

## Original

# Una nueva generación de triacetato de celulosa adecuado para hemodiafiltración on-line

Francisco Maduell<sup>a,\*</sup>, Raquel Ojeda<sup>a</sup>, Marta Arias-Guillén<sup>a</sup>, Néstor Fontseré<sup>a</sup>, Manel Vera<sup>a</sup>, Lida Rodas<sup>a</sup>, Miquel Gómez<sup>a</sup>, Karen P. Huablocho<sup>a</sup>, Fanny Esquivel<sup>a</sup>, Paola D. Mori<sup>a</sup>, Valentina Hoffmann<sup>a</sup>, Jessica Ugalde<sup>a</sup> y Nayra Rico<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2017

Aceptado el 16 de marzo de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

#### Palabras clave:

Biocompatibilidad  
Hemodiafiltración on-line  
Triacetato de celulosa  
Volumen convectivo

### R E S U M E N

**Antecedentes:** La hemodiafiltración on-line (HDF-OL) es actualmente la técnica de hemodiálisis (HD) más efectiva y aumenta la supervivencia. Hasta el momento presente las membranas de alta permeabilidad con baja pérdida de albúmina como las de polisulfona, poliamida y poliácridonitrilo son las más utilizadas. Las membranas de triacetato de celulosa (TAC), limitadas inicialmente para su uso en HDF-OL, han evolucionado. El objetivo del estudio fue determinar si las membranas de nueva generación de TAC asimétrico (TACA) son más adecuadas para realizar alto transporte convectivo.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 16 pacientes, 10 hombres y 6 mujeres, en programa de HDF-OL. A cada paciente se le realizaron 4 sesiones diferentes, con HD o HDF-OL, o con filtros de TAC o TACA de 1,9 m<sup>2</sup>, aleatorizando el orden. En cada sesión se determinaron concentración de urea, creatinina, β<sub>2</sub>-microglobulina, mioglobina, prolactina, α<sub>1</sub>-microglobulina, α<sub>1</sub>-glicoproteína ácida y albúmina en suero al inicio y al final de cada sesión, para calcular el porcentaje de reducción. Así mismo, se cuantificó la pérdida de solutos y albúmina en el líquido de diálisis.

**Resultados:** Con las membranas de TACA se consiguió un volumen de sustitución en HDF-OL significativamente superior a las membranas de TAC clásicas (32,1 ± 3,1 vs. 19,7 ± 4,5 L; p < 0,001). En términos de depuración, la eliminación de moléculas pequeñas fue similar con ambas membranas, pero, en moléculas grandes, con HDF-OL la depuración fue mayor con TACA. En HDF-OL, el porcentaje de reducción de la β<sub>2</sub>-microglobulina se incrementó un 29%, un 27,7% la mioglobina, un 19,5% la prolactina, un 49% la α<sub>1</sub>-microglobulina, y se duplicó la α<sub>1</sub>-glicoproteína ácida (p < 0,01 en todas las situaciones). La pérdida de albúmina fue inferior a 2 g en todas las situaciones de estudio.

**Conclusión:** Las membranas de TAC de nueva generación han demostrado ser eficaces para alcanzar los objetivos de HDF-OL, sin que haya una mayor pérdida de albúmina.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fmaduell@clinic.ub.es](mailto:fmaduell@clinic.ub.es) (F. Maduell).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.011>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## A new generation of cellulose triacetate suitable for online haemodiafiltration

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Biocompatibility  
Online haemodiafiltration  
Cellulose triacetate  
Convective volume

**Background:** Online haemodiafiltration (OL-HDF) is currently the most effective dialysis technique that also improves survival. To date, high permeability membranes with low albumin loss, such as polysulfone, polyamide and polyacrylonitrile membranes have been the most widely used. However, the initially restricted use of cellulose triacetate (CTA) membranes in OL-HDF has expanded. The aim of the study was to ascertain whether the latest generation asymmetric CTA membranes are more effective in obtaining high convective transport.

**Patients and methods:** A total of 16 patients (10 males and 6 females) undergoing OL-HDF were studied. Each patient underwent 4 different sessions, with haemodialysis or OL-HDF, and/or with CTA or asymmetric CTA 1.9 m<sup>2</sup> membranes. Each session was assigned in a randomised order. Serum levels of urea, creatinine,  $\beta_2$ -microglobulin, myoglobin, prolactin,  $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and albumin were measured at the beginning and end of each session to obtain the reduction rate. The loss of solutes and albumin was quantified from the dialysate.

**Results:** A significantly greater replacement volume in OL-HDF ( $32.1 \pm 3.1$  vs.  $19.7 \pm 4.5$  l,  $P < .001$ ) was obtained by using asymmetrical CTA membranes compared to conventional CTA membranes. Regarding uraemic toxin removal, both membranes obtained similar results for small molecules, whereas asymmetric CTA membranes achieved better results for large molecules, increasing the reduction ratio by 29% for  $\beta_2$ -microglobulin, 27.7% for myoglobin, 19.5% for prolactin, 49% for  $\alpha_1$ -microglobulin and double for  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $P < 0.001$  in all situations). The loss of albumin was less than 2 g for all treatment sessions.

**Conclusion:** Latest-generation asymmetric CTA have proven to be effective in attaining OL-HDF objectives without increased albumin loss.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El número de pacientes que reciben hemodiafiltración *on line* (HDF-OL) ha aumentado en los últimos años a raíz del aumento de la supervivencia observado en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes prevalentes<sup>1</sup>. Posteriormente, varios metaanálisis confirmaron una disminución de la mortalidad global y cardiovascular<sup>2,3</sup>. Los análisis secundarios de los estudios que tenían la mortalidad como variable principal<sup>1,4,5</sup> observaron una asociación entre el volumen convectivo y la supervivencia, por lo que se ha recomendado conseguir un volumen convectivo mínimo de 21 L por sesión<sup>6</sup>. Los principales factores limitantes en la consecución de altos volúmenes convectivos son el flujo de sangre (Qb), el tiempo y el dializador.

La industria farmacéutica, acorde con los avances tecnológicos de los monitores, ha desarrollado y perfeccionado sus dializadores para conseguir mejorar su capacidad depurativa y adaptarse mejor a los tratamientos altamente convectivos. De hecho, no todos los dializadores son adecuados para realizar este tipo de tratamientos.

En un estudio previo<sup>7</sup> de 11 dializadores evaluados para tratamiento con HDF-OL, solo las membranas de triacetato de celulosa (TAC) y de polimetilmetacrilato (PMMA) mostraron un perfil menos apropiado para utilizarse en HDF-OL con

una menor depuración de  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -m) y una limitación en alcanzar un adecuado volumen convectivo por elevada presión transmembrana. Recientemente Potier et al.<sup>8</sup> han publicado la utilización de 19 dializadores en HDF-OL y han observado que en 7 de ellos la pérdida de albúmina por sesión era excesiva, por lo que, lógicamente, se cuestionan la utilización de estos dializadores en técnicas altamente convectivas.

Los dializadores sintéticos de membranas polisulfona (polietersulfona, helixona), poliamida y poliacrilonitrilo han sido los más utilizados en los últimos años en hemodiálisis (HD) y también en HDF-OL. Sin embargo, en los últimos años, en un pequeño porcentaje de pacientes, se han observado reacciones de intolerancia (hipotensión, desaturación) a los dializadores sintéticos<sup>9,10</sup>, motivo por el cual se han reintroducido como una alternativa dializadores celulósicos como los de TAC. Los dializadores iniciales de TAC presentaban un coeficiente de ultrafiltración bajo, por lo que su uso para hemodiafiltración en línea estaba limitado. Sin embargo, una nueva generación de dializadores con membrana de TAC asimétrica (TACA) ha sido diseñada, con un incremento de la permeabilidad hidráulica que merece atención.

El objetivo del estudio fue valorar esta nueva generación de dializadores de TACA (Solacea<sup>®</sup>), comparados con la generación de TAC previa (Sureflux<sup>®</sup>), en las modalidades de HD y de HDF-OL.

## Pacientes y métodos

Estudio monocéntrico en pacientes estables en HD. Se estudiaron 16 pacientes, 10 hombres y 6 mujeres, con una edad media de  $64,7 \pm 12$  años (intervalo 49-90 años) en programa regular de HD. La etiología de la insuficiencia renal crónica fue 5 glomerulonefritis crónicas (31,2%), 2 nefropatías diabéticas (12,5%), una poliquistosis (6,3%), una nefropatía vascular (6,3%), 2 causas urológicas (12,5%), 2 enfermedades sistémicas (12,5%), una nefropatía túbulo intersticial (6,3%) y 2 de etiología no filiada (12,5%). Todos los pacientes se dializaron a través de fístula arterio-venosa.

Los pacientes se dializaron con monitor 5008 Fresenius adecuado para realizar HDF en línea. A cada paciente, con sus parámetros habituales (tiempo  $290 \pm 18$  min, Qb  $462 \pm 34$  ml/min, Qd 500 ml/min), se le realizaron 4 sesiones diferentes: 1) HD con TAC de  $1,9 \text{ m}^2$  (Sureflux 19H, Nipro), 2) HDF-OL con TAC de  $1,9 \text{ m}^2$  (Sureflux 19H, Nipro), 3) HD con nueva generación TAC de  $1,9 \text{ m}^2$  (Solacea 19UX, Nipro) y 4) HDF-OL con nueva generación TAC  $1,9 \text{ m}^2$  (Solacea 19UX, Nipro). Se aleatorizó el orden de la sesiones. Las características de ambos dializadores están recogidas en la [tabla 1](#).

Los dializadores se cebaron automáticamente con el monitor 5008. La HDF *on-line* se realizó con infusión posdilucional con un flujo de infusión automático. Los parámetros de diálisis recogidos en cada sesión fueron: tiempo de diálisis, dializador, flujo de baño de diálisis (Qd), flujo de sangre (Qb), volumen de sangre total procesada, agujas, peso inicial, peso final, ganancia de peso, Kt medido automáticamente por diálisis iónica, índice de recirculación medido por el módulo de temperatura, presión arterial, presión venosa, presión transmembrana, hemoglobina inicial y final, ultrafiltración y volumen de sustitución.

Análiticamente se determinaron las concentraciones de urea (60 Da), creatinina (113 Da),  $\beta_2$ -m (11.800 Da), mioglobina (17.200 Da), prolactina (23.000 Da),  $\alpha_1$ -microglobulina (33.000 Da) y  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida (41.000 Da) y albúmina (66.000 Da) en suero al inicio (C1) y al final (C2) de cada sesión para calcular el porcentaje de reducción de estos solutos

( $PR = 100 \times (C1 - C2) / C1$ ). La concentración final de  $\beta_2$ -m, mioglobina, prolactina,  $\alpha_1$ -microglobulina,  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y albúmina se corrigieron para la hemoconcentración y el volumen de distribución (aproximadamente el volumen extracelular) según Bergström y Wehle<sup>11</sup>, según la fórmula C2 corregida =  $C2 / [1 + (\text{ganancia peso} / 0,2 \times \text{peso final})]$ . La extracción final se produjo al final de la diálisis y tras disminuir el flujo de sangre a 100 ml/min durante un minuto.

Las concentraciones de urea, creatinina y albúmina se midieron por espectrometría de absorción molecular en el analizador ADVIA 2400 (Chemistry System de Siemens Healthineers, Tarrytown, EE. UU.). La  $\beta_2$ -m y la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida se midieron por inmunonefelometría con el analizador Dimension Vista (Siemens Healthineers) y la  $\alpha_1$ -microglobulina por inmunonefelometría por el analizador BNII (Siemens Healthineers). Las concentraciones de mioglobina se midieron por enzoinmunoanálisis tipo «sandwich» con el analizador Dimension EXL (Siemens Healthineers). Las concentraciones de prolactina se midieron por enzoinmunoanálisis tipo «sandwich» con el analizador ADVIA Centaur (Siemens Healthineers).

En todos los casos se utilizaron reactivos dedicados. Los valores de referencia de nuestro laboratorio son 10-50 mg/dl para la urea, 0,3-1,3 mg/dl para la creatinina, 0,1-2,3 mg/L para la  $\beta_2$ -m, 0-100 ng/ml para la mioglobina, 2,8-15 ng/ml para la prolactina, 5-25 mg/L para  $\alpha_1$ -microglobulina, de 0,38-1,18 g/L para la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y de 34-48 g/L para la albúmina.

Asimismo, se recogió una parte proporcional del líquido de diálisis para cuantificar la pérdida de solutos y de albúmina. La urea, creatinina y prolactina se midieron igual que en suero. Sin embargo, como las concentraciones de  $\beta_2$ -m y de albúmina eran muy bajas, fue necesario analizar dichas magnitudes con la misma tecnología, pero con los métodos de determinación en orina para aumentar la sensibilidad analítica. La  $\beta_2$ -m se midió con un mejor índice de detección, 0,004625 mg/L.

Los resultados se expresan como la media aritmética  $\pm$  desviación típica. Para el análisis de la significación estadística de parámetros cuantitativos se ha empleado el test de la t de Student para datos pareados, o el test de ANOVA para datos repetidos. Se ha considerado estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

**Tabla 1 – Prestaciones in vitro de los dializadores en estudio**

	Sureflux 19UX	Solacea 19H
Membrana	Triacetato de celulosa	Triacetato de celulosa asimétrico
Volumen de cebado (ml)	109	108
CUF (ml/h/mmHg)	41	72
Espesor de pared ( $\mu\text{m}$ )	15	25
Diámetro interno ( $\mu\text{m}$ )	200	200
Superficie ( $\text{m}^2$ )	1,9	1,9
Esterilización	Radiación gamma	Radiación gamma
SC $\beta_2$ -microglobulina	0,70	0,85
SC mioglobina	0,65	0,80
SC albúmina	0,005	0,013

CUF: coeficiente de ultrafiltración; SC: sieving coefficient.

## Resultados

Observamos una buena tolerancia a los filtros. No se observaron reacciones anómalas en la conexión, desconexión ni durante la sesión de HD o HDF en línea en los pacientes estudiados. No hubo ninguna sesión con coagulación de las líneas o del dializador. La anticoagulación utilizada fue heparina de bajo peso molecular (tinzaparina) en un 62%, heparina sódica en un 19%. El 19% de las sesiones restantes fue sin heparina.

No hubo diferencias en los parámetros de diálisis, Qd, Qb, sangre total procesada por el monitor, tamaño de las agujas, recirculación del acceso vascular, duración de las sesiones, peso inicial, peso final, ganancia de peso, mediciones por el propio monitor de diálisis del hematocrito inicial y final, presión arterial, presión venosa o presión transmembrana ([tabla 2](#)).

Tabla 2 – Comparación de los parámetros de diálisis en las 4 situaciones de variación del dializador (n = 16)

	Sureflux 19UX HD	Sureflux 19UX HDF	Solacea 19H HD	Solacea 19H HDF	p
Qd (ml/min)	500	500	500	500	NS
Qb pautado (ml/min)	462 ± 34	462 ± 34	462 ± 34	462 ± 34	NS
Sangre depurada (L)	131,9 ± 14,6	129,6 ± 14,1	131,3 ± 14,3	130,3 ± 14,9	NS
Agujas	15 G	15 G	15 G	15 G	NS
Recirculación (%)	14,5 ± 3,3	13,9 ± 1,4	15,2 ± 2,7	15,1 ± 2,6	NS
Td pautado (min)	290 ± 18	290 ± 18	290 ± 18	290 ± 18	NS
Peso inicial (kg)	72,41 ± 17,8	72,29 ± 17,9	72,33 ± 18,0	72,77 ± 17,5	NS
Peso final (kg)	69,88 ± 17,4	69,79 ± 17,5	69,98 ± 17,7	69,97 ± 17,6	NS
Ganancia de peso (kg)	2,53 ± 0,83	2,50 ± 0,80	2,34 ± 0,78	2,80 ± 1,21	NS
Hematocrito inicial (%)	29,93 ± 3,89	29,86 ± 3,69	29,98 ± 4,29	29,81 ± 4,13	NS
Hematocrito final (%)	36,74 ± 4,46	37,28 ± 5,14	37,05 ± 4,32	37,58 ± 5,41	NS
Presión arterial (mmHg)	-221,6 ± 25	-223,3 ± 29	-212,6 ± 33	-221,5 ± 28	NS
Presión venosa (mmHg)	237,4 ± 27	235,6 ± 31	243,6 ± 31	244,5 ± 26	NS
PTM (mmHg)	37,1 ± 12	174,1 ± 26 <sup>a</sup>	36,1 ± 6 <sup>b</sup>	181,8 ± 20 <sup>a,c</sup>	Sig

NS: no significativa; PTM: presión transmembrana; Qb: flujo de sangre; Qd: flujo de líquido de diálisis; Sig: significativa; Td: tiempo de diálisis.

<sup>a</sup> p < 0,01 respecto a Sureflux-HD.

<sup>b</sup> p < 0,01 respecto a Sureflux-HDF.

<sup>c</sup> p < 0,01 respecto a Solacea-HD.

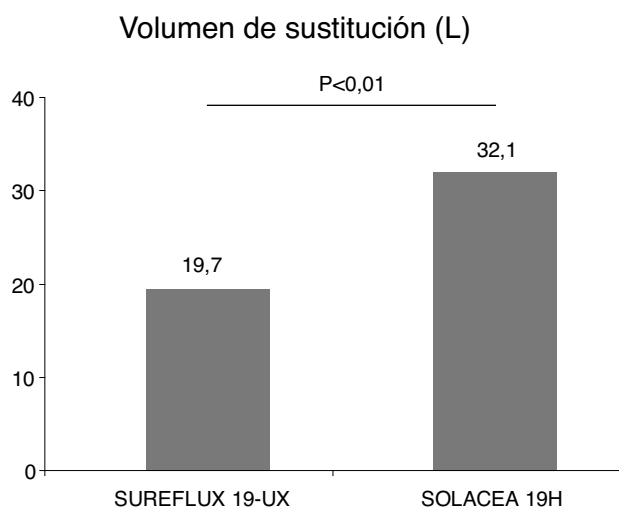


Figura 1 – Variaciones en el volumen de sustitución en hemodiafiltración on line según el dializador, n = 16, ANOVA para datos repetidos.

El volumen de sustitución en HDF en línea posdilucional fue de 19,7 ± 4,5 L (intervalo entre 18 y 34 L) con Sureflux 19UX y de 32,1 ± 3,1 L con Solacea 19H (intervalo entre 26 y 37 L), p < 0,001 (fig. 1). Esta primera observación pone de manifiesto que esta nueva generación de TAC consigue un volumen de sustitución muy superior y adecuado para HDF on-line.

#### Depuración de solutos

La depuración efectiva de solutos expresada como porcentaje de reducción de solutos se recoge en la tabla 3 y en las figuras 2-4.

#### Pequeñas moléculas

El dializador Solacea 19H fue similar al Sureflux 19UX en la depuración de urea y de creatinina (fig. 2).

#### Grandes moléculas

Cuando se eleva el tamaño molecular de los solutos que depurar es cuando se observan diferencias tanto entre los filtros comparados como entre las modalidades de diálisis utilizadas. Por encima de los 30 KDa, aunque se observan diferencias entre filtros tanto en HD como en HDF, el porcentaje de reducción de esta moléculas es inferior al 25%, por lo que parece que ya se ha alcanzado el límite de cut-off de estos dializadores. El dializador Solacea 19H, principalmente con HDF on-line, presentó la mayor depuración de grandes moléculas.

a)  $\beta_2$ -m (11.800 Da): En HD, el Solacea 19H depuró un 6,3% más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). En la modalidad de HDF-OL, el Solacea 19H depuró un 29% más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). Cuando comparamos HDF-OL versus HD en el mismo dializador, en el Sureflux 19UX el porcentaje de reducción empeoró un 7,3% respecto a HD (p < 0,01), mientras que en el Solacea 19H fue un 12,5% superior a la HD (p < 0,01) (fig. 3).

b) Mioglobina (17.200 Da): El dializador Solacea 19H depura la mioglobina de una forma similar al dializador Sureflux 19UX en modalidad de HD. Sin embargo, en la modalidad de HDF-OL, el Solacea 19H depuró un 27,7% más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). De nuevo, en el Sureflux 19UX el porcentaje de reducción empeoró un 6,0% en HDF-OL respecto a HD (p < 0,05), mientras que en el Solacea 19H la HDF-OL fue un 15,8% superior a la HD (p < 0,01) (fig. 3).

c) Prolactina (23.000 Da): El dializador Solacea 19H depura la prolactina de una forma similar al dializador Sureflux 19UX en la modalidad de HD. Sin embargo, en la modalidad de HDF on line el Solacea 19H depuró un 19,5% más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). Cuando comparamos HDF-OL vs. HD con el Sureflux 19UX, el porcentaje de reducción empeoró un 4,3% (NS), mientras que en el Solacea 19H fue un 21,7% superior a la HD (p < 0,01) (fig. 3).

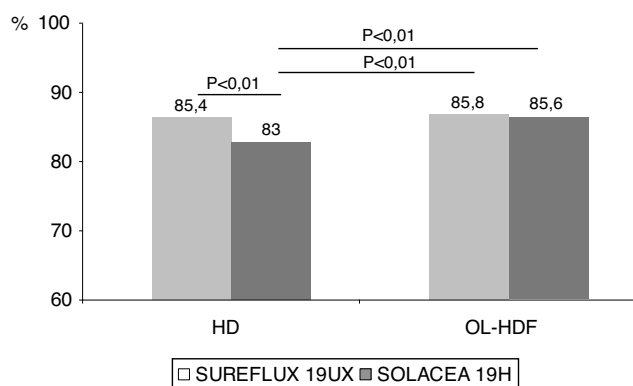
d)  $\alpha_1$ -microglobulina (33.000 Da): El dializador Solacea 19H depura la  $\alpha_1$ -microglobulina de una forma similar al dializador Sureflux 19UX en la modalidad de HD. Sin embargo, en la modalidad de HDF-OL el Solacea 19H depuró un 49% más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). También en este soluto se observó en el Sureflux 19UX que el porcentaje de reducción empeoró

Tabla 3 – Porcentaje de reducción de solutos en hemodiálisis

	Sureflux 19UX HD	Sureflux 19UX HDF (19,7 ± 4,5 L)	Solacea 19H HD	Solacea 19H HDF (32,1 ± 3,1 L)
Urea (60 Da)	85,5 ± 3,4	85,7 ± 4,3	83,0 ± 4,9 <sup>a,b</sup>	85,6 ± 3,8 <sup>c</sup>
Creatinina (113 Da)	78,6 ± 4,0	78,0 ± 4,8	76,3 ± 5,0 <sup>a,b</sup>	79,3 ± 4,2 <sup>c</sup>
β <sub>2</sub> -microglobulina (11.818 Da)	67,3 ± 5,0	62,4 ± 5,1 <sup>a</sup>	71,5 ± 6,7 <sup>a,b</sup>	80,4 ± 5,0 <sup>a,b,c</sup>
Mioglobina (17.200 Da)	68,2 ± 6,7	64,1 ± 6,2 <sup>a</sup>	70,7 ± 5,9 <sup>b</sup>	81,8 ± 5,3 <sup>a,b,c</sup>
Prolactina (23.000 Da)	65,0 ± 7,3	62,2 ± 6,4	61,1 ± 9,3	74,4 ± 7,7 <sup>a,b,c</sup>
α <sub>1</sub> -microglobulina (33.000 Da)	17,3 ± 5,8	15,8 ± 5,1	13,5 ± 5,4	23,5 ± 5,9 <sup>a,b,c</sup>
α <sub>1</sub> -glicoprot. ácida (41.000 Da)	3,8 ± 7,5	6,4 ± 5,5	3,7 ± 6,3	11,5 ± 5,6 <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> p < 0,01 respecto a Sureflux-HD.  
<sup>b</sup> p < 0,01 respecto a Sureflux-HDF.  
<sup>c</sup> p < 0,01 respecto a Solacea-HD.

## Porcentaje de reducción de urea



## Porcentaje de reducción de creatinina

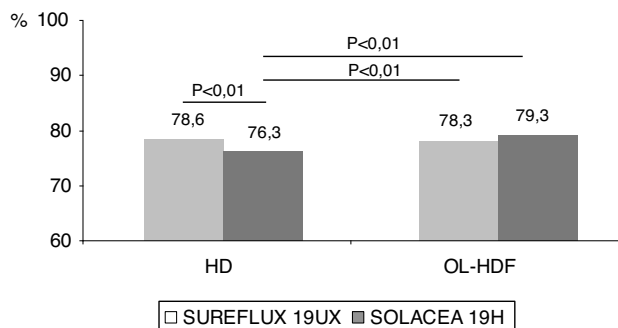


Figura 2 – Variaciones en el porcentaje de reducción de urea y creatinina según el dializador, n = 16, ANOVA para datos repetidos.

un 8,6% (p < 0,01), mientras que en el Solacea 19H fue un 73% superior a la HD (p < 0,01) (fig. 4).

e) α<sub>1</sub>-glicoproteína ácida (41.000 Da): El dializador Solacea 19H depura la α<sub>1</sub>-glicoproteína ácida de una forma similar al dializador Sureflux 19UX en la modalidad de HD, ambos con una depuración muy limitada, inferior al 5%. Sin embargo, en la modalidad de HDF-OL el Solacea 19H depuró casi 2 veces más que el Sureflux 19UX (p < 0,01). Cuando comparamos el Sureflux 19UX HDF-OL con HD, el porcentaje de reducción no

se modificó, mientras que en el Solacea 19H se triplicó (p < 0,01) (fig. 4).

Llama la atención que el dializador Sureflux 19UX no mejora la depuración de grandes moléculas con HDF en línea, incluso es inferior que en HD (entre 10.000 y 25.000 Da). Este comportamiento es bastante inusual y es de suponer que, aunque se consiguen 15-20 L de volumen convectivo, se modifica la capacidad depurativa de los poros.

## Pérdida de albúmina en el dializado

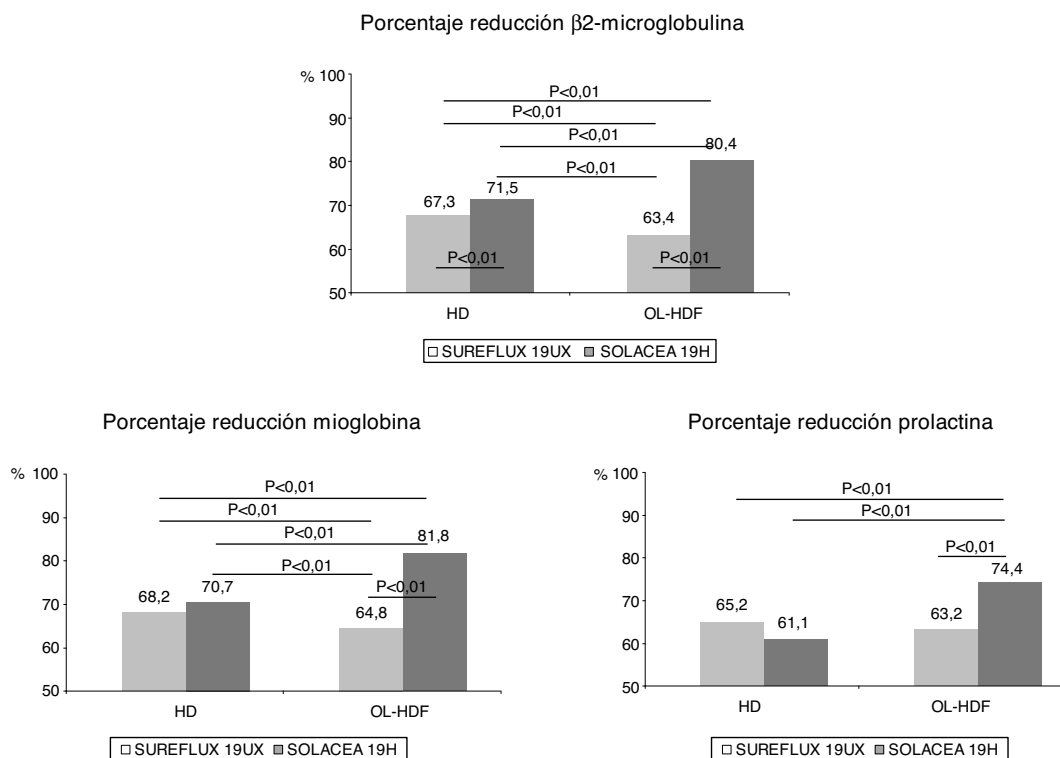
Al igual que en el riñón nativo, durante las sesiones de diálisis queremos que la pérdida de albúmina sea mínima. El porcentaje de reducción de la albúmina en sangre fue de un 6,4% con Sureflux 19UX en HD, un 4,2% con Solacea 19H en HD, 5,6% con Sureflux 19UX en HDF-OL y un 8,1% con Solacea 19H en HDF.

La albúmina eliminada en el líquido de diálisis fue de 1,19 g con Sureflux 19UX en HD, 0,84 g con Solacea 19H en HD, 1,77 g con Sureflux 19UX en HDF-OL y de 1,71 g con Solacea 19H en HDF-OL: en ambos tratamientos en HDF la pérdida es significativamente superior a los otros 2 tratamientos en HD (fig. 5).

## Discusión

Los resultados de este trabajo muestran como el dializador de nueva generación de dializadores de TACA, Solacea 19H, presenta un excelente comportamiento y tolerancia tanto en la modalidad de HD como en HDF-OL. Es un dializador superior a su precedente, el Sureflux 19UX, especialmente en la modalidad de HDF-OL. Esta mejoría se ha conseguido con una pérdida de albúmina adecuada (inferior a 2 g por sesión), similar o incluso inferior al dializador precedente.

Las membranas de TAC han demostrado, clásicamente, algunas ventajas, determinadas por su estructura, respecto a las membranas sintéticas. Una de esas ventajas la encontramos en la sustitución, en su estructura, de los grupos hidroxilos por grupos acetilo; estos grupos hidroxilos, que sí están presentes en las membranas sintéticas, se han asociado con la activación del complemento en el contacto de la sangre del paciente con la membrana<sup>12</sup> y, por tanto, pueden ser uno de los causantes de la aparición de reacciones de hipersensibilidad que se han reportado recientemente con las membranas sintéticas<sup>9,10</sup>. Otra de las características que las diferencian es



**Figura 3 – Variaciones en el porcentaje de reducción de  $\beta_2$ -microglobulina, mioglobina y prolactina según el dializador, n = 16, ANOVA para datos repetidos.**

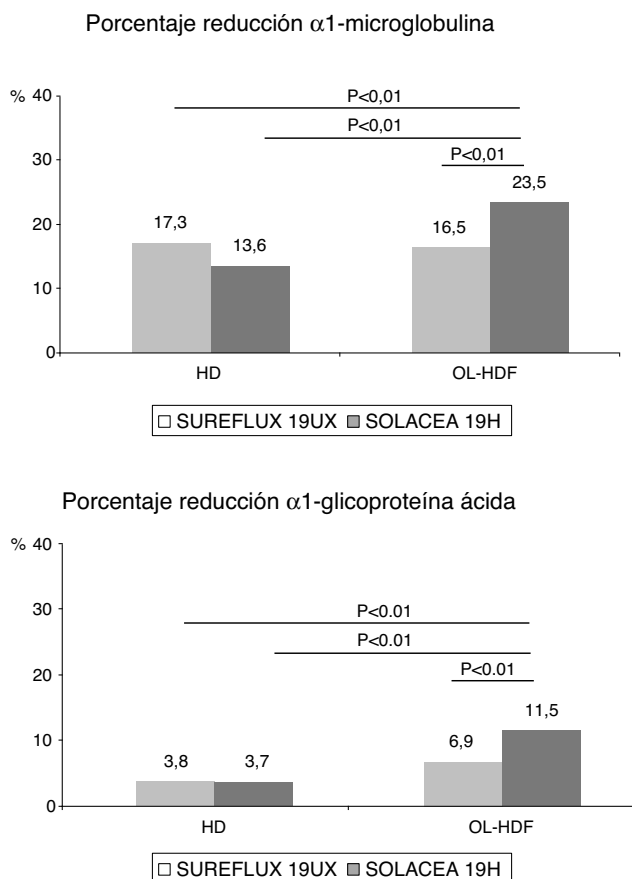
que son membranas hidrofílicas y esto hace que no requieran la adición de elementos hidrofílicos, que son otro de los posibles causantes de las reacciones de hipersensibilidad<sup>13</sup>. Por otra parte, las membranas de TAC se caracterizan por presentar una baja carga eléctrica: esto va a tener una gran importancia en la capacidad de adsorción de la membrana, ya que cargas eléctricas bajas en las membranas determinan una baja capacidad de adsorción<sup>14</sup>, y esto va a influir en las propiedades antitrombóticas descritas para estas membranas<sup>15</sup>. Junto a estas propiedades, se sabe que la baja carga eléctrica de la membrana puede mejorar el aclaramiento de fósforo inorgánico y el perfil lipídico en los pacientes dializados con ellas<sup>16</sup>. Otra diferencia es que estas membranas están libres de bisfenol A y polivinilpirrolidona, productos presentes en otras membranas sintéticas, que se han descrito que están relacionados con un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo<sup>17</sup>.

Una de las limitaciones clásicas de los dializadores celulósicos era su baja biocompatibilidad<sup>18,19</sup>. Posteriormente, las modificaciones realizadas en su estructura con la sustitución de los grupos hidroxilo por grupos acetilo han mejorado de forma sustancial la biocompatibilidad de estas membranas: un claro ejemplo son las de TAC, que presentan una importante mejora en el perfil de biocompatibilidad respecto a los dializadores celulósicos clásicos<sup>13</sup>. Las membranas de nueva generación de TACA, con las modificaciones que presentan en su estructura, podrían mejorar aún más este perfil respecto a las de TAC clásicas<sup>20</sup>.

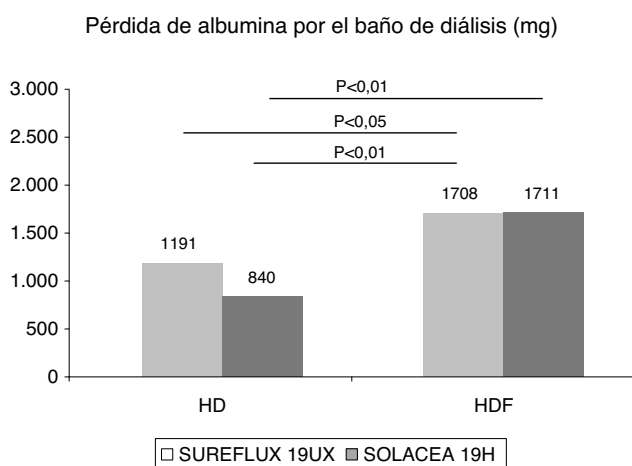
Esta nueva generación de dializadores de TACA, comercializado en Japón (recientemente comercializado en España), se

diferencia de la anterior en que la membrana presenta una estructura asimétrica, un aumento del espesor de las fibras capilares y casi duplica el coeficiente de ultrafiltración<sup>20</sup>. Este aumento del grosor de membrana, todavía inferior a los dializadores sintéticos, disminuye ligeramente la difusión, pero permite sustentar poros de mayor tamaño, aumentar su permeabilidad hidráulica y, por tanto, aumentar el transporte convectivo. Tal y como se ha visto en este estudio, la depuración de pequeñas y grandes moléculas en HD con TACA es similar a la generación de TAC, por lo que no estaría especialmente justificado el cambio de dializador para seguir en modalidad de HD. Sin embargo, el nuevo dializador de TACA alcanzó un volumen de sustitución muy superior al precedente de TAC, con un volumen convectivo adecuado acorde con las recomendaciones actuales. Y lo que es más importante, este aumento del volumen convectivo significó un incremento en la depuración de todos los solutos analizados, especialmente los de pesos moleculares elevados. Estas prestaciones lo convierten en un dializador recomendable tanto para HD como con mayores prestaciones para HDF-OL.

Corroborando el estudio previo<sup>7</sup>, el dializador clásico de TAC, Sureflux 19UX, proporcionaba un volumen convectivo insuficiente y, lo que es más sorprendente, este volumen convectivo no sirvió para mejorar la depuración, sino que incluso disminuyó en las grandes moléculas. Realmente este es un comportamiento infrecuente, ya que la mayoría de los dializadores aumentan su capacidad depurativa cuando se añade alto volumen convectivo. Parece razonable que este dializador debería prescribirse solo para tratamientos con HD.



**Figura 4 – Variaciones en el porcentaje de reducción de  $\alpha$ 1-microglobulina y  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida según el dializador, n = 16, ANOVA para datos repetidos.**



**Figura 5 – Pérdidas de albúmina en el líquido de diálisis según dializador y modalidad de tratamiento estudiados.**

Es conocido que uno de los factores limitantes de los dializadores, especialmente en HDF-OL, es la pérdida de albúmina. En el reciente análisis realizado por Potier et al.<sup>8</sup> de 19 membranas utilizadas en HDL-OL, se objetiva que algunas de ellas tienen una pérdida de albúmina mayor de lo recomendable

y, por tanto, que no deberían usarse en técnicas con elevado transporte convectivo. Nuestro estudio confirma la baja pérdida de albúmina de estos dializadores de TACA. Este dato, junto con su mejoría en términos de depuración de moléculas medias y en el perfil de biocompatibilidad, permitiría utilizarlas en HDF-OL.

La HDF *on-line* posdilucional ha demostrado aumentar la supervivencia<sup>1</sup> y posteriormente varios metaanálisis han confirmado la disminución de la mortalidad global y cardiovascular<sup>2,3</sup>. Las membranas sintéticas con alta permeabilidad y baja pérdida de albúmina, como las polisulfonas y polietersulfonas, han sido utilizadas hasta el momento presente para obtener un volumen convectivo adecuado y una correcta depuración de moléculas, sin problemas clínicos manifiestos. En los últimos años se han descritos casos de hiperreactividad asociados a este tipo de membranas<sup>9,10</sup>. Las membranas de TACA han sido utilizadas como alternativa para dializar a estos pacientes y evitar la aparición de sensibilidad. Hasta el momento presente no era bien conocido si los nuevos filtros de TACA eran adecuados para realizar técnicas con alto transporte convectivo. Los datos de este trabajo ponen de manifiesto que esta nueva generación de membranas permiten conseguir los objetivos en términos de obtención del volumen convectivo recomendado, así como de la depuración de pequeñas y grandes moléculas.

Concluimos que el dializador de nueva generación de TACA, Solacea 19H, ha superado en todos los marcadores analizados a su predecesor y estaría indicado tanto para la modalidad de HD como, todavía más, en la modalidad de HDF-OL. La prescripción del dializador Sureflux 19UX debería limitarse a la modalidad de HD, ya que aunque la HDF-OL permite un volumen convectivo entre 15 y 25 L, no se asoció a una mayor depuración de pequeñas y grandes moléculas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Queremos manifestar nuestro agradecimiento a todos los pacientes que han participado, así como a todo el personal de la Sección de Diálisis del Hospital Clínic de Barcelona, por su colaboración en este estudio y su entusiasmo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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;24:487-97.
2. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al., EUDIAL Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: A systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27:119-27.
3. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for

- chronic kidney failure: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:954-67.
4. Grooteman MPC, 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;23:1087-96.
  5. 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;28:192-202.
  6. Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: Does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif.* 2013;35:55-62.
  7. Maduell F, Navarro V, Hernández-Jaras J, Calvo C. Comparación de dializadores en hemodiafiltración en línea. *Nefrología.* 2000;20:269-76.
  8. Potier J, Queffeuilou G, Bouet J. Are all dialyzers compatible with the convective volumes suggested for postdilution online hemodiafiltration? *Int J Artif Organs.* 2016;39:460-70.
  9. Sánchez-Villanueva RJ, González E, Quirce S, Díaz R, Álvarez L, Menéndez D, et al. Reacciones de hipersensibilidad a membranas sintéticas de hemodiálisis. *Nefrología.* 2014;34:520-5.
  10. Alvarez-de Lara MA, Martín-Malo A. Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes an emerging issue? *Nefrología.* 2014;34:698-702.
  11. Bergström J, Wehle B. No change in corrected  $\beta_2$ -microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet.* 1987;1:628-9.
  12. Hoenich NA, Woffindin C, Mathews JN. Biocompatibility of membranes used in the treatment of renal failure. *Biomaterials.* 1995;16:587-92.
  13. Sunohara T, Masuda T. Cellulose triacetate as a high-performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:156-63.
  14. Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: Role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int.* 1999;55:1097-103.
  15. Chanard J, Lavaud S, Randoux C, Rieu P. New insights in dialysis membrane biocompatibility: Relevance of adsorption properties and heparin binding. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:252-7.
  16. Otsubo Y, Tabe T, Takenouchi K, Toyama M, Uruta Y, Uchida Y, et al. Lipid metabolism in dialyzed patients treated with CTA membrane. In cellulose triacetate. Milan Witchting. 1994:161-70.
  17. Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D, Camarero V, Pérez-Gómez MV, Saez-Calero I, et al. The choice of hemodialysis membrane affects bisphenol A. Levels in blood. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1566-74.
  18. Carracedo J, Ramírez R, Martín-Malo A, Rodríguez M, Aljama P. Nonbiocompatible hemodialysis membranes induce apoptosis in mononuclear cells: The role of G-proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:46-53.
  19. Martín-Malo A, Carracedo J, Ramírez R, Rodríguez-Benot A, Soriano S, Rodríguez M, et al. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:936-42.
  20. Sunohara T, Masuda T. Fundamental characteristics of the newly developed ATA™ Membrane Dialyzer. *Contrib Nephrol.* 2017;189:215-21.