

Hemodiálisis extendida

Ana Garcia-Prieto^a, Patricia de Sequera Ortíz^b

^a Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

^b Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Fecha actualización: 13/05/2022

TEXTO COMPLETO

1. Introducción

Importancia de las moléculas medias. Necesidad de desarrollo de nuevas membranas de hemodiálisis.

2. Membranas de medio cut-off

a. Concepto de cut-off y retention onset

b. Características de la membrana:

i. Fibras capilares y poro: tamaño, homogeneidad, número.

ii. Estructura y geometría.

iii. Filtración interna.

iv. Aclaramiento de moléculas

v. Pérdidas de albúmina

vi. Seguridad

3. Hemodiálisis extendida

a. Modelos teóricos y experimentales

b. Prescripción

c. Consideraciones especiales

4. Experiencia clínica.

a. ¿Qué lugar ocupan las membranas de medio cutt-off?

b. ¿Qué experiencia clínica tendremos?

1. INTRODUCCIÓN Importancia de las moléculas medias. Necesidad de desarrollo de nuevas membranas de hemodiálisis.

En las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples avances en las técnicas de hemodiálisis (HD) que han permitido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Originariamente, las membranas de HD estaban diseñadas para eliminar únicamente toxinas urémicas de pequeño tamaño mediante transporte difusivo evitando las pérdidas de albúmina [1]. La identificación de toxinas de mediano peso molecular (PM), y su relación con algunas de las principales comorbilidades derivadas de la ERCA, motivó el interés por el desarrollo de nuevas membranas sintéticas de alto flujo que permitían asociar transporte convectivo para mejorar la depuración de este tipo de moléculas. De este modo, se desarrollaron las técnicas de hemodialfiltración online (HDF-OL) que combinan transporte difusivo y convectivo, permitiendo una mayor eliminación de toxinas urémicas de mediano tamaño, lo cual se ha asociado con mejor supervivencia a largo plazo [2]. Sin embargo, existen todavía importantes limitaciones, e incluso con las técnicas más sofisticadas de depuración extrarrenal las tasas de mortalidad y eventos cardiovasculares de los pacientes en HD son muy elevadas [3]. Por otra parte, las técnicas de HDF-OL han mostrado sus beneficios cuando se consiguen volúmenes convectivos elevados y para ello requieren de flujos sanguíneos altos y un buen funcionamiento del acceso vascular, por lo que no están disponibles para todos los pacientes. Por este motivo, se ha desarrollado en los últimos años un nuevo tipo de membranas, llamadas de medio cut-off (MCO), que permiten eliminar un mayor número de moléculas de mediano tamaño en HD convencional.

2. MEMBRANAS DE MEDIO CUT OFF

Para entender el funcionamiento de este tipo de membrana es preciso conocer los conceptos de “cut-off” y “retention onset”, así como las características de sus fibras capilares, lo cual le confiere unas propiedades que permiten la eliminación de moléculas de mediano PM en HD convencional.

a. Concepto de “cut off” y “retention onset”

Para su explicación, nos valdremos de la (Figura 1) en la que se comparan las curvas de cribado de dos membranas diferentes: una de alto flujo (membrana 1, azul) y una MCO (membrana 2, rojo) [4].

Ambas curvas de cribado muestran la disminución progresiva del coeficiente de cribado conforme aumenta el PM de los solutos. El “cut off” de la membrana viene determinado por el PM a partir del cual el 90% de los solutos va a quedar retenido, o lo que es lo mismo, el coeficiente de cribado para las moléculas de dicho PM será de 0.1. Como podemos ver en la gráfica, el “cut off” es muy similar para ambas membranas (MWCO1 y MWCO2). Sin embargo, el comportamiento de ambas curvas de cribado es muy diferente. Para comprender estas diferencias debemos definir el “retention onset” o punto de retención, que viene determinado por el PM a partir del cual se va a retener más de un 10% de los solutos, es decir el PM para el cual el coeficiente de cribado será de 0.9. En este caso, si comparamos ambas membranas (MWRO1 y MWRO2) podemos observar que sus puntos de retención muestran amplias diferencias. Como puede verse en la gráfica, el “retention onset” de la membrana 2 se encuentra en torno al PM de la β_2 microglobulina (12.000 Da), mientras que para dicho soluto el coeficiente de cribado en la membrana 1 es de 0.4 [5][6]. Esto se traduce en un mayor coeficiente de cribado de la membrana MCO y, por tanto, en un mayor aclaramiento de sustancias de mediano PM.

b. Características de la membrana i. Fibras capilares y poro: tamaño, homogeneidad, número.

Las diferencias previamente descritas entre ambas curvas de cribado radican en la presencia en la membrana de MCO de unos poros de un diámetro superior al de las membranas de alto flujo y una distribución más homogénea del diámetro de los poros, como puede verse en las (Figura 2) (Figura 3) [7].

ii. Estructura y geometría

Además de presentar poros de mayor diámetro y distribución más homogénea, las fibras capilares de las membranas de MCO presentan un menor diámetro interno que favorece la caída de presión en el compartimento vascular a lo largo del dializador.

iii. Filtración interna.

La longitud de las fibras y su diámetro interno son esenciales para optimizar la filtración interna en el dializador, así como los fenómenos de filtración-retrofiltración [8]. Este mecanismo, aunque resulta invisible para el clínico, permite conseguir una cantidad significativa de transporte

convectivo dentro del dializador, donde se produce filtración en las partes proximales que se compensa con la retrofiltración que ocurre en las partes distales gracias a la caída de presión favorecida por el menor diámetro interno de las fibras, (Figura 4) [4] [9]. Esta cantidad de transporte convectivo se traduce en un aumento del aclaramiento de solutos como puede verse en la (Figura 5) [10].

Diversos modelos teóricos han permitido caracterizar la filtración interna y la retrofiltración que se produce en los dializadores de MCO [9][11]. En particular, para el dializador Theranova 400®(Baxter), la filtración interna estimada con flujos de 300 y 400 ml/min fue de 30 y 40 ml/min respectivamente.

El sistema de control de la ultrafiltración del monitor de diálisis regula el proceso y determina la ultrafiltración neta requerida para alcanzar el peso objetivo del paciente. Debido a la cantidad de retrofiltración que se produce, es recomendable el uso de agua ultrapura para evitar la transferencia de toxinas al paciente durante el tratamiento.

iv. Aclaramiento de moléculas

Gracias a las características previamente detalladas, las membranas de MCO han permitido ampliar el espectro de toxinas urémicas de mediano PM eliminadas en HD convencional. Esto es debido, no solo a la filtración interna que tiene lugar en el interior del dializador, sino fundamentalmente a un mayor aclaramiento difusivo alcanzado con este tipo de dializadores [12]. En el apartado 4, “Experiencia clínica”, se describen los principales trabajos publicados hasta la fecha en los que se analiza el aclaramiento de moléculas de distintos tamaños moleculares con dializadores de MCO y se comparan con otros dializadores de alto flujo en HD y HDF-OL.

v. Pérdidas de albúmina

El mayor tamaño de los poros de la membrana de MCO se traduce en un aumento en las pérdidas de albúmina en las sesiones de HD convencional [13], lo cual ha supuesto siempre una preocupación para el clínico, por las posibles consecuencias derivadas de dichas pérdidas en el estado nutricional de los pacientes. Diversos estudios han analizado las pérdidas de albúmina con las membranas de MCO en comparación con otros dializadores de alto flujo en HD y en HDF-OL, las cuales se han estimado en 2-4 g/sesión [13][14][15]. Estas pérdidas son equiparables a las descritas para diversos dializadores en HDF-OL [15], las cuales hasta la fecha no se han asociado a parámetros de malnutrición en pacientes en HD [16].

vi. Seguridad

Hasta la fecha no se han publicado reacciones adversas a las membranas de MCO; sin embargo, al tratarse de una membrana sintética, es posible que puedan producirse reacciones de hipersensibilidad.

3. HEMODIÁLISIS EXTENDIDA

El término de hemodiálisis extendida (HDx) se ha propuesto para definir el tratamiento en el cual se combina transporte difusivo y convectivo en el interior de un dializador con membranas de MCO [4][8][17].

a. Modelos teóricos y experimentales

Valiéndonos de las curvas de cribado expuestas en la (Figura 1) y de los modelos teóricos de filtración interna obtenidos para el dializador Theranova 400® se puede realizar una simulación de la eliminación de β_2 microglobulina [17]. Para ello hay que tener en cuenta que el aclaramiento convectivo (K) resulta del producto del ratio de ultrafiltración (Qf) y el cribado (S) de la molécula seleccionada ($K=Qf \times S$). Puesto que los volúmenes de transporte convectivo que se han relacionado con un aumento de la supervivencia en HDF-OL son aquellos superiores a 23 litros/sesión [2] y dado que el coeficiente de cribado de la β_2 microglobulina para un dializador estándar de alto flujo se encuentra en torno a 0.5, el aclaramiento de dicha molécula en HDF-OL sería de $23 \times 0.5 = 11.5$ litros/sesión. Para alcanzar el mismo resultado con una membrana de MCO donde $S=0.9$ para β_2 microglobulina, se necesitarían solo 12,7 litros de transporte convectivo. De acuerdo con los modelos teóricos previamente expuestos [9][11], un dializador de MCO genera una filtración interna media de 40 ml/min, sin ultrafiltración. En una sesión de HD de 4 horas de duración con $Q_b=400$ ml/min, $Q_d=500$ ml/min y $U_f=16$ ml/min, la filtración interna sería de 56 ml/min ($40+16$ ml/min) con una retrofiltración de 40 ml/min. Dicha filtración interna supondría un total de 13440 ml ($56 \text{ ml/min} \times 240 \text{ min}$), que multiplicada por 0.9 (S), supondría un aclaramiento total de 12,97 litros/sesión.

b. Prescripción

Un monitor de diálisis estándar puede llevar a cabo la técnica sin necesidad de un software especial ni tecnología específica. Únicamente se necesita un monitor con control de ultrafiltración en HD convencional, siendo deseable emplear flujos sanguíneos ≥ 300 ml/min y flujos del líquido de diálisis ≥ 500 ml/min. Debido a las cantidades significativas de retrofiltración, es recomendable el uso de agua ultrapura para evitar el paso de toxinas al paciente durante el tratamiento [17].

c. Consideraciones especiales con las membranas MCO

Con relación a cómo utilizar las MCO, no precisa ninguna consideración especial en relación a las dosis de heparina, ni en la dosificación de fármacos utilizados en diálisis como ha demostrado un trabajo realizado in vitro [18].

No obstante, existen dos situaciones en las que no se deben utilizar las membranas de MCO: la HDF y la ultrafiltración aislada. Con la técnica de HDF se pueden perder cantidades importantes de albúmina, en torno a 15 g por sesión (datos no publicados).

4. EXPERIENCIA CLÍNICA a. ¿Qué lugar ocupan las membranas de medio cutt off?

En este apartado analizaremos los estudios clínicos realizados con las membranas de MCO. La mayoría de ellos se han centrado en la capacidad de eliminación de moléculas con estos dializadores, comparándolos bien con dializadores de alta eficacia (high-flux [HF]) o con la técnica de HDF.

En el momento actual se comercializa una membrana de MCO (Theranova®) con dos superficies, 1.7 m² y 2 m². Especificaremos en los distintos estudios la superficie utilizada en los mismos, aunque un estudio realizado por Maduell y cols [14], no muestra diferencias significativas en la eliminación de moléculas de distinto PM entre ambas.

El trabajo de Kirsch y cols [11] prospectivo y aleatorizado incluyó a 19 pacientes y comparó entre otros dializadores de MCO, el dializador Theranova 400® (1.7 m²) con HD-HF utilizando FX Cordiax 80® (1.8 m²) y con HDF utilizando FX Cordiax 800® (2 m²). Los resultados se muestran en la (Figura 6), y se resumen en que, en la depuración de sustancias de PM bajo, no se observan diferencias entre los tres grupos, mientras que a medida que el PM de las moléculas aumenta, las diferencias se ponen de manifiesto con mejor eliminación con la HDF y la HDx. Así mismo, con PM superiores a 24.000 Da la HDx es superior a la HDF.

García-Prieto y cols [19] realizan un estudio similar en 18 pacientes comparando las tres técnicas y en el que además de los porcentajes de reducción de moléculas de distinto PM, incluyen las pérdidas de albúmina. Concluyen que la HD con MCO es superior a la HD-HF en la depuración de moléculas medias y medias grandes y no es inferior a la HDF. Con respecto a esta última encontraron una menor pérdida de albúmina (P<0.001) con la membrana de MCO (0.03 g vs 3,1 g/sesión con MCO HD vs HDF).

Reque y cols. [20] también concluyen en su estudio prospectivo y cruzado realizado en 10 pacientes, 24 sesiones comparando Theranova 500® con HDF con Polyflux-210H™, que ambas técnicas son igual de eficaces en el aclaramiento de moléculas pequeñas y medias, mientras que en las de mayor PM, la HDx podría ser superior a la HDF.

Belmouaz y cols [21] realizaron un estudio retrospectivo para evaluar eficacia y seguridad de Theranova 500® (2.0m2). Para ello incluyeron durante 6 meses, 10 pacientes y compararon la HD convencional con este dializador con HDF utilizando el dializador Polyflux-210H™ (poliariletersulfona/polivinilpirrolidona, de 2.1 m2) o Elisio-21H™ (polinefrona de 2.1 m2). No encontraron diferencias en la depuración de moléculas pequeñas ni medianas hasta mioglobina.

En los últimos años son muchos los estudios publicados sobre la eficacia depurativa de esta terapia, por lo que recientemente se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis resumiendo sus resultados. Yang et al [22] publicaron un metanálisis que incluye nueve estudios en los que se evaluó la eficacia depurativa de las membranas de MCO en comparación con membranas de alto flujo concluyendo que el ratio de reducción de β_2 microglobulina, TNF α y cadenas ligeras fue mayor con las membranas de MCO, sin diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de albúmina fueron inferiores en los pacientes que se dializaban con MCO incluidos en los estudios randomizados, sin encontrar diferencias en los pacientes incluidos en estudios no randomizados. En el mismo sentido, Hung et al [23] llevaron a cabo un metaanálisis de 5 estudios que incluían a 328 pacientes en los que se comparó la eficacia depurativa de la diálisis con membranas de MCO comparándola con HDHF. Demostraron mayores ratios de reducción de β_2 microglobulina y cadenas ligeras, sin diferencias en los niveles séricos de IL-6. Las pérdidas de albúmina fueron superiores con las membranas de MCO. Por último, la sociedad canadiense de nefrología ha publicado dos revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la eficacia depurativa [24] y clínica [25] de las membranas de MCO en comparación con las membranas de alto flujo. En cuanto a la eficacia depurativa, tras analizar 26 estudios concluyen que las membranas de MCO eliminan un amplio rango de moléculas de mediano PM y probablemente de mediadores inflamatorios con una reducción transitoria de los niveles de albúmina en comparación con la HDHF. A nivel clínico analizaron 22 estudios en los que encontraron moderada evidencia sobre el efecto de las membranas de MCO en calidad de vida y otros aspectos clínicos reportados por los pacientes en comparación con la HDHF.

b. ¿Qué experiencia clínica tendremos?

En este apartado pretendemos hacer una revisión de los estudios en marcha.

En la (Tabla 1) se resumen los estudios y su objetivo. Queremos destacar de ellos, el estudio MOTHER HDx (Estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, aleatorizado para explorar la morbimortalidad en pacientes dializados con Theranova HDx en comparación con la HDF-OL), que sin duda es uno de los más importantes, ya que tiene como objetivo determinar si la HDx no es inferior a la HDF para reducir el resultado combinado de muerte por todas las causas y accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) y el síndrome coronario agudo (angina e infarto de miocardio) y evento de enfermedad arterial periférica (amputación o revascularización) y colitis isquémica (trombosis mesentérica) en sujetos en HD. Las autoras de este capítulo participamos en el mismo, y en el momento de escribirlo son más de 40 los centros españoles incluidos.

TABLAS

Registro Público	Título del estudio	Investigador principal/promotor
DRKS00011638	Changes of albumin binding capacity during dialysis treatment sessions with Theranova dialyzers – short and mid-term results	Sebastian Koball, Rostock, Germany
ACTRN12616000804482	REMOVAL-HD A tRial Evaluating Mid cut-Off Value membrane clearance of Albumin and Light chains in HaemoDialysis patients	Colin Hutchison et al., multi-center, ANZ
DRKS00012359	REMO-C Removal of middle MOleculas using medium Cut-off membranes in hemodialysis mode versus high-flux membranes in post-dilutional on-line hemodiafiltration mode	Alexander Rosenkranz, Graz, Austria
NCT03270371	MCO-IF Medium-term Modulation of the Inflammatory Profile by Medium Cut Off Membranes in Patients With End Stage Renal Disease	Christoph Schmaederer, Munich, Germany
NCT03104166	ModuVas Modulation of Vascular Calcification in Chronic Dialysis Patients	Daniel Zickler, Berlin, Germany
NCT03137056	DIALOMIC Characterization of Proteins and Forms of Albumin Removal Capacities of the Theranova Membrane by Innovating Proteomic Investigations	Laurent Juillard, Lyon, France
NCT03274518	Expanded Hemodialysis Versus Online Hemodiafiltration: a Pilot Study on Intradialytic Hemodynamics and Fluid Status	Bruno Caldin da Silva, Sao Paulo, Brazil
NCT03274518	A Multicentre, Open-label, Prospective, Randomized Study to Explore the Morbimortality in Patients Dialyzed With the Theranova HDx in Comparison to On-Line - Hemodiafiltration (Study MoTHER HDx)	Fundación SENEPRO. Spain
NCT03938285	EFFECT OF HEMODIAFILTRATION PLUS MEDIUM CUT - OFF MEMBRANES ON UREMIC TOXINS REMOVAL	Magdalena Madero
NCT03270371	Modulation of Inflammation by Medium Cut Off Membranes	München, Bavaria, Germany
NCT03416192	12 Weeks of Hemodialysis With Medium Cut-Off Filter Compared to Hemodiafiltration With Standard High-flux Filter.	Lund University
NCT03437538	Reduction Ratio and Clearance During Hemodialysis With MCO-filter Compared to HDF With Standard High-flux Filter	Skane University Hospital. Malmö, Sweden
NCT03874819	Effect of a Medium Cut-Off Dialyzer - Medical Device on ESA Resistance in 110 Hemodialysis Patients (EXPAND)	Carlo Maria Guastoni
NCT03510520	Comparison of MCO HD on Markers of Vascular Health Compared With On-Line Haemodiafiltration	Manchester University
NCT03448887	Cardiovascular Risk Comparison Between Expanded Hemodialysis Using Theranova and On-line Hemodiafiltration	Kwon wook Joo, Seoul National University Hospital

Tabla 2. Estudios sobre las membranas de corte medio en marcha registrados.

Tabla 1.

IMÁGENES

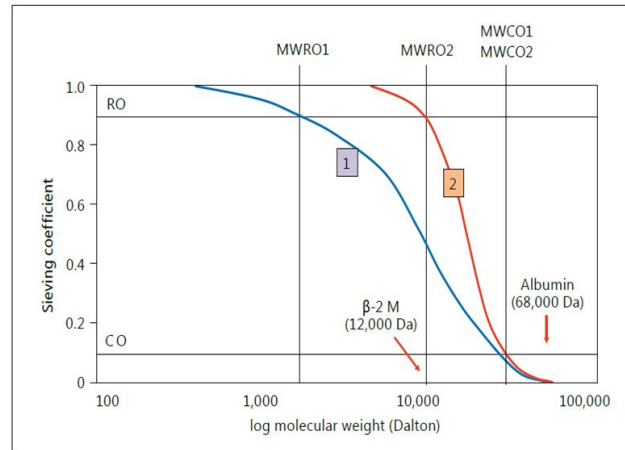


Figura 1 Representación esquemática de las curvas de cribado de dos membranas de hemodiálisis: una membrana de alto flujo (membrana 1) y una membrana de “cut off” (CO) medio. El punto de la curva en el que el coeficiente de cribado es de 0.1 para un determinado peso molecular determina el “cut off” (MWCO=molecular weight cut off) de la membrana. El punto de la curva en el que el coeficiente de cribado es de 0.9 para un determinado peso molecular determina el “retention onset” (MWRO) de la membrana. Ambas membranas presentan “cut off” similares (MWCO1=MWCO2) y sin embargo difieren mucho en su “retention onset” (MWRO1≠MWRO2).

Figura 1.

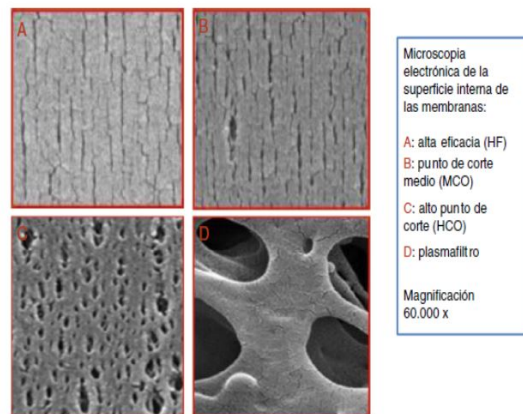


Figura 2 - Microfotografía de la cara interna de los 4 tipos de membranas en función del tamaño de los poros: A) alta eficacia (HF); B) punto de corte medio (MCO) (Theranova®); C) alto punto de corte (HCO); D) plasmafiltro. Magnificación 60.000x.

Figura 2.

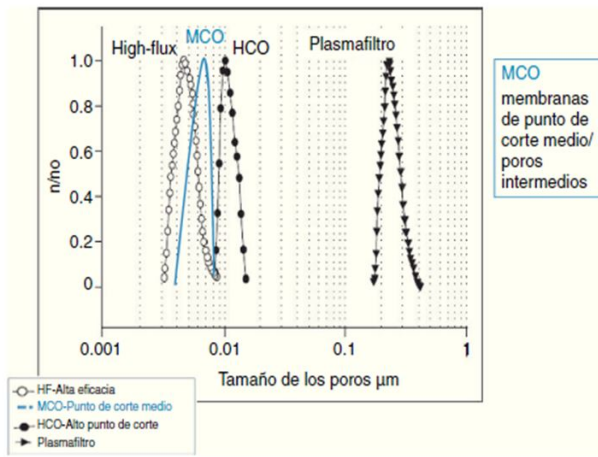


Figura 3. Tamaño y distribución de los poros de las membranas: MCO membranas de punto de corte medio / poros intermedios; membranas de alto punto de corte (HCO), plasmafiltros y dializadores de alta eficacia (HF). n/no: número de poros de cada tamaño normalizado en tanto por uno.

Figura 3.

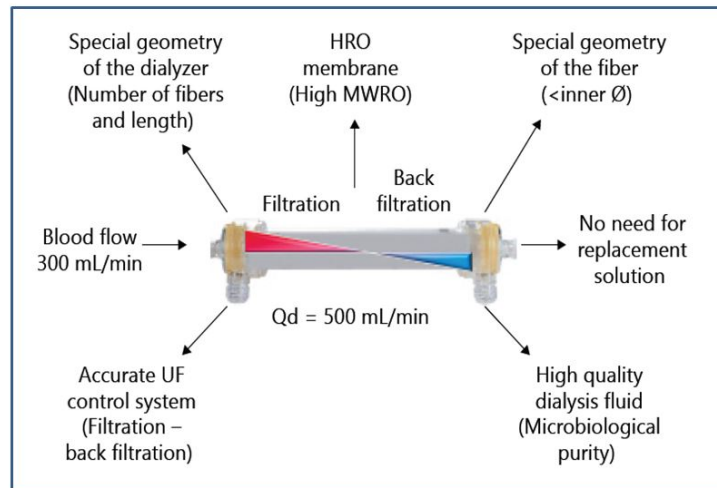


Figura 4. Parámetros operacionales de la hemodiálisis con membranas de MCO. Q_b : flujo acceso vascular, Q_d : flujo baño diálisis, Q_f : flujo filtración, UF ultrafiltration, HRO: high retention onset

Figura 4.

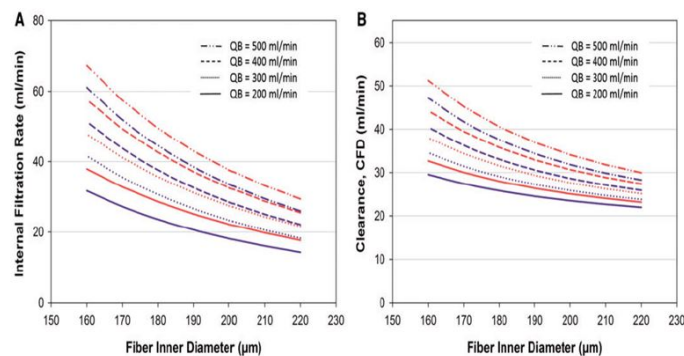


Figura 5. Efecto del diámetro interno de la fibra capilar sobre (A) la fracción de filtración y (B) el aclaramiento de factor de complemento D (CFD), de 24KDa, con diferentes flujos de acceso.

Figura 5.

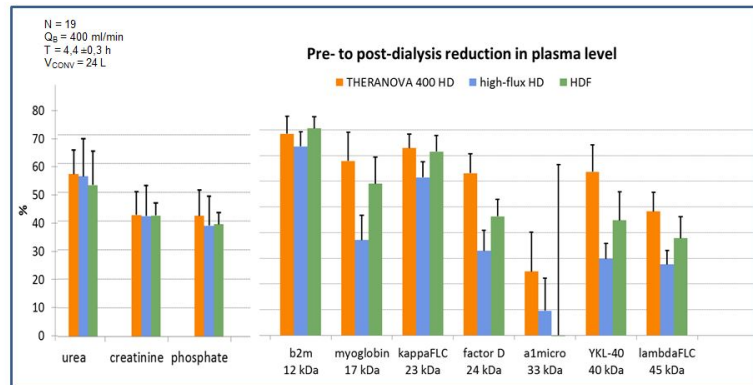


Figura 6. Ratios de reducción de pequeñas y medianas moléculas obtenidos con diferentes técnicas: HD de alto flujo = HD con dializador FX Cordiax 80 (azul); HDF = HDF de alto volumen con dializador FX Cordiax 800 (verde); HDx con Theranova 400 (naranja)

Las barras indican la media y la desviación estándar

Los datos postdialisis se corrigen para la hemoconcentración

Estadísticas de un modelo mixto con efectos fijos del periodo y el tipo de dializador del estudio así como del efecto aleatorio del sujeto.

Figura 6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco C, Crepaldi C, Brendolan A, Bragantini L, d'Intini V, Inguaggiato P, Bonello M, Krause B, Deppisch R, Goehl H, Scabardi A: Evolution of synthetic membranes for blood purification: the case of the Polyflux family. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(suppl7):10-20 [Pubmed]
2. Maduell F, Moreso F, Pons M et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 487-497. [Pubmed]
3. Coli L, La Manna G, Comai G, Ursino M, Ricci D, Piccari M, Locatelli F, Di Filippo S, Cristinelli L, Bacchi M, Balducci A, Aucella F, Panichi V, Ferrandello FP, Tarchini R, Lambertini D, Mura C, Marinangeli G, Di Loreto E, Quarello F, Forneris G, Tancredi M, Morosetti M, Palombo G, Di Luca M, Martello M, Emiliani G, Bellazzi R, Stefoni S: Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 93-100. [Pubmed]
4. La Manna G, Ronco C (eds): Current Perspectives in Kidney Diseases. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2017, vol 190, pp 124-133 [Pubmed]
5. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B: Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 455-463 [Pubmed]
6. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B: MCO membranes: enhanced selectivity in high-flux class. *Sci Rep* 2015; 5: 18448 [Pubmed]
7. Pérez-García R, Alcázar R. El dializador en el año 2017: mucho más que una membrana. *Nefrología* 2018; 38(1):4-7 [Pubmed]

8. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis Blood Purif 2017;44:I&VIII [Pubmed]
9. Lorenzin A, Neri M, Lupi A, Todesco M, Santimaria M, Alghisi A, Brendolan A, Ronco C. Quantification of Internal Filtration in Hollow Fiber Hemodialyzers with Medium Cut-Off Membrane. Blood Purif. 2018;46(3):196-204 [Pubmed]
10. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrol Dial Transplant (2018) 33: iii22&iii27 [Pubmed]
11. Lorenzin A, NeriM, Clark WR et al. Modeling of internal filtration in theranova hemodialyzers. Contrib Nephrol 2017; 191: 127&141 [Pubmed]
12. Macías N, Vega A, Abad S, Aragoncillo I, García-Prieto AM, Santos A, Torres E, Luño J. Middle molecule elimination in expanded haemodialysis: only convective transport? Clin Kidney J. 2018 Dec 15;12(3):447-455. [Pubmed]
13. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, Schneider A, Wanner C, Rosenkranz AR, Krieter DH: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 165&172 [Pubmed]
14. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gómez M, Montagud-Marrahi E, Guillén E et al. Evaluation of the influence of the surface membrane and blood flow in medium «cut-off» (MCO) dialyzers. Nefrologia.2019 [Epub ahead of print] [Pubmed]
15. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Xipell M, Guillen E, Montagud-Marrahi E, Arias-Guillen M, Fontserè N, Vera M, Rico N. Medium Cut-Off Dialyzer versus Eight Hemodiafiltration Dialyzers: Comparison Using a Global Removal Score. Blood Purif. 2019;48(2):167-174. [Pubmed]
16. N. Macías, A. Vega, S. Abad, T. Linares, A. García-Prieto, I. Aragoncillo, JM. López-Gómez. Is High Volume Online Hemodiafiltration Associated With Malnutrition? Therapeutic Apheresis and Dialysis [Pubmed]
17. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A and [Pubmed]
18. Voigt M, Gebert M, Haug U, Hulko M, Storr M, Boschetti-de-Fierro A et al. Retention of beneficial molecules and coagulation factors during haemodialysis and haemodiafiltration. Sci Rep. 2019;9:6370. doi: 10.1038/s41598-019-42783-w. [Pubmed]
19. 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-fluxdialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. Clin Kidney J.2018;11:742-746. [Pubmed]
20. 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):126-131. [Pubmed]
21. Belmouaz M, Diolez J, Bauwens M, Duthe F, Ecotiere L, Desport E, Bridoux F. Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. Clin Nephrol. 2018;89:50-56. [Pubmed]
22. Yang J, Ke G, Liao Y, Guo Y, Gao X. Efficacy of medium cut-off dialyzers and comparison with high-flux dialyzers in patients on maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Ther Apher Dial. 2021;1&13. [Pubmed]
23. Hung Y-H, Lai T-S, Belmouaz M, Tu Y-C, Lai C-F, Lin S-L, Chen Y-M. Effects of Medium Cut-Off Polyarylethersulfone and Polyvinylpyrrolidone Blend Membrane Dialyzers in Hemodialysis Patients: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Membranes*. 2022; 12(5):443. [Pubmed]

24. Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, Wu C, Nesrallah G. Effects of Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes on Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2022 Jan 18;9:20543581211067090. [Pubmed]

25. Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, Wu C, Nesrallah G. Clinical Outcomes With Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2022 Jan 21;9:20543581211067087. [Pubmed]
