características de los pacientes

Los datos clínicos y demográficos recogidos fueron edad, sexo, tiempo en diálisis, tiempo en HDF-OL, etiología de la ERC, factores de riesgo cardiovascular, trasplantes previos, presencia de función renal residual > 500 mL/día, y comorbilidades incluyendo alcoholismo, infecciones activas, neoplasias, hepatopatía crónica, cardiopatías severas, patología gastrointestinal severa y/o demencia.

Los parámetros de composición corporal fueron la altura, el peso pre-diálisis, el IMC y las medidas de una bioimpedancia espectroscópica (Body Composition Monitor, FMC®) realizada antes de una sesión media de la semana en últimos 3 meses, tras 5 minutos en reposo en decúbito supino, incluyendo el tejido magro, tejido graso, masa celular, cantidad y distribución de agua corporal (ACT, AEC y AIC) y la sobrehidratación.

Características de la diálisis

Se recogió el volumen convectivo medio de los últimos 6 meses para la selección de los pacientes para el estudio. Se analizó una sesión aleatoria de HDF-OL post-dilución de 4 horas de duración después de un periodo interdiálisis de 44 horas. Todos los tratamientos se realizaron en monitores 5008CorDiax (FMC®) con control automático del volumen de sustitución mediante el sistema AutoSub Plus, utilizando los dializadores de alta permeabilidad FX-1000 CorDiax (FMC®) en el 75% y Polyflux-210H (Baxter®) en el 25%. El acceso vascular fue una fístula AV en 26 pacientes (92,9%) y sólo 2 pacientes (7,1%) se dializaban a través de un catéter venoso central tunelizado de doble luz. Se recogieron el Q_b , el Q_d , el Kt/V por dialisancia iónica (K) y bioimpedancia (V), el volumen de ultrafiltración, el volumen convectivo (ultrafiltración más sustitución) y la PTM al inicio de la sesión (una vez estabilizados el Q_b y la tasa de ultrafiltración), a los 15, 30, 60 y 120 minutos de la sesión.

Pérdidas de albúmina

Durante el tratamiento con HDF-OL se extrajeron muestras del dializado a la salida del dializador al inicio (una vez estabilizados 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.

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

$$AL = [15 \cdot (C_0 + C_{15})/2 + 15 \cdot (C_{15} + C_{30})/2 + 30 \cdot (C_{30} + C_{60})/2 + 60 \cdot (C_{60} + C_{120})/2 + C_{120} \cdot 120] / 240 \cdot [UF + Sust + (Q_d \cdot 240 / 1000)]$$

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 Q_d el flujo de 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 es 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. La pérdida de albúmina máxima (AM) estimada se calculó con la fórmula:

$$AM = (C0 \cdot 15 + C15 \cdot 15 + C30 \cdot 30 + C60 \cdot 60 + C120 \cdot 120) / 240 \cdot [UF + Sust + (Q_d \cdot 240 / 1000)]$$

Parámetros de laboratorio

Se recogieron muestras de sangre pre-diálisis para evaluar parámetros nutricionales (albúmina, proteínas totales, prealbúmina, ácido fólico, vitamina B12, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada [HbA1c], urea, nitrógeno ureico en sangre [BUN], creatinina, potasio), moléculas medias (β_2m [11.8 KDa] y cistatina C [13 KDa]), metabolismo óseo-mineral, bicarbonato, hemograma y marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR]).

Se recogieron muestras post-diálisis para calcular los PR de urea, β_2m y cistatina C como medidas de eficacia, para conocer el bicarbonato post-diálisis, y para evaluar datos de hemoconcentración con las variaciones de albúmina, hemoglobina y hematocrito a lo largo de la sesión. Los niveles post-diálisis de β_2m y cistatina C se ajustaron a la ultrafiltración²³⁶. Las muestras post-diálisis se obtuvieron de la línea arterial, una vez finalizado el tratamiento a los 240 minutos, con reducción del Q_b a 50 mL/min, justo antes de devolver al paciente la sangre del circuito extracorpóreo.

Los parámetros de laboratorio para el análisis retrospectivo se obtuvieron en condiciones similares, $5,35 \pm 1,4$ meses antes de la obtención de las muestras pre-diálisis del primer análisis observacional.

5.2.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistical Software, versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar el patrón de distribución de los datos. Los resultados descriptivos con distribución normal se expresan con la “media \pm desviación estándar”, y los de distribución no normal como “mediana (rango intercuartílico)”. Las variables cuantitativas se expresan con porcentajes. Las comparaciones se realizaron mediante test no paramétricos (Spearman, Wilcoxon o Mann-Whitney) según las características de las variables, y utilizando los análisis de regresión lineal. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo, con un IC del 95%.

5.3. RESULTADOS

Veintiocho pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad fue $61,3 \pm 16$ años, 75% eran varones, con un tiempo en diálisis de $52,3 \pm 48$ meses, y $31,7 \pm 16,9$ meses en HDF-OL post-dilución. Un tercio (32,1%) habían estado trasplantados previamente y el 7,1% mantenía función renal residual. La etiología de la ERC fue, en orden de frecuencia: glomerular (35,7%), desconocida (25%), vascular (10,7%), diabética (10,7%), intersticial (7,1%), enfermedad poliquística del adulto (7,1%) y otras (3,2%). El 75% tenía historia de HTA y el 25% eran diabéticos. Las comorbilidades encontradas fueron cardiopatías severas (10,7%), hepatopatía crónica (14,2%), historia de cáncer en los últimos 5 años (10,7%) y demencia severa (3,6%).

Las medidas de composición corporal se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. *Parámetros de composición corporal*

	Media \pm DS
Talla (cm)	165 \pm 12
Peso pre-diálisis (Kg)	69,4 \pm 13,7
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	25,4 \pm 4,6
Sobrehidratación (L) *	1,04 \pm 1,24
Agua corporal total (L) *	38,2 \pm 8,1
Agua extracelular (L) *	17,3 \pm 3,1
Agua intracelular (L) *	20,9 \pm 5,3
Índice de tejido magro (Kg/m ²) *	15,8 \pm 3,8
Índice de tejido graso (Kg/m ²) *	9,5 \pm 5,2
Masa celular corporal (Kg) *	25,5 \pm 9,2

** Parámetros obtenidos por bioimpedancia espectroscópica (BCM, FMC®)*

El volumen medio de transporte convectivo en los últimos 6 meses fue $32,51 \pm 3,52$ L por sesión. La Tabla 14 muestra un análisis transversal de las características de la HDF-OL. El volumen convectivo fue $32,7 \pm 3,34$ L, con un mínimo de 28,5 L y un máximo de 40,9 L por sesión.

Tabla 14. Características de la sesión de hemodiafiltración on-line

	Media ± DS
Q _b (mL/min)	470 ± 42
Volumen sanguíneo procesado (L)	108,4 ± 11,6
Q _d (mL/min)	588 ± 58
PTM (mmHg) a los 5 minutos	112 ± 53
15 minutos	156 ± 49
30 minutos	164 ± 67
60 minutos	186 ± 44
120 minutos	225 ± 35
Kt/V*	1,96 ± 0,49
Ultrafiltración (L)	1,99 ± 0,73
Volumen convectivo [UF + sustitución] (L)	32,7 ± 3,34

Q_b: flujo sanguíneo. Q_d: flujo del líquido de diálisis. UF: ultrafiltración. PTM: presión transmembrana.

**Kt/V medido por dialisancia iónica (K) y bioimpedancia (V).*

Las concentraciones de albúmina en el líquido de diálisis y las pérdidas estimadas de albúmina se muestran en la Figura 4, donde se aprecia una reducción significativa de las concentraciones de albúmina en el dializado a lo largo de la sesión, más pronunciada en los primeros intervalos.

**CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS
NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN**

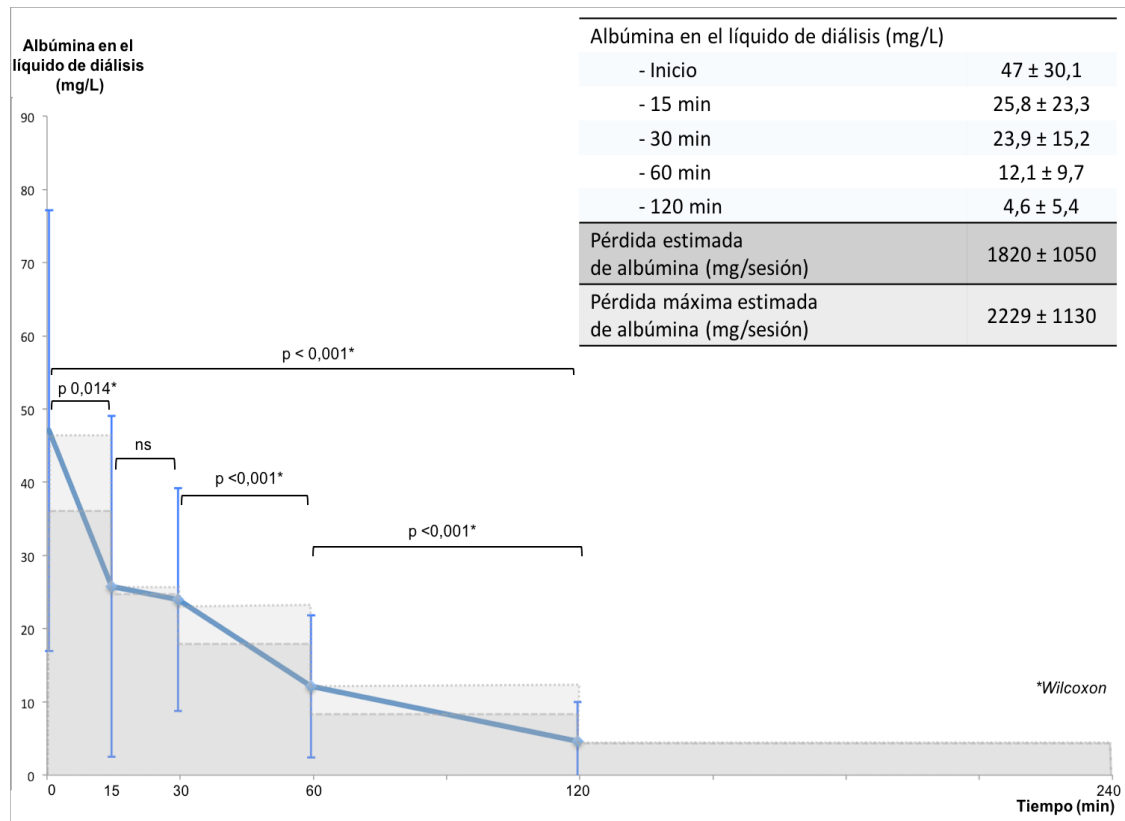


Figura 4. Concentraciones de albúmina en el líquido de diálisis y pérdidas estimadas de albúmina durante la sesión de hemodiafiltración on-line

La Tabla 15 muestra los parámetros de laboratorio en el momento del estudio, los controles previos al periodo de observación, y las variaciones a lo largo del tiempo.

Las Tablas 16 y 17 recogen las correlaciones y diferencias entre parámetros bioquímicos, el transporte convectivo y características clínicas. La edad, la diabetes y la presencia de comorbilidades se asociaron a niveles más bajos de albúmina y a menor masa muscular. La edad y la diabetes además se asociaron a mayor cantidad de masa grasa. La edad y las comorbilidades se asociaron con menor cantidad de agua corporal. Los niveles de colesterol HDL se correlacionaron directamente con los parámetros de eficacia.

Tabla 15. Parámetros de laboratorio

	En el momento del estudio	6 meses antes del estudio*	Variaciones en los últimos 6 meses	p (sig.) [†]
Análisis pre-diálisis				
Albúmina (g/dL)	3,72 ± 0,29	3,86 ± 0,29	-0,14 ± 0,28	0,015
Proteínas totales (g/dL)	6,38 ± 0,47	6,52 ± 0,5	-0,14 ± 0,42	0,154
Prealbúmina (mg/dL)	21,3 ± 6,9	23,1 ± 6,9	-1,82 ± 5,26	0,130
Vitamina B12 (ng/L)	412,5 ± 148			
Ácido fólico (µg/L)	4,9 (3,3 – 6,5)			
Urea (mg/dL)	101,4 ± 33,8	110,8 ± 32,2	-9,4 ± 24	0,032
BUN (mg/dL)	46,9 ± 15,6	51,3 ± 14,9	-4,4 ± 11,7	0,031
Creatinina (mg/dL)	7,86 ± 2,75	8,24 ± 2,75	-0,37 ± 0,8	0,015
Potasio (mmol/L)	4,58 ± 0,7	4,89 ± 0,8	-0,3 ± 0,7	0,046
Colesterol total (mg/dL)	153,3 ± 35	153,9 ± 31	-0,6 ± 20	0,776
LDL-c (mg/dL)	85,4 ± 32,5	82,7 ± 27	2,7 ± 22,6	0,493
HDL-c (mg/dL)	47,9 ± 13	50,8 ± 16,6	-2,9 ± 0,42	0,124
Triglicéridos (mg/dL)	99,1 ± 37,7	111 ± 45	-11,9 ± 40	0,063
HbA1c (%)	5,69 ± 1,24	5,43 ± 0,94	0,26 ± 0,77	0,041
Calcio (mg/dL)	8,24 ± 0,59	8,5 ± 0,57	-0,26 ± 0,67	0,029
Fósforo (mg/dL)	3,63 ± 1,44	4,04 ± 1,27	-0,4 ± 0,99	0,043
Magnesio (mg/dL)	2,32 ± 0,49	2,3 ± 0,4	-0,02 ± 0,3	0,852
PTH (ng/L)	459 ± 327	525 ± 373	-66 ± 276	0,194
25-OH-vit.D (µg/L)	8,75 ± 4,17			
Plaquetas (10 ³ /mcl)	163 ± 45	160 ± 47	2,6 ± 42	0,782
Leucocitos (10 ³ /mcl)	5,95 ± 2,14	7,73 ± 11	-1,77 ± 10,6	0,354
Neutrófilos (10 ³ /mcl)	3,83 ± 1,7	3,5 ± 1,4	0,33 ± 1,40	0,182
Linfocitos (10 ³ /mcl)	1,33 ± 0,81	1,27 ± 0,38	0,05 ± 0,60	0,551
Hemoglobina (g/dL)	11,2 ± 1,2	11,7 ± 1,2	-0,49 ± 1,5	0,194
Hematocrito (%)	33,7 ± 3,6	35,2 ± 3,5	-1,29 ± 4,6	0,190
Bicarbonato (mmol/L)	23,2 ± 2,33	23,4 ± 2,5	-0,25 ± 1,73	0,547
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,3 (0,1 – 0,9)	0,2 (0,1 – 0,8)	0,66 ± 0,89	0,829
β2-microglobulina (mg/L)	23,2 ± 4,8	22,7 ± 6,6	0,28 ± 3,7	0,135
Cistatina C (mg/L)	6,06 ± 0,89			
Análisis post-diálisis				
Albúmina (g/dL)	3,84 ± 0,42			
Urea (mg/dL)	17 ± 9,3			
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 1,3			
Hematocrito (%)	35,7 ± 4,1			
Bicarbonato (mmol/L)	27,4 ± 2,21			
β2-microglobulina (mg/L) [§]	3,69 ± 1,36			
Cistatina C (mg/L) [§]	1,11 ± 0,25			
Porcentajes de reducción				
Urea (%)	84,0 ± 5,4			
β2-microglobulina (%)	84,2 ± 3,8			
Cistatina C (%)	81,6 ± 3,47			
<small>LDL-c: lipoproteínas de baja densidad. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. HbA1c: hemoglobina glicosilada. PTH: hormona paratiroidea. 25-OH vitamina D: 25-hidroxi-colecalciferol o calcifediol. * El tiempo entre los estudios de laboratorio fue 5.35±1.4 meses. †: Test de Wilcoxon para comparar muestras relacionadas. § Los niveles post-diálisis de β2-microglobulina y cistatina C se ajustaron a la ultrafiltración.</small>				

Tabla 16. Correlaciones entre parámetros bioquímicos, bioimpedancia, características clínicas y de la diálisis.

		ρ Spearman	Sig. (p)	
Albúmina sérica	Proteínas totales	0.465	0.013	
	Prealbúmina	0.657	<0.001	
	Urea	0.385	0.043	
	Creatinina	0.666	<0.001	
	Cistatina C	0.468	0.012	
	Linfocitos	0.671	<0.001	
	Tejido magro	0.394	0.046	
	ACT	0.491	0.008	
	AIC	0.544	0.003	
	BCM	0.469	0.016	
	Volumen convectivo	-0.517	0.005	
	Kt/V	-0.386	0.042	
	Prealbúmina	Creatinina	0.637	<0.001
		Linfocitos	0.523	0.004
PR β2 microglobulina		0.303	0.048	
ACT		0.402	0.034	
AIC		0.391	0.040	
PCR		-0.393	0.042	
HbA1c		-0.403	0.034	
β2 microglobulina prediálisis	Sobrehidratación	0.451	0.018	
	HDL	-0.412	0.033	
HDL-c	Volumen convectivo	0.387	0.042	
	Kt/V	0.374	0.049	
	PR β2 microglobulina	0.581	0.001	
	PR cistatina C	0.502	0.007	
Volumen convectivo	PR β2 microglobulina	0.229	ns	
	PR cistatina C	0.423	0.025	
	Q _b	0.513	0.005	
	Kt/V	0.520	0.005	
	Albúmina	-0.517	0.005	
	Proteínas	-0.385	0.011	
	Hemoglobina	-0.541	0.003	
	Hematocrito	-0.531	0.004	
	ACT	-0.390	0.004	
	PCR	0.449	0.019	
Edad	Tejido graso	0.52	0.007	
	Albúmina	-0.701	<0.001	
	Prealbúmina	-0.415	0.028	
	Linfocitos	-0.522	0.004	
	Potasio	-0.488	0.008	
	Urea	-0.487	0.009	
	Creatinina	-0.725	<0.001	
	Cistatina C	-0.538	0.003	
	Tejido magro	-0.584	0.002	
	ACT	-0.488	0.008	
	AIC	-0.586	0.001	
	BCM	-0.583	0.002	

PR: porcentaje de reducción. ACT: Agua corporal total. AIC: Agua intracelular. BCM: masa celular corporal. PCR: Proteína C reactiva. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. Q_b: flujo sanguíneo. Sólo se muestran correlaciones significativas.

Tabla 17. Diferencias en datos de laboratorio y bioimpedancia en función de la presencia de diabetes mellitus o comorbilidades.

	DM (25%)	No DM (75%)	Sig. (p)
Albúmina (g/dL)	3,54 ± 0,18	3,79 ± 0,29	0,017
Prealbúmina (mg/dL)	13,7 ± 4	23,8 ± 5,8	<0,001
Creatinina (mg/dL)	5,69 ± 1,77	8,58 ± 2,66	0,017
Tejido graso (Kg/m ²)	15,1 ± 5,3	7,8 ± 3,8	0,006
	Comorbilidad (35,7%)	No comorbilidad (64,3%)	Sig. (p)
Albúmina (g/dL)	3,55 ± 0,31	3,82 ± 0,23	0,040
Proteínas (g/dL)	6,07 ± 0,37	6,56 ± 0,43	0,012
Creatinina (mg/dL)	5,99 ± 1,69	8,9 ± 2,7	0,040
Linfocitos (10 ³ /mL)	1,04 ± 0,35	1,49 ± 0,94	0,045
ACT (L)	33,4 ± 6,8	40,8 ± 7,7	0,027

DM: Diabetes mellitus. ACT: Agua corporal total. Sig. (p) Mann-Whitney test. Sólo se muestran diferencias significativas.

El análisis de regresión multivariante identificó el Q_b (Beta 0,580, $p < 0,001$) y los niveles de albúmina sérica (Beta -0,381, $p = 0,037$) como predictores independientes del volumen de transporte convectivo, con una r^2 corregida de 0,634.

El análisis retrospectivo encontró un descenso significativo de los niveles de albúmina, potasio, creatinina, urea, calcio y fosfato durante el periodo de observación (Tabla 15). Al comparar el volumen convectivo medio de los últimos 6 meses con las variaciones de los parámetros de laboratorio, el único hallazgo fue una correlación negativa con la variación de los niveles de albúmina sérica (Pearson -0,420, $p = 0,026$), que se confirma en el análisis de regresión univariante (Beta -0,396, $p = 0,037$). El resto de variaciones en los parámetros de laboratorio no mostraron ninguna asociación con las características de la diálisis o los parámetros de eficacia.

La pérdida estimada de albúmina ($1,82 \pm 1,05$ g/sesión) y la máxima pérdida estimada ($2,23 \pm 1,13$ g/sesión) no se relacionaron con los niveles de albúmina sérica, proteínas u otros parámetros bioquímicos ni con los parámetros de composición corporal. Tampoco se observó ninguna relación entre las pérdidas de albúmina y el volumen convectivo u otros parámetros de eficacia como los PR de β 2m o cistatina C. Comparando ambos dializadores, no se observaron diferencias en el volumen convectivo alcanzado, los PR, el estado nutricional o las pérdidas de albúmina (FX-1000 CorDiax: $1,75 \pm 1,12$ g/sesión *versus* Polyflux-210H: $1,98 \pm 0,88$ g/sesión, $p=0,566$).

5.4. DISCUSIÓN

El estudio prueba que nuestros pacientes en HDF-OL post-dilución con altos volúmenes convectivos (por encima de 28 L/sesión) no desarrollan características de malnutrición y se benefician de una elevada eliminación de medianas moléculas. Las pérdidas de albúmina y otros nutrientes por ultrafiltración a través de la membrana no son insignificantes, pero no se relacionan con parámetros nutricionales de laboratorio, antropométricos o por bioimpedancia. Por lo tanto, no existen datos que justifiquen la restricción del transporte convectivo por las posibles pérdidas de nutrientes en el líquido de diálisis.

5.4.1. Evaluación nutricional

Los niveles de albúmina sérica se han asociado con el pronóstico a largo plazo y la mortalidad tanto en los pacientes en HD como DP⁴⁷⁸. Aunque se considera como un marcador nutricional, la hipoalbuminemia tiene un origen multifactorial y es una manifestación relativamente tardía de malnutrición⁴⁷⁹. Por otro lado, otras causas de hipoalbuminemia (p.ej.: la inflamación crónica, que suprime la síntesis hepática de albúmina por medio de citoquinas como la IL-1 y el TNF- α ⁴⁸⁰) también pueden contribuir a un aumento en la mortalidad⁴⁸¹.

Los niveles de albúmina sérica en nuestros pacientes fueron similares a los comunicados en otros estudios que evalúan el estado nutricional en los pacientes en HD^{482,483}, y se asocian a otros marcadores con menor vida media como la prealbúmina, con la ingesta (urea), con la masa muscular (creatinina e índice de tejido magro), la masa celular y el AIC. La asociación del tejido magro, masa celular y agua corporal con los parámetros nutricionales de laboratorio confirma la utilidad de la bioimpedancia en la evaluación del estado nutricional. Encontramos una correlación directa entre los niveles de prealbúmina y la eliminación relativa de β 2m, sugiriendo que una mayor eliminación de moléculas medias puede mejorar el estado nutricional. También los niveles de prealbúmina fueron más bajos en los pacientes con peor control metabólico o con elevación de marcadores inflamatorios.

Existe un alto riesgo de dislipemia en los pacientes con ERC avanzada, pero pocos estudios han demostrado su relación con un peor estado nutricional, y el tratamiento de la dislipemia en los pacientes en diálisis continúa siendo un tema controvertido. En nuestros pacientes, una mayor eficacia de la HDF-OL (volumen convectivo, Kt/V y PR de β_2 m y cistatina C) se asoció a niveles más elevados de colesterol HDL, sin existir relación con el resto de lípidos, sugiriendo una posible relación entre la dosis de convección y un perfil lipídico menos aterogénico. Sin embargo, los altos volúmenes convectivos no mostraron cambios significativos en ningún componente del perfil lipídico. La influencia real del transporte convectivo en el manejo de la dislipemia en diálisis requiere más estudios para ser confirmada.

5.4.2. Eficacia de la hemodiafiltración on-line

Los resultados muestran altos volúmenes de sustitución y elevados PR de moléculas medias. En nuestro estudio se confirmó la asociación entre la dosis de convección y la reducción de cistatina C. La elevada reducción de β_2 m en todos los pacientes refleja una adecuada eliminación de estas moléculas, con PR similares a los alcanzados con los solutos de bajo peso como la urea. Sin embargo, no encontramos la relación entre el volumen convectivo y la reducción de β_2 m que se observa en otros estudios, probablemente porque estos PR tan elevados no son posibles de mejorar sin aumentar el tiempo de tratamiento, de forma similar a moléculas pequeñas como la urea o la creatinina⁴⁷³.

Este hallazgo apoya la necesidad de utilizar el aclaramiento de diferentes toxinas urémicas con distinto peso molecular para evaluar adecuadamente la eficacia de estas terapias convectivas¹⁸¹, de forma similar a lo que ocurre con el Kt/V⁴⁸⁴. Otros autores han confirmado la utilidad de los niveles de cistatina C para medir el aclaramiento de moléculas medias⁴⁸⁵. La correlación directa entre la reducción de cistatina C y los altos volúmenes convectivos podría sugerir que se trata de un marcador más exacto en estas situaciones de alta eficacia convectiva, una vez la reducción máxima de otras moléculas medias más pequeñas (como β_2 m) se ha alcanzado.

5.4.3. Pérdida de albúmina

Una limitación principal de la dosis de convección en la HDF-OL post-dilución es la hemoconcentración que se produce en el dializador con la ultrafiltración⁴⁸⁶, y se confirmaron el Q_b y la albúmina sérica como los principales predictores del volumen convectivo alcanzado, y la correlación inversa con la hemoglobina pre-diálisis. La asociación encontrada entre los niveles más bajos de albúmina y los volúmenes convectivos más altos no se explica por las pérdidas de albúmina durante la sesión, ya que la pérdida de albúmina no se relacionó con la dosis de convección (volumen convectivo o eliminación de moléculas medias), ni tampoco existía relación con los parámetros nutricionales pre-diálisis ni con las variaciones en los niveles de albúmina durante la sesión.

Algunos autores han demostrado mayores pérdidas de albúmina cuando se aumenta el volumen de sustitución⁴⁶⁷. Sin embargo en nuestro estudio no se confirma esta asociación. De forma similar a la eliminación de β_2m , que va disminuyendo a lo largo de la sesión por una rápida reducción en los niveles plasmáticos, y por tanto se alcanza una reducción máxima de forma temprana, encontramos que las pérdidas de albúmina disminuyen rápidamente en los primeros minutos de la sesión a pesar de un aumento progresivo en la PTM, posiblemente por la formación de un protein-cake en la membrana. Las pérdidas de albúmina, que ocurren predominantemente en los primeros minutos, probablemente dependen de la tasa de ultrafiltración al inicio del tratamiento, un aspecto a considerar con el método de control del volumen de sustitución.

Otro aspecto a tener en cuenta es que las pérdidas de albúmina pueden no ser tan negativas como se postula, ya que la eliminación de la “albúmina urémica” (ya sea por ultrafiltración y pérdida en líquido de diálisis o por adsorción a la membrana según los materiales) puede tener un valor añadido en la depuración de toxinas urémicas unidas a proteínas, como se sugiere en el Capítulo 4.

Tanto las pérdidas de nutrientes en el dializado, que pueden aumentar en HDF-OL con altos transportes tanto por difusión como por convección, como la infradiálisis, se han relacionado con el desarrollo de PEW. Los ensayos prospectivos han demostrado que las dosis de convección más elevadas mejoran la supervivencia de los pacientes, y otros estudios encuentran beneficios de diálisis largas en el estado nutricional^{487,488}. De acuerdo a nuestros resultados, las pérdidas de albúmina no deberían ser un factor limitante para el transporte convectivo. La síntesis de proteínas en el periodo interdiálisis parece ser suficiente para compensar estas pérdidas sin desarrollar hipoalbuminemia. La reducción de toxinas urémicas, la reducción de la inflamación y otros beneficios de las técnicas convectivas podrían contribuir a reducir la anorexia, a mejorar la ingesta y a mejorar la actividad física.

5.4.4. Evolución de los parámetros de laboratorio

La correlación negativa entre el volumen convectivo y la variación de los niveles de albúmina sérica durante el seguimiento traduce que en los pacientes con volúmenes convectivos más elevados los niveles de albúmina se mantuvieron más estables a lo largo del tiempo. Por tanto, los pacientes con volúmenes mas bajos tenían mayor variabilidad en los niveles de albúmina, con una tendencia significativa a disminuir a lo largo del tiempo, como se observa en la mayoría de estudios que evalúan los cambios nutricionales en HD. Estos hallazgos, junto con la falta de asociación con otros cambios en parámetros de laboratorio, apoya que las posibles pérdidas de nutrientes con los altos transportes convectivos no conducen al desarrollo de malnutrición.

5.4.5. Limitaciones

- La pequeña proporción de pacientes que alcanzan elevados volúmenes de sustitución constituye la mayor dificultad para aumentar la muestra o para seleccionar un grupo control, pero refleja la práctica clínica habitual. El diseño del estudio también incluye un sesgo de selección, ya que la mayoría de los pacientes tenían una fístula arteriovenosa, y el uso de la bioimpedancia para

evaluar la composición corporal excluye pacientes con eventos previos como la colocación de marcapasos o amputaciones de miembros en enfermedades vasculares severas.

- A pesar del número de pacientes o del sesgo de selección, algunos otros factores como la edad (los pacientes de mayor edad estaban peor nutridos, tenían peor ingesta dietética, menos agua corporal, menor tejido magro y masa celular, más masa grasa y elevación de parámetros inflamatorios) o la presencia de diabetes u otras comorbilidades sí muestran su influencia en un peor estado nutricional, relación que no existe con los altos volúmenes convectivos.
- Pocos pacientes tenían un catéter venoso central, y sólo un cuarto de ellos eran diabéticos, lo que sugiere que se trata de una muestra de pacientes con mejor estado nutricional. Sin embargo, otros factores como el tiempo prolongado de tratamiento renal sustitutivo (mayor de 4 años en este caso) también son determinantes para el desarrollo de PEW.
- La estimación de las pérdidas de albúmina con estas fórmulas es imprecisa, pero la recolección del total del líquido de diálisis (volúmenes de ultrafiltración, sustitución y de líquido de diálisis) para medir las pérdidas exactas o de una manera más precisa conlleva dificultades técnicas (supone recoger >150 L de líquido de diálisis por sesión de 4 horas). Las fórmulas para la pérdida de albúmina estimada podrían infraestimar estas pérdidas, ya que el paso de albúmina por la membrana ocurre especialmente en los primeros 30-60 minutos y se realizaron pocas determinaciones en ese periodo. Por este motivo se realizó un segundo análisis para estimar una posible pérdida máxima de albúmina, asumiendo que la concentración de albúmina en el baño al inicio de cada periodo se mantiene hasta la siguiente determinación. Las pérdidas máximas estimadas, teóricamente sobreestimarían estas pérdidas ya que existe descenso significativo de las concentraciones en el baño durante la sesión.

- El estudio tampoco cuantifica las pérdidas de otros nutrientes en el ultrafiltrado.
- Utilizamos dos dializadores de alta permeabilidad cuyo uso está ampliamente expandido en las unidades de diálisis para la realización de HDF-OL post-dilución, con el objetivo de representar la práctica clínica habitual. A pesar de ser dos dializadores diferentes no encontramos diferencias significativas entre ellos. Se han reportado pérdidas de albúmina moderadas con estos dializadores, por lo que los resultados y recomendaciones de este estudio no pueden aplicarse para tratamientos desarrollados con otros materiales o membranas con características diferentes.

Algunos autores especulan el objetivo o diana de 23 L/sesión o 55-75 L/semana de transporte convectivo para alcanzar un efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes, pero los beneficios posibles con transportes convectivos más altos todavía están por determinar. Otros estudios han demostrado numerosas ventajas con el uso de HDF-OL larga nocturna alcanzando 45 L por sesión⁴⁸⁸. En conclusión, en el momento actual no existen datos suficientes para limitar el transporte convectivo por el posible riesgo de pérdida de nutrientes durante la ultrafiltración, y la opción que ofrece los mejores resultados son los altos volúmenes de convección.

5.5. CONCLUSIONES

- La hemodiafiltración on-line con altos volúmenes convectivos no se relaciona con la presencia o el desarrollo de malnutrición.
- Las pérdidas de albúmina y otras sustancias en el líquido de diálisis no deberían ser un factor limitante del volumen de sustitución en hemodiafiltración on-line con membranas de alto flujo.

**CAPÍTULO 5: LA HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE CON ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS
NO SE ASOCIA A MALNUTRICIÓN**

**CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLÚMENES
CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORÍA DEL
PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES
DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE**

CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE

6.1. OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia del volumen de sustitución en la evolución del perfil metabólico y la composición corporal de los pacientes diabéticos en HD, desde su inicio en HDF-OL.

6.2. PACIENTES Y MÉTODOS

6.2.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo en los pacientes diabéticos en HDF-OL post-dilución desde su inicio en la técnica hasta finalizar el año 2016.

6.2.2. Pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- ERC avanzada en HD.
- HDF-OL post-dilución como técnica habitual de mantenimiento.
- Pauta de HDF-OL: 3 sesiones semanales de 4 horas.
- Diagnóstico de diabetes mellitus antes de iniciar HDF-OL.

Veintinueve pacientes fueron incluidos en el estudio: 11 pacientes iniciaron HDF-OL como técnica inicial de diálisis tras un periodo de 4 semanas de adaptación en HD de alto flujo y 18 pacientes cambiaron de técnica de diálisis (17 desde HD de alto flujo y uno desde DP). Todos firmaron un consentimiento informado y el estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y sus últimas revisiones.

6.2.3. Variables:

Características basales

Basalmente se recogieron datos clínicos y demográficos, el tratamiento con insulina, antidiabéticos y/o hipolipemiantes, parámetros de laboratorio metabólicos, nutricionales e inflamatorios (HbA1c, triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL, albúmina, prealbúmina y PCR), medidas antropométricas y la composición corporal por bioimpedancia.

Variables durante el seguimiento

Se recogió el volumen de sustitución y el volumen convectivo (sustitución más ultrafiltración) de cada sesión de HDF-OL y se calcularon los volúmenes medios por sesión cada 4 meses. El volumen de sustitución se ajustó además a la superficie corporal para estandarizar la dosis de convección.

Cada 4 meses se recogieron los parámetros de laboratorio y medidas antropométricas. En 23 pacientes se realizó otro análisis de composición corporal por bioimpedancia después de al menos un año de seguimiento.

6.2.4. Diálisis

Se utilizaron monitores 4008, 5008 (FMC®), AK200-Ultra, Artis (Baxter®), DBB-07 y DBB-EXA (Nikkiso®) y dializadores de alta permeabilidad FX-80, FX-1000 CorDiax (FMC®), Polyflux-210H (Baxter®), Elisio-21H (Nipro®) y un caso de Sureflux-21H (Nipro®) por antecedentes de hipersensibilidad a membranas sintéticas. La prescripción del volumen de sustitución fue heterogénea (según la fracción de filtración, un volumen objetivo, controles

por presión u otros controles automatizados de la tasa de sustitución) y variable a lo largo del seguimiento, siempre con el objetivo de alcanzar los mayores volúmenes posibles de sangre procesada y de sustitución. El contenido de glucosa en el líquido de sustitución fue 100 mg/dL.

6.2.5. Laboratorio

Las muestras de laboratorio se extrajeron en todos los casos antes de iniciar la segunda sesión de HDF de la semana, después de un periodo interdialis de 44 horas. Las medidas de bioimpedancia espectroscópica (Body Composition Monitor®, FMC) también se realizaron antes de iniciar la segunda sesión de HDF de la semana, tras de un periodo de 5 minutos en reposo en decúbito supino⁴⁸⁹.

6.2.6. Evolución

Se calcularon las variaciones de parámetros analíticos en el primer año, a los dos años, tres años y al final del seguimiento, se calcularon variaciones cuatrimestrales y anuales como periodos independientes, y se calcularon las variaciones de composición corporal por bioimpedancia en el periodo entre las determinaciones.

6.2.7. Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS Statistical Software, versión 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se comprobó el modelo de distribución de las variables cuantitativas mediante el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff. Las variables se expresan como en los estudios anteriores (media \pm desviación estándar, mediana [rango intercuartílico], frecuencias y/o porcentajes). Las variaciones de las variables se analizaron como cambios absolutos, relativos (porcentajes), y respecto al tiempo transcurrido. La asociación entre variables se realizó utilizando test no paramétricos (Spearman, Wilcoxon, Kruskal Wallis, Fisher test) por el reducido tamaño de la muestra. Se utilizó el análisis de regresión lineal multivariante modelo “introducir” para evaluar la asociación independiente con las variaciones en el tiempo. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ con un IC del 95%.

6.3. RESULTADOS

Los datos clínicos, antropométricos, de laboratorio y de la bioimpedancia al inicio del estudio se recogen en la Tabla 18. El tiempo de seguimiento (tiempo en HDF-OL) fue $40,4 \pm 26$ meses (mín: 12, máx: 101; mediana [RIC]: 35 [19,5 – 63] meses). Al final del estudio 16 pacientes continuaban en tratamiento con HDF-OL, 2 cambiaron a HD de alto flujo, 2 recibieron un trasplante renal, y 9 (31%) habían muerto.

El volumen de sustitución medio fue $26,9 \pm 2,9$ L/sesión (mín: 20,5, máx: 32,9 L) o $26,5 \pm 4,2$ L/1,73m²/sesión (mín: 19,5, máx: 40,3 L/1,73m²). No hubo variaciones significativas del volumen de sustitución a lo largo del seguimiento.

Se observó una correlación significativa entre el volumen de sustitución medio y el incremento de los niveles de HDL (r 0,385, $p=0,039$) y prealbúmina (r 0,404, $p=0,003$) a lo largo del seguimiento. Además encontramos una correlación significativa entre el volumen de sustitución y la reducción de los niveles de PCR al año (r -0,531, $p=0,005$), a los dos años (r -0,463, $p=0,046$) y al final del seguimiento (r -0,498, $p=0,007$). Al ajustar el volumen sustituido a la superficie corporal, también se encontró una correlación significativa con la reducción de los niveles de triglicéridos (r -0,423, $p=0,022$).

La Tabla 19 muestra las diferencias en la evolución de los parámetros de laboratorio y de la composición corporal en los pacientes con un volumen de sustitución por encima o por debajo de la media del estudio. Los pacientes con volumen de sustitución más bajo ($< 26,9$ L/sesión) tenían mayor edad y un seguimiento más prolongado. Los pacientes con volumen de sustitución $> 26,9$ L/sesión tuvieron mayor descenso en los niveles de triglicéridos y PCR, y un aumento de las cifras de HDL (Figura 5).

Tabla 18. Datos clínicos, antropométricos, de laboratorio y bioimpedancia al inicio del estudio

	Media ± DS
Edad (años)	69,7 ± 13,6
Sexo: varón (%)	62,1
Tiempo de TRS (meses)*	48 (35,5 – 76)
Etiología ERC (%):	
· Nefropatía diabética	79,3
· Vascular	10,3
· Glomerular	6,8
· Otras	3,4
Acceso vascular: FAV (%)	88,9
Peso (Kg)	72,3 ± 13,9
IMC (Kg/m ²)	27,1 ± 5,4
Superficie corporal (m ²)	1,78 ± 0,16
DM tipo 1 (%)	3,4
DM tipo 2 (%)	96,6
• Insulinoterapia (%)	81,5
• Antidiabéticos orales (%)	7,4
• Dieta y ejercicio (%)	14,8
• Estatinas (%)	51,9
HbA1c (% / IFCC)	6,96 ± 1,3 / 52 ± 11
Triglicéridos (mg/dL)	133,4 ± 58
Colesterol total (mg/dL)	153,4 ± 37
HDL-c (mg/dL)	45 ± 14
LDL-c (mg/dL)	83,1 ± 28,1
Albúmina (g/dL)	3,82 ± 0,43
Prealbúmina (mg/dL)	24,9 ± 7,4
PCR (mg/dL)	1,1 (0,6 – 1,9)
Agua corporal total (L)	36,7 ± 7,4
Agua extracelular (L)	17,7 ± 3,1
Agua intracelular (L)	18,9 ± 4,5
Sobrehidratación (L)	1,89 ± 1,52
Masa magra (Kg)	29,9 ± 14,3
Índice tejido magro (Kg/m ²)	14,5 ± 3,9
Masa grasa (Kg)	21,4 ± 12,7
Índice tejido graso (Kg/m ²)	11,6 ± 6,6
Masa adiposa (Kg)	30,5 ± 16,3
Masa celular (Kg)	22,1 ± 8,3

TRS: tratamiento renal sustitutivo (*pacientes en TRS antes del inicio de HDF-OL). ERC: enfermedad renal crónica. FAV: fistula arteriovenosa. DM: Diabetes Mellitus. HbA1c: hemoglobina glicosilada. HDL-c: lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: lipoproteínas de baja densidad. PCR: proteína C reactiva.

Tabla 19. Diferencias en la evolución de parámetros de laboratorio y composición corporal en función del volumen de sustitución.

	< 26,9 L/sesión (n 15)	> 26,9 L/sesión (n 14)	p (Sig.)
Vol. Sustitución (L/sesión)	24,69 ± 1,82	29,38 ± 1,73	<0,001
Características basales			
Edad (años)	76,1 ± 7,8	62,7 ± 15,2	0,009
Sexo: Varón (n)	9	9	ns
TRS previa / HDF-OL inicial (n)	10 / 5	8 / 6	ns
Tiempo TRS* (meses)	27 ± 23,2	86,6 ± 79,9	ns
Tiempo de seguimiento (meses)	52,8 ± 30,2	27,1 ± 11,5	0,029
Cambios en los parámetros de laboratorio al final del seguimiento			
δ HbA1c (%)	-0,55 ± 0,71	-0,63 ± 1,47	ns
δ TGs (mg/dL)	-17,73 ± 47,74	-41,07 ± 47,15	0,146
δ Colesterol (mg/dL)	-17,27 ± 52,89	-12,79 ± 32,20	ns
δ LDL-c (mg/dL)	-18 ± 40,16	-9,21 ± 29,78	ns
δ HDL-c (mg/dL)	-4,8 ± 12,31	3,64 ± 10,11	0,070
δ Albúmina (g/dL)	-0,44 ± 0,56	-0,11 ± 0,67	ns
δ Prealbúmina (mg/dL)	-10,8 ± 10,17	1,29 ± 7,48	0,003
δ PCR (mg/dL)	6,05 ± 14,01	-0,67 ± 1,19	0,007
Cambios anuales en los parámetros de laboratorio			
δ HbA1c (%/año)	-0,16 ± 0,31	-0,39 ± 0,86	ns
δ TGs (mg/dL/año)	-0,62 ± 14,83	-23,58 ± 28,41	0,010
δ Colesterol (mg/dL/año)	-2,29 ± 14,74	-3,19 ± 13,01	ns
δ LDL-c (mg/dL/año)	-5,86 ± 10,75	-1,21 ± 17,72	ns
δ HDL-c (mg/dL/año)	-2,09 ± 3,75	1,87 ± 7,34	0,041
δ Albúmina (g/dL/año)	-0,09 ± 0,22	-0,08 ± 0,35	ns
δ Prealbúmina (mg/dL/año)	-2,23 ± 3,16	1,13 ± 3,87	0,016
δ PCR (mg/dL/año)	3,99 ± 11,96	-0,32 ± 0,57	0,006
Cambios de composición corporal			
Tiempo entre BIS (meses)	37,5 ± 27,2	25,1 ± 15,5	ns
δ Peso (Kg)	0,063 ± 5,13	-0,066 ± 6,08	ns
δ IMC (Kg/m ²)	-0,35 ± 2,08	-0,22 ± 2,25	ns
δ Agua corporal total (L)	1,35 ± 2,58	-1,03 ± 5,86	ns
δ Agua extracelular (L)	-0,01 ± 1,50	-0,06 ± 2,20	ns
δ Agua intracelular (L)	1,37 ± 2,79	-0,92 ± 3,72	ns
δ Sobrehidratación (L)	-0,80 ± 2,14	0,40 ± 1,40	ns
δ Masa magra (Kg)	3,64 ± 10,86	0,26 ± 11,24	ns
δ Índice tejido magro (Kg/m ²)	0,49 ± 2,29	-0,96 ± 4,02	ns
δ Masa grasa (Kg)	-0,18 ± 6,42	1,79 ± 10,5	ns
δ Índice tejido graso (Kg/m ²)	-0,55 ± 3,57	0,63 ± 5,20	ns
δ Masa adiposa (Kg)	-1,21 ± 8,66	2,24 ± 14,21	ns
δ Masa celular (Kg)	1,26 ± 4,35	-1,98 ± 8,01	ns

TRS: tratamiento renal sustitutivo (*pacientes en TRS antes del inicio de HDF-OL). HbA1c: hemoglobina glicosilada. PCR: proteína C reactiva. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio basales ni en la composición corporal al inicio del estudio entre ambos grupos. Test de Mann-Whitney y Chi cuadrado/test exacto de Fisher, p <0.05.

CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLUMENES CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE

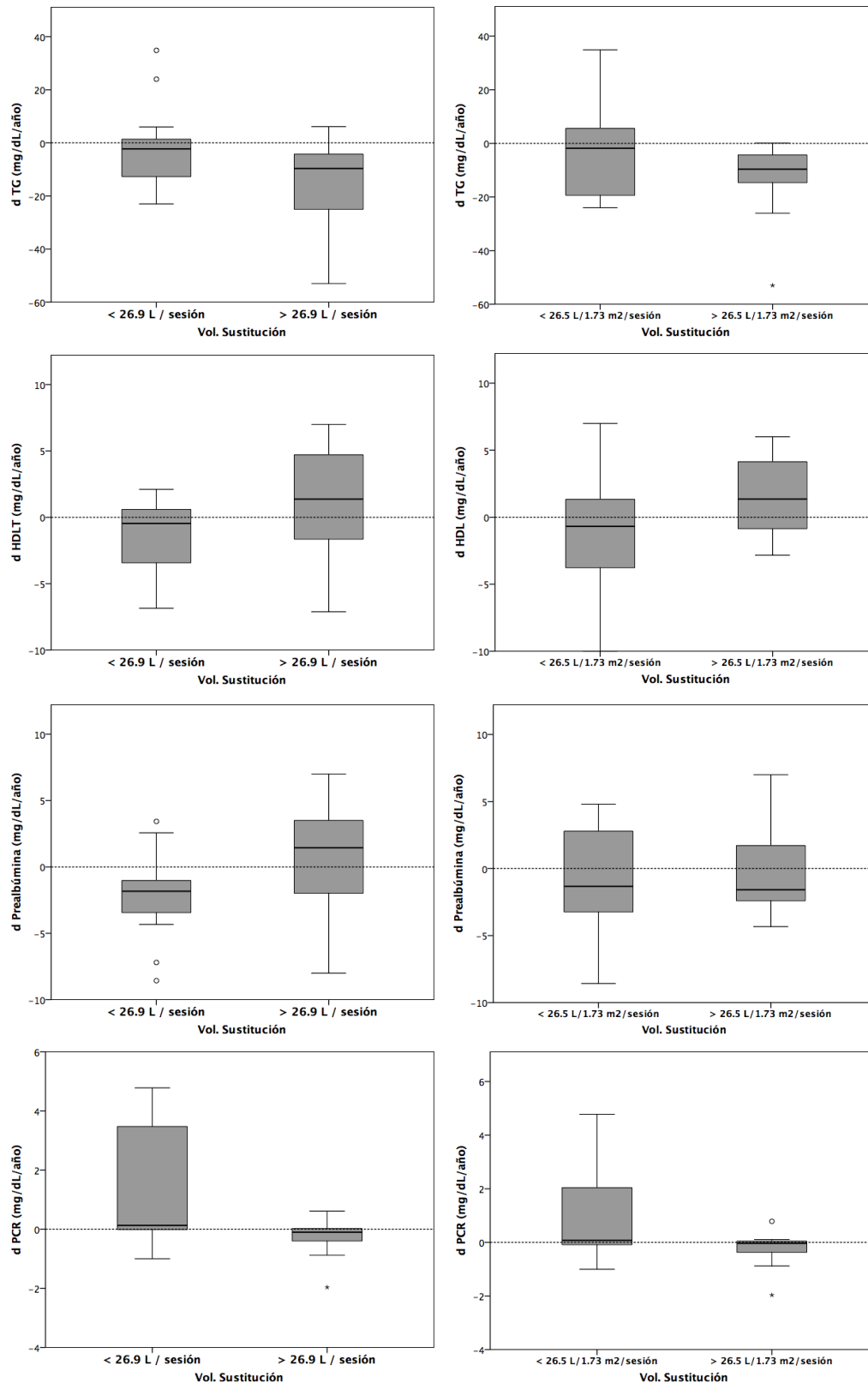


Figura 5. Diferencias en la evolución de los niveles plasmáticos según la media de volumen de sutitución (columna izquierda) y de volumen de sustitución ajustado a la superficie corporal (columna derecha)

CAPÍTULO 6: LOS ALTOS VOLÚMENES CONVECTIVOS SE ASOCIAN A LA MEJORA DEL PERFIL METABÓLICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS EN HEMODIAFILTRACIÓN ON-LINE

La edad se correlacionó con un mayor descenso de albúmina sérica cada año ($r = -0,515$, $p = 0,004$) y al final del seguimiento ($r = -0,655$, $p < 0,001$), con un mayor descenso de prealbúmina cada año ($r = -0,617$, $p < 0,001$) y al final del seguimiento ($r = -0,673$, $p < 0,001$), y con volúmenes convectivos más bajos ($r = -0,516$, $p = 0,004$).

En el modelo 1 del análisis de regresión multivariante (Tabla 20) únicamente se mantiene la edad como predictor independiente de la reducción de prealbúmina a lo largo del seguimiento. En un segundo modelo sólo se mantiene la asociación independiente con los niveles de prealbúmina y el peso al inicio del estudio.

Tabla 20. Análisis de regresión lineal multivariante para la variación de prealbúmina en el seguimiento. Variables independientes del modelo 1: edad, volumen de sustitución. Variables independientes del modelo 2: edad, sexo, tiempo en hemodiafiltración on-line, volumen de sustitución, prealbúmina basal, variación de prealbúmina en el primer año, peso basal.

MODELO 1	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	12,497	23,682		,528	,602
Edad	-,418	,141	-,528	-2,964	,006
Volumen de sustitución	,432	,647	,119	,667	,510
<i>R² corregida: .300</i>					
MODELO 2	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	16,007	31,911		,502	,624
Edad	-,221	,166	-,248	-1,335	,205
Sexo	-3,600	4,535	-,157	-,794	,442
Tiempo de seguimiento	-,087	,086	-,208	-1,023	,325
Volumen de sustitución	-,212	,826	-,046	-,256	,802
Prealbúmina basal	-,570	,245	-,396	-2,326	,037
D Prealbúmina 1 ^{er} año	,362	,320	,184	1,130	,279
Peso basal	,314	,141	,361	2,223	,045
<i>R² corregida: .655</i>					

Las comparaciones entre el volumen de sustitución y los cambios analíticos por periodos cuatrimestrales [n=271] mostraron una correlación significativa con un descenso de HbA1c ($r -0,146$, $p=0,021$), al igual que las comparaciones por periodos anuales [n=72] ($r -0,237$, $p=0,045$). Un volumen de sustitución medio anual $> 26,6$ L/sesión ($29,3 \pm 1,7$ *versus* $23,9 \pm 1,9$ L/sesión) se asoció a un descenso de HbA1c ($-0,51 \pm 1,24$ % *versus* $0,01 \pm 0,88$ %, $p=0,043$).

No se observó correlación entre el volumen de sustitución y las variaciones en el peso, IMC o parámetros de la bioimpedancia en el periodo entre las determinaciones.

No se encontró relación entre el volumen convectivo y los parámetros de laboratorio o composición corporal al inicio del estudio. Los pacientes con volumen convectivo más elevado (sustitución media $> 26,9$ L/sesión) finalizaron el estudio con niveles más altos de HDL ($48,1 \pm 9,4$ mg/dL *versus* $41,2 \pm 11,6$ mg/dL, $p=0,025$) y más bajos de PCR ($0,21 [0,1 - 2,22]$ mg/dL *versus* $1,01 [0,15 - 6,96]$ mg/dL, $p=0,001$).

Los pacientes en tratamiento con estatinas finalizaron el estudio con niveles más bajos de LDL ($60,5 \pm 29,5$ mg/dL *versus* $80,2 \pm 27,8$ mg/dL, $p=0,028$), aunque no se encontraron diferencias significativas en la reducción de los niveles durante el seguimiento ($-21,6 \pm 36,6$ mg/dL *versus* $-4,1 \pm 32,1$ mg/dL, $p=0,186$). Un paciente recibía ezetimibe asociado a atorvastatina.

Ningún paciente inició insulino terapia una vez iniciado el estudio. No se recogieron cambios de dosis ni discontinuación de insulino terapia a lo largo del seguimiento. No hubo diferencias en la evolución del perfil metabólico-nutricional ni en los cambios de composición corporal en los pacientes con y sin insulino terapia o antidiabéticos orales (linagliptina).

6.4. DISCUSIÓN

El estudio sugiere que los altos volúmenes de sustitución no suponen un empeoramiento del perfil metabólico en los pacientes con diabetes mellitus en HDF-OL. Asumiendo la infusión de más cantidad de glucosa durante el tratamiento, encontramos una mejoría del perfil metabólico asociada a los altos volúmenes convectivos.

6.4.1. Balance de glucosa en hemodiafiltración on-line post-dilución

El balance de glucosa a lo largo de una sesión de HDF-OL post-dilución no solo depende de la glucosa infundida, sino que está condicionada por el transporte a través de la membrana y, fundamentalmente, por la glucemia. De esta manera, existe transporte difusivo (al tratarse de un soluto de bajo peso molecular) y existe pérdida de glucosa por convección con la ultrafiltración del agua plasmática (con un S_c cercano a 1 con membranas de alta permeabilidad), tanto de la ganancia de fluidos del periodo interdiálisis como del exceso de ultrafiltración que ha de reemplazarse en la línea venosa.

La concentración de glucosa más utilizada del baño de diálisis y, en el caso de HDF-OL, del líquido de sustitución, es de 100-200 mg/dL^{490,491}. Excluyendo la pérdida de glucosa por ultrafiltración que se produce si existe balance negativo, la transferencia de glucosa dependerá de la diferencia de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis (con 100 mg/dL en nuestro caso):

- los pacientes con glucemias en torno a 100 mg/dL tendrán un balance neutro de glucosa (tanto por difusión, como por ultrafiltración y reinfusión del líquido de diálisis)
- los pacientes con glucemias > 100 mg/dL tendrán un balance negativo de glucosa (tanto por difusión como por ultrafiltración y reinfusión del líquido con menor concentración de glucosa que la plasmática)

- por tanto, únicamente los pacientes con glucemias < 100 mg/dL tendrán un balance positivo tanto por difusión como por convección.

Del mismo modo, las pérdidas de glucosa al eliminar la sobrecarga hídrica también serán variables dependiendo de la glucemia (pérdida de 1 g / L de ultrafiltración por cada 100 mg/dL de glucemia). Como en el caso de otros solutos de pequeño tamaño (p.ej.: urea), estas pérdidas por ultrafiltración de la ganancia de fluidos no modifican la concentración plasmática de glucosa, al eliminarse en el ultrafiltrado con unas concentraciones similares.

Según este modelo, sólo con glucemias < 100 mg/dL el incremento del volumen de sustitución supone un pequeño aumento en la cantidad de glucosa infundida (por ejemplo, 10 gramos más de glucosa al aumentar de 25 a 35 litros el volumen de sustitución en una sesión de HDF-OL), pero con glucemias > 100 mg/dL el aumento del volumen de sustitución supone una mayor eliminación de glucosa por transporte convectivo (al ultrafiltrar un agua plasmática con mayor concentración de glucosa que la infundida).

Estos modelos teóricos no tienen en cuenta la variabilidad de la glucemia a lo largo de la sesión, que ésta se ve modificada por las concentraciones de glucosa del baño y por múltiples mecanismos externos al tratamiento (hormonales, corticoides, catecolaminas, la ingesta, etc.), ni la interferencia entre los transportes difusivo y convectivo en el dializador.

La hipótesis de que una mayor infusión pueda suponer una mayor carga de glucosa, aunque no apoya la práctica sugerida de restringir el volumen de sustitución, podría plantear la realización de otros estudios utilizando diferentes concentraciones de glucosa en el baño. Algunos estudios en pacientes no diabéticos en HD convencional no encuentran cambios hemodinámicos al eliminar la glucosa del líquido⁴⁹², y es raro desarrollar hipoglucemias con los baños de diálisis sin glucosa⁴⁹³. Aunque el uso potencial de líquidos de diálisis con concentraciones más bajas pudiera conllevar cambios en el balance de glucosa, deberían evaluarse tanto los cambios osmolares derivados de la menor concentración de glucosa en el líquido, como las modificaciones necesarias en la conductividad (para evitar descensos bruscos en la volemia) o en la concentración de potasio en el

baño (al condicionar una menor secreción de insulina y mayor eliminación de potasio), y las posibles consecuencias de estas modificaciones a largo plazo (p.ej.: el aumento de la transferencia de sodio, o la depleción intracelular de potasio y el incremento en el riesgo de arritmias).

6.4.2. Evolución del perfil metabólico

La mejoría del perfil metabólico en los pacientes con volúmenes de sustitución más elevados deriva de una reducción de los niveles de triglicéridos y un incremento en las cifras de HDL, que resultan en un menor índice de aterogenicidad. Sin embargo, hay que destacar que la asociación del volumen convectivo con la evolución del perfil metabólico, aunque clínicamente relevante, parece ser leve o leve-moderada. Probablemente estos cambios están asociados a una menor inflamación sistémica que se observa de forma temprana tras el inicio de la técnica. Mientras que la edad avanzada se relaciona con unos volúmenes convectivos más bajos y podría explicar la mejor evolución de los parámetros nutricionales en los pacientes jóvenes (con un transporte convectivo más elevado), los beneficios en el perfil lipídico e inflamatorio fueron independientes de la edad.

A pesar de una mayor infusión de glucosa, los pacientes con altos volúmenes no tuvieron peor control glucémico de la diabetes (HbA1c) ni más hipertrigliceridemia. La asociación entre los altos volúmenes y un descenso de HbA1c al aumentar la muestra (por periodos de tiempo) apunta a un mejor control metabólico en estos pacientes, a pesar de tener una mejor evolución de parámetros nutricionales y de, probablemente, una mayor ingesta dietética.

Estos resultados sugieren que los altos volúmenes no inducen cambios negativos o deletéreos en el control metabólico o la composición corporal de los pacientes diabéticos en HDF-OL, y permite asumir la infusión de una pequeña cantidad más de glucosa al incrementar el volumen de sustitución.

Mientras que la mayoría de estudios encuentran que el tratamiento farmacológico para el control de los factores de riesgo cardiovascular no es claramente efectivo en la reducción de los eventos o de la mortalidad de los pacientes en diálisis⁴⁹⁴, varios ensayos clínicos sí encuentran esta mejoría con la HDF-OL. En este sentido, ningún ensayo ha demostrado un claro efecto beneficioso en el manejo de la dislipemia en la enfermedad renal crónica en diálisis^{495,496,497}, pero en este caso la propia técnica podría contribuir a la mejoría de estos pacientes, independientemente de la intervención farmacológica planificada anteriormente.

Al igual que los beneficios de la HDF-OL y de los altos volúmenes han sido atribuidos a múltiples mecanismos (mejor depuración de toxinas urémicas, menor inflamación, más estabilidad hemodinámica, menor temperatura, etc.)⁴⁵⁹, probablemente la mejoría del control metabólico también tenga un origen multifactorial, y no se puede descartar que esta mejoría sea en parte responsable de la reducción del riesgo cardiovascular y la mortalidad. De forma global, no hay suficiente evidencia para elegir una técnica de baja eficacia convectiva en ninguna población de pacientes en diálisis, y tampoco para restringir el transporte convectivo en los pacientes diabéticos en HDF-OL por el contenido de glucosa del líquido de sustitución.

6.4.3. Limitaciones

La principal limitación del estudio es su reducido tamaño muestral para el diseño observacional, que no permite asumir beneficios del transporte convectivo en el perfil metabólico. Por otro lado, varios factores han podido influir en la cantidad de volumen convectivo alcanzado, tanto dependientes del paciente (edad, composición corporal, anemia y hemoconcentración, etc.) hasta la utilización de diferentes monitores y dializadores. Otras limitaciones incluyen la variabilidad del periodo de seguimiento, no disponer de los cambios de dosis o la retirada de insulina e hipolipemiantes, y el valor dudoso de los niveles plasmáticos de lípidos o de HbA1c en los pacientes en diálisis.

6.5. CONCLUSIONES

- No existe evidencia para limitar el transporte convectivo en los pacientes diabéticos en hemodiafiltración on-line por el contenido de glucosa del líquido de sustitución.
- La hemodiafiltración on-line con altos volúmenes de sustitución puede aportar una mejoría del control metabólico en los pacientes diabéticos, que podría estar contribuyendo al beneficio en el control del riesgo cardiovascular.

CAPÍTULO 7: ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS EN HEMODIÁLISIS EXPANDIDA

CAPÍTULO 7: ELIMINACIÓN DE MOLÉCULAS MEDIAS EN HEMODIÁLISIS EXPANDIDA

7.1. OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar los mecanismos de eliminación de toxinas urémicas en HDx, con membranas MCO y HRO.

7.2. PACIENTES Y MÉTODOS

7.2.1. Diseño del estudio

Análisis observacional prospectivo de las características de HDx en catorce pacientes en tratamiento con HDF-OL de mantenimiento. En un día medio de la semana, se realizó una sesión de HDx con TheraNova-500 (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA) bajo condiciones similares de diálisis: Q_b 400 mL/min, Q_d 700 mL/min, temperatura del baño 35.5°C y duración 240 minutos. Las características del dializador fueron: superficie 2,0 m², diámetro del capilar 180 µm, grosor de pared 35 µm, y K_{UF} 59 mL/h/mmHg. Todas las sesiones se llevaron a cabo utilizando el monitor DBB-EXA (Nikkiso Inc., Tokyo). La composición y conductividad del líquido de diálisis, la anticoagulación del sistema, y el volumen y patrón de ultrafiltración se individualizaron de acuerdo a la prescripción habitual de diálisis.

7.2.2. Pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- ERC avanzada con más de 6 meses en HDF-OL post-dilución.

- Q_b habitual ≥ 400 mL/min

Los criterios de exclusión fueron:

- Problemas de acceso vascular, eventos clínicos u hospitalizaciones en los últimos 3 meses
- Antecedentes de hipersensibilidad a membranas sintéticas.

De los 34 pacientes de nuestra unidad de diálisis que cumplían todos los criterios, se seleccionaron 14 pacientes al azar para la realización del estudio. Los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado, y el estudio cumple con la Declaración de Helsinki y sus últimas revisiones.

7.2.3. Laboratorio

Se extrajeron muestras de sangre pre-diálisis, post-diálisis y a los 60 minutos de la sesión a la entrada (pre-filtro) y a la salida (post-filtro) de la sangre del dializador para medir los niveles plasmáticos de toxinas urémicas de pequeño tamaño y moléculas medias (urea [60 Da], fosfato [96 Da], creatinina [113 Da], β_2m [11.8 KDa], cistatina C [13 KDa], mioglobina [17.2 KDa] y prolactina [23 KDa]) y los niveles de albúmina sérica (66 KDa).

Se calcularon las tasas de excreción (o los ER) y los aclaramientos totales (K_D) del dializador a los 60 minutos, desde el compartimento sanguíneo, tanto de toxinas urémicas como de albúmina. También se calcularon los PR de dichos solutos durante la sesión completa, en la primera hora, y en las tres últimas horas para evaluar su eliminación a lo largo de la sesión, utilizando las siguientes fórmulas:

$$ER = ([Soluto]_{prefiltro} - [Soluto]_{postfiltro}) / [Soluto]_{prefiltro}$$

$$K_D = Q_b \cdot ER$$

$$PR = 100 \cdot ([Soluto]_{pre} - [Soluto]_{post}) / [Soluto]_{pre}$$

Para calcular los PR de albúmina, los niveles de albúmina a los 60 y 240 minutos ($[Alb]_{post}$) se corrigieron con la ultrafiltración total de la sesión, en las tres últimas horas o en la primera hora de acuerdo al periodo correspondiente²³⁶:

$$[AlbPost]' = \frac{[Alb]_{post}}{1 + \left(\frac{(Ultrafiltración)}{0.2 \cdot (Peso\ prediálisis - Ultrafiltración)} \right)}$$

Los parámetros de viscosidad sanguínea [hemoglobina, hematocrito [HTC], proteínas totales $[C_p]$, albúmina y gammaglobulinas] se determinaron al inicio y a los 60 minutos para calcular la presión oncótica⁴⁹⁸ (π) y la viscosidad plasmática y sanguínea⁴⁹⁹ (μ) con las fórmulas:

$$\pi = [2.1 \cdot C_p] + [0.16 \cdot (C_p)^2] + [0.009 \cdot (C_p)^3]$$

$$\mu = 0.6915 \cdot \left(1 + \left(\frac{(1.22 - 1) \cdot C_p}{7} \right) \right) \cdot \left(1 + 2.5 \cdot \left(\frac{HTC}{100} \right) \right)$$

7.2.4. Parámetros del monitor de diálisis

Utilizando diferentes sensores de presión, cada hora se recogieron la presión arterial (PA), la presión de la sangre a la entrada (P_{bi}) y salida del dializador (P_{bo}), la presión del líquido de diálisis a la entrada (P_{di}) y salida del dializador (P_{do}), y la presión transmembrana (PTM_m). Cada hora se calculó la PTM media (PTM_c) a partir de las presiones a la entrada y salida de cada compartimento [$PTM_c = (P_{bi} + P_{bo}) - (P_{di} + P_{do})$], la PTM a la entrada [$PTM_i = (P_{bi} - P_{do})$] y salida del dializador [$PTM_o = (P_{bo} - P_{di})$], y la caída de presión en ambos compartimentos.

Otros parámetros del monitor de diálisis fueron Q_b , Q_d , ultrafiltración, aclaramiento de urea por absorbancia de luz ultravioleta (Dialysis Dose Monitor®, Nikkiso) (K_{DDM}), la reducción de urea por absorbancia (PRU_{DDM}) y el Kt/V obtenido por absorbancia (K_{DDM}) y una bioimpedancia pre-diálisis (V) (Kt/V_{DDM}), utilizando la fórmula de Daugirdas para el $spKt/V$ ⁵⁰⁰.

7.2.5. Estimación de los volúmenes convectivos

El transporte convectivo se estimó utilizando diferentes modelos semi-empíricos previamente utilizados para cuantificar la filtración interna con Theranova⁵⁰¹. Los modelos se desarrollaron utilizando P_{bi} , P_{bo} , P_{di} , P_{do} y las características del dializador proporcionadas por el fabricante (K_{UF} : 59 mL/h/mmHg; superficie de membrana: 2 m²). El área bajo la curva de PTM (ABC_{PTM}) en el eje axial del dializador representa los flujos de DF/BF (filtración directa/retrofiltración). El flujo de DF (Q_{DF}) se obtuvo a partir del área donde ocurre DF (A_{DF}) y de la PTM media en el área de DF, y el flujo de BF (Q_{BF}) se obtuvo a partir del área de BF (A_{BF}) y de la PTM media en esa área de BF:

$$Q_{DF} = K_{UF} \cdot A_{DF} \cdot PTM_{DF}$$

$$Q_{BF} = K_{UF} \cdot A_{BF} \cdot PTM_{BF}$$

El primer modelo “lineal” (Modelo A1) se obtiene asumiendo una caída lineal de la presión en ambos compartimentos, y por tanto un perfil lineal de la PTM a lo largo del dializador. El punto de corte (X_o) entre las líneas que describen las presiones de ambos compartimentos refleja la sección del dializador donde el flujo de ultrafiltración cambia de DF a BF, y se calculó con la fórmula:

$$X_o (A1) = \frac{P_{do} - P_{bi}}{(P_{bo} - P_{bi}) - (P_{di} - P_{do})} = \frac{PTM_i}{\Delta P_b + \Delta P_d}$$

En otra versión del modelo lineal (Modelo A2), se añadió la presión oncótica de la sangre (π) a la fórmula anterior:

$$X_o (A2) = \frac{P_{do} - (P_{bi} - \pi)}{((P_{bo} - \pi) - (P_{bi} - \pi)) - (P_{di} - P_{do})} = \frac{PTM_i - \pi}{\Delta P_b + \Delta P_d}$$

El segundo modelo “geométrico” (Modelo B1) también asume una caída lineal de la presión en ambos compartimentos, pero con diferentes pendientes para las líneas que caracterizan los segmentos de DF y de BF. Este modelo asume que, en ausencia de ultrafiltración, el ABC_{PTM} para la DF y el ABC_{PTM} para la BF deben ser equivalentes para asegurar el control volumétrico; en caso de existir ultrafiltración, el ABC_{PTM} para la DF debe ser mayor que el ABC_{PTM} para BF, y es equivalente a la suma del ABC_{PTM} para BF más la PTM necesaria para alcanzar la ultrafiltración programada (PTM_{uf}) ($Q_{DF} = Q_{BF} + Q_{UF}$). El punto de corte (x_o) entre las líneas de presión se calculó con la fórmula:

$$\frac{PTMi \cdot X_o}{2} = \frac{PTMo \cdot (1 - X_o)}{2} + PTMuf$$

De manera que:

$$X_o (B1) = \frac{PTMo + (2 \cdot PTMuf)}{PTMi + PTMo}$$

En otra versión del modelo geométrico (Modelo B2), se añadió π a la fórmula anterior:

$$X_o (B2) = \frac{PTMo + \pi + (2 \cdot PTMuf)}{PTMi + PTMo}$$

Los modelos A2 y B2 consideran el efecto de la presión oncótica en el transporte convectivo, por lo que se descontó de la PTM_{DF} para calcular Q_{DF} , y se añadió a la PTM_{BF} para calcular Q_{BF} . Ambos modelos entienden la presión oncótica como un valor constante a lo largo del dializador y a lo largo de la sesión. La presión oncótica pre-diálisis se utilizó para estimar los volúmenes de DF/BF totales durante toda la sesión, y la presión oncótica a los 60 minutos se utilizó para calcular los flujos de DF/BF en la primera hora.

7.2.6. Medidas de eficacia: mecanismos de transporte para la eliminación de solutos

Los aclaramientos convectivos (K_c) se calcularon a partir del Q_{DF} a los 60 minutos y de distintos S_c teóricos [$K_c = Q_{DF} \cdot S_c$]. De acuerdo a las características de la membrana ($MWRO \approx 12$ KDa, $MWCO \approx 50$ KDa), y asumiendo una reducción lineal del S_c conforme aumenta el peso molecular, los S_c teóricos para las moléculas medias estudiadas fueron: S_c $\beta 2m$ 0,90; S_c cistatina C 0,88; S_c mioglobina 0,79; S_c prolactina 0,67. Se utilizó un $S_c \approx 0,01$ para la albúmina y un $S_c \approx 1$ para los solutos de bajo peso molecular. Los aclaramientos difusivos (K_d) a los 60 minutos se estimaron a partir de la diferencia entre los aclaramientos totales del dializador (K_D) y los aclaramientos convectivos en ese momento ($K_d = K_D - K_c$).

La transferencia de masas global (TM_{Ovr}) se estimó a partir de los aclaramientos totales del dializador (K_D) con la fórmula:

$$TM_{Ovr} = K \cdot \left(\frac{([Soluto]_{pre} - [Soluto]_{post})}{Ln \left(\frac{[Soluto]_{pre}}{[Soluto]_{post}} \right)} \right) \cdot Tiempo$$

Los aclaramientos globales (K_{Ovr}) se calcularon a partir de las TM_{Ovr} y el área bajo la curva de los niveles plasmáticos (ABC), con la fórmula⁵⁰²:

$$K_{Ovr} = \frac{TM_{Ovr}}{ABC}$$

$$ABC = \left(\frac{([Soluto]_{pre} + [Soluto]_{1h})}{2} \cdot \frac{60}{240} \right) + \left(\frac{([Soluto]_{1h} + [Soluto]_{post})}{2} \cdot \frac{180}{240} \right)$$

Los aclaramientos convectivos globales ($K_{Ovr(c)}$) se estimaron a partir del Q_{DF} medio y los S_c teóricos. Los aclaramientos difusivos globales ($K_{Ovr(d)}$) se calcularon con la diferencia entre K_{Ovr} y $K_{Ovr(c)}$ ($K_{Ovr(d)} = K_{Ovr} - K_{Ovr(c)}$).

7.2.7. Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS Statistics, versión 21 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar el patrón de distribución de las variables. Los resultados descriptivos se expresan como media \pm desviación estándar para las variables de distribución normal, mediana (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas con distribución no normal, y porcentajes para las variables cualitativas. Dado el pequeño tamaño muestral, se utilizaron test no paramétricos (Spearman, Wilcoxon y Mann-Whitney) para analizar la asociación entre las variables de eficacia, el transporte convectivo, las características de los pacientes y la eliminación de moléculas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo con un IC del 95%.

7.3. RESULTADOS

7.3.1. Características de los pacientes

Los datos demográficos, las características de los pacientes relacionadas con la diálisis, las medidas antropométricas y la composición corporal se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Características de los pacientes

	Media \pm DS ^a Porcentaje; [n] ^b
Edad (años)	64,6 \pm 17,6
Sexo: varón (%; [n])	71,4; [10]
Etiología de la ERC (%; [n]):	
- Diabetes	21,4; [3]
- Glomerular	14,3; [2]
- Vascular	14,3; [2]
- EPQAD	14,3; [2]
- Intersticial	7,1; [1]
- Otras/Desconocida	28,6; [4]
Trasplante renal previo (%; [n])	7,1; [1]
Tiempo en diálisis (meses)	49,6 \pm 36,2
Diuresis residual > 500 mL/día (%; [n])	35,7; [5]
Acceso vascular (%; [n]):	
- Fístula AV	78,6; [11]
- Prótesis AV	7,1; [1]
- CVC	14,3; [2]
Medidas antropométricas y composición corporal:	
- Peso pre-diálisis (Kg)	68,5 \pm 18,9
- Peso post-diálisis (Kg)	67,0 \pm 19,2
- IMC (Kg/m ²)	22,8 \pm 4,93
- Superficie corporal (m ²) [#]	1,77 \pm 0,26
- VDU (L) [*]	37,8 \pm 11,7

ERC: enfermedad renal crónica. EPQAD: enfermedad poliquística autosómica dominante. AV: arterio-venosa. CVC: catéter venoso central. VDU: volumen de distribución de la urea. # Superficie corporal según la fórmula de DuBois & DuBois. * VDU obtenido por bioimpedancia espectroscópica. a: las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar. b: las variables cualitativas se expresan como porcentajes y valores absolutos.

7.3.2. Características de la diálisis

El Q_b medio efectivo fue $401,4 \pm 3,1$ mL/min, con Q_b de bomba $428,3 \pm 20,6$ mL/min y PA $-103,5 \pm 42,5$ mmHg. El peso pre-diálisis fue $68,5 \pm 18,9$ Kg y el volumen de ultrafiltración $1,47 \pm 0,89$ L. La Tabla 22 muestra los parámetros de diálisis obtenidos cada hora de la pantalla del monitor.

Tabla 22. Parámetros de diálisis obtenidos del monitor

	5 min	60 min	120 min	180 min	240 min
Qb efectivo (mL/min)	400,9 ± 3,8	400,7 ± 4,6	401,9 ± 2,8	401,9 ± 3,1	401,4 ± 3,5
Ultrafiltración (L)	-	0,38 ± 0,23	0,74 ± 0,45	1,11 ± 0,69	1,47 ± 0,89
K _{abs} DDM (mL/min)	-	337,7 ± 61,5 ^{a,d}	303,1 ± 51,2 ^{a,b}	286,9 ± 51,1 ^{b,c}	275,7 ± 51,7 ^{c,d}
Kt/V	-	0,55 ± 0,13	0,96 ± 0,19	1,39 ± 0,26	1,74 ± 0,32
PRU (%)	-	40,4 ± 7,4	58,1 ± 7,3	70 ± 7	76,9 ± 6
P _{bi} (mmHg)	255 ± 36	260 ± 43	260 ± 40	261 ± 42	260 ± 44
P _{bo} (mmHg)	155 ± 27	161 ± 32	153 ± 29	154 ± 30	153 ± 29
P _{di} (mmHg)	271 ± 34	276 ± 34	271 ± 31	269 ± 32	269 ± 32
P _{do} (mmHg)	144 ± 27	150 ± 35	144 ± 31	143 ± 32	144 ± 32
PTM _m (mmHg)	1,6 ± 2,4	1,4 ± 5,1	1,9 ± 4,5	1,6 ± 5	2,6 ± 5,6
PTM _c (mmHg)*	-2,8 ± 7,8	-2,1 ± 8,7	-1 ± 7,7	1 ± 7,9	-0,4 ± 9,4
PTM _i (mmHg)*	110,4 ± 17,6	110,5 ± 17,2	115,9 ± 15,4	117,5 ± 17,7	115,8 ± 18,9
PTM _o (mmHg)*	-115,9 ± 12,8	-114,6 ± 4,8	-118 ± 6,1	-115,4 ± 4,9	-116,6 ± 5,1
dP _b (mmHg)*	99,7 ± 19 ^e	99,3 ± 19,2	106,4 ± 17,7	106,5 ± 20,3	106,9 ± 20,6 ^e
dP _d (mmHg)*	126,6 ± 12,1	125,8 ± 1,8	127,5 ± 2,2	126,4 ± 1,8	125,6 ± 2,9

Qb: flujo sanguíneo. K_{abs}: aclaramiento de urea medido por absorbanza UV (DDM – Dialysis Dose Monitor). Kt/V: spKt/V según Daugirdas, a partir del aclaramiento de urea medido por absorbanza UV y el volumen de distribución de urea medido por bioimpedancia. PRU: porcentaje de reducción de urea medido por absorbanza UV. P_{bi}: presión a la entrada del compartimento sanguíneo. P_{bo}: presión a la salida del compartimento sanguíneo. P_{di}: presión a la entrada del compartimento del dializado. P_{do}: presión a la salida del compartimento del dializado. PTM_m: presión transmembrana del monitor. PTM_i: presión transmembrana calculada. PTM_o: presión transmembrana a la entrada del compartimento sanguíneo. PTM_o: presión transmembrana a la salida del compartimento sanguíneo. dP_b: caída de presión en el compartimento sanguíneo. dP_d: caída de presión en el compartimento del dializado.

* Variables calculadas a partir de parámetros del monitor. a-e: Test de Wilcoxon para muestras relacionadas [a: p 0,003; b: p 0,001; c: p 0,002; d: p 0,001; e: 0,026].

7.3.3. Transporte convectivo

La Figura 6 describe las presiones de la sangre y del líquido de diálisis, el perfil de la PTM a lo largo del eje axial del dializador, y los volúmenes convectivos estimados a partir de cada modelo semi-empírico. Las tasas de DF más elevadas se estimaron en $1876,7 \pm 233,8$ mL/h y $1717,9 \pm 218,4$ mL/h con los modelos geométricos B1 y B2, respectivamente.

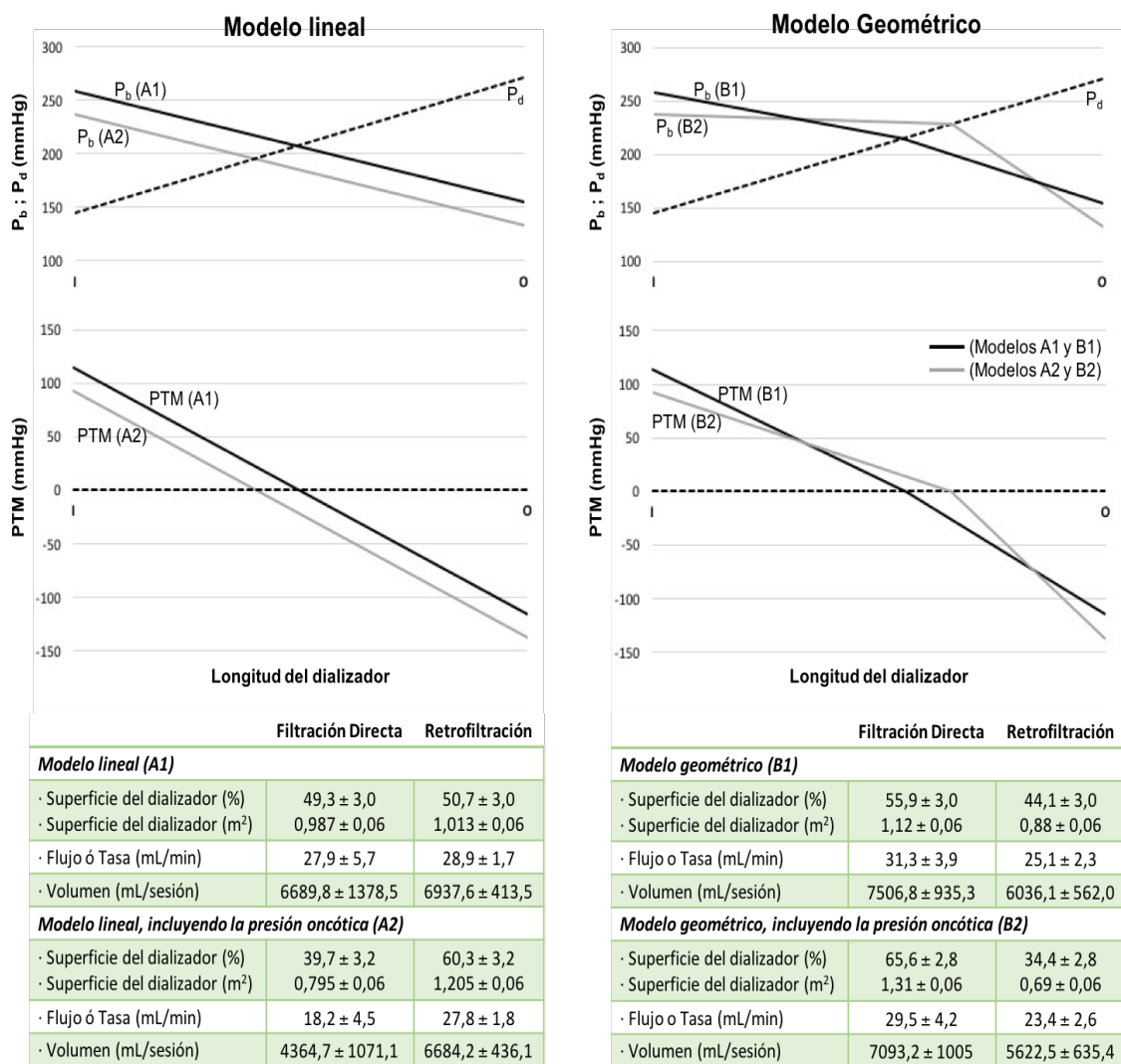


Figura 6. Presiones en el compartimento sanguíneo y el compartimento del líquido de diálisis a lo largo del dializador (gráficos superiores), presión transmembrana a lo largo del eje axial (gráficos medios), y volúmenes convectivos estimados obtenidos con cada uno de los modelos semiempíricos (tablas inferiores)

Los análisis de sangre pre-diálisis mostraron hemoglobina $11,1 \pm 1,3$ g/dL, hematocrito $32,7 \pm 4,3\%$ y proteínas totales $6,31 \pm 0,67$ g/dL (albúmina $3,78 \pm 0,43$; gammaglobulinas $1,14 \pm 0,38$). La presión oncótica de la sangre pre-diálisis fue $22,0 \pm 3,5$ mmHg y la viscosidad sanguínea $1,51 \pm 0,1$ cP. La presión oncótica a los 60 minutos fue $20,7 \pm 3,4$ mmHg.

Niveles más altos de hemoglobina se asociaron con mayor transporte convectivo estimado en todos los modelos (volumen de DF: $\rho=[,609 - ,825]$, $p=[0,023 - <0,001]$; volumen de BF: $\rho=[,561 - ,759]$, $p=[0,037 - 0,002]$), en relación con una mayor PTM_i ($\rho=,829$, $p<0,001$) y PTM_o ($\rho=-,535$, $p=0,049$). Las proteínas totales sólo se asociaron con mayor volumen de DF en el modelo A1 ($\rho=,548$, $p=0,042$) y mayor volumen de BF en el modelo A2 ($\rho=,542$, $p=0,045$) y B1 ($\rho=,559$, $p=0,038$). No se observó asociación entre los niveles de albúmina o gammaglobulinas y los volúmenes de DF/BF.

7.3.4. Eficacia en la eliminación de toxinas urémicas

Los niveles plasmáticos de toxinas urémicas y albúmina y su PR a lo largo de la sesión se resumen en la Tabla 23, mientras que los aclaramientos y la TM de cada soluto se incluyen en la Tabla 24.

Tabla 23. Niveles plasmáticos de toxinas urémicas y reducción relativa a lo largo de la sesión de hemodiálisis expandida

	Niveles pre-díalisis	Niveles a los 60 minutos	Niveles post-díalisis	PR [0 – 60 min] (%)	PR [60 – 240 min] (%)	PR [0 – 240 min] (%)
Urea (mg/dL)	109,9 ± 23,5	52,4 ± 12,6	17,0 ± 8,4	52,1 ± 8,1	69,2 ± 10,7	84,7 ± 7,4
Fosfato (mg/dL)	4,0 ± 0,74	1,99 ± 0,44	1,69 ± 0,69	49,1 ± 11,3	17,3 ± 24,2	58,2 ± 15,6
Creatinina (mg/dL)	7,18 ± 2,14	3,65 ± 1,25	1,64 ± 0,82	49,5 ± 6,2	57,0 ± 11,9	77,9 ± 7,9
β2-microglobulina (mg/L)	20,2 ± 6,4	8,9 ± 2,9	4,1 ± 1,5	55,7 ± 6,7	53,1 ± 9,9	79,1 ± 5,8
Cistatina C (mg/L)	6,01 ± 0,89	2,82 ± 0,67	1,59 ± 0,4	53,3 ± 7,6	43,3 ± 9,4	73,5 ± 5,9
Mioglobina (ng/mL)	209,1 ± 105,4	115,9 ± 67,7	72,9 ± 40,4	46,1 ± 6,7	35,6 ± 9,0	65,4 ± 5,7
Prolactina (mg/L)	16,4 ± 10,8	9,4 ± 6,2	5,7 ± 3,4	40,5 ± 9,8	37,1 ± 11,3	62,4 ± 10,9
Albúmina (g/dL)	3,78 ± 0,43	3,64 ± 0,5	3,75 ± 0,41	6,5 ± 8,2	5,1 ± 6,2	10,9 ± 5,9

PR: porcentaje de reducción. Los niveles de albúmina tras cada período (0-60, 60-240 y 0-240 minutos) se ajustaron con la ultrafiltración correspondiente a cada período para calcular su porcentaje de reducción.

Tabla 24. Ratio de excreción, aclaramientos a los 60 minutos, transferencia de masas y aclaramientos globales de toxinas urémicas

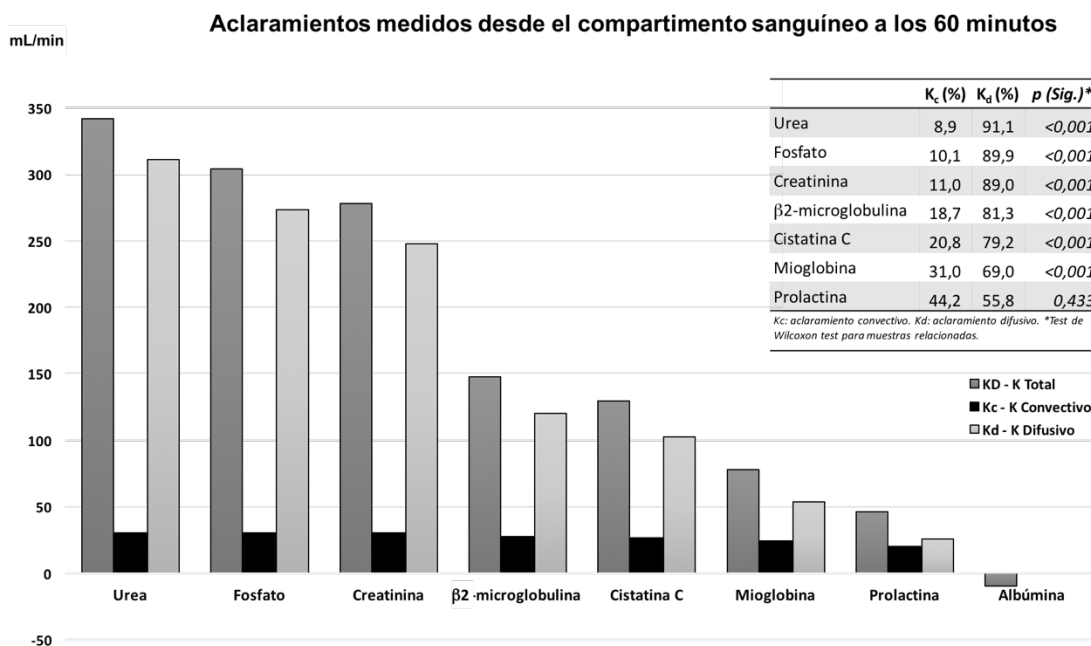
	ER (%)	K _D (mL/min)	K _C (mL/min)	K _d (mL/min)	MT _{ovr} (mg)	K _{ovr} (mL/min)	K _{ovr(c)} (mL/min)	K _{ovr(d)} (mL/min)
Urea	84,9 ± 1,9	341,8 ± 7,2	30,6 ± 3,7	311,2 ± 9,6	40,2 ± 11,1 ($\cdot 10^3$)	357,8 ± 34,3	31,3 ± 3,9	326,5 ± 34,9
Fosfato	75,4 ± 6,8	304,1 ± 27,5	30,6 ± 3,7	273,5 ± 27,2	1918 ± 463	375,9 ± 37,9	31,3 ± 3,9	344,6 ± 38,4
Creatinina	68,8 ± 3,8	278,3 ± 15,8	30,6 ± 3,7	247,7 ± 18,2	2488 ± 965	307,2 ± 27,0	31,3 ± 3,9	275,9 ± 28,9
β2-microglobulina	35,9 ± 3,6	147,9 ± 13,9	27,7 ± 3,3	120,2 ± 13,2	359 ± 126	175,5 ± 21,0	28,3 ± 3,5	147,2 ± 20,4
Cistatina C	31,1 ± 2,1	129,4 ± 8,5	26,9 ± 3,3	102,5 ± 7,8	103 ± 20	156,3 ± 11,4	27,5 ± 3,4	128,9 ± 11,3
Mioglobina	18,2 ± 2,8	78,1 ± 11,3	24,2 ± 2,9	53,9 ± 10,1	2399 ± 1228 ($\cdot 10^{-3}$)	92,1 ± 14,9	24,7 ± 3,1	67,4 ± 13,8
Prolactina	10,1 ± 8,0	46,1 ± 30,8	20,4 ± 2,5	25,7 ± 31,0	113 ± 93 ($\cdot 10^{-3}$)	52,3 ± 34,9	20,9 ± 2,6	31,4 ± 35,2
Albúmina	-0,77 ± 4,05	-9,4 ± 17,1	-	-	-	-9,5 ± 17,9	-	-

ER: Ratio de excreción en el dializador a los 60 minutos. KD: Aclaramiento total del dializador a los 60 minutos, medido desde el compartimento sanguíneo. Kc: Aclaramiento convectivo a los 60 minutos. Kd: Aclaramiento difusivo a los 60 minutos. MTovr: Transferencia de masas global. Kovr(d): Aclaramiento difusivo global. Kovr(c): Aclaramiento convectivo global. Kc y Kovr(c) se calcularon con las tasas de DF más elevadas (modelo B1) utilizando coeficientes de cribado teóricos (Sc 0.90 para beta-2 microglobulina; Sc 0.88 para cistatina C; Sc 0.79 para mioglobina; Sc 0.67 para prolactina; Sc 0.01 para albúmina; Sc 1 para urea, creatinina y fosfato).

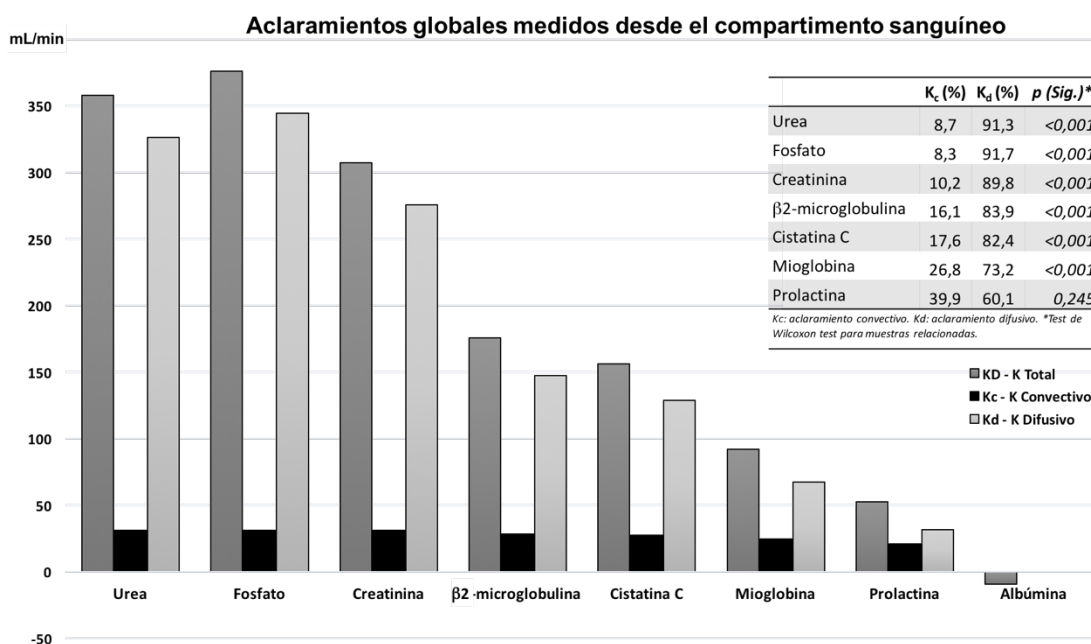
La Figura 7 representa la contribución de los transportes por difusión y convección a los aclaramientos globales de cada soluto. Para todos los solutos, el K_d fue mayor que su transporte por convección (todos $p < 0,001$) excepto en el caso de prolactina, en la que no hubo diferencias.

Figura 7. Aclaramientos totales, convectivos y difusivos. 7A: Aclaramientos medidos a los 60 minutos; 7B: Aclaramientos globales.

A)



B)



Los aclaramientos difusivos de todos los solutos se correlacionaron con su K_D ($\rho=[,899 - ,987]$, todos $p<0,001$). El Q_{DF} , y por tanto los K_c calculados, se correlacionaron negativamente con los aclaramientos de urea y creatinina en todos los modelos (urea: $\rho=[-,736 - -,793]$, $p=[0,003 - 0,001]$; creatinina: $\rho=[-,565 - -,675]$, $p=[0,035 - 0,008]$), siendo aún mayor la correlación negativa con los aclaramientos por difusión (urea: $\rho=[-,855 - -,908]$, todos $p<0,001$; creatinina: $\rho=[-,714 - -,793]$, $p=[0,004 - 0,001]$). Por el contrario, los flujos de DF/BF se correlacionaron directamente con el aclaramiento de mioglobina en el modelo A1 ($\rho=,653$, $p=0,011$ para el Q_{DF} y $\rho=,604$, $p=0,022$ para el Q_{BF}) y A2 ($\rho=,587$, $p=0,027$ para el Q_{DF} y $\rho=,723$, $p=0,003$ para el Q_{BF}). En el modelo A2, el Q_{BF} también se asoció a mayor K_d de mioglobina ($\rho=,600$, $p=0,023$).

El K_{DDM} se correlacionó con el K_D de urea ($\rho=,552$, $p=0,041$) y creatinina ($\rho=,688$, $p=0,007$). El Kt/V_{DDM} y el PRU_{DDM} se correlacionaron con todos los PR de toxinas urémicas ($\rho=[,661 - ,941]$, $p=[0,010 - <0,001]$ y $\rho=[,648 - ,943]$, $p=[0,012 - <0,001]$, respectivamente).

7.3.5. Factores relacionados con la eliminación de toxinas urémicas

Los niveles de albúmina pre-diálisis se correlacionaron negativamente con el PR de urea ($\rho=-,654$, $p=0,011$), creatinina ($\rho=-,612$, $p=0,020$), β_2m ($\rho=-,592$, $p=0,026$) y cistatina C ($\rho=-,601$, $p=0,023$), y los niveles de hemoglobina se asociaron negativamente con el PR de β_2m ($\rho=-,539$, $p=0,047$). La presión oncótica y viscosidad sanguíneas sólo se asociaron con menor PR de β_2m ($\rho=-,548$, $p=0,042$ y $\rho=-,530$, $p=0,05$, respectivamente).

Todos los PR se correlacionaron negativamente con el peso, la superficie corporal y el agua corporal, siendo la correlación más fuerte con el volumen de distribución de urea medido por bioimpedancia (PR de urea $\rho=-,934$, $p<0,001$; PR de creatinina $\rho=-,908$, $p<0,001$; PR de fósforo $\rho=-,714$, $p=0,004$; PR de β_2m $\rho=-,868$, $p<0,001$; PR de cistatina C: $\rho=-,846$, $p<0,001$; PR de mioglobina $\rho=-,635$, $p=0,015$; PR de prolactina $\rho=-,692$, $p=0,006$).

En un análisis de regresión multivariante incluyendo el volumen de distribución de urea, la albúmina sérica pre-diálisis y, en caso de la β_2m , los parámetros de viscosidad sanguínea, sólo el volumen de distribución de urea se mantuvo como un predictor independiente de la reducción de moléculas (urea: $\beta=-,835$, $p<0,001$; creatinina: $\beta=-,601$, $p=0,023$; β_2m : $\beta=-,679$, $p=0,016$; cistatina C: $\beta=-,601$, $p=0,023$). Los PR finales de todas las toxinas urémicas se correlacionaron con el Kt/V_{DDM} ($\rho=[,661 - ,941]$, $p=[0,010 - <0,001]$).

7.4. DISCUSIÓN

El análisis de los mecanismos de eliminación de toxinas urémicas con las membranas HRO sugiere que la difusión juega un papel esencial en la eliminación de una amplia variedad de moléculas, al menos hasta 23000 Da. El uso de estas membranas HRO podría cambiar el concepto ampliamente difundido de que la difusión únicamente es útil para la eliminación de pequeños solutos^{156,503}. Por lo tanto, no son necesarios altos volúmenes convectivos para conseguir una eliminación efectiva de moléculas medias. La HDx podría beneficiar especialmente a los pacientes con limitaciones para conseguir un transporte convectivo eficaz.

Los resultados de eficiencia fueron similares a los encontrados en otros estudios recientes en HDx^{188,504} y comparables a los alcanzados en HDF-OL post-dilución. Como se observa en la Figura 7, los aclaramientos del dializador (K_D) de todas las moléculas superaron de forma exagerada su K_c . Descartando el componente convectivo del aclaramiento total, y asumiendo la ausencia de adsorción de moléculas a la membrana, puede deducirse que los mecanismos de transporte difusivo juegan un papel principal en la eliminación de estos solutos.

7.4.1. Transporte convectivo

Numerosos estudios han intentado cuantificar el transporte convectivo por filtración interna dentro del dializador utilizando diferentes métodos^{505,506}. Los modelos semi-empíricos suponen múltiples errores en la estimación de los flujos de DF/BF. Los modelos lineales sobreestiman las tasas de BF, lo cual no es compatible con el control volumétrico. Los modelos geométricos cumplieron con el volumen de ultrafiltración y fueron acordes al balance de fluidos en el dializador ($DF=BF+ultrafiltración$). El modelo B2 que incluye las presiones oncóticas pretende aumentar la precisión, pero probablemente infraestima la caída de la presión de la sangre durante la DF (Figura 6).

Otros modelos matemáticos no lineales, más rigurosos, incluyen cambios en la presión oncótica y el hematocrito como consecuencia de la hemoconcentración a lo largo del dializador para calcular los Q_{DF} y Q_{BF}

locales^{507,508}. Estos modelos *in vitro* han estimado tasas de DF/BF de 1978 mL/h (con balance neutro) con Theranova-500 y un Q_b 400 mL/min⁵⁰¹, lo cual representa un volumen convectivo estimado ligeramente mayor que estos valores *in vivo* con los modelos B1 o B2 (5% y 13%, respectivamente).

Las tasas de DF estimadas más altas supondrían un K_c máximo (para moléculas con $S_c \approx 1$) de 31 mL/min, por lo que se requerirían volúmenes de DF/BF mucho mayores para alcanzar unos aclaramientos totales tan elevados únicamente por convección.

Otro aspecto a considerar es el valor real del S_c durante la práctica clínica. El valor de S_c para un soluto y membrana determinados se determina empíricamente en ausencia de gradiente de difusión durante experimentos de ultrafiltración aislada. Sin embargo, las propiedades efectivas de cribado son diferentes a los valores ideales debido a la interferencia de células y proteínas en el compartimento sanguíneo y otros fenómenos como la polarización en la interfaz sangre-membrana¹⁵⁴. Por tanto, los valores de S_c *in vitro* utilizados para los cálculos probablemente sobreestiman los aclaramientos convectivos y, como consecuencia, el papel del transporte difusivo puede ser aún más importante.

7.4.2. Transporte difusivo

El desarrollo de estas membranas con “elevado tamaño del poro” probablemente ha conducido a que un rango más amplio de moléculas puedan ser eliminadas de forma eficiente por difusión. Como se muestra en las Tablas 23 y 24, la eliminación de solutos disminuye a medida que aumenta su tamaño, tanto en el dializador (ER , K_D) como la eliminación global a lo largo de la sesión (PR , MT_{ovr}). Un aspecto a señalar es que la reducción de los aclaramientos con el aumento del tamaño molecular es proporcionalmente mucho mayor que el descenso en el S_c y, por tanto, no puede explicarse únicamente por la reducción del K_c . Sin embargo, la reducción en los K_d con el aumento del tamaño es proporcionalmente más consistente y paralelo a la reducción en el K_D (Figura 7). La reducción en el transporte difusivo probablemente está condicionando una menor movilidad de los solutos más grandes conforme aumenta su tamaño.

Para moléculas por encima de 20 KDa (como prolactina), la contribución del K_d se reduce hasta ser comparable con la del K_c , lo cual determina una contribución equiparable de ambos mecanismos de transporte en su eliminación. No obstante, esta reducción progresiva en el K_d con el aumento del tamaño condiciona que la difusión esperada de moléculas $> 25 - 30$ KDa sea mínima o despreciable, mientras que el transporte convectivo puede ir cobrando mayor importancia. La falta de información acerca de las moléculas de mayor tamaño que la prolactina es una limitación principal del estudio, ya que se ha observado una eliminación eficaz de estas toxinas con la HDx. Se requieren más estudios para evaluar los mecanismos de transporte de otros solutos de alto peso molecular con estas membranas.

De forma similar a la interacción entre la difusión y la convección descrita en con otras técnicas⁵⁰⁹, se encontró una correlación negativa entre la difusión de pequeños solutos (urea y creatinina) y el transporte convectivo. Por el contrario, la asociación del aclaramiento de mioglobina tanto con su K_d como con el Q_{DF} podría sugerir que ambos mecanismos (difusión y convección) podrían ser complementarios en la eliminación de moléculas medias, más que competitivos.

Mientras que la viscosidad sanguínea influye en los volúmenes de transporte convectivo estimados, no tuvo relación con la eliminación de moléculas, lo cual se explica probablemente por el papel predominante de la difusión en su eliminación. Por otro lado, la asociación del Kt/V con la eliminación de pequeños solutos y las moléculas medias estudiadas (hasta 23 KDa) también podría reflejar la importancia del transporte difusivo. Dado que el Kt/V continúa siendo la referencia para la estandarización de la dosis de diálisis^{43,510}, este hallazgo añade la posibilidad de utilizar el Kt/V como un método no invasivo, ajustado a cada paciente y on-line (en tiempo real) para monitorizar la eficacia de la HDx en la eliminación no sólo de pequeños solutos, sino también de moléculas medias.

7.4.3. Adsorción

Los resultados se obtuvieron asumiendo la ausencia de absorción de solutos a la membrana. Sin embargo, la exposición de la sangre a la

superficie de membrana resulta en la adsorción significativa de proteínas, lo cual tiene un impacto significativo en la eliminación de solutos⁵¹¹. Dada la reducción progresiva tanto de la difusión como de la convección conforme aumenta el peso molecular (debido a una menor movilidad de los solutos, y debido a una reducción en el S_c , respectivamente), la adsorción puede tener una mayor importancia relativa con las moléculas más grandes. Aunque la adsorción es difícilmente medible en la práctica clínica, otros estudios comparando aclaramientos medidos desde el compartimento sanguíneo con los aclaramientos obtenidos a partir del líquido de diálisis podrían estimar de forma aproximada la adsorción de solutos con estas membranas.

7.4.4. Aplicabilidad

La principal ventaja de las membranas HRO es la posibilidad de desarrollar la HDx con los sistemas clásicos de HD convencional, con una eficacia depurativa similar o incluso superior a las membranas de alta permeabilidad, y sin la necesidad de fluidos ni sistemas de sustitución. La mayoría de situaciones en las que no se puede alcanzar un transporte convectivo eficaz (limitaciones en Q_b , hemoconcentración, etc.) probablemente podrían beneficiarse de la prescripción de HDx para obtener una adecuada depuración de toxinas urémicas, pero se requieren más estudios para evaluar los beneficios clínicos de estas membranas.

Un aspecto importante que debería ser aclarado acerca de los volúmenes de transporte convectivo estimados, que parecen ser similares a los de otras técnicas como la HD de alto flujo o técnicas convectivas de “baja-eficiencia”⁴⁷⁰, es que podría plantear el uso de membranas HRO cuando se cumplen las condiciones del agua para HD de alto flujo, pero no para HDF-OL. Sin embargo, dados los resultados, debería tenerse en cuenta que las endotoxinas (lipopolisacáridos, 5227 Da) u otros solutos del dializado podrían ser transferidos al paciente en grandes cantidades, no sólo mediante transporte convectivo por retrofiltración, sino también por difusión a través de la membrana.

7.5. CONCLUSIONES

- Los resultados sugieren que el transporte difusivo es un mecanismo principal de eliminación de moléculas medias en hemodiálisis expandida.
- La hemodiálisis expandida ofrece una depuración eficiente de moléculas medias sin la necesidad de altos volúmenes convectivos, por lo que podría beneficiar a todos aquellos pacientes con limitaciones para alcanzar una dosis eficaz de convección.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

1. La composición corporal influye en la eliminación de moléculas medias de distintos tamaños y de toxinas unidas a proteínas.
2. El volumen de agua extracelular y el volumen de agua intracelular son los únicos parámetros de composición corporal asociados de forma independiente a una menor reducción relativa de β 2-microglobulina, cistatina C y mioglobina.
3. El ratio “volumen convectivo / agua extracelular” predice la reducción de moléculas medias y toxinas unidas a proteínas, y es un marcador sencillo y fácil de obtener para evaluar la eficacia del transporte convectivo en hemodiafiltración on-line.
4. El ratio “volumen convectivo / agua corporal total” tiene una utilidad similar al índice anterior, con una asociación más débil.
5. La estandarización del volumen convectivo con la composición corporal podría ser de utilidad para la prescripción de terapias individualizadas, aunque se requieren más estudios para evaluar la utilidad de estos índices en la supervivencia de los pacientes.
6. La hemodiafiltración on-line con altos volúmenes convectivos no se relaciona con la presencia o el desarrollo de malnutrición.
7. Las pérdidas de albúmina y otras sustancias en el líquido de diálisis no deberían ser un factor limitante del volumen de sustitución en hemodiafiltración on-line con membranas de alto flujo.
8. No existe evidencia para limitar el transporte convectivo en los pacientes diabéticos en HDF-OL por el contenido de glucosa del líquido de sustitución.

9. La hemodiafiltración on-line con altos volúmenes de sustitución podría aportar beneficios en el control metabólico de los pacientes diabéticos, contribuyendo a la reducción del riesgo cardiovascular.
10. El transporte difusivo es un mecanismo principal de eliminación de moléculas medias en hemodiálisis expandida.
11. La hemodiálisis expandida ofrece una depuración eficiente de las moléculas medias sin la necesidad de utilizar altos volúmenes de sustitución, por lo que podría beneficiar a aquellos pacientes con limitaciones para alcanzar una dosis eficaz de transporte convectivo.

CAPÍTULO 9: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

CAPÍTULO 9: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

- Macías N, Santos García A, Vega Martínez A, Abad Estébanez S, Goicoechea Diezhandino M, López Gómez JM. Importance of Body Water in the Efficacy of Convective Solute Transport in Online Hemodiafiltration. *Ther Apher Dial.* 2017 Feb;21(1):88-95.
DOI: 10.1111/1744-9987.12486.
- Macías N, Abad S, Aragoncillo I, Hernández A, Torres E, Santos A, López Gómez JM, Luño J, Vega A. Body composition influences the elimination of protein-bound uremic toxins in online hemodiafiltration. *Nefrologia.* 2019 Apr 10.
DOI: 10.1016/j.nefro.2018.09.004.
- 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.
- Macías N, Abad S, Vega A, Cedeño S, Santos A, Verdalles Ú, Linares T, Aragoncillo I, Galán I, García-Prieto A, Luño J, López Gómez JM. High convective volumes are associated with improvement in metabolic profile in diabetic patients on online haemodiafiltration. *Nefrologia.* 2019 Mar - Apr;39(2):168-176.
DOI: 10.1016/j.nefro.2018.08.005.
- Macías N, Vega A, Abad S, Aragoncillo I, García-Prieto AM, Santos A, Torres E, Luño J. Middle molecule elimination in expanded hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2018 Dec.
DOI: 10.1093/ckj/sfy097.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- 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 Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
- ³ Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
- ⁴ Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A, London G; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jun;13(6):344-358.
- ⁵ Anand S, Thomas B, Remuzzi G, Riella M, Nahas ME, Naicker S, Dirks J. Kidney Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 13.
- ⁶ 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.
- ⁷ Informe de diálisis y trasplante 2016. Registro Español de Enfermos Renales. XLVII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, Burgos, 6-9 Oct 2017.
- ⁸ Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1833-45.
- ⁹ Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018 Jan 8;10(1).
- ¹⁰ Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Ortiz A, Rossignol P, Wiecek A, Zoccali C, London GM; European Renal Association European Dialysis; Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal; Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Apr;4(4):360-73.
- ¹¹ Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1316-25.
- ¹² Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol*. 2008 Aug;23(8):1211-21.
- ¹³ Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1048-56.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Vanholder RC, Eloit S, Glorieux GL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):664-76.
- ¹⁶ Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008 May;19(5):863-70.
- ¹⁷ Durantou F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez 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.

- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jan 1;33(1):4-12.
- ²⁰ Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017 Jan 1;131(1):3-12.
- ²¹ Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest.* 1995 Nov;96(5):2126-32.
- ²² Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nitric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol.* 1997 Dec;273(6 Pt 1):C1882-8.
- ²³ Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial.* 2008 Sep-Oct;21(5):493-8.
- ²⁴ Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):357-369.
- ²⁵ Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Sep;8(9):1437-42.
- ²⁶ Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, Reinecke H. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr;17(4):1128-34.
- ²⁷ Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, Glorieux G, Eloit S, Barreto FC, Massy Z, Vanholder R; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2374-83. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 May;7(5):874.
- ²⁸ Salyer WR, Hutchins GM. Cardiac lesions in secondary oxalosis. *Arch Intern Med.* 1974 Aug;134(2):250-2.
- ²⁹ Recht PA, Tepedino GJ, Siecke NW, Buckley MT, Mandeville JT, Maxfield FR, Levin RI. Oxalic acid alters intracellular calcium in endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2004 Apr;173(2):321-8.
- ³⁰ Mutsaers HA, Wilmer MJ, Reijnders D, Jansen J, van den Broek PH, Forkink M, Schepers E, Glorieux G, Vanholder R, van den Heuvel LP, Hoenderop JG, Masereeuw R. Uremic toxins inhibit renal metabolic capacity through interference with glucuronidation and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jan;1832(1):142-50.
- ³¹ Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, Lee J, Lee MY, Lee SM, Kang DH, Lee BH. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J.* 2014 Jul;28(7):3197-204.
- ³² Coburn JW, Salusky IB. Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med.* 1989 Apr 27;320(17):1140-2.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989 Dec;36(6):1112-8.
- ³⁶ Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, Niaudet P, Bresson JL. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):236-41.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ³⁷ de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;20(9):2075-84.
- ³⁸ Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 May;15(5):458-82.
- ³⁹ Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1982 Jun;21(6):849-61.
- ⁴⁰ Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int*. 1992 Sep;42(3):540-58.
- ⁴¹ Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jan;15(1):50-7.
- ⁴² Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, Lameire N, Vanholder R. Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):339-47.
- ⁴³ Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int*. 2015 Sep;88(3):466-73.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Eiselt J, Rajdl D, Racek J, Vostrý M, Rulcová K, Wirth J. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: a one-year follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(1):50-7.
- ⁴⁶ Mihout F, Shweke N, Bigé N, Jouanneau C, Dussaule JC, Ronco P, Chatziantoniou C, Boffa JJ. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF- β 1 synthesis. *J Pathol*. 2011 Jan;223(1):37-45.
- ⁴⁷ Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, Scalera F, Cooke JP, Fliser D, Bode-Böger SM. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2024-9.
- ⁴⁸ Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, Ritz E, März W. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov;26(11):2831-8.
- ⁴⁹ Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):550-7.
- ⁵⁰ Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, Pérez de Jose A, Cedeño S, Linares T, Luño J. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Apr;65(4):543-9.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogelee P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol*. 1994 May;14(3):205-18.
- ⁵³ Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J Nephrol*. 2008 Mar-Apr;21(2):146-60.
- ⁵⁴ Babb AL, Ahmad S, Bergström J, Scribner BH. The middle molecule hypothesis in perspective. *Am J Kidney Dis*. 1981 Jul;1(1):46-50.
- ⁵⁵ Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jorres A, Massy ZA, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Wratten ML. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. 2001 Oct;24(10):695-725.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ⁵⁶ 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.
- ⁵⁷ Jadoul M, Garbar C, Noël H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, Rorive G, Hanique G, van Ypersele de Strihou C. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):1928-32.
- ⁵⁸ Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, Sennesael J, Michel C, Robert A, Noël H, van Ypersele de Strihou C. Prevalence of histological beta2-microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998 Sep;54(3):956-9.
- ⁵⁹ Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng XY, Zhang F, Beck KR, Olin JW, Fung ET, Cooke JP. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation.* 2007 Sep 18;116(12):1396-403.
- ⁶⁰ Smith LK, He Y, Park JS, Bieri G, Snethlage CE, Lin K, Gontier G, Wabl R, Plambeck KE, Udeochu J, Wheatley EG, Bouchard J, Egel A, Narasimha R, Grant JL, Luo J, Wyss-Coray T, Villeda SA. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med.* 2015 Aug;21(8):932-7.
- ⁶¹ 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.
- ⁶² Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol.* 1994 May;14(3):219-31.
- ⁶³ Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988 May 19;318(20):1315-21.
- ⁶⁴ Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney Int.* 1994 Jul;46(1):216-22.
- ⁶⁵ Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb;27(2):354-70.
- ⁶⁶ Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):540-3.
- ⁶⁷ Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):543-6.
- ⁶⁸ Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M, Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):1980-5.
- ⁶⁹ Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, Smith MA. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Nov;12(11):2318-23.
- ⁷⁰ Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Jun;9(6):1080-4.
- ⁷¹ Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Sep;8(9):1423-30.
- ⁷² Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguilon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4393-408.

- ⁷³ Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3983-9.
- ⁷⁴ Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovcsdy CP, Mucsi I. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):956-66.
- ⁷⁵ Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):640-8.
- ⁷⁶ Jankowski J, Hagemann J, Yoon MS, van der Giet M, Stephan N, Zidek W, Schlüter H, Tepel M. Increased vascular growth in hemodialysis patients induced by platelet-derived diadenosine polyphosphates. *Kidney Int*. 2001 Mar;59(3):1134-41.
- ⁷⁷ Jankowski V, Karadogan S, Vanholder R, Nofer JR, Herget-Rosenthal S, van der Giet M, Tölle M, Tran TN, Zidek W, Jankowski J. Paracrine stimulation of vascular smooth muscle proliferation by diadenosine polyphosphates released from proximal tubule epithelial cells. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):994-1000.
- ⁷⁸ Schepers E, Glorieux G, Jankowski V, Dhondt A, Jankowski J, Vanholder R. Dinucleoside polyphosphates: newly detected uraemic compounds with an impact on leucocyte oxidative burst. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2636-44.
- ⁷⁹ Jankowski V, Tölle M, Vanholder R, Schönfelder G, van der Giet M, Henning L, Schlüter H, Paul M, Zidek W, Jankowski J. Uridine adenosine tetraphosphate: a novel endothelium-derived vasoconstrictive factor. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):223-7.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ Viaene L, Annaert P, de Loo H, Poesen R, Evenepoel P, Meijers B. Albumin is the main plasma binding protein for indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Biopharm Drug Dispos*. 2013 Apr;34(3):165-75.
- ⁸² Hammarlund-Udenaes M. Active-site concentrations of chemicals - are they a better predictor of effect than plasma/organ/tissue concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Mar;106(3):215-20.
- ⁸³ Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep;25(9):1897-907.
- ⁸⁴ Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif*. 2010;29(2):130-6.
- ⁸⁵ Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, Ni Z, Nguyen TH, Andersen GL. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):308-15.
- ⁸⁶ Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2003 Dec;64(6):2196-203.
- ⁸⁷ Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3430-6.
- ⁸⁸ de Loo H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1535-8.
- ⁸⁹ 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.

- ⁹⁰ Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loor H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1182-9.
- ⁹¹ De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire N, Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chem*. 2003 Mar;49(3):470-8.
- ⁹² Meijers BK, Bammens B, De Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008 May;73(10):1174-80.
- ⁹³ 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.
- ⁹⁴ Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, Chung FM, Hsu CC, Lu YC, Lee YJ, Houg JY. Associations among chronic kidney disease, high total p-cresylsulfate and major adverse cardiac events. *J Nephrol*. 2013 Jan-Feb;26(1):111-8.
- ⁹⁵ 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.
- ⁹⁶ Lin CJ, Wu CJ, Pan CF, Chen YC, Sun FJ, Chen HH. Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Nov;25(11):3693-700.
- ⁹⁷ 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.
- ⁹⁸ Deguchi T, Ohtsuki S, Otagiri M, Takanaga H, Asaba H, Mori S, Terasaki T. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1760-8.
- ⁹⁹ Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int*. 1988 May;33(5):996-1004.
- ¹⁰⁰ Depner TA. Suppression of tubular anion transport by an inhibitor of serum protein binding in uremia. *Kidney Int*. 1981 Oct;20(4):511-8.
- ¹⁰¹ Lim CF, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Feb;76(2):318-24.
- ¹⁰² Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):70-8.
- ¹⁰³ 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.
- ¹⁰⁴ 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.
- ¹⁰⁵ Ito S, Osaka M, Edamatsu T, Itoh Y, Yoshida M. Crucial Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in Indoxyl Sulfate-Induced Vascular Inflammation. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):960-75.
- ¹⁰⁶ Adijiang A, Goto S, Uramoto S, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jun;23(6):1892-901.
- ¹⁰⁷ Ochi A, Mori K, Nakatani S, Emoto M, Morioka T, Motoyama K, Fukumoto S, Imanishi Y, Shoji T, Ishimura E, Inaba M. Indoxyl sulfate suppresses hepatic fetuin-A expression via the aryl hydrocarbon receptor in HepG2 cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1683-92.

- ¹⁰⁸ Gondouin B, Cerini C, Dou L, Sallée M, Duval-Sabatier A, Pletinck A, Calaf R, Lacroix R, Jourde-Chiche N, Poitevin S, Arnaud L, Vanholder R, Brunet P, Dignat-George F, Burtey S. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):733-44.
- ¹⁰⁹ Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, Belghasim M, Al-Rabadi L, Balcells M, Zhang A, Weinberg J, Francis J, Pollastri MP, Edelman ER, Sherr DH, Chitalia VC. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan;27(1):189-201.
- ¹¹⁰ Hung SC, Kuo KL, Huang HL, Lin CC, Tsai TH, Wang CH, Chen JW, Lin SJ, Huang PH, Tarng DC. Indoxyl sulfate suppresses endothelial progenitor cell-mediated neovascularization. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):574-85.
- ¹¹¹ Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1551-8.
- ¹¹² Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):30-5.
- ¹¹³ Wu CC, Hsieh MY, Hung SC, Kuo KL, Tsai TH, Lai CL, Chen JW, Lin SJ, Huang PH, Tarng DC. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr;27(4):1254-64.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One.* 2015 Jul 14;10(7):e0132589.
- ¹¹⁶ Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Zappia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):247-53.
- ¹¹⁷ van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia and vascular disease--a role for DNA hypomethylation? *Lancet.* 2003 May 17;361(9370):1668-9.
- ¹¹⁸ Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Jul 5;91(14):6369-73.
- ¹¹⁹ Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr.* 1996 Apr;126(4 Suppl):1285S-9S.
- ¹²⁰ Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1149-55.
- ¹²¹ Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Miller JW, Sutherland P, Nadeau M, Seyoum E, Hartman W, Prior R, Wilson PW, et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis.* 1995 Apr 7;114(1):93-103.
- ¹²² Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine in Chronic Kidney Disease. *Adv Clin Chem.* 2015;72:77-106.
- ¹²³ Henderson SJ, Lindup WE. Renal organic acid transport: uptake by rat kidney slices of a furan dicarboxylic acid which inhibits plasma protein binding of acidic ligands in uremia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Oct;263(1):54-60.
- ¹²⁴ Mabuchi H, Nakahashi H. Inhibition of hepatic glutathione S-transferases by a major endogenous ligand substance present in uremic serum. *Nephron.* 1988;49(4):281-3.
- ¹²⁵ Costigan MG, Callaghan CA, Lindup WE. Hypothesis: is accumulation of a furan dicarboxylic acid (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid) related to the neurological abnormalities in patients with renal failure? *Nephron.* 1996;73(2):169-73.

- ¹²⁶ 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.
- ¹²⁷ Daugirdas JT. Physiological principles and urea kinetic modeling. En: John T Daugirdas, Peter G Blake and Todd S Ing (Eds). *Handbook of Dialysis. Fourth Edition.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2007; 25-58.
- ¹²⁸ 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.
- ¹²⁹ Gotch FA. Kinetic modeling in hemodialysis. En: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (Eds): *Clinical Dialysis.* Norwalk, CT, Appleton & Lange. 1995; 156-88.
- ¹³⁰ Sargent J, Gotch F. Principles and biophysics of dialysis. En: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (Eds): *Replacement of Renal Function by Dialysis, 4 ed.* Dordrecht, The Netherlands, Kluwer. 1996; 34-102.
- ¹³¹ Depner TA. *Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling.* Boston: Kluwer Academic, 1991.
- ¹³² Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002;115-20.
- ¹³³ Leyppoldt 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.
- ¹³⁴ 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.
- ¹³⁵ Eloit S, Van Biesen W, Vanholder R. A sad but forgotten truth: the story of slow-moving solutes in fast hemodialysis. *Semin Dial.* 2012 Sep-Oct;25(5):505-9.
- ¹³⁶ Davenport A. Role of dialysis technology in the removal of uremic toxins. *Hemodial Int.* 2011 Oct;15 Suppl 1:S49-53.
- ¹³⁷ 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.
- ¹³⁸ 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.
- ¹³⁹ Botella J, Ghezzi PM, Sanz-Moreno C. Adsorption in hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 2000 Aug;76:S60-5.
- ¹⁴⁰ Clark WR, Gao D. Properties of membranes used for hemodialysis therapy. *Semin Dial.* 2002 May-Jun;15(3):191-5.
- ¹⁴¹ Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:3-9.
- ¹⁴² Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int.* 1999 Dec;56(6):2005-15.
- ¹⁴³ Bouré T, Vanholder R. Which dialyser membrane to choose? *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Feb;19(2):293-6.
- ¹⁴⁴ Ronco C, Orlandini G, Brendolan A, Lupi A, La Greca G. Enhancement of convective transport by internal filtration in a modified experimental hemodialyzer: technical note. *Kidney Int.* 1998 Sep;54(3):979-85.
- ¹⁴⁵ 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.
- ¹⁴⁶ Bowry SK, Gatti E, Vienken J. Contribution of polysulfone membranes to the success of convective dialysis therapies. *Contrib Nephrol.* 2011;173:110-8.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ¹⁴⁷ 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.
- ¹⁴⁸ Zweigart C, Boschetti-de-Fierro A, Hulko M, Nilsson LG, Beck W, Storr M, Krause B. Medium cut-off membranes - closer to the natural kidney removal function. *Int J Artif Organs.* 2017 Jul 5;40(7):328-334.
- ¹⁴⁹ Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Hildwein H, Krause B, Storr M, Zweigart C. Membrane Innovation in Dialysis. *Contrib Nephrol.* 2017;191:100-114.
- ¹⁵⁰ Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, Wang NH. Membrane adsorption of beta 2-microglobulin: equilibrium and kinetic characterization. *Kidney Int.* 1994 Oct;46(4):1140-6.
- ¹⁵¹ 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.
- ¹⁵² Rodríguez-Ribera L, Corredor Z, Silva I, Díaz JM, Ballarín J, Marcos R, Pastor S, Coll E. Vitamin E-coated dialysis membranes reduce the levels of oxidative genetic damage in hemodialysis patients. *Mutat Res.* 2017 Mar;815:16-21.
- ¹⁵³ D'Arrigo G, Baggetta R, Tripepi G, Galli F, Bolignano D. Effects of Vitamin E-Coated versus Conventional Membranes in Chronic Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):101-122.
- ¹⁵⁴ Ronco C, Neri M, Lorenzin A, Garzotto F, Clark WR. Multidimensional Classification of Dialysis Membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;191:115-126.
- ¹⁵⁵ Gotch F, Lipps B, Weaver J Jr, Brandes J, Rosin J, Sargent J, Oja P. Chronic hemodialysis with the hollow fiber artificial kidney (HFAK). *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1969;15:87-96.
- ¹⁵⁶ Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jun;14(6):394-410.
- ¹⁵⁷ Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas JT. Hemodialysis Apparatus. En: John T Daugirdas, Peter G Blake and Toddo S Ing (Eds). *Handbook of Dialysis.* Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2007; 59-78.
- ¹⁵⁸ Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D, Camarero V, Pérez-Gómez MV, Saez-Calero I, Abaigar P, Ortiz A, Egido J, González-Parra E. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May;27(5):1566-74.
- ¹⁵⁹ Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Gonzalez Parra E. Tratamiento del agua para hemodiálisis. Características del líquido de diálisis. En: R, Jofré, JM López Gómez, J. Luño, R. Pérez García y P. Rodríguez Benítez (Eds). *Tratado de hemodiálisis. Segunda edición actualizada.* Barcelona: Ed. Médica JIMS., 2006; 135-156.
- ¹⁶⁰ Daugirdas JT. Dialysis water and dialysate. En: John T Daugirdas, Peter G Blake and Toddo S Ing (Eds). *Handbook of Dialysis.* Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2007; 89-98.
- ¹⁶¹ 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).* *Nefrología.* 2016 May-Jun;36(3):e1-e52.
- ¹⁶² Brunet P, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 May;15(5):578-80.
- ¹⁶³ Yamashita AC. New dialysis membrane for removal of middle molecule uremic toxins. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S217-9.
- ¹⁶⁴ Canaud B, Krieter D. Hemodiafiltration and Hemofiltration. En: John T Daugirdas, Peter G Blake and Toddo S Ing (Eds). *Handbook of Dialysis.* Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2007; 265-75.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ¹⁶⁵ Riccio E, Cataldi M, Minco M, Argentino G, Russo R, Brancaccio S, Memoli A, Grumetto L, Postiglione L, Guida B, Memoli B. Evidence that p-cresol and IL-6 are adsorbed by the HFR cartridge: towards a new strategy to decrease systemic inflammation in dialyzed patients? *PLoS One*. 2014 Apr 22;9(4):e95811.
- ¹⁶⁶ Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, Mantuano E, Sidoti A, Grazi G, Antonelli A, Angelini D, Petrone I, Mura C, Tolaini P, Saloi F, Ghezzi PM, Barsotti G, Palla R. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):756-62.
- ¹⁶⁷ Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):542-50.
- ¹⁶⁸ 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.
- ¹⁶⁹ Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol*. 2017;190:124-133.
- ¹⁷⁰ Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif*. 2017;44(2):I-VIII.
- ¹⁷¹ 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.
- ¹⁷² Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Nov;5(11):621-8.
- ¹⁷³ osch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):62-72.
- ¹⁷⁴ Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, Morgera S, Goehl H, Storr M, Boyce N, Neumayer HH. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):296-304.
- ¹⁷⁵ Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 May;18(3):180-7.
- ¹⁷⁶ Eloit S, Torremans A, De Smet R, Marescau B, De Wachter D, De Deyn PP, Lameire N, Verdonck P, Vanholder R. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: the case of the guanidino compounds. *Kidney Int*. 2005 Apr;67(4):1566-75.
- ¹⁷⁷ Eloit S, Torremans A, De Smet R, Marescau B, De Deyn PP, Verdonck P, Vanholder R. Complex compartmental behavior of small water-soluble uremic retention solutes: evaluation by direct measurements in plasma and erythrocytes. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):279-88.
- ¹⁷⁸ Vanholder RC, De Smet RV, Ringoir SM. Assessment of urea and other uremic markers for quantification of dialysis efficacy. *Clin Chem*. 1992 Aug;38(8 Pt 1):1429-36.
- ¹⁷⁹ Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6 Suppl 2:108-13.
- ¹⁸⁰ Eloit 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.
- ¹⁸¹ Maduell F, Sánchez-Canel JJ, Blasco JA, Navarro V, Rius A, Torregrosa E, Pin MT, Cruz C, Ferrero JA. [Middle molecules removal. Beyond beta2-microglobulin]. *Nefrologia*. 2006;26(4):469-75.
- ¹⁸² Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int*. 1996 Oct;50(4):1293-302.

- ¹⁸³ Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, Bekers O, Menheere P, Hover L, Klaassen L, van der Sande FM, Cheriex EC, Meert N, Leunissen KM, Kooman JP. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1155-63.
- ¹⁸⁴ Kalousová M, Kielstein JT, Hodková M, Zima T, Dusilová-Sulková S, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. No benefit of hemodiafiltration over hemodialysis in lowering elevated levels of asymmetric dimethylarginine in ESRD patients. *Blood Purif*. 2006;24(5-6):439-44.
- ¹⁸⁵ Lindström V, Grubb A, Alquist Hegbrant M, Christensson A. Different elimination patterns of beta-trace protein, beta2-microglobulin and cystatin C in haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):685-91.
- ¹⁸⁶ Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):1035-40.
- ¹⁸⁷ Galli F, Benedetti S, Floridi A, Canestrari F, Piroddi M, Buoncristiani E, Buoncristiani U. Glycooxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA-based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int*. 2005 Feb;67(2):750-9.
- ¹⁸⁸ Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, Schneider A, Wanner C, Rosenkranz AR, Krieter DH. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):165-172.
- ¹⁸⁹ Belmouaz M, Diolez J, Bauwens M, Duthe F, Ecotiere L, Desport E, Bridoux F. Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol*. 2018 Jan;89 (2018)(1):50-56.
- ¹⁹⁰ Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jan;15(1):58-64.
- ¹⁹¹ Vanholder R, De Smet R, Lameire N. Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int Suppl*. 2001 Feb;78:S266-70.
- ¹⁹² Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Neiryck N, Glorieux G. An update on protein-bound uremic retention solutes. *J Ren Nutr*. 2012 Jan;22(1):90-4.
- ¹⁹³ Glorieux G, Vanholder R. New uremic toxins - which solutes should be removed? *Contrib Nephrol*. 2011;168:117-28.
- ¹⁹⁴ Neiryck N, Glorieux G, Schepers E, Pletinck A, Dhondt A, Vanholder R. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 1:45-50.
- ¹⁹⁵ 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.
- ¹⁹⁶ Eloit S, Schneditz D, Cornelis T, Van Biesen W, Glorieux G, Dhondt A, Kooman J, Vanholder R. Protein-Bound Uremic Toxin Profiling as a Tool to Optimize Hemodialysis. *PLoS One*. 2016 Jan 22;11(1):e0147159.
- ¹⁹⁷ Meert N, Beerenhout C, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uraemic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol*. 2009 May-Jun;22(3):352-7.
- ¹⁹⁸ Meert N, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Ledebó I, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. Prospective evaluation of the change of predialysis protein-bound uremic solute concentration with postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2010 Jul;34(7):580-5.
- ¹⁹⁹ Meert N, Eloit 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.
- ²⁰⁰ Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2004 Aug;44(2):278-85.
- ²⁰¹ Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, Ledebó 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.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ²⁰² De Smet R, Dhondt A, Eloit S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):2006-12.
- ²⁰³ De Vriese AS, Langlois M, Bernard D, Geerolf I, Stevens L, Boelaert JR, Schurgers M, Matthys E. Effect of dialyser membrane pore size on plasma homocysteine levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Dec;18(12):2596-600.
- ²⁰⁴ Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii41-iii47.
- ²⁰⁵ Tijink MS, Wester M, Glorieux G, Gerritsen KG, Sun J, Swart PC, Borneman Z, Wessling M, Vanholder R, Joles JA, Stamatialis D. Mixed matrix hollow fiber membranes for removal of protein-bound toxins from human plasma. *Biomaterials*. 2013 Oct;34(32):7819-28.
- ²⁰⁶ Meijers BK, Weber V, Bammens B, Dehaen W, Verbeke K, Falkenhagen D, Evenepoel P. Removal of the uremic retention solute p-cresol using fractionated plasma separation and adsorption. *Artif Organs*. 2008 Mar;32(3):214-9.
- ²⁰⁷ Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, Hoylaerts MF, Bammens B, Wilmer A, Arnout J, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am J Transplant*. 2007 Sep;7(9):2195-9.
- ²⁰⁸ Vilar E, Boltiador C, Wong J, Viljoen A, Machado A, Uthayakumar A, Farrington K. Plasma Levels of Middle Molecules to Estimate Residual Kidney Function in Haemodialysis without Urine Collection. *PLoS One*. 2015 Dec 2;10(12):e0143813.
- ²⁰⁹ Lowenstein J, Grantham JJ. Residual renal function: a paradigm shift. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):561-565.
- ²¹⁰ Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J*. 2015 Apr;8(2):168-79.
- ²¹¹ Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, Meyer TW. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1769-76.
- ²¹² Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;7(6):982-8.
- ²¹³ Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1603-10.
- ²¹⁴ Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):223-31.
- ²¹⁵ Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S142-5.
- ²¹⁶ Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):1094-8.
- ²¹⁷ Niwa T, Ise M, Miyazaki T, Meada K. Suppressive effect of an oral sorbent on the accumulation of p-cresol in the serum of experimental uremic rats. *Nephron*. 1993;65(1):82-7.
- ²¹⁸ Goto S, Yoshiya K, Kita T, Fujii H, Fukagawa M. Uremic toxins and oral adsorbents. *Ther Apher Dial*. 2011 Apr;15(2):132-4.
- ²¹⁹ Tsubakihara Y, Takabatake Y, Oka K, Shoji T, Togawa M, Okada N, Takahito I, Imai E. Effects of the oral adsorbent AST-120 on tryptophan metabolism in uremic patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S38-41.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ²²⁰ Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K; CAP-KD Study Group. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Sep;54(3):459-67.
- ²²¹ Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120, an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. *Ther Apher Dial.* 2007 Jun;11(3):189-95.
- ²²² Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120 treatment in pre-dialysis period affects the prognosis in patients on hemodialysis. *Ren Fail.* 2008;30(9):856-60.
- ²²³ Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Arita K, Kato A, Shimizu M. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul;26(7):1732-46.
- ²²⁴ Cha RH, Kang SW, Park CW, Cha DR, Na KY, Kim SG, Yoon SA, Han SY, Chang JH, Park SK, Lim CS, Kim YS. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7;11(4):559-67.
- ²²⁵ Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):329-340.
- ²²⁶ Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 May;93(5):1060-1072.
- ²²⁷ Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF. [Primary hyperoxaluria: A review]. *Nephrol Ther.* 2016 Nov;12(6):431-436.
- ²²⁸ Tsuruta Y, Nitta K, Akizawa T, Fukuhara S, Saito A, Karaboyas A, Li Y, Port FK, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T. Association between allopurinol and mortality among Japanese hemodialysis patients: results from the DOPPS. *Int Urol Nephrol.* 2014 Sep;46(9):1833-41.
- ²²⁹ Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jan;57(1):47-53.
- ²³⁰ Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1163-70. Erratum in: *JAMA.* 2008 Jul 9;300(2):170.
- ²³¹ Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JM, Fodor G, Yusuf S, Lonn EM; HOPE-2 investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):645-53.
- ²³² Heinz J, Kropf S, Domröse U, Westphal S, Borucki K, Luley C, Neumann KH, Dierkes J. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010 Mar 30;121(12):1432-8.
- ²³³ Heinz J, Kropf S, Luley C, Dierkes J. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Sep;54(3):478-89.
- ²³⁴ Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med.* 1981 Nov 12;305(20):1176-81.
- ²³⁵ Harter HR. Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1983 Apr;(13):S107-12.
- ²³⁶ Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet* 1987;1(8533):628-9.
- ²³⁷ Keshaviah P. The solute removal index--a unified basis for comparing disparate therapies. *Perit Dial Int.* 1995;15(2):101-4.
- ²³⁸ Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48 Suppl 1:S2-90.
- ²³⁹ Woodrow G, Oldroyd B, Wright A, Coward WA, Truscott JG, Turney JH, Brownjohn AM, Smith MA. Comparison of anthropometric equations for estimation of total body water in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb;18(2):384-9.

- ²⁴⁰ Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jan;33(1):27-39.
- ²⁴¹ Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol.* 1971 Apr;24(3):234-8.
- ²⁴² Basile C, Vernaglione L, Bellizzi V, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N, Di Iorio B. Total body water in health and disease: Have anthropometric equations any meaning? *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun;23(6):1997-2002.
- ²⁴³ Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K. The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int.* 1996 Dec;50(6):2094-102.
- ²⁴⁴ Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int.* 1999 Nov;56(5):1872-8.
- ²⁴⁵ Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1891-7.
- ²⁴⁶ McClellan WM, Soucie JM, Flanders WD. Mortality in end-stage renal disease is associated with facility-to-facility differences in adequacy of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Oct;9(10):1940-7.
- ²⁴⁷ Casino FG, Basile C, Gaudiano V, Lopez T. A modified algorithm of the single pool urea kinetic model. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(3):214-9.
- ²⁴⁸ Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:10-4.
- ²⁴⁹ Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, Levin NW, Chertow GM, Rocco MV; Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int.* 2010 Apr;77(7):637-44.
- ²⁵⁰ Shafi T, Levey AS. Measurement and Estimation of Residual Kidney Function in Patients on Dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Jan;25(1):93-104.
- ²⁵¹ Besarab A, Sherman R. The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis.* 1997 Feb;29(2):223-9.
- ²⁵² Lowrie EG. The normalized treatment ratio (Kt/V) is not the best dialysis dose parameter. *Blood Purif.* 2000;18(4):286-94.
- ²⁵³ Ramirez SP, Kapke A, Port FK, Wolfe RA, Saran R, Pearson J, Hirth RA, Messana JM, Daugirdas JT. Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):1977-87.
- ²⁵⁴ Casino FG, Pedrini LA, Santoro A, Mandolfo S, David S, De Cristofaro V, Teatini U, Lomonte C, Lopez T. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V beta 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep;25(9):3038-44.
- ²⁵⁵ European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 7:16-31.
- ²⁵⁶ 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.
- ²⁵⁷ Liabeuf S, Neiryck N, Drüeke TB, Vanholder R, Massy ZA. Clinical studies and chronic kidney disease: what did we learn recently? *Semin Nephrol.* 2014 Mar;34(2):164-79.
- ²⁵⁸ Owen WF Jr, Chertow GM, Lazarus JM, Lowrie EG. Dose of hemodialysis and survival: differences by race and sex. *JAMA.* 1998 Nov 25;280(20):1764-8.
- ²⁵⁹ Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis.* 2000 Apr;35(4):598-605.
- ²⁶⁰ Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Measurement of dialyzer clearance, dialysis time, and body size: death risk relationships among patients. *Kidney Int.* 2004 Nov;66(5):2077-84.

- ²⁶¹ Daugirdas JT. Linear estimates of variable-volume, single-pool Kt/V: an analysis of error. *Am J Kidney Dis.* 1993 Aug;22(2):267-70.
- ²⁶² Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):319-21.
- ²⁶³ Covic A, Goldsmith DJ, Hill K, Venning MC, Ackrill P. Urea kinetic modelling--are any of the 'bedside' Kt/V formulae reliable enough? *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Dec;13(12):3138-46.
- ²⁶⁴ Daugirdas JT. Rapid methods of estimating Kt/V: three formulas compared. *ASAIO Trans.* 1990 Jul-Sep;36(3):M362-4.
- ²⁶⁵ Cheng YL, Choi KS, Chau KF, Li CS, Yung CU, Yu AW, Wong KK. Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Mar;37(3):544-9.
- ²⁶⁶ Maduell F, Ramos R, Palomares I, Martín-Malo A, Molina M, Bustamante J, Pérez-García R, Grassmann A, Merello JI; ORD Group. Impact of targeting Kt instead of Kt/V. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Oct;28(10):2595-603.
- ²⁶⁷ Maduell F, Ramos R, Varas J, Martín-Malo A, Molina M, Pérez-García R, Marcelli D, Moreso F, Aljama P, Merello JI. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1332-1341.
- ²⁶⁸ Cheng YL, Shek CC, Wong FK, Choi KS, Chau KF, Ing TS, Li CS. Determination of the solute removal index for urea by using a partial spent dialysate collection method. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jun;31(6):986-90. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 1998 Oct;32(4):704.
- ²⁶⁹ Tattersall J, Martín-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.
- ²⁷⁰ Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Nov;5(5):1231-42.
- ²⁷¹ Cohen LM, McCue JD, Germain M, Kjellstrand CM. Dialysis discontinuation. A 'good' death? *Arch Intern Med.* 1995 Jan 9;155(1):42-7.
- ²⁷² 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.
- ²⁷³ Wallen MD, Radhakrishnan J, Appel G, Hodgson ME, Pablos-Mendez A. An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State. *Clin Nephrol.* 2001 Feb;55(2):101-8.
- ²⁷⁴ Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3270-7.
- ²⁷⁵ Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2380-9.
- ²⁷⁶ Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, Levey AS, Port FK. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1818-26.
- ²⁷⁷ 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.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ²⁷⁸ Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Mar;21(3):241-53.
- ²⁷⁹ van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Grönhagen-Riska C, Kramar R, Leivestad T, Simpson K, Briggs JD; ERA-EDTA registry. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jun;16(6):1120-9.
- ²⁸⁰ Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44(5 Suppl 2):16-21.
- ²⁸¹ Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, Greenwood RN, Pisoni RL, Port FK, Jager KJ, Homel P, Augustijn H, de Charro FT, Collart F, Ereik E, Finne P, Garcia-Garcia G, Grönhagen-Riska C, Ioannidis GA, Ivis F, Leivestad T, Løkkegaard H, Lopot F, Jin DC, Kramar R, Nakao T, Nandakumar M, Ramirez S, van der Sande FM, Schön S, Simpson K, Walker RG, Zaluska W, Levin NW. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3510-9.
- ²⁸² van Dijk PC, Zwinderman AH, Dekker FW, Schön S, Stel VS, Finne P, Jager KJ. Effect of general population mortality on the north-south mortality gradient in patients on replacement therapy in Europe. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):53-9.
- ²⁸³ Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY, Daugirdas JT. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int*. 1999 Jun;55(6):2515-23.
- ²⁸⁴ Tanna MM, Vonesh EF, Korbet SM. Patient survival among incident peritoneal dialysis and hemodialysis patients in an urban setting. *Am J Kidney Dis*. 2000 Dec;36(6):1175-82.
- ²⁸⁵ Eisenstein EL, Sun JL, Anstrom KJ, Stafford JA, Szczech LA, Muhlbaier LH, Mark DB. Do income level and race influence survival in patients receiving hemodialysis? *Am J Med*. 2009 Feb;122(2):170-80.
- ²⁸⁶ Robinson BM, Joffe MM, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Revisiting survival differences by race and ethnicity among hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Oct;17(10):2910-8.
- ²⁸⁷ Kucirka LM, Grams ME, Lessler J, Hall EC, James N, Massie AB, Montgomery RA, Segev DL. Association of race and age with survival among patients undergoing dialysis. *JAMA*. 2011 Aug 10;306(6):620-6.
- ²⁸⁸ Mehrotra R, Kermah D, Fried L, Adler S, Norris K. Racial differences in mortality among those with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;19(7):1403-10.
- ²⁸⁹ Wolf M, Betancourt J, Chang Y, Shah A, Teng M, Tamez H, Gutierrez O, Camargo CA Jr, Melamed M, Norris K, Stampfer MJ, Powe NR, Thadhani R. Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;19(7):1379-88.
- ²⁹⁰ 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.
- ²⁹¹ Cukor D, Ver Halen N, Asher DR, Coplan JD, Weedon J, Wyka KE, Saggi SJ, Kimmel PL. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan;25(1):196-206.
- ²⁹² Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 1;238:151-158.
- ²⁹³ Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3164-70.
- ²⁹⁴ Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):133-8.
- ²⁹⁵ Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, Feldman HI. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):777-82.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ²⁹⁶ Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1346-59.
- ²⁹⁷ 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.
- ²⁹⁸ 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.
- ²⁹⁹ Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Apr;45(4):690-701.
- ³⁰⁰ Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, Takagi Y, Yoshida A, Takahira N. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):2010-6.
- ³⁰¹ Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2960-7.
- ³⁰² 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.
- ³⁰³ Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, Bradbury BD, Wang L, Brookhart MA. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;24(9):1461-9.
- ³⁰⁴ Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):672-9.
- ³⁰⁵ Unruh ML, Evans IV, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec;46(6):1107-16.
- ³⁰⁶ Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6):1052-60.
- ³⁰⁷ Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, Evans IV, Wu AW, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;1(4):802-10.
- ³⁰⁸ Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA, Falk RJ. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2009 Apr;75(7):746-51.
- ³⁰⁹ Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW, Yen TH, Chen KH, Hsu HH, Ho TC, Hsu KH. Association of blood lead levels with mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Med*. 2011 Apr;124(4):350-8.
- ³¹⁰ Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, Tentori F, Goodkin DA, Wolfe RA, Young EW, Bailie GR, Pisoni RL, Port FK. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1094-101.
- ³¹¹ Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):872-81.
- ³¹² Yan G, Norris KC, Xin W, Ma JZ, Yu AJ, Greene T, Yu W, Cheung AK. Facility size, race and ethnicity, and mortality for in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec;24(12):2062-70.
- ³¹³ Harley KT, Streja E, Rhee CM, Molnar MZ, Kovesdy CP, Amin AN, Kalantar-Zadeh K. Nephrologist caseload and hemodialysis patient survival in an urban cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;24(10):1678-87.

- ³¹⁴ Szczech LA, Klassen PS, Chua B, Hedayati SS, Flanigan M, McClellan WM, Reddan DN, Rettig RA, Frankenfield DL, Owen WF Jr. Associations between CMS's Clinical Performance Measures project benchmarks, profit structure, and mortality in dialysis units. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2094-100.
- ³¹⁵ Devereaux PJ, Schünemann HJ, Ravindran N, Bhandari M, Garg AX, Choi PT, Grant BJ, Haines T, Lacchetti C, Weaver B, Lavis JN, Cook DJ, Haslam DR, Sullivan T, Guyatt GH. Comparison of mortality between private for-profit and private not-for-profit hemodialysis centers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2002 Nov 20;288(19):2449-57. Review. Erratum in: *JAMA.* 2004 Jan 14;291(2):186.
- ³¹⁶ 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.
- ³¹⁷ Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;2(5):999-1007.
- ³¹⁸ Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48 Suppl 1:S248-73.
- ³¹⁹ Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegeer M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22 Suppl 2:ii88-117.
- ³²⁰ 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.
- ³²¹ 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.
- ³²² Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2404-10.
- ³²³ Flythe JE. Turning the Tide: Improving Fluid Management in Dialysis through Technology. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug;28(8):2260-2262.
- ³²⁴ Kim YJ, Jeon HJ, Kim YH, Jeon J, Ham YR, Chung S, Choi DE, Na KR, Lee KW. Overhydration measured by bioimpedance analysis and the survival of patients on maintenance hemodialysis: a single-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2015 Dec;34(4):212-8.
- ³²⁵ Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, Wabel P, Stuard S. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug;28(8):2491-2497.
- ³²⁶ Hannedouche T, Roth H, Krummel T, London GM, Jean G, Bouchet JL, Drüeke TB, Fouque D; French Observatory. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):674-84.
- ³²⁷ Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;2(6):1228-34.
- ³²⁸ Bansal N, McCulloch CE, Lin F, Alper A, Anderson AH, Cuevas M, Go AS, Kallem R, Kusek JW, Lora CM, Lustigova E, Ojo A, Rahman M, Robinson-Cohen C, Townsend RR, Wright J, Xie D, Hsu CY; CRIC Study Investigators*. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension.* 2017 Aug;70(2):435-443.
- ³²⁹ Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):204-11.
- ³³⁰ Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, Mendelssohn D, Tomo T, Ethier J, Port F, Robinson BM. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 May;7(5):765-74.
- ³³¹ Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G, Savoldi S, Fischer MS, Londrino F, Cancarini G. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular

- haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Dec;22(12):3547-52.
- ³³² Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(2):250-7.
- ³³³ Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jul;38(1):85-90.
- ³³⁴ Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2502-10.
- ³³⁵ Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1061-70.
- ³³⁶ Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, Powe NR, Coresh J. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):348-58.
- ³³⁷ Marquez IO, Tamba S, Luo FY, Li Y, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Contribution of residual function to removal of protein-bound solutes in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):290-6.
- ³³⁸ 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.
- ³³⁹ 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.
- ³⁴⁰ Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16(6):1788-93.
- ³⁴¹ Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, Van Wyck D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;19(11):2193-203.
- ³⁴² Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, Ketteler M, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul;6(7):1752-9.
- ³⁴³ Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Hu L, O'Dea R, Murray DC, Barre PE. Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol*. 1996;16(5):386-93.
- ³⁴⁴ Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1351-7.
- ³⁴⁵ Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1506-23.
- ³⁴⁶ Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT, Mau LW, Ensrud K, Rector T, Collins AJ, Ishani A. Meeting KDOQI guideline goals at hemodialysis initiation and survival during the first year. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;5(9):1574-81.
- ³⁴⁷ Rocco MV, Frankenfield DL, Hopson SD, McClellan WM. Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. *Ann Intern Med*. 2006 Oct 3;145(7):512-9.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ³⁴⁸ Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, Zhu M, Stidley CA, Servilla K, Miskulin D, Meyer KB, Bedrick EJ, Johnson HK, Zager PG. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2377-84.
- ³⁴⁹ Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1899-911.
- ³⁵⁰ Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, Laville M, Leverve X. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jul;14(7):1679-86.
- ³⁵¹ National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- ³⁵² Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Feb;73(4):391-8. Epub 2007 Dec 19. Erratum in: *Kidney Int*. 2008 Aug;74(3):393.
- ³⁵³ Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009 Aug;90:407-14.
- ³⁵⁴ Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 Aug;80:348-57.
- ³⁵⁵ Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, ter Wee P, Franch HA. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013 Mar;23(2):77-90.
- ³⁵⁶ Yuste C, Abad S, Vega A, Barraca D, Bucalo L, Pérez-de José A, López-Gómez JM. Assessment of nutritional status in haemodialysis patients. *Nefrologia*. 2013;33(2):243-9.
- ³⁵⁷ Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr*. 2004 Oct;14(4):191-200.
- ³⁵⁸ Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
- ³⁵⁹ Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, Kumagai H. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):106-13.
- ³⁶⁰ Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long- term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2404-10.
- ³⁶¹ Macheck P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):538-44.
- ³⁶² Earthman C, Traughber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract* 2007;22(4):389-405.
- ³⁶³ Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 2009;27(1):75-80.
- ³⁶⁴ Kotanko P, Levin W, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):808-12.
- ³⁶⁵ Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, Bellizzi V, Chimienti D, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2(4):675-80.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ³⁶⁶ de Roij van Zuijdewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, Nubé MJ, Grooteman MP. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2015 Sep;25(5):412-9.
- ³⁶⁷ Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int.* 2002 Dec;62(6):2238-45.
- ³⁶⁸ Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Mar;3(9):1613-22.
- ³⁶⁹ Dwyer JT, Larive B, Leung J, Rocco MV, Greene T, Burrowes J, Chertow GM, Cockram DB, Chumlea WC, Daugirdas J, Frydrych A, Kusek JW; HEMO Study Group. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1766-76.
- ³⁷⁰ Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int.* 2000 Jan-Feb;20(1):19-26.
- ³⁷¹ Ramkumar N, Pappas LM, Beddhu S. Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005 Sep-Oct;25(5):461-9.
- ³⁷² Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(3):549-56.
- ³⁷³ Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2386-94.
- ³⁷⁴ Salahudeen AK. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003 May;41(5):925-32.
- ³⁷⁵ Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):324-32.
- ³⁷⁶ Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Sep;14(9):2366-72.
- ³⁷⁷ de Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker JM, Vandenbroucke JP, Dekker FW. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):967-74.
- ³⁷⁸ Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1560-7. Erratum in: *Kidney Int* 2000 Feb;57(2):760.
- ³⁷⁹ Lindsay RM, Henderson LW. Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S42-S49.
- ³⁸⁰ Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985 Sep;28(3):526-34.
- ³⁸¹ Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int Suppl.* 1983 Apr;(13):S101-6.
- ³⁸² Parker TF, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int Suppl.* 1983 Apr;(13):S42-9.
- ³⁸³ Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis.* 1994 May;23(5):661-9.
- ³⁸⁴ Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994 May;23(5):670-80.
- ³⁸⁵ Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996 Aug;50(2):550-6.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ³⁸⁶ Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):272-82. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 1994 Jul;24(1):157.
- ³⁸⁷ Charra B, Caemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int.* 1992 May;41(5):1286-91.
- ³⁸⁸ Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):1001-6.
- ³⁸⁹ Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Apr;13(4):1061-6.
- ³⁹⁰ Gotch FA, Levin NW, Port FK, Wolfe RA, Uehlinger DE. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: the fallacy of the mean. *Am J Kidney Dis.* 1997 Jul;30(1):1-15.
- ³⁹¹ 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.
- ³⁹² Rocco MV, Cheung AK, Greene T, Eknoyan G; Hemodialysis (HEMO) Study Group. The HEMO Study: applicability and generalizability. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb;20(2):278-84.
- ³⁹³ Blake PG. Adequacy of dialysis revisited. *Kidney Int.* 2003 Apr;63(4):1587-99.
- ³⁹⁴ Coyne DW, Delmez J, Spence G, Windus DW. Impaired delivery of hemodialysis prescriptions: an analysis of causes and an approach to evaluation. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Aug;8(8):1315-8.
- ³⁹⁵ Ifudu O, Mayers JD, Matthew JJ, Fowler AM, Homel P, Friedman EA. Standardized hemodialysis prescriptions promote inadequate treatment in patients with large body mass. *Ann Intern Med.* 1998 Mar 15;128(6):451-4.
- ³⁹⁶ 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.
- ³⁹⁷ 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.
- ³⁹⁸ 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.
- ³⁹⁹ 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.
- ⁴⁰⁰ 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.
- ⁴⁰¹ 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.
- ⁴⁰² 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.
- ⁴⁰³ 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.
- ⁴⁰⁴ Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, Coyne DW, Gassman JJ, Kaufman AM, Kaysen GA, Lewis JA, Schwab SJ; HEMO Study Group. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7):1863-70.

- ⁴⁰⁵ 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.
- ⁴⁰⁶ Krane V, Krieter DH, Olschewski M, März W, Mann JF, Ritz E, Wanner C. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2):267-75.
- ⁴⁰⁷ Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chêne G, Azar R, Cano N, Canaud B, Fouque D, Laville M, Leverve X, Roth H, Aparicio M; French Study Group for Nutrition in Dialysis. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):565-71.
- ⁴⁰⁸ 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.
- ⁴⁰⁹ 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.
- ⁴¹⁰ Cheung AK, Greene T. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):462-4.
- ⁴¹¹ Locatelli F, Cavalli A, Manzoni C, Pontoriero G. The Membrane Permeability Outcome study. *Contrib Nephrol.* 2011;175:81-92.
- ⁴¹² Asci G, Tz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M, Sipahi S, Dheir H, Bozkurt D, Kircelli F, Ok ES, Erten S, Ertlav M, Kose T, Basci A, Raimann JG, Levin NW, Ok E; EGE Study Group. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 May;24(6):1014-23.
- ⁴¹³ 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;(9):CD005016.
- ⁴¹⁴ van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int.* 1991 May;39(5):1012-9.
- ⁴¹⁵ Chandran PK, Liggett R, Kirkpatrick B. Patient survival on PAN/AN69 membrane hemodialysis: a ten-year analysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Nov;4(5):1199-204.
- ⁴¹⁶ Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996 Aug;50(2):566-70.
- ⁴¹⁷ Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int.* 1997 Oct;52(4):1077-83.
- ⁴¹⁸ 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.
- ⁴¹⁹ Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, Pauly MV, Diamond LH. Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA.* 1991 Feb 20;265(7):871-5.
- ⁴²⁰ 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.
- ⁴²¹ 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.
- ⁴²² 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.

- ⁴²³ 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.
- ⁴²⁴ Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, McDonald SP. Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(7):1229-36.
- ⁴²⁵ Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1099-107.
- ⁴²⁶ Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T, Larive B, Chan CT, Chertow GM, Copland M, Hoy CD, Lindsay RM, Levin NW, Ornt DB, Pierratos A, Pipkin MF, Rajagopalan S, Stokes JB, Unruh ML, Star RA, Kliger AS; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group, Kliger A, Eggers P, Briggs J, Hostetter T, Narva A, Star R, Augustine B, Mohr P, Beck G, Fu Z, Gassman J, Greene T, Daugirdas J, Hunsicker L, Larive B, Li M, Mackrell J, Wiggins K, Sherer S, Weiss B, Rajagopalan S, Sanz J, Dellagrottaglie S, Kariisa M, Tran T, West J, Unruh M, Keene R, Schlarb J, Chan C, McGrath-Chong M, Frome R, Higgins H, Ke S, Mandaci O, Owens C, Snell C, Eknayan G, Appel L, Cheung A, Derse A, Kramer C, Geller N, Grimm R, Henderson L, Prichard S, Roecker E, Rocco M, Miller B, Riley J, Schuessler R, Lockridge R, Pipkin M, Peterson C, Hoy C, Fensterer A, Steigerwald D, Stokes J, Somers D, Hilkin A, Lilli K, Wallace W, Franzwa B, Waterman E, Chan C, McGrath-Chong M, Copland M, Levin A, Sioson L, Cabezon E, Kwan S, Roger D, Lindsay R, Suri R, Champagne J, Bullas R, Garg A, Mazzorato A, Spanner E, Rocco M, Burkart J, Moossavi S, Mauck V, Kaufman T, Pierratos A, Chan W, Regozo K, Kwok S. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int*. 2011 Nov;80(10):1080-91.
- ⁴²⁷ Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pierratos A, Lindsay R, Larive B, Chertow GM, Beck GJ, Eggers PW, Kliger AS; FHN Trial Group. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Sep;66(3):459-68.
- ⁴²⁸ 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, Kliger AS. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2287-300. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):93.
- ⁴²⁹ Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Kliger 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.
- ⁴³⁰ Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3043-8.
- ⁴³¹ Thomas G, Jaber BL. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence. *Semin Dial* 2009;22(6):610-14.
- ⁴³² Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):2087-93.
- ⁴³³ Siritopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb;30(2):294-301.
- ⁴³⁴ 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.
- ⁴³⁵ 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.

- ⁴³⁶ Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martínez-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. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5):1130.
- ⁴³⁷ Maduell F, Moreso F, Mora-Macià J, Pons M, Ramos R, Carreras J, Soler J, Torres F; study group ESHOL. ESHOL study reanalysis: All-cause mortality considered by competing risks and time-dependent covariates for renal transplantation. *Nefrologia*. 2016;36(2):156-63.
- ⁴³⁸ 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.
- ⁴³⁹ Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jun;63(6):954-67.
- ⁴⁴⁰ Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 20;(5):CD006258.
- ⁴⁴¹ Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(11):2859-74.
- ⁴⁴² Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, Hegbrant J, Locatelli F, Vanholder R, Nubé MJ; EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial*. 2014 Mar;27(2):119-27.
- ⁴⁴³ Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, Jardine MJ. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jun;63(6):968-78.
- ⁴⁴⁴ Canaud B, Koehler K, Bowry S, Stuard S. What Is the Optimal Target Convective Volume in On-Line Hemodiafiltration Therapy? *Contrib Nephrol*. 2017;189:9-16.
- ⁴⁴⁵ Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif* 2013;35(1-3):55–62.
- ⁴⁴⁶ Davenport A, Peters SA, Bots ML, Canaud B, Grooteman MP, Ascì G, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Nubé MJ, Ok E, Torres F, Woodward M, Blankestijn PJ; HDF Pooling Project Investigators. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int*. 2016 Jan;89(1):193-9.
- ⁴⁴⁷ Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, Amato C, Gatti E. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1108-16.
- ⁴⁴⁸ Lornoy W, De Meester J, Beaus I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006 Jan;16(1):47-53.
- ⁴⁴⁹ Davenport A, Gardner C, Delaney M; Pan Thames Renal Audit Group. The effect of dialysis modality on phosphate control : haemodialysis compared to haemodiafiltration. *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):897-901.
- ⁴⁵⁰ Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, Capitanini A, Piluso A, Conti P, Bernabini G, Migliori M, Caiani D, Tetta C, Casani A, Betti G, Pizzarelli F. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30(4):682-9.

- ⁴⁵¹ Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, Tetta C, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2315-21.
- ⁴⁵² Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, Martín-Malo A, Tetta C, Aljama P. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int*. 2007 Jul;72(1):108-13.
- ⁴⁵³ Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif*. 2015;40(1):84-91.
- ⁴⁵⁴ Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barótfi S, Rempert A, Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar;20(3):571-7.
- ⁴⁵⁵ Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1798-807.
- ⁴⁵⁶ Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, Campolo G, Manzoni C, Coli L, Ruggiero P, Acquistapace I, Auremma L. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2617-24.
- ⁴⁵⁷ 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.
- ⁴⁵⁸ 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.
- ⁴⁵⁹ Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):853-6.
- ⁴⁶⁰ Woods JD, Port FK, Stannard D, Blagg CR, Held PJ. Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis: a national study. *Kidney Int*. 1996 May;49(5):1464-70.
- ⁴⁶¹ Vega A, Sequí MJ, Abad S, Yuste C, Santos A, Macías N, López-Gómez JM. Daily Home Hemodialysis Is an Available Option for Renal Replacement Therapy in Spain. *Ther Apher Dial*. 2016 Aug;20(4):408-12.
- ⁴⁶² Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, Bluestone PA. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis*. 1991 Sep;18(3):326-35.
- ⁴⁶³ Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, Young BA, Blagg CR. Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3283-9.
- ⁴⁶⁴ Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, Garg AX, Port F, Austin PC, Moist LM, Pierratos A, Chan CT, Zimmerman D, Lockridge RS, Couchoud C, Chazot C, Ofsthun N, Levin A, Copland M, Courtney M, Steele A, McFarlane PA, Geary DF, Pauly RP, Komenda P, Suri RS. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):696-705.
- ⁴⁶⁵ Tennankore KK, Na Y, Wald R, Chan CT, Perl J. Short daily-, nocturnal- and conventional-home hemodialysis have similar patient and treatment survival. *Kidney Int*. 2018 Jan;93(1):188-194.
- ⁴⁶⁶ Vega A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I. On-line hemodiafiltration at home. *Hemodial Int*. 2018 Apr;22(2):E33-E35.
- ⁴⁶⁷ 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.
- ⁴⁶⁸ Marano M, Cirillo G. The Forgotten Issue of Glucose Delivery to Diabetes Patients in On-Line Hemodiafiltration. *Ther Apher Dial*. 2016 Apr;20(2):205.

- ⁴⁶⁹ Marano M, Capasso M, Cicchella T. On-Line Hemodiafiltration: All That Glitters Is Not Gold. *Blood Purif.* 2016;41(4):315-6.
- ⁴⁷⁰ Basile C, Davenport A, Blankestijn PJ. Why choose high volume online post-dilution hemodiafiltration? *J Nephrol.* 2017 Apr;30(2):181-186.
- ⁴⁷¹ Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–71.
- ⁴⁷² Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980;33(1):27–39.
- ⁴⁷³ 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.
- ⁴⁷⁴ Huang SH, Filler G, Yasin A, Lindsay RM. Cystatin C reduction ratio depends on normalized blood liters processed and fluid removal during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):319–25.
- ⁴⁷⁵ Vilar E, Boltiador C, Viljoen A, Machado A, Farrington K. Removal and rebound kinetics of cystatin C in high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(7):1240–7.
- ⁴⁷⁶ Maduell F, Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M, Vera M, Massó E, Jiménez-Hernández M, Rossi MF, Bazán G, Campistol JM. On-line haemodiafiltration with auto-substitution: assessment of blood flow changes on convective volume and efficiency. *Nefrologia.* 2015;35(1):50-7.
- ⁴⁷⁷ Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 2015;88(3):466–73.
- ⁴⁷⁸ Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993 Jul;44:115–19.
- ⁴⁷⁹ Steinman TI. Serum albumin: its significance in patients with ESRD. *Semin Dial* 2000 Nov-Dec;13:404–8.
- ⁴⁸⁰ Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987 Jun;79(6):1635-41.
- ⁴⁸¹ Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997 May;29(5):658-68.
- ⁴⁸² Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bányi P, Lindholm B, Qureshi AR. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Sep;7:1446–53.
- ⁴⁸³ Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egado J, Ortiz A, Carrero JJ. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia.* 2013;33(4):495-505.
- ⁴⁸⁴ Vanholder R, Glorieux G, Eloit S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int* 2015 Sep;88:460–5.
- ⁴⁸⁵ Vilar E, Boltiador C, Viljoen A, Machado A, Farrington K. Removal and rebound kinetics of cystatin C in high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Jul;9:1240–7.
- ⁴⁸⁶ Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int* 2004;8:10–8.
- ⁴⁸⁷ Demirci C, Ozkahya M, Demirci MS, Asci G, Kose T, Colak T, Duman S, Toz H, Ergin P, Adam SM, Ok E. Effects of three times weekly eight-hour nocturnal hemodialysis on volume and nutritional status. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):559-67.
- ⁴⁸⁸ Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillen M, Rossi F, Fontseré N, Vera M, Rico N, Gonzalez LN, Piñeiro G, Jiménez-Hernández M, Rodas L, Bedini JL. Eight-Year Experience with Nocturnal, Every-Other-Day, Online Haemodiafiltration. *Nephron.* 2016;133(2):98-110.
- ⁴⁸⁹ Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):538-44.

- ⁴⁹⁰ Sam R, Vaseemuddin M, Leong WH, Rogers BE, Kjellstrand CM, Ing TS. Composition and clinical use of hemodialysates. *Hemodial Int*. 2006 Jan;10(1):15-28.
- ⁴⁹¹ Tomo T. Optimal composition of dialysis fluid for on-line hemodiafiltration in central dialysis fluid delivery system. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 1:69-73.
- ⁴⁹² Ozturk S, Taymez DG, Bahat G, Demirel R, Yazici H, Aysuna N, Sakar S, Yildiz A. The influence of low dialysate sodium and glucose concentration on volumen distributions in body compartments after haemodialysis: a bioimpedance analysis study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Nov;23(11):3629-34.
- ⁴⁹³ Parsons FM, Stewart WK. The composition of dialysis fluid. En: Drukker W, Parsons FM, Maher JF (Eds). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 2nd ed. Boston, MA: Martinus, Nijhoff Publishers. 1983;148-170.
- ⁴⁹⁴ Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):276-84.
- ⁴⁹⁵ Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- ⁴⁹⁶ Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
- ⁴⁹⁷ Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
- ⁴⁹⁸ Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. En: Hamilton WF, Dow P (Eds). *Handbook of Physiology*, vol II. 1963; 961-1034.
- ⁴⁹⁹ Lightfoot EN: *Transport Phenomena and Living Systems: Biochemical Aspects of Momentum and Mass Transport*. John Wiley & Sons Inc., 1974.
- ⁵⁰⁰ Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Nov;4(5):1205-13.
- ⁵⁰¹ Lorenzin A, Neri M, Clark WR, Garzotto F, Brendolan A, Nalesso F, Marchionna N, Zanella M, Sartori M, Fiore GB, Ronco C. Modeling of Internal Filtration in TheraNova Hemodialyzers. *Contrib Nephrol*. 2017;191:127-141.
- ⁵⁰² Basile C, Libutti P, Di Turo AL, Casino FG, Vernaglione L, Tundo S, Maselli P, De Nicolò EV, Ceci E, Teutonico A, Lomonte C. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1296-303.
- ⁵⁰³ 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.
- ⁵⁰⁴ Kirsch AH, Rosenkranz AR, Lyko R, Krieter DH. Effects of Hemodialysis Therapy Using Dialyzers with Medium Cut-Off Membranes on Middle Molecules. *Contrib Nephrol*. 2017;191:158-167.
- ⁵⁰⁵ Mineshima M. Estimation of internal filtration flow rate in high-flux dialyzers by Doppler ultrasonography. *Contrib Nephrol*. 2011;168:153-61.
- ⁵⁰⁶ Schneditz D, Zierler E, Jantscher A, Vanholder R, Eloit S. Internal filtration in a high-flux dialyzer quantified by mean transit time of an albumin-bound indicator. *ASAIO J*. 2013 Sep-Oct;59(5):505-11.

CAPÍTULO 10: REFERENCIAS

- ⁵⁰⁷ Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C. A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif.* 2006;24(5-6):555-68.
- ⁵⁰⁸ Lee JC, Lee K, Kim HC. Mathematical analysis for internal filtration of convection-enhanced high-flux hemodialyzer. *Comput Methods Programs Biomed.* 2012 Oct;108(1):68-79.
- ⁵⁰⁹ Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010 Feb;3(1):8-16.
- ⁵¹⁰ Vanholder R, Glorieux G, Eloit S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int.* 2015 Sep;88(3):460-5.
- ⁵¹¹ Aucella F, Gesuete A, Vigilante M, Prencipe M. Adsorption dialysis: from physical principles to clinical applications. *Blood Purif.* 2013;35 Suppl 2:42-7.