



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Mejoría en la remoción de fósforo y sustancias de pequeño peso molecular con hemodiálisis expandida y hemodiafiltración vs hemodiálisis convencional: un estudio clínico aleatorizado y cruzado

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

Adrián Esteban Caballero Islas

TUTORES DE TESIS:

Dra. Olynka Vega Vega

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA

Dr. Ricardo Correa Rotter

Ciudad de México, 2022



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis

Mejoría en la remoción de fósforo y sustancias de pequeño peso molecular con hemodiálisis expandida y hemodiafiltración vs hemodiálisis convencional: Un estudio clínico aleatorizado cruzado



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. José Ricardo Correa Rotter
Jefe del departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Profesor titular del curso de Nefrología

Dra. Olynka Vega Vega
Médico Adscrito al departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Tutora de tesis

Dr. Adrián Esteban Caballero Islas
Residente de tercer año de nefrología

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
5. OBJETIVOS	13
6. HIPÓTESIS	14
7. MATERIAL Y MÉTODOS	14
8. RESULTADOS	19
9. DISCUSIÓN	25
10. CONCLUSIONES	31
11. REFERENCIAS	32

RESUMEN

La hemodiálisis expandida (HDx) con membranas de punto de corte medio propone una mayor permeabilidad para sustancias urémicas de mediano peso molecular, retención selectiva de solutos y mayor retrofiltración interna. El objetivo del presente estudio fue comparar la eliminación de fósforo y diferentes toxinas urémicas en 3 terapias extracorpóreas distintas: Hemodiálisis convencional (HDc), Hemodiafiltración (HDF) y HDx.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, cruzado, aleatorizado en pacientes prevalentes en hemodiálisis. Los pacientes fueron aleatorizados para determinar la modalidad de inicio de tratamiento. Se tomaron muestras sanguíneas pre y post tratamiento, en la primera y última sesión de cada modalidad.

Resultados: Veintisiete pacientes estables fueron aleatorizados, 5 fueron excluidos; 22 completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis final. La remoción de sustancias de pequeño peso molecular como el nitrógeno ureico en sangre (BUN) fue similar en HDF y HDx, y menos efectivo en HDc ($p=0.048$). No se encontraron diferencias en la depuración de moléculas de mediano peso molecular (PCR, IL-6, IL-10, $TNF\alpha$) ni en aquellas unidas a proteínas como p-cresol. Observamos una disminución en los niveles séricos de fósforo durante los periodos de HDx y HDF, contrario a lo que ocurrió en HDc: (HDx 4.78 a 3.99, HDF 5.09 a 4.07, y HDc 4.51 a 4.62). No hubo disminución de los niveles de albúmina sérica en ninguna de las modalidades.

Conclusión: La HDx presenta una mejor remoción de sustancias de pequeño peso molecular y fósforo que la HDc, y una eliminación similar a la encontrada en HDF, por lo que podría representar una alternativa adecuada a las terapias convectivas crónicas.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad no solo en México sino en todo el mundo. Se estima que aproximadamente 9.1% de la población global, presenta algún grado de enfermedad renal crónica y de éstos, el 0.07% se encuentra en estadio avanzado, es decir G5 de la clasificación KDIGO, con una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) $< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ o en alguna modalidad de reemplazo de la función renal. En el 2017 se reportaron 1.2 millones de muertes a nivel global por causa directa de la ERC, y 1.4 millones de muertes por enfermedad cardiovascular atribuibles a la función renal alterada (1). Esta mortalidad incrementada es directamente proporcional al deterioro de la función renal y está dada principalmente por el desarrollo de enfermedad cardiovascular (2). En nuestro país, la prevalencia de ERC es aún más alta que el promedio global con un 11% de la población y representa la segunda causa de muerte por enfermedades crónicas no transmisibles en los mexicanos (3).

Con la progresión de la ERC se presentan un conjunto de manifestaciones clínicas y procesos patológicos acelerados que se asocian al acúmulo de solutos que normalmente son excretados o metabolizados por el riñón; conocidos como solutos urémicos y que interfieren con una o más funciones biológicas (4, 5). Estos solutos urémicos se han asociado no solo a síntomas agudos sino a un riesgo cardiovascular aumentado, desordenes minerales óseos, manifestaciones neurológicas e inflamación crónica, que en su conjunto empeoran la calidad de vida y la mortalidad de los pacientes con ERC terminal (6).

Clásicamente estos solutos urémicos se han dividido de acuerdo con sus características fisicoquímicas, como el peso molecular y su unión a proteínas, más que por sus efectos biológicos deletéreos. Es así como se han propuesto 6 grupos para estas

sustancias, de acuerdo con sus dimensiones y otras características: moléculas pequeñas solubles en agua (<500Da), toxinas urémicas unidas a proteínas (mayoría < 500Da), moléculas pequeñas a medianas (0.5-15kDa), moléculas medias-medianas (15-25kDa), moléculas grandes-medianas (25-58kDa) y toxinas grandes (>58kDa) (6).

En la ERC estadio G5 avanzado, está indicado el inicio de terapia de sustitución de la función renal en alguna de sus tres modalidades: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, siendo el trasplante renal el único capaz de eliminar el espectro completo de solutos urémicos, sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a este tipo de tratamiento y su disponibilidad tiene un número importante de limitantes prácticas.

Una de las modalidades de reemplazo de la función renal más utilizada es la hemodiálisis (HD), la cual tuvo sus inicios en 1945 con el riñón rotatorio de Kolff; el cual empleaba una membrana semipermeable de celofán inmersa en un baño estacionario de dializante para eliminar solutos urémicos pequeños utilizando el principio de difusión. Su limitada capacidad para lograr una ultrafiltración suficiente y remoción adecuada de solutos, así como el gran volumen sanguíneo necesario dentro del circuito extracorpóreo, obligaron a la evolución y desarrollo de tecnologías que permitieran un mejor tratamiento (7). En la década de los 60's se introdujo el dializador de fibra hueca, el cual está compuesto de miles de tubos capilares huecos de materiales sintéticos con poros que conforman la membrana semipermeable y cuya estructura representa la interfaz sangre-dializante donde se llevan a cabo los procesos de difusión y convección. Este rediseño de las membranas permitió una mejor distribución y aprovechamiento del área de superficie/sangre expuesta con una mejor transferencia de masa y control de la remoción de los solutos urémicos. Desde la llegada del dializador de fibra hueca se han hecho diversas modificaciones a las características de los dializadores que permiten una mayor

eliminación de sustancias, disminución de los costos y de los efectos adversos (7). En sus inicios, este tipo de dializadores permitieron la HD de bajo flujo logrando una adecuada depuración de solutos de pequeño peso molecular como creatinina y urea, sin eliminar de manera significativa sustancias medianas ni unidas a proteínas (8). En contraparte, la HD de alto flujo posee una mayor permeabilidad hidráulica y coeficiente de ultrafiltración, los cuales permiten la eliminación de solutos de mayor peso molecular, como $\beta 2$ microglobulina y sustancias de hasta 25kDa, aprovechando el principio de la convección (9,10) .

A pesar de que pareciera lógico que el lograr una remoción más intensa de solutos urémicos se tradujera en mejores desenlaces; existen estudios como ADEMEX (en diálisis peritoneal) y HEMO (en hemodiálisis) que comprueban que una vez superado cierto umbral de remoción de solutos de pequeño peso molecular, no existe impacto en la supervivencia (11, 12). Para el caso de los pacientes en HD, esta falta de mejoría de la supervivencia se mantuvo a pesar del uso de membranas de alto flujo (12). Más tarde, el re-análisis del estudio HEMO, identificó una diferencia en mortalidad relacionada con los niveles séricos de la $\beta 2$ microglobulina, más que con el valor de Kt/V de urea, independientemente del tipo de dializador empleado (alto o bajo flujo) (13). Estos resultados fijaron la atención hacia la $\beta 2$ microglobulina (e implícitamente a otras sustancias de mediano peso molecular), posicionándola como un marcador subrogado de moléculas medianas, con potencial para guiar la terapia de HD (13-15).

El estudio de desenlaces sobre la permeabilidad de membranas (MPO) (15), concluyó que al comparar membranas de alto y bajo flujo, la supervivencia resulta semejante; su análisis *post hoc*, sin embargo, mostró una ventaja de supervivencia al emplear filtros de alto flujo, específicamente en un grupo de alto riesgo (diabetes mellitus e hipoalbuminemia); facilitando así el uso generalizado de este tipo de membranas (14,

16). Un aspecto a resaltar sobre el estudio MPO es el planteamiento acerca de la relación causal entre la terapia con HD de alto flujo y la supervivencia, usando como su fundamento la “capacidad eliminadora de las membranas de alto flujo” (15) y reafirmando la conclusión del análisis *post hoc* del estudio HEMO sobre la relevancia de solutos de mediano peso molecular como la β_2 microglobulina (12, 15) .

La necesidad de remover solutos de mediano peso molecular ha derivado en el desarrollo y perfeccionamiento de terapias convectivas [hemofiltración (HF) y hemodiafiltración (HDF)] (17). Por esta capacidad de remoción de toxinas de mediano peso molecular, se postula que tales terapias deberían mejorar los desenlaces clínicos de aquellos que las reciben. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados existentes, que las comparan con HD convencional, han tenido resultados contradictorios. Por citar algunos ejemplos, el estudio CONTRAST comparó el uso de HDF vs HD de bajo flujo, teniendo como desenlace primario la mortalidad por todas las causas y como secundario la mortalidad por eventos cardiovasculares. Al concluir este estudio, no se detectó beneficio alguno en términos de mortalidad por todas las causas ni por eventos cardiovasculares (fatal y no fatal) al comparar HDF y HD de bajo flujo (18). Este mismo resultado se reprodujo en el estudio turco de hemodiafiltración en línea, que comparó los desenlaces clínicos entre ésta terapia y la HD de alto flujo (19). Sin embargo, los análisis *post hoc* de estos ensayos mostraron un aumento significativo en supervivencia de aquellos pacientes que cumplieron volúmenes convectivos mayores de 21.95 L en el estudio CONTRAST (18), 19.9 L en el estudio turco (19) y > 23.1L en el estudio ESHOL, el cual comparó HDF contra HD de alto flujo (20) .

La mejoría en el control de la hiperfosfatemia forma parte de las necesidades no resueltas de los tratamientos dialíticos actuales. Con frecuencia el fósforo no es reconocido como una toxina urémica, pero existen diversos estudios que lo identifican

como uno de los factores de riesgo más importantes para mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, principalmente asociado a los efectos cardiovasculares y su participación en la enfermedad ósea metabólica (21-23). Sin embargo, las estrategias para controlar la hiperfosfatemia son escasas y su eliminación a través de la diálisis es limitada. Pese a que el fósforo tiene un peso molecular que lo clasifica como una toxina de pequeño peso molecular, tiene un comportamiento hidrofílico que al rodearse de agua incrementa su peso efectivo y lo convierte en una sustancia de mediano peso molecular (fosfatos) (24). El tratamiento con hemodiálisis convencional de alto flujo tienen capacidad limitada para remover fósforo, al alcanzar una meseta después de las primeras 2 horas de tratamiento; haciendo que la eliminación se pueda aumentar únicamente prolongando el tiempo de tratamiento (25). La HDF, al utilizar adicionalmente convección para remover solutos, permite la depuración de aproximadamente 3500 mg de fósforo por semana cuando se utiliza en su variante postdilución (26). Otras estrategias que han mostrado mejoría en la depuración de fósforo son los tratamientos de HD frecuente, tanto diurna de 6 veces por semana, como la nocturna en casa de 5-6 veces por semana, los cuales logran una disminución significativa del fósforo prediálisis como parte de su evaluación de desenlaces secundarios (27, 28). Es así, que hasta el momento no existen terapias extracorpóreas que no impliquen un aumento en los costos ni el tiempo de tratamiento para lograr una mejoría en el control del fósforo.

Hemodiálisis expandida

Dentro de los esfuerzos por mejorar la depuración de sustancias urémicas de mayor tamaño y con esto mejorar los desenlaces de los pacientes, se han realizado modificaciones a los dializadores para lograr una mayor eliminación de solutos. En este

sentido, las membranas de punto de corte alto poseen poros de un tamaño cercano a la barrera de filtración glomerular que permiten la depuración de moléculas urémicas de hasta 60 kDa (7, 29). Sin embargo, el uso de estos dializadores produce una pérdida importante de albúmina en el dializante, con el desarrollo subsecuente de hipoalbuminemia, por lo que el uso crónico de estas membranas se encuentra limitado (30, 31).

Los avances en la industria de la manufactura de las membranas de diálisis han incrementado la precisión y uniformidad de los poros presentes en los capilares que conforman el dializador. El utilizar una técnica conocida como inversión de fase, permitió el desarrollo de las membranas de punto de corte medio [Medium cut-off (MCO)], las cuales cuentan con una distribución y tamaño del poro similar a la membrana basal glomerular, un radio efectivo entre 3 -3.5 nm , un punto de corte cercano al de la albúmina y un punto de retención muy alto, que en su conjunto permiten la depuración de sustancias de mediano peso molecular sin aumentar la pérdida de albúmina de manera significativa (30, 32) .

Para evaluar la permeabilidad de las sustancias en un dializador se analizan las curvas de cribado para solutos con diferentes pesos moleculares (30). El punto de corte se refiere al peso molecular en el cual el 90% del soluto es retenido, es decir tiene un cribado de 0.1. Por otro lado, el peso molecular donde el cribado es de 0.9 y solo un 10% del soluto es retenido, se conoce como el punto de retención de la membrana (30, 33, 34). Las membranas de MCO poseen una distribución del poro mucho más regular, homogénea y estrecha comparado con otros dializadores y cuya curva de cribado de solutos es más semejante al riñón. Al tener un tamaño del poro mayor, pero más homogéneo, estas membranas poseen una mayor permeabilidad y selectividad para sustancias de mediano peso molecular, sin la eliminación significativa de albúmina (30).

Lo cual se encuentra corroborado en el ensayo clínico piloto de Kirsch et al, donde se comparó el rendimiento de las membranas MCO contra dializadores de alto flujo y HDF en línea. Los hallazgos de este estudio mostraron que las membranas MCO tuvieron una mayor depuración de cadenas ligeras lambda (45kDa) comparado con HD alto flujo y HDF, una depuración similar de β 2 microglobulina (12 kDa) y de cadenas ligeras kappa (23 kDa) al compararse con HDF, con una pérdida de albúmina por sesión dentro de los rangos permitidos (32).

Las membranas de MCO poseen un diámetro interno de 180 μ m, menor a los 200 μ m de los dializadores de alto flujo, aumentando la velocidad de flujo sanguíneo y el cizallamiento de la pared para evitar la estasis sanguínea y mejorar el transporte de solutos (30, 35). Gracias al menor diámetro interno del dializador, este tipo de membranas generan una presión de caída mayor y un mayor porcentaje de retrofiltración lo cual representa un incremento en la proporción de transporte convectivo a lo largo de la longitud de las fibras capilares, aún en tasas de ultrafiltración de cero. En un estudio *in vitro* se corroboró que la membrana de MCO Theranova 400® genera una retrofiltración de 30mL/min a un flujo sanguíneo de 300 ml/min, alcanzando hasta 50mL/min con flujos sanguíneos mayores (36, 37). En su conjunto, la mayor permeabilidad de estos dializadores y la presencia de transporte convectivo a través del proceso de retrofiltración permiten una eliminación de solutos de mediano peso molecular equiparable al alcanzado con HDF en línea (32, 36, 38).

En los últimos años, el tratamiento de HD con las membranas MCO ha sido llamado hemodiálisis expandida (HDx), haciendo referencia al espectro expandido de solutos que pueden eliminarse con esta terapia (34, 39). Esta nueva modalidad de HD resulta atractiva ya que permite una depuración difusiva y convectiva dentro de un mismo

dializador sin la necesidad del uso de líquido de sustitución, maquinaria especializada y personal capacitado como lo requiere la HDF en línea.

JUSTIFICACIÓN

En la HD convencional, se estima que la pobre eliminación de toxinas urémicas de mediano peso molecular así como de fósforo, merman el beneficio de supervivencia que se busca al otorgar dicha terapia. Lo anterior ha fomentado el desarrollo de tecnologías más eficientes en la remoción de tales toxinas, por ejemplo la HDF, resultando en mayores requerimientos de equipamiento y personal altamente especializado, con elevados costos. Existe una clara y creciente necesidad de desarrollar terapias cuya eficiencia permita la remoción de fósforo y toxinas urémicas de mayor peso molecular; sin la exigencia de mayor infraestructura, equipo médico ni personal altamente especializado, que eventualmente impacte favorablemente no sólo en los desenlaces clínicos sino también en los costos de la atención en salud. Es por ello que se plantea el presente estudio donde se pretende demostrar la no inferioridad de la HDx vs HDF y la superioridad de la HDx Vs HD convencional (HDc) en cuanto a la remoción de fósforo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación que motivó la realización de este estudio es la siguiente:

- ¿La tasa de reducción del fósforo es mayor con HDx comparada con la obtenida con HDc y semejante a la tasa de reducción que se logra con HDF?

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- a) Cuantificar y comparar la tasa de reducción de fósforo en función del tipo de terapia extracorpórea utilizada: HDx, HDc y HDF.

Objetivos secundarios:

- a) Cuantificar y comparar la magnitud de la tasa de reducción de urea en función del tipo de terapia extracorpórea utilizada: HDx, HDc y HDF.
- b) Cuantificar y comparar la magnitud de la tasa de reducción de interleucina 6 (IL-6) en función del tipo de terapia extracorpórea utilizada: HDx, HDc y HDF.
- c) Cuantificar y comparar la magnitud de la tasa de reducción de p-cresol en función del tipo de terapia extracorpórea utilizada: HDx, HDc y HDF.
- d) Cuantificar y comparar la magnitud de la tasa de reducción de el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en función del tipo de terapia extracorpórea utilizada: HDx, HDc y HDF.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0): Los pacientes tratados por 4 semanas con HDx tendrán una menor tasa de reducción de fósforo comparados con HDF, y una tasa semejante a la obtenida con HDc.

Hipótesis alternativa (H1): Los pacientes tratados por 4 semanas con HDx tendrán una tasa de reducción de fósforo similar a los tratados con HDF, pero una tasa de reducción mayor a la obtenida con HDc.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado para comparar la tasa de reducción de fósforo en tres terapias extracorpóreas (TE) propuestas: HDc, HDF y HDx. Los pacientes prevalentes en HD o HDF de la unidad de Hemodiálisis y Hemodiafiltración del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, fueron invitados a participar en el estudio.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, anúricos (volumen urinario residual $\leq 200\text{ml}/24\text{h}$), con tratamiento de HD o HDF crónica intermitente (3 sesiones por semana de 3.5 a 4 horas por sesión), con una prescripción estable (sin modificación en los últimos 3 meses), con una fístula o injerto arteriovenoso funcional, o un catéter tunelizado funcional (para lograr flujo sanguíneo $\geq 300\text{mL}/\text{min}$), que aceptaran ingresar al estudio y firmaran el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos aquellos pacientes con ingesta activa o en los últimos 6 meses de inmunosupresores o esteroides sistémicos, enfermedad autoinmune activa, evidencia de evento infeccioso sistémico activo al momento de la inclusión o dos semanas previas, diagnóstico de neoplasia o enfermedad oncológica activa, hipoalbuminemia (albúmina sérica menor a 3.2 g/dL), embarazo o lactancia, o aquellos que no firmaran el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

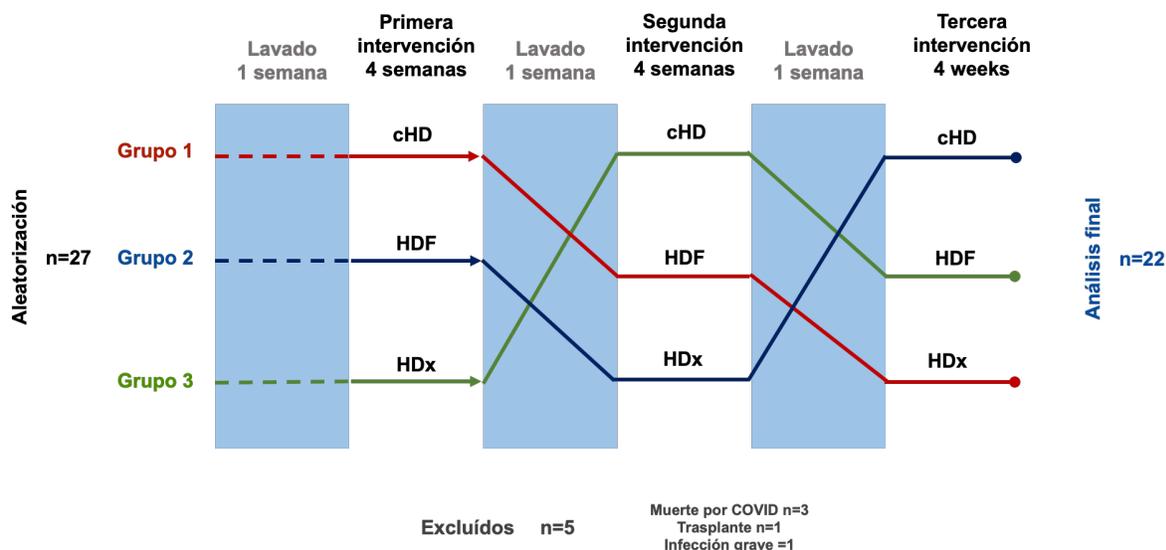
Los criterios de eliminación fueron: no adherencia al tratamiento (pérdida mayor del 10% de las sesiones o ausencia de 2 sesiones consecutivas), disfunción aguda del acceso vascular que impidiera un flujo sanguíneo mínimo de 300mL/min, trasplante renal, cambio de centro de HD o modalidad dialítica, diagnóstico de embarazo o retiro del consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Instituto (No. Registro NMM-2937-19-19-1) y registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT04786535. Todos los pacientes incluidos en el ensayo firmaron el consentimiento informado respectivo.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el ensayo se aleatorizaron en 3 grupos diferentes para determinar el tipo de terapia inicial del estudio; la cual podía tratarse de HDc, HDF o HDx. El estudio consistió en 3 periodos de lavado de 1 semana con HD de alto flujo (3 sesiones) previo a cada uno de los 3 periodos de tratamiento con los diferentes tipos de TE mencionadas, durante 4 semanas (12 sesiones). Al terminar el periodo de lavado, se iniciaba el periodo de tratamiento siguiendo la secuencia que se muestra en la **Figura 1**. Todos los pacientes recibieron

los 3 tipos de TE a evaluar. Cada periodo de lavado de 1 semana tuvo como objetivo el eliminar el efecto residual de la TE previa; cuya duración aproximada es de 48 horas.

Figura 1. Diseño del estudio



Descripción de las maniobras:

Las sesiones fueron realizadas en equipos de hemodiálisis/monitores Fresenius 4008 o 5008 con dializador de alto flujo F160 (Fresenius Medical Care) para las sesiones de lavado y hemodiálisis convencional (HDc), F200 (Fresenius Medical Care) para el periodo en hemodiafiltración (HDF) y Theranova 400 (Baxter) para hemodiálisis expandida (HDx). Las sesiones de HDc y HDx se realizaron con un flujo sanguíneo (Q_b) mínimo de 300mL/min, flujo dializante (Q_d) de 500mL/min, anticoagulación con heparina no fraccionada, una duración de 4 h y ultrafiltración necesaria para alcanzar peso seco. En el caso de HDF se utilizó la modalidad post-dilución con un volumen convectivo mínimo de 23 litros, $Q_b >300\text{mL/min}$, Q_d 800mL/min, 4 horas de tratamiento, anticoagulación heparina no fraccionada y ultrafiltrado para llevar a peso seco. Los ajustes necesarios de la terapia se realizaron de acuerdo con la necesidad del paciente

y según el criterio médico. Todos los tratamientos se realizaron con solución dializante ultrapura.

Variables:

Al momento de la inclusión se registraron variables clínicas, demográficas y bioquímicas basales. Por cada TE se tomaron muestras sanguíneas pre y post hemodiálisis al inicio del periodo, sesión número 1; y al final del mismo, sesión 12, para la determinación de variables bioquímicas y de toxinas urémicas. Las muestras sanguíneas se obtuvieron a través del puerto arterial del circuito extracorpóreo, al inicio y al final de la sesión de TE utilizando el método de “flujo lento” (UF: 0 mL/min, Qd: 0 mL/min y Qb: 100 ml/min, durante 30 segundos, antes de extraer la muestra del puerto arterial) (40). Las muestras de sangre se colectaron en tubo seco (sin anticoagulante) y fueron centrifugadas durante 10 minutos a 3,000 RPM. El sobrenadante se dividió en 2 alícuotas y se almacenó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ para su procesamiento posterior. La **Tabla 1** muestra las variables bioquímicas y toxinas urémicas evaluadas. Las determinaciones de las toxinas urémicas se realizaron a través de técnica ELISA de acuerdo con las especificaciones del fabricante, R&D Systems®, USA.

Se calcularon las tasas de reducción de las distintas variables bioquímicas y urémicas utilizando los valores pre y post hemodiálisis con la fórmula $TR = \frac{[Cpre] - [Cpost]}{[Cpre]} \times 100$.

Tabla 1. Variables bioquímicas y urémicas evaluadas

Variables bioquímicas	Toxinas urémicas
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	β 2 microglobulina
Urea	Factor de necrosis tumoral α (TNF α)
Fósforo	Interleucina 6 (IL-6)
Albumina sérica	Interleucina 10 (IL-10)
Proteína C reactiva (PCR)	p-Cresol
	Indoxil sulfato

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra, se empleó la fórmula para un estudio de superioridad. Considerando una detección de un incremento del 10% en la tasa de reducción de fósforo en la HDF y HDx comparado con hemodiálisis convencional, se obtuvo un tamaño de muestra de 19 pacientes con un nivel de confianza de 95% y una precisión del 5%. Considerando la población de la unidad de hemodiálisis del Instituto, así como el hecho de que el cálculo de la muestra se basó en solo un artículo aleatorizado y considerando 15% de probables pérdidas; se estableció un tamaño de muestra de un mínimo de 22 pacientes.

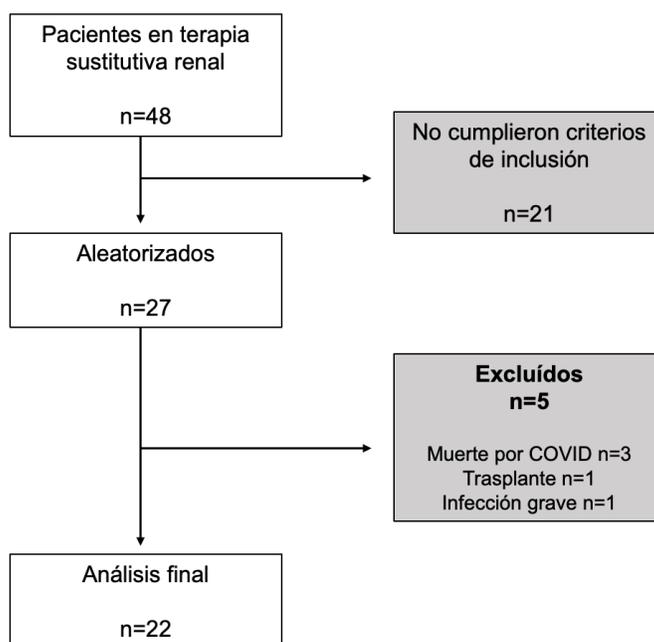
Para el análisis estadístico, las variables nominales se presentan como frecuencias y proporciones. Las variables numéricas continuas se analizaron mediante la prueba de “Z” de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Los resultados se muestra como medias \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y como mediana con límites mínimo y máximo para las variables con distribución no normal.

El análisis de la diferencia inter e intra grupos se realizó por el método de comparaciones múltiples (ANOVA) de una vía con análisis post hoc por el método de Bonferroni. Los resultados con una $p < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.0 (Chicago, USA).

RESULTADOS

Veintisiete pacientes cumplieron los criterios de inclusión, aceptaron participar en el estudio y fueron aleatorizados en los 3 diferentes grupos de tratamiento de inicio. Cinco pacientes fueron excluidos durante la evolución del ensayo, 3 por muerte secundaria a COVID-19, 1 trasplante renal y 1 infección grave de acceso vascular (**Figura 2**).

Figura 2. Distribución de los pacientes en el estudio



Veintidós pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis final. La media de edad fue de 31 ± 17 años, 50% fueron mujeres y el promedio de años en diálisis fue de 4.8 ± 2.7 años. El 50% de los pacientes analizados se encontraban previamente en HDF crónica, 32% (n=7) eran portadores de diabetes mellitus y 41% de hipertensión arterial sistémica. Veintisiete por ciento de los pacientes tuvieron nefritis lúpica, 22% nefropatía diabética y 45% tuvieron otras patologías (glomerulopatías, enfermedad renal poliquística del adulto, causa desconocida). La causa primaria de

enfermedad renal crónica así como otras características basales se presentan en la

Tabla 2.

Tabla 2. Características basales

Características	n=22
Edad, años \pm DE	41 \pm 17
Sexo (%)	Hombre 11 (50) / Mujer 11 (50)
Altura, cm \pm DE	162 \pm 9.6
Peso seco, kg \pm DE	64.3 \pm 8.4
IMC, kg/m ² \pm DE	24.3 \pm 5.5
Causa primaria de enfermedad renal, n (%)	Nefropatía diabética 5 (22.7) Nefropatía hipertensiva 1 (4.5) Nefritis lúpica 6 (27.3) Otras 10 (45.5)
Comorbilidades, n (%)	Diabetes 7 (31.8) Hipertensión 9 (40.9)
Acceso vascular, n(%)	Catéter tunelizado 13 (59.1) Fístula o injerto arteriovenoso 9 (40.9)
Modalidad dialítica, n (%)	HDI 11 (50) HDF 11 (50)
Tiempo en diálisis, años \pm DE	4.7 \pm 2.7
Hemoglobina, g/dL \pm DE	9.8 \pm 1.7
Albúmina sérica, g/dL \pm DE	3.8 \pm 0.4
Fósforo, mg/dL \pm DE	4.9 \pm 1.6
PTHi, pg/mL (RIC)	752 (455-1752)

DE, desviación estándar; IMC, índice que masa corporal; HDI, hemodiálisis intermitente; HDF, hemodiafiltración; PTHi, hormona paratiroidea intacta; RIC, rango intercuartil.

Eliminación de sustancias de pequeño peso molecular

La eliminación de BUN y urea después de una sesión de diálisis (tasa de reducción de urea: TR) fue mayor en pacientes durante los periodos de HDF (78.9 \pm 18.25 mg/dL prediálisis, 16.88 \pm 6.48 mg/dL post diálisis; TR 79%) y HDx (80.0 \pm 22.6 mg/dL prediálisis, 16.16 \pm 8.16 mg/dL post diálisis; TR 80%) comparada con HDc (78.2 \pm 19.9 mg/dL prediálisis, 21.8 \pm 9.5 mg/dL post diálisis; TR 72%) con significancia estadística (p=0.048). La **Tabla 3** muestra en extenso las concentraciones pre y post hemodiálisis en las diferentes modalidades.

Tabla 3. Eliminación de distintos parámetros bioquímicos durante las tres diferentes terapias extracorpóreas

Molécula			HDc	HDF	HDx	Valor p
Nitrógeno ureico, mg/dL (media \pm DE)	Primer sesión	Prediálisis	78.95 \pm 19.90	78.95 \pm 18.25	80.01 \pm 22.58	0.980
		Postdiálisis	21.83 \pm 9.46	16.88 \pm 6.48	16.16 \pm 8.16	0.048
		TR	74 (68,81)	78 (74,86)	80 (77,87)	0.098
	Última sesión	Prediálisis	62.96 \pm 17.84	56.19 \pm 18.43	53.54 \pm 20.30	0.241
		Postdiálisis	16.50 \pm 7.54	11.51 \pm 5.23	14.50 \pm 12.71	0.193
		TR	76 (68,81)	80 (75,85)	78 (73,85)	0.170
Urea, mg/dL (media \pm DE)	Primer sesión	Prediálisis	168.95 \pm 42.48	173.00 \pm 43.16	172.63 \pm 44.96	0.944
		Postdiálisis	46.68 \pm 20.25	36.05 \pm 13.74	34.59 \pm 17.45	0.048
		TR	78 (71,83)	79 (74,87)	80 (77,88)	0.066
	Última sesión	Prediálisis	134.73 \pm 38.15	120.23 \pm 39.47	118.14 \pm 41.13	0.325
		Postdiálisis	35.36 \pm 16.16	24.59 \pm 11.21	28.68 \pm 18.15	0.073
		TR	78 (71,84)	80 (76,85)	78 (72,85)	0.161
Fósforo, mg/dL (media \pm DE)	Primer sesión	Prediálisis	4.51 \pm 1.76	5.09 \pm 1.70	4.78 \pm 1.85	0.559
		Postdiálisis	2.29 \pm 0.62	2.06 \pm 0.46	2.34 \pm 1.33	0.531
		TR	47 (19,63)	61 (47,68)	52 (31,65)	0.161
	Última sesión	Prediálisis	4.62 \pm 1.37	4.07 \pm 1.77	3.99 \pm 1.67	0.379
		Postdiálisis	2.17 \pm 0.53	1.81 \pm 0.45	1.99 \pm 0.66	0.103
		TR	51 (45,59)	56 (40,66)	55 (22,64)	0.837
Albúmina sérica, g/L (media \pm DE)	Primer sesión	Prediálisis	3.73 \pm 0.52	3.76 \pm 0.33	3.70 \pm 0.34	0.890
		Postdiálisis	4.09 \pm 0.45	3.97 \pm 0.46	4.06 \pm 0.55	0.703
		TR	-11 (-17,-5)	-7 (-16,-3)	-7 (0,-19)	0.445
	Última sesión	Prediálisis	3.91 \pm 0.38	3.77 \pm 0.27	3.71 \pm 0.36	0.146
		Postdiálisis	3.96 \pm 0.40	3.95 \pm 0.39	3.93 \pm 0.47	0.969
		TR	-3 (-12,-8)	-5 (-9,-2)	-76 (0.7,-12)	0.449

DE, desviación estándar; HDc, hemodiálisis convencional; HDF, hemodiafiltración; HDx, hemodálisis expandida; RIC, rango intercuartil; TR, tasa de reducción; Para la tasa de reducción se utilizó la mediana en % y el rango intercuartil en %.

Eliminación de sustancias de mediano peso molecular

La eliminación de distintas sustancias de mediano peso molecular en las 3 terapias se evaluó con las concentraciones totales pre y post TE, así como con las tasas de reducción de cada soluto (**Tabla 4**).

No se encontraron diferencias en la remoción de las sustancias de mediano peso molecular evaluadas como IL-6 (PM 26 kDa), IL-10 (PM 18 kDa), TNF α (PM 26 kDa) en las diferentes TE. La **Tabla 4** muestra las diferentes medias/medianas y desviaciones estándar de las concentraciones, así como las tasas de reducción de cada soluto.

Tabla 4. Eliminación de sustancias de mediano peso molecular

Molécula			HDC	HDF	HDx	Valor p
PCR, pg/ ml (media \pm DE)	Primer sesión	Prediálisis	1351.33 \pm 123.27	1316.16 \pm 154.47	1325.59 \pm 156.26	0.710
		Postdiálisis	1351.29 \pm 148.96	1309.48 \pm 166.97	1350.50 \pm 128.15	0.570
	Última sesión	TR	-0.5 (-3,0.8)	0.02 (-1,2)	-0.7 (-5,0.5)	0.257
		Prediálisis	1302.77 \pm 156.73	1336.38 \pm 131.56	1315.99 \pm 135.69	0.732
p-Cresol, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	Postdiálisis	22.55 (19.10-35.73)	21.65 (18.25-36.90)	22.95 (20.50-30.45)	0.944
		TR	21.10 (19.10-32.18)	23.40 (18.75-35.03)	21.75 (19.30-37.00)	0.048
	Última sesión	TR	2 (-8,13)	-1 (-27,6)	-2 (-16,10)	0.339
		Prediálisis	21.85 (18.88-35.18)	23.40 (18.38-29.98)	23.40 (18.50-27.43)	0.325
IL-6, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	Postdiálisis	21.60 (17.60-28.65)	22.95 (19.90-32.38)	24.65 (19.83-31.23)	0.073
		TR	-3 (-16,11)	-5 (-22,6)	-3 (-20,6)	0.632
	Última sesión	Prediálisis	0.00 (0.00-2.45)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-3.85)	0.602
		Postdiálisis	0.00 (0.00-1.86)	0.00 (0.00-2.72)	0.00 (0.00-0.86)	0.655
IL-10, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	TR	27 (-12,89)	-8 (-19,18)	5 (-7,91)	0.331
		Prediálisis	0.00 (0.00-3.01)	0.00 (0.00-1.25)	0.00 (0.00-3.97)	0.996
	Última sesión	Postdiálisis	0.00 (0.00-4.39)	0.00 (0.00-2.70)	0.00 (0.00-0.00)	1.000
		TR	-13 (-66,8)	-12 (-47,18)	8 -17,100)	0.252
TNF-alpha, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	Prediálisis	7.13 (0.00-33.48)	9.28 (0.00-19.11)	2.91 (0.00-24.68)	0.936
		Postdiálisis	8.92 (0.00-29.09)	13.36 (0.00-27.26)	6.93 (0.00-31.20)	0.932
	Última sesión	TR	-7 (-33,18)	-24 (-90,12)	2 (-27,46)	0.313
		Prediálisis	8.15 (0.00-16.19)	6.87 (0.00-15.82)	8.42 (0.00-32.70)	0.438
TNF-alpha, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	Postdiálisis	7.47 (0.00-27.18)	7.12 (0.00-25.95)	9.77 (0.00-29.16)	0.957
		TR	-17 (-70,16)	-14 (-119,16)	9 (-26,28)	0.323
	Última sesión	Prediálisis	24.25 (3.85-139.08)	23.90 (5.07-169.53)	23.38 (6.32-167.75)	0.967
		Postdiálisis	14.32 (1.38-155.47)	12.22 (1.75-167.28)	13.37 (0.06-126.48)	0.971
TNF-alpha, pg/ ml (mediana, RIC)	Primer sesión	TR	25 (-5,51)	28 (-1,65)	11 (-0,7,90)	0.749
		Prediálisis	20.43 (4.16-180.78)	14.40 (4.85-142.15)	16.53 (3.50-78.23)	0.895
	Última sesión	Postdiálisis	12.01 (1.72-165.03)	11.93 (1.52-139.13)	8.50 (1.23-79.25)	0.873
		TR	22 (1,51)	21 (-6,73)	20 (-5,68)	0.794

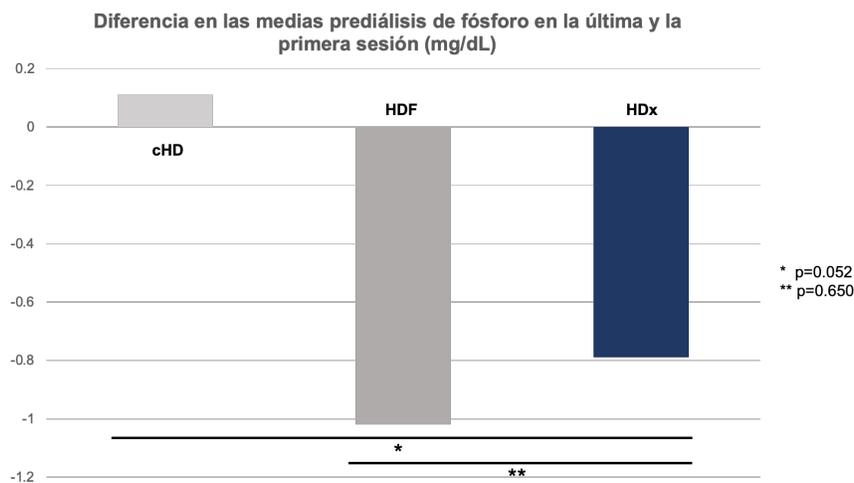
DE, desviación estándar; HDC, hemodiálisis convencional; HDF, hemodiafiltración; HDx, hemodiálisis expandida; RIC, rango intercuartil;TR, tasa de reducción; Para la tasa de reducción se utilizó la mediana en % y el rango intercuartil en %.

Remoción de otras toxinas urémicas

Como era de esperarse, al determinar la eliminación de sustancias de bajo peso molecular unidas a proteínas, como el p-cresol (180 Da), encontramos que su eliminación fue prácticamente nula en todas las TE evaluadas como se observa en la **Tabla 4**.

Interesantemente, se observó una tendencia a la disminución progresiva en los niveles séricos de fósforo durante los periodos de tratamiento con HDx y HDF (HDx 4.78 vs 3.99 mg/dL p; HDF 5.09 vs 4.07 mg/dL p), en contraste con HDc donde los niveles no disminuyeron (4.51 vs 4.62 mg/dL, p) (**Figura 3**).

Figura 3. Diferencia prediálisis en fósforo

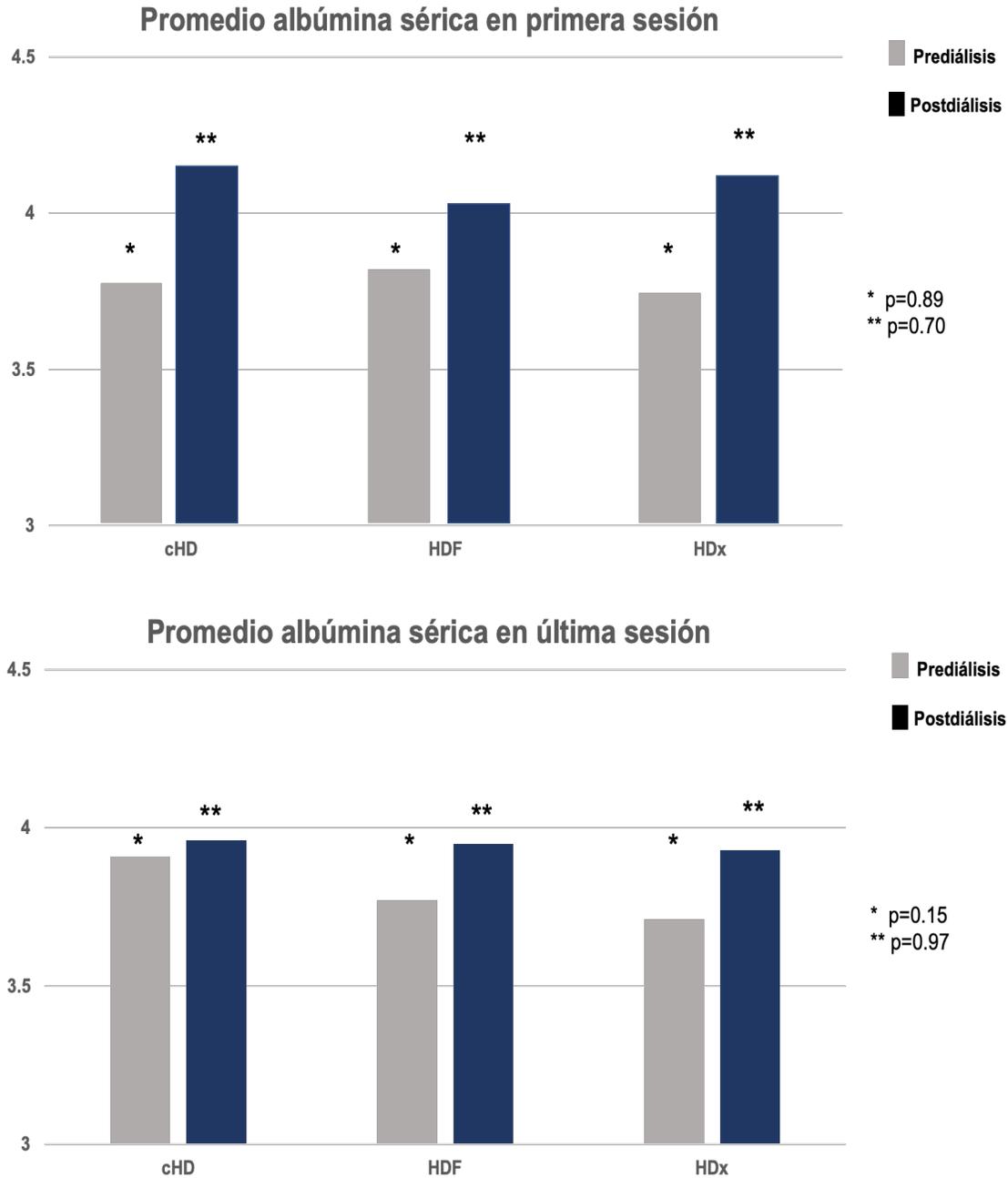


* Comparación entre grupos, ** comparación HDF vs HDx

Eliminación de albúmina

Al momento de la inclusión al estudio y aleatorización, el promedio de albúmina sérica en nuestros pacientes fue de 3.8 ± 0.4 g/dL. Estos niveles se mantuvieron estables a lo largo del estudio en las 3 TE como se muestra en la **Tabla 3 y Figura 4**.

Figura 4. Promedio de albúmina sérica durante el tratamiento



* Comparación entre grupos prediálisis, ** Comparación entre grupos postdiálisis,

Efectos adversos

No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos. Los principales eventos reportados fueron hipotensión intradialítica y calambres. No hubo

eventos de infección en los pacientes incluidos en el análisis. El resto de los efectos adversos se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Efectos adversos

Efecto adverso , n (%)	HDc	HDF	HDx	Valor p
Hipotensión	4 (18)	7 (32)	9 (41)	0.142
Calambres	5 (23)	6 (27)	9 (41)	0.677
Cefalea	2 (9)	2 (9)	3 (14)	0.811
Hipertensión	0	0	0	-
Dolor torácico	0	1 (5)	0	-
Prurito	0	0	0	-
Náusea	0	0	1 (5)	-
Infección	0	0	0	-

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, encontramos que los niveles séricos de fósforo mostraron una tendencia hacia la disminución al final de los periodos de tratamiento con HDx y HDF, contrario a lo que ocurrió en hemodiálisis convencional. En el trabajo de Hadad y cols no observaron diferencias en los niveles de fósforo sérico a las 12 y 24 semanas en hemodiálisis expandida ni hemodiafiltración (38). Por su parte, Belmouaz tampoco encontró diferencias en los niveles pre, post hemodiálisis ni en tasas de reducción de fósforo entre HDx y HDF (42). En contraste, Reque y cols compararon las diferencias de depuración de solutos urémicos en 8 pacientes durante 24 sesiones en HDx y 24 en HDF y similar a lo observado en nuestro estudio, ellos también encontraron una mayor tasa de reducción de fósforo (43). Finalmente, Alfonso Bunch en el ensayo prospectivo de 992 pacientes que recibieron HDx durante 12 meses, el estudio con mayor número de

pacientes y mayor duración, no observaron cambio en los niveles de fósforo basales y al final del estudio (44).

Como previamente mencionado, el fósforo cumple con la definición de una toxina urémica al acumularse en la enfermedad renal terminal y desencadenar procesos patológicos que incrementan la mortalidad de los pacientes. (21, 22). Hasta el momento las terapias extracorpóreas que han mostrado una mayor depuración de fósforo son la hemodiafiltración y los esquemas frecuentes de hemodiálisis (hemodiálisis nocturna o diurna diarias o de duración extendida) que por otra parte, condicionan una mayor inversión de recursos materiales, humanos y económicos. Si se corroborarse una mejor eliminación de fósforo con HDx, esta modalidad se convertiría en una opción atractiva de tratamiento para un mejor control de hiperfosfatemia sin el incremento de recursos que representa la hemodiafiltración o alguna forma de hemodiálisis cotidianas o de duración extendida.

El presente estudio representa el primer ensayo clínico aleatorizado y cruzado que compara HDx de manera crónica contra dos diferentes modalidades dialíticas para evaluar la eficacia en la remoción de solutos de mediano peso molecular en nuestro país. A pesar de que ya desde el ensayo cruzado piloto de *Kirsch y cols* se demostró que las membranas de punto de corte medio tienen una mayor capacidad de depuración de cadenas ligeras lambda en comparación con HDF y que al menos la depuración de $\beta 2$ microglobulina y cadenas ligeras kappa fue similar en ambas terapias; este ensayo realizó una sesión única con cada modalidad y no se evaluó el efecto a mediano y largo plazo de las terapias (32). Así mismo, en 2018 García-Prieto presentó un ensayo cruzado donde compararon HDx, HD alto flujo y HDF, en una sesión única semanal y que mostró la no inferioridad de HDx contra la HDF (45).

Desde ese entonces se han realizado diversos estudios que posicionan a la HDx como una modalidad dialítica con un mayor potencial para eliminar sustancias de mediano peso molecular gracias al uso de membranas de punto de corte medio con mayor selectividad de los poros y una mayor retrofiltración, que en su conjunto permiten eliminar sustancias urémicas de mayor tamaño (32, 39, 42, 45).

Los pacientes incluidos en el estudio son más jóvenes y con menor prevalencia de diabetes mellitus que aquellos informados en la literatura. Estos hallazgos son probablemente asociados a las diferencias de las causas de enfermedad renal crónica en nuestro centro. En contraste, la primera causa de enfermedad renal en nuestros pacientes fue la definida como “otras causas”, en donde se incluyen pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias, así como enfermedad renal poliquística del adulto, lo cual era esperado ya que nuestro Instituto representa un centro de referencia nacional de tercer nivel para este tipo de enfermedades.

En nuestro trabajo observamos que HDx mostró una mayor depuración de sustancias de pequeño peso molecular como BUN y urea (60 Da) cuando fue comparada con HD de alto flujo y que no fue inferior al tratamiento con HDF en línea en su modalidad post dilución. Lo anterior contrasta con algunos estudios publicados en la literatura donde no se encuentran diferencias en los marcadores de remoción de urea con HDx vs HD de alto flujo (42, 46-48). Nuestros hallazgos concuerdan con aquellos encontrados por Hadad-Arrascue, García-Prieto y Reque donde no hubo diferencia en la eliminación de sustancias de pequeño peso molecular al comprar HDX vs HDF post dilución (38, 43, 45).

Si bien, es cierto que el uso de urea/BUN como como único parámetro de adecuación es cada vez menos empleado, estos hallazgos son relevantes ya que muestran que la HDx no es inferior en su eliminación de sustancias de pequeño peso molecular comparado con los tratamientos dialíticos convencionales.

Respecto a la depuración de sustancias de mediano peso molecular la información es diversa. En el presente trabajo no encontramos diferencias significativas en la depuración de solutos urémicos de mediano peso molecular tales como: IL- 6 (PM 26 kDa), IL-10 (PM 18 kDa) , TNF α (PM 26 kDa) entre las 3 modalidades de TE. Existe evidencia de ensayos aleatorizados con distinto número de participantes y duración de tratamiento donde se ha observado la superioridad para eliminar toxinas de mediano peso molecular como IL- 6, TNF α , factor D del complemento, cadenas ligeras kappa y lambda, mioglobina en aquellos pacientes en HDx comparados con HDc de alto flujo (42, 46-49). Por su parte, parece ser que la HDx no es inferior a la HDF para eliminar solutos de mediano peso molecular como β 2 microglobulina, mioglobina, α 1 glicoproteína, FGF23, IL-6 (38, 45, 50) a excepción de los hallazgos de Hadad-Arrascue y cols. donde se observó una mayor eliminación de YKL40 en HDx (38). YKL-40 o proteína 1 similar a quitinasa-3 es una glicoproteína de 38kDa expresada en macrófagos de placas ateroscleróticas tempranas y que se ha asociado independientemente con la presencia de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular (51).

Lo anterior posiciona a la HDx como una alternativa útil al uso de HDF la cual no requiere equipamiento especial ni personal entrenado, disminuyendo costos y logrando beneficios similares.

Un punto para destacar de nuestro trabajo es que, hasta el momento, solo hemos obtenido resultados de moléculas menores a 30kDa por lo que aún pudiéramos encontrar diferencias relevantes en el espectro de toxinas con pesos moleculares entre 40 a 60 kDa.

A pesar que la literatura muestra una mejoría en la depuración de solutos medianos, algunos de los cuáles se han asociado con mayor inflamación crónica y riesgo cardiovascular (52), el significado clínico de estos hallazgos aún está por explorarse.

Como subrogados de estos beneficios clínicos se ha observado in vitro que células de músculo liso vascular expuestas a suero de pacientes tratados con HDx, desarrollaron una menor calcificación y menores concentraciones de proteínas asociadas a calcificación que aquellos pacientes tratados con HDc de alto flujo (53). En 2021, Lee y colaboradores publicaron un ensayo clínico aleatorizado de 80 pacientes donde compararon la no inferioridad de HDx vs HDF post dilución en diferentes desenlaces cardiovasculares por imagen en un periodo de 12 meses. Los desenlaces primarios evaluados fueron la velocidad de pulso brazo-tobillo, parámetros ecocardiográficos y score de calcio coronario; la mortalidad cardiovascular y por todas las causas fueron analizados como desenlace secundario. No se encontraron diferencias en los desenlaces primarios ni hubo diferencias en mortalidad entre los 2 grupos. Sin embargo, la mortalidad cardiovascular no fue el desenlace primario y no se exploraron otros desenlaces cardiovasculares clínicos duros como infarto, falla cardíaca, EVC, entre otros (54). Es claro que al momento la relevancia clínica de la depuración de solutos de mediano peso molecular aún no se encuentra corroborada en ensayos clínicos aleatorizados de larga duración.

Finalmente, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles de albúmina post tratamiento con HDx ni el desarrollo de efectos adversos. Lo anterior se encuentra en línea con el resto de la literatura que apoya la seguridad del tratamiento con HDx (46, 55, 56) .

Consideramos que nuestro estudio es valioso por tratarse del primer ensayo clínico aleatorizado y cruzado que compara cara a cara la eficacia de la HDx con HDc y HDF, en un periodo crónico de tratamiento de 12 sesiones en cada TE. El hallazgo de una mejor eliminación de fósforo con HDx, en comparación con HDc, es sin duda interesante y abre la puerta para realizar estudios dirigidos que soporten el uso de esta modalidad dialítica para mejorar el control de la hiperfosfatemia, la cual es un claro factor de riesgo cardiovascular “no clásico” del metabolismo mineral y óseo presente en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

El presente trabajo tiene algunas limitaciones que podrían explorarse a futuro. Por ejemplo, no se determinaron las concentraciones de los solutos en el dializante para conocer con exactitud la depuración de los mismos. Por otra parte, se tiene contemplado realizar la medición de las tasas de reducción de β_2 microglobulina, pero dichos resultados no se encuentran disponibles al momento de realizar el presente análisis.

Adicionalmente, dado el diseño del estudio en cuanto a la duración del mismo y el tamaño de la muestra, no es posible valorar los efectos a largo plazo ni los desenlaces duros respecto a morbilidad y mortalidad en los pacientes por lo que resulta necesario corroborar estos hallazgos en estudios longitudinales con una mayor duración y mayor población, apropiada al desenlace a explorar. Adicionalmente, no realizamos un análisis de costos de tratamiento, el cual podría ser de utilidad para posicionar a la HDx como una alternativa más práctica y barata que la HDF crónica.

CONCLUSIÓN

La HDx que utiliza membranas de punto de corte medio ofrece una mejor remoción de sustancias de pequeño peso molecular y de fósforo que la HDc, por otro lado esta remoción es similar a la encontrada en la HDF por lo que podría representar una alternativa adecuada a las terapias convectivas crónicas.

REFERENCIAS

1. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33. Epub 20200213. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30045-3. PubMed PMID: 32061315; PubMed Central PMCID: PMC7049905.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52. Epub 20161123. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32064-5. PubMed PMID: 27887750.
3. Agudelo-Botero M, Valdez-Ortiz R, Giraldo-Rodríguez L, González-Robledo MC, Mino-León D, Rosales-Herrera MF, et al. Overview of the burden of chronic kidney disease in Mexico: secondary data analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2020;10(3):e035285. Epub 20200325. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035285. PubMed PMID: 32213523; PubMed Central PMCID: PMC7170614.
4. Duranton F, Cohen G, De Zeeuw D, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258-70. Epub 20120524. doi: 10.1681/asn.2011121175. PubMed PMID: 22626821; PubMed Central PMCID: PMC3380651.
5. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):805-14. Epub 20180305. doi: 10.2215/cjn.10110917. PubMed PMID: 29507008; PubMed Central PMCID: PMC5969479.
6. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(12):1918-28. Epub 20210707. doi: 10.2215/cjn.02660221. PubMed PMID: 34233920; PubMed Central PMCID: PMC8729494.
7. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):394-410. doi: 10.1038/s41581-018-0002-x. PubMed PMID: 29730670.
8. Ciceri P, Cozzolino M. Expanded Haemodialysis as a Current Strategy to Remove Uremic Toxins. *Toxins*. 2021;13(6):380. PubMed PMID: doi:10.3390/toxins13060380.
9. Fiore GB, Ronco C. Principles and practice of internal hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:177-84. doi: 10.1159/000107248. PubMed PMID: 17684356.
10. Zhang Z, Yang T, Li Y, Li J, Yang Q, Wang L, et al. Effects of Expanded Hemodialysis with Medium Cut-Off Membranes on Maintenance Hemodialysis Patients: A Review. *Membranes (Basel)*. 2022;12(3). Epub 20220223. doi: 10.3390/membranes12030253. PubMed PMID: 35323729; PubMed Central PMCID: PMC8953230.
11. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1307-20. doi: 10.1681/asn.v1351307. PubMed PMID: 11961019.
12. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2010-9. doi: 10.1056/NEJMoa021583. PubMed PMID: 12490682.
13. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):546-55. Epub 20051228. doi: 10.1681/asn.2005020132. PubMed PMID: 16382021.

14. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:73. Epub 20170615. doi: 10.3389/fmed.2017.00073. PubMed PMID: 28664159; PubMed Central PMCID: PMC5471312.
15. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54. Epub 20081217. doi: 10.1681/asn.2008060590. PubMed PMID: 19092122; PubMed Central PMCID: PMC2653681.
16. Locatelli F, Cavalli A, Manzoni C, Pontoriero G. The Membrane Permeability Outcome study. *Contrib Nephrol*. 2011;175:81-92. Epub 20111215. doi: 10.1159/000333816. PubMed PMID: 22188691.
17. Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010;3(1):8-16. Epub 20091105. doi: 10.1093/ndtplus/sfp149. PubMed PMID: 20090878; PubMed Central PMCID: PMC2808132.
18. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087-96. Epub 20120426. doi: 10.1681/asn.2011121140. PubMed PMID: 22539829; PubMed Central PMCID: PMC3358764.
19. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202. Epub 20121209. doi: 10.1093/ndt/gfs407. PubMed PMID: 23229932.
20. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-97. Epub 20130214. doi: 10.1681/asn.2012080875. PubMed PMID: 23411788; PubMed Central PMCID: PMC3582206.
21. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int*. 2006;70(2):351-7. Epub 20060531. doi: 10.1038/sj.ki.5001542. PubMed PMID: 16738536.
22. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1226-37. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70064-3. PubMed PMID: 10845841.
23. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1542-51. Epub 20150428. doi: 10.1093/ndt/gfv099. PubMed PMID: 25920921.
24. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int*. 2003;64(6):2238-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00310.x. PubMed PMID: 14633148.
25. DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1214-8. doi: 10.1681/asn.v451214. PubMed PMID: 8305649.

26. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(4):1046-54. doi: 10.1681/asn.v1341046. PubMed PMID: 11912265.
27. Rocco MV, Lockridge RS, Jr., Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int.* 2011;80(10):1080-91. Epub 20110720. doi: 10.1038/ki.2011.213. PubMed PMID: 21775973; PubMed Central PMCID: PMC3569086.
28. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2287-300. Epub 20101120. doi: 10.1056/NEJMoa1001593. PubMed PMID: 21091062; PubMed Central PMCID: PMC3042140.
29. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(3):180-7. doi: 10.1053/j.ackd.2011.02.006. PubMed PMID: 21531324.
30. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. MCO Membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. *Sci Rep.* 2015;5:18448. Epub 20151216. doi: 10.1038/srep18448. PubMed PMID: 26669756; PubMed Central PMCID: PMC4680880.
31. Girndt M, Fiedler R, Martus P, Pawlak M, Storr M, Bohler T, et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1333-40. doi: 10.1111/eci.12559. PubMed PMID: 26519693.
32. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):165-72. doi: 10.1093/ndt/gfw310. PubMed PMID: 27587605; PubMed Central PMCID: PMC5837492.
33. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51. Epub 2020/02/18. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PubMed PMID: 32064853.
34. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif.* 44. Switzerland: © 2017 S. Karger AG, Basel.; 2017. p. I-viii.
35. Ronco C, Brendolan A, Lupi A, Metry G, Levin NW. Effects of a reduced inner diameter of hollow fibers in hemodialyzers. *Kidney Int.* 2000;58(2):809-17. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00230.x. PubMed PMID: 10916106.
36. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl_3):iii41-iii7. doi: 10.1093/ndt/gfy202. PubMed PMID: 30281134; PubMed Central PMCID: PMC6168809.
37. Lorenzin A, Golino G, de Cal M, Pajarin G, Savastano S, Lupi A, et al. Flow Dynamic Analysis by Contrast-Enhanced Imaging Techniques of Medium Cutoff Membrane Hemodialyzer. *Blood Purif.* 2022;51(2):138-46. Epub 20210525. doi: 10.1159/000516411. PubMed PMID: 34034259.
38. Hadad-Arrascue F, Nilsson LG, Rivera AS, Bernardo AA, Cabezuelo Romero JB. Expanded hemodialysis as effective alternative to on-line hemodiafiltration: A randomized mid-term clinical trial. *Ther Apher Dial.* 2022;26(1):37-44. Epub 20210629. doi: 10.1111/1744-9987.13700. PubMed PMID: 34125503.
39. Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-33. Epub 20170523. doi: 10.1159/000468959. PubMed PMID: 28535525.
40. Daugirdas JTBPGITS. Handbook of dialysis2015.

41. Flight L, Julious SA. Practical guide to sample size calculations: non-inferiority and equivalence trials. *Pharm Stat.* 2016;15(1):80-9. Epub 20151125. doi: 10.1002/pst.1716. PubMed PMID: 26604186.
42. Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, et al. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):328-35. doi: 10.1093/ndt/gfz189. PubMed PMID: 31578564.
43. Reque J, Pérez Alba A, Panizo N, Sánchez-Canel JJ, Pascual MJ, Pons Prades R. Is Expanded Hemodialysis an Option to Online Hemodiafiltration for Small- and Middle-Sized Molecules Clearance? *Blood Purif.* 2019;47(1-3):126-31. Epub 20181012. doi: 10.1159/000493910. PubMed PMID: 30317239.
44. Alarcon JC, Bunch A, Ardila F, Zuñiga E, Vesga JI, Rivera A, et al. Impact of Medium Cut-Off Dialyzers on Patient-Reported Outcomes: COREXH Registry. *Blood Purif.* 2021;50(1):110-8. Epub 20201111. doi: 10.1159/000508803. PubMed PMID: 33176299.
45. García-Prieto A, Vega A, Linares T, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J.* 2018;11(5):742-6. Epub 20180226. doi: 10.1093/ckj/sfy004. PubMed PMID: 30288272; PubMed Central PMCID: PMC6165747.
46. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, Bernardo A, Beck W, Xiao M, et al. Efficacy and Safety of Expanded Hemodialysis with the Theranova 400 Dialyzer: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1310-9. Epub 20200825. doi: 10.2215/cjn.01210120. PubMed PMID: 32843372; PubMed Central PMCID: PMC7480550.
47. Lim JH, Park Y, Yook JM, Choi SY, Jung HY, Choi JY, et al. Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):7780. Epub 20200508. doi: 10.1038/s41598-020-64622-z. PubMed PMID: 32385307; PubMed Central PMCID: PMC7210312.
48. Sevinc M, Hasbal NB, Yilmaz V, Basturk T, Ahbap E, Sakaci T, et al. Comparison of Circulating Levels of Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Treated with Medium Cut-Off Membranes and High-Flux Membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study. *Blood Purif.* 2020;49(6):733-42. Epub 20200707. doi: 10.1159/000508061. PubMed PMID: 32634815.
49. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169024. Epub 20170113. doi: 10.1371/journal.pone.0169024. PubMed PMID: 28085888; PubMed Central PMCID: PMC5234772.
50. Lindgren A, Fjellstedt E, Christensson A. Comparison of Hemodialysis Using a Medium Cutoff Dialyzer versus Hemodiafiltration: A Controlled Cross-Over Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:273-80. Epub 20201027. doi: 10.2147/ijnrd.s263110. PubMed PMID: 33149656; PubMed Central PMCID: PMC7602900.
51. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007;18(5):391-6. doi: 10.1097/MCA.0b013e328241d991. PubMed PMID: 17627189.
52. Massy ZA, Liabeuf S. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2017;191:8-17. Epub 20170914. doi: 10.1159/000479252. PubMed PMID: 28910787.

53. Willy K, Hulko M, Storr M, Speidel R, Gauss J, Schindler R, et al. In Vitro Dialysis of Cytokine-Rich Plasma With High and Medium Cut-Off Membranes Reduces Its Procalcific Activity. *Artif Organs*. 2017;41(9):803-9. Epub 20170519. doi: 10.1111/aor.12884. PubMed PMID: 28524237.
54. Lee Y, Jang MJ, Jeon J, Lee JE, Huh W, Choi BS, et al. Cardiovascular Risk Comparison between Expanded Hemodialysis Using Theranova and Online Hemodiafiltration (CARTOON): A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):10807. Epub 20210524. doi: 10.1038/s41598-021-90311-6. PubMed PMID: 34031503; PubMed Central PMCID: PMC8144214.
55. Krishnasamy R, Hawley CM, Jardine MJ, Roberts MA, Cho Y, Wong M, et al. A tRial Evaluating Mid Cut-Off Value Membrane Clearance of Albumin and Light Chains in HemoDialysis Patients: A Safety Device Study. *Blood Purif*. 2020;49(4):468-78. Epub 20200122. doi: 10.1159/000505567. PubMed PMID: 31968346.
56. Eiamcharoenying J, Takkavatakarn K, Chariyavilaskul P, Susantitaphong P, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K. Comparative Effectiveness between Expanded Hemodialysis (Hemodialysis Using a Medium Cut-Off Dialyzer) and Mixed-Dilution Online Hemodiafiltration Using a High-Flux Dialyzer in Removing Middle-Molecule Uremic Toxins. *Blood Purif*. 2022:1-9. Epub 20220311. doi: 10.1159/000521886. PubMed PMID: 35279655.