

¿Cómo debe ser la hemodiafiltración en línea después del estudio ESHOL?

Rafael Pérez-García

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Nefrología 2014;34(2):139-44

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12472

A los grandes avances técnicos que se han producido en la hemodiálisis (HD), y entre los que destacan la aparición de monitores de HD con control de ultrafiltración, el líquido de diálisis con bicarbonato y ultrapuro, y los dializadores con membranas de alta permeabilidad, actualmente debemos añadir la hemodiafiltración en línea (HDF-OL)¹. Su consagración se debe a muchos trabajos previos, pero su espaldarazo final es el estudio ESHOL, que se comenta a continuación^{2,3}. La hemodiafiltración (HDF), en sus diferentes modalidades, es una técnica con una larga trayectoria en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D^{4,5}. Aquellas técnicas de HDF en las que se utilizan sueros como líquido de reposición tienen algunos inconvenientes: la complejidad de la técnica, con necesidad de un monitor de diálisis con capacidad para adecuar la infusión de reposición a la ultrafiltración, el coste de estos sueros y, por tanto, de la técnica, y por último la limitación de la cantidad de transporte convectivo, por ejemplo, entre 8 y 9 l en la *acetate free biofiltration* (AFB) de 4 horas⁶. Todos estos inconvenientes han limitado su utilización. Por el contrario, la HDF-OL, en la que se usa el propio líquido de diálisis como líquido de reposición, ha conseguido obviar gran parte de ellos, desplazando a las otras técnicas de HDF. La aparición de monitores que permiten realizar HDF-OL con una seguridad excelente ha conseguido su paulatina implantación en la clínica. Las ventajas de la HDF-OL son: su coste muy poco por encima de una HD de alto flujo (HD-HF), que actualmente se considera que la HDF-OL es coste-efectiva⁷ y la posibilidad de conseguir durante la sesión de HDF-OL volúmenes de transporte convectivos elevados^{4,5,8}.

Desde su implantación en la clínica, se han observado diversas ventajas clínicas de la HDF-OL respecto a la HD: me-

joría de la estabilidad hemodinámica; mejor respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis; mayor eliminación de fosfatos y β 2-microglobulina; disminución de la incidencia de la amiloidosis relacionada con la diálisis; disminución de los marcadores-mediadores de inflamación crónica; mejor preservación del estado nutricional; mejor respuesta a la hormona del crecimiento en niños en diálisis; respuesta favorable de la encefalopatía hepática y mejor preservación de la función renal residual (FRR)^{9,22}. Incluso, en estudios observacionales, se demostró mejor supervivencia de los pacientes en esta técnica respecto a la HD convencional²³⁻²⁶.

El número de pacientes en diálisis tratados mediante HDF-OL ha ido aumentando progresivamente en la mayoría de los países. En algunos lugares, como sucedió en Cataluña, en 2007 incluso se ha incentivado su utilización. Esto ha permitido su rápido aumento y la posibilidad de realizar un estudio como el ESHOL². La iniciativa de los nefrólogos catalanes coordinados por el Dr. F. Maduell y el mencionado apoyo de las autoridades sanitarias de Cataluña han permitido realizar este estudio que ha dado el espaldarazo definitivo a esta técnica. Es muy importante tener en cuenta lo anterior, porque sin iniciativa por parte de los nefrólogos y sin el estímulo e interés por parte de la administración sanitaria no puede haber avances en la medicina clínica. En una encuesta realizada en el año 2010 por la Sociedad Española de Nefrología en todo el territorio español, un 22,5 % de los pacientes en HD estaban en HDF-OL. Sin embargo, este crecimiento no ha sido uniforme. En el año 2010, según una encuesta que realizó la Sociedad Madrileña de Nefrología, en la Comunidad de Madrid solo había 154 pacientes prevalentes en HDF-OL, para una población de 6 445 499 habitantes. Mientras, en Cataluña, eran 948 pacientes los que se dializaban con esta técnica, para una población censada de 7 504 881 habitantes². Actualmente, en la Comunidad de Madrid y en la andaluza el porcentaje de pacientes de diálisis en HDF-OL sigue siendo muy bajo, aumentando paulatinamente solo por la iniciativa de los nefrólogos y, en ocasiones, con la administración sanitaria en contra.

Correspondencia: Rafael Pérez García

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.
rperezga@salud.madrid.org

¿QUÉ SABÍAMOS DE LA HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA ANTES DEL ESTUDIO ESHOL?

La HDF-OL es una técnica de diálisis que suma al transporte difusivo propio de una HD convencional o de bajo flujo (HD-LF) una cantidad significativa de transporte convectivo. Así, es capaz de eliminar mayor cantidad de moléculas medias y grandes que la HD-LF, en la que predomina el transporte difusivo⁸. Es bien conocido que la retención de estas moléculas urémicas se ha asociado a diversas complicaciones crónicas de los pacientes en HD^{5,12,13,15,16,27}.

En el caso de la HD-HF esa diferencia es relativa. La ultrafiltración y retrofiltración, que se produce dentro del dializador de alta permeabilidad, funciona como una verdadera HDF-OL. La HD-HF se debe considerar como una forma de HDF-OL de baja efectividad (5-7 l por sesión). De esta manera, la diferencia entre las dos técnicas la marcaría el volumen total ultrafiltrado, que en el caso de la HDF-OL debería ser superior a 20 l por sesión.

Además de las ventajas clínicas parciales, ya comentadas, la consolidación de un tratamiento, en este caso una técnica de diálisis, se basa en la demostración de su contribución a una mejora en la morbilidad, la mortalidad o la calidad de vida. En este sentido, contamos con grandes estudios observacionales: DOPPS, EuCliD, RISCAVID, que indican una mejor supervivencia de los pacientes en HDF-OL respecto a los que están en HD²³⁻²⁶. Por el contrario, recientemente se han publicado dos estudios aleatorizados que no demuestran diferencias significativas, en cuanto a la mortalidad a dos años, entre los pacientes asignados a HDF-OL respecto a los de HD, en un caso HD-LF²⁸ y en otro HD-HF²⁹. Sin embargo, en subanálisis posteriores, cuando se separaron los pacientes con ultrafiltración, transporte convectivo, por encima de 22 o 20 l/sesión, se evidenció una mejoría de la supervivencia del 39 % y del 46 %, respectivamente.

¿QUÉ NOS ENSEÑA EL ESTUDIO ESHOL?

El estudio ESHOL³ es el primer estudio controlado y aleatorizado que demuestra una reducción del 30 % en la mortalidad global de los pacientes en HDF-OL, respecto a los de HD-HF, siendo esta valoración el objetivo primario del estudio. La mortalidad anual del grupo en HDF-OL era del 9,8 %, frente a la del grupo en HD, del 14,1 %. Este último porcentaje es semejante al de la mortalidad en HD del Registro Español de Enfermos Renales. En un estudio reciente de mortalidad entre 7316 pacientes españoles en HD, la tasa anual media de mortalidad era del 12 %, intermedia entre esas dos cifras. Un 23,2 % de esos pacientes estaban en HDF-OL³⁰. En el estudio ESHOL, esa diferencia de mortalidad, a favor de los pacientes en HDF-OL respecto a los de HD-HF, era ya notoria a los 18 meses de seguimiento.

Entre las causas de mortalidad que contribuyen a esta disminución de la mortalidad global en el grupo en HDF-OL, destacan los accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) y las causas infecciosas. Como posible explicación de la disminución de los ACVA fatales en el grupo en HDF-OL estaría la mejor estabilidad hemodinámica de los pacientes en esta técnica, evitando las hipotensiones como fuente de patología. Este hecho ya había sido evidenciado anteriormente con alguna otra técnica de HDF como la AFB⁶. En el caso de las infecciones, la disminución del estado inflamatorio crónico de estos pacientes y la mejoría de la respuesta inmunológica podrían jugar un papel fundamental. La eliminación de moléculas mediadoras en la inflamación y la mayor eliminación de moléculas inhibitoras de la respuesta inmunológica podrían explicar este resultado¹⁷. Asociado a lo anterior, también se evidencia una mejora de la morbilidad de los pacientes en HDF-OL, valorada mediante una disminución del 22 % de los ingresos hospitalarios por cualquier causa.

Todos estos resultados son consistentes y se mantienen cuando se corrigen para la edad, el sexo, la diabetes, la comorbilidad (Charlson) y el tipo de acceso vascular, variables diferentes a la aleatorizada, que también influyen en la mortalidad. Dado el diseño del estudio y si se tiene en cuenta que, en la situación basal, estos parámetros son semejantes entre los pacientes asignados a HD-HF y a HDF-OL, se demuestra la potencia de esta técnica como factor independiente para predecir la reducción de la mortalidad.

En el estudio ESHOL no se han demostrado diferencias en la presión arterial (PA), la anemia y los niveles de fósforo sérico de los pacientes en HDF-OL respecto a los de HD-HF. Por el contrario, en algunos trabajos no aleatorizados sí se encuentran mejoras en estos puntos en la HDF-OL. Probablemente influyen en ellos otros factores diferentes a la propia técnica: por ejemplo, en el caso de la PA, la concentración de sodio en el líquido de diálisis y su balance, la ganancia de peso interdialítica o la consecución del peso seco³¹.

¿CÓMO DEBEMOS CONTROLAR A LOS PACIENTES EN HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA?

En HD, para controlar la cantidad de dosis de diálisis administrada se utilizan el Kt/V o el Kt. Para estos dos parámetros existen unos niveles mínimos por debajo de los cuales aumenta la mortalidad de los pacientes en HD. ¿Son estos parámetros útiles como marcadores de mortalidad en la HDF-OL? Este aspecto está por aclarar. Probablemente sí, pero no deben ser los únicos que se han de medir. Mientras no contemos con otras evidencias, los pacientes en HDF-OL deberían mantener, como los de HD, un eKtV > 1,2 o, mejor, un Kt mínimo de 40-45 l para mujeres y 45-50 l para varones³².

El Kt/V suele aumentar un 10 % al pasar de HD a HDF-OL posdilucional. En un subanálisis del estudio RISCAVID, se

observó un aumento del Kt/V de un 13,6 % después de seis meses de tratamiento con HDF-OL, respecto a su situación basal en HD³³. Este aumento del Kt/V en HDF-OL posdilucional puede ayudar a conseguir niveles óptimos de Kt > 45 l en mujeres y > 50 l en varones. En este sentido, en el trabajo de Molina Núñez et al.³⁴ los parámetros que se modificaban en la HD para conseguir que todos los pacientes tuvieran el Kt recomendado fueron: incremento del flujo sanguíneo (FS) y del tiempo efectivo de la sesión, mayor superficie del dializador y el paso a HDF-OL.

En la HDF-OL otro parámetro que se ha de controlar es el volumen total de ultrafiltrado, correspondiente a la infusión más el balance negativo necesario para mantener el peso seco. Este volumen debería ser superior a 20 l por sesión de HDF-OL posdilucional. Según datos del estudio ESHOL, lo óptimo sería algo mayor > 24 l por sesión. En el estudio ESHOL, la reducción del riesgo de muerte era del 40 % y del 45 % en los subgrupos de HDF-OL con 23-25 l y > 25 l por sesión, respectivamente. Este volumen de transporte convectivo se debe asociar a un coeficiente de cribado del dializador para la β_2 -microglobulina $\geq 0,7$ (0,6 para el Grupo Eudial)³⁵, que asegure una buena eliminación de moléculas medias en el volumen ultrafiltrado.

Más controvertido es si la β_2 -microglobulina debería ser un parámetro a controlar en la HDF-OL^{16,35,36}. No parece razonable en clínica controlar ni su aclaramiento ni su tasa de reducción, pero podría ser deseable que el paciente en HDF-OL mantuviese unos niveles séricos de β_2 -microglobulina pre-HD < 25 mg/l.

La β_2 -microglobulina es una molécula media que se relaciona con complicaciones de los pacientes en HD, como la amiloidosis dialítica. Su depuración es significativamente mayor en las técnicas con alto transporte convectivo como la HDF-OL^{16,36}. Por otro lado, se ha mostrado como un marcador de riesgo de muerte entre la población de pacientes en HD³⁷. En un subanálisis del estudio HEMO³⁸ se concluye que los niveles elevados de β_2 -microglobulina se asocian a un mayor riesgo de muerte. En el subgrupo de pacientes con más de 3,7 años en diálisis, un mayor aclaramiento o Kt/V de β_2 -microglobulina se asociaba a menor mortalidad. En un análisis preliminar del estudio CONTRAST³⁹, se observó que los pacientes en HDF-OL mantienen niveles más bajos de β_2 -microglobulina que los pacientes en HD. Junto al aclaramiento, el otro factor con un impacto fundamental en los niveles de β_2 -microglobulina es la FRR, que siempre se debe intentar preservar en los pacientes en HD. Por otro lado, los niveles séricos de β_2 -microglobulina dependen no solo de su eliminación, la diálisis y la FRR, sino también de su formación/producción, que en ocasiones está muy aumentada. Este aspecto hay que tenerlo en cuenta para interpretar los niveles séricos en algún caso en particular.

¿CÓMO CONSEGUIR MÁS DE 20-24 l DE TRANSPORTE CONVECTIVO POR SESIÓN?

La hemoconcentración que provoca en el dializador la HDF-OL posdilucional no suele crear complicaciones si la fracción de filtración (FF) es inferior al 25 % (relación entre el ultrafiltrado y el flujo sanguíneo). Esto implica que, para conseguir en 4 horas 24 l, necesitamos 100 ml/min de ultrafiltrado y, por tanto, 400 ml/min de flujo sanguíneo.

En pacientes con flujos sanguíneos limitados, como en el caso de pacientes portadores de algunos catéteres, esta tasa máxima puede comprometer la consecución de los 20-24 l de ultrafiltración por sesión. Se han descrito varias formas de lograr mejores rendimientos de ultrafiltración en la HDF-OL posdilucional. El primero que mencionar nos lo describen Maduell et al.⁴⁰ y es aplicable a monitores 4008S y 5008 de FMC®. Consiste en la prescripción del flujo de infusión de forma automatizada y añadir un incremento de 20 ml/min, modificando en la autorregulación la concentración de proteínas y/o hematocrito. De esta forma, se logra un rendimiento mayor sin incrementar de forma significativa las alarmas (14 %). Otra forma de mejorar la FF se consigue con el sistema Ultracontrol Gambro®. Nuestro grupo ha conseguido una FF del 30 % de media. Esto nos posibilita alcanzar volúmenes totales de ultrafiltración de 30 l por sesiones de 4 horas⁴¹. El tipo de dializador utilizado es clave en esta técnica⁴². El sistema Autosub de FMC® puede conseguir también FF elevadas sin complicaciones, aunque todavía faltan evidencias publicadas.

¿A QUÉ MODALIDAD DE HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA NOS ESTAMOS REFIRIENDO? ¿CUÁL ES LA EQUIVALENCIA ENTRE LAS DISTINTAS MODALIDADES?

Lo mencionado en los párrafos anteriores es válido para la HDF-OL posdilucional. La modalidad predilucional habitualmente no logra un aumento de la eliminación de moléculas pequeñas, como la urea, respecto a una HD equivalente. Para lograr una eliminación de moléculas medias equivalente a la posdilucional, es necesario recurrir a volúmenes de ultrafiltración/infusión de dos a tres veces superiores^{35,43}. No tiene problemas debidos a la hemoconcentración, pero sus aclaramientos son también dependientes del flujo sanguíneo.

Existen dos variantes de HDF-OL en las que se combina la infusión pre y posdilucional: la HDF-OL *mid-dilution* y la *mix-dilution*⁴⁴⁻⁴⁶. Está aún por demostrar qué volúmenes pre y post son equivalentes a los de la posdilucional. Recientemente, hemos realizado un estudio comparando la mix con la posdilucional, siendo su capacidad de depuración semejante⁴⁷. Se desconoce si con flujos sanguíneos bajos se previenen mejor las complicaciones de la HDF-OL posdilucional.

El cálculo del factor de dilución (FD) es una aproximación matemática para determinar la equivalencia de los volúmenes de infusión predilucionales respecto a los posdilucionales³⁵. Cuando en una HDF parte del líquido de reposición es infundido antes del dializador (predilución), el volumen ultrafiltrado se debe corregir por este FD, que valora la disminución del aclaramiento de sustancias provocada por la dilución. La fórmula del FD es = $FS \times (1 - \text{hematocrito [Hto]}) \times 0,93 / (FS \times (1 - \text{Hto}) \times 0,93) + \text{flujo de infusión predilucional (FIpre)}$. Por ejemplo, para un FS de 300 ml/min, un Hto del 40 % (0,4) y un FIpre de 200 ml/min, tenemos un FD de 0,46. Con un FIpre de 200 ml/min en esas circunstancias y un FD = 0,46, tendríamos un flujo equivalente en posdilucional (FIpre x 0,46) de 92 ml/min. La interacción entre el transporte convectivo y el difusivo conlleva que este cálculo sea solo una aproximación, que puede variar en función de factores como el dializador.

¿CUÁLES SON LOS PACIENTES QUE MÁS SE BENEFICIAN DE ESTA TÉCNICA Y QUE, POR TANTO, DEBERÍAN SER LOS PRIMEROS EN SER INCLUIDOS?

Clásicamente, se ha tendido a incluir en HDF-OL, al menos en España, a los pacientes más jóvenes, varones, con mayor tamaño corporal y diabéticos tipo 1. En Japón, también se han seleccionado preferiblemente pacientes jóvenes con poca comorbilidad y larga estancia en diálisis⁴⁸. No parece que esto deba ser así. El estudio ESHOL nos enseña el tipo de pacientes que más se benefician de la HDF-OL, como son: pacientes mayores, no diabéticos, los que se dializan mediante una fístula arteriovenosa (FAV) y los que tienen mayor comorbilidad.

La HDF-OL es beneficiosa para la mayoría de los pacientes con un FS real suficiente ¿250 ml/min?; pero, si contamos con recursos limitados, deberíamos empezar por los de mayor edad, con menos posibilidades de trasplante⁴⁹.

¿QUÉ LIMITACIONES O CUIDADOS ESPECÍFICOS PRECISA LA HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA?

La HDF-OL elimina más toxinas urémicas no unidas a proteínas de peso molecular medio que la HD-HF, pero al tiempo puede eliminar una cantidad mayor de aminoácidos, péptidos, proteínas, vitaminas y fármacos. En los pacientes con una ingesta normal, nPCR (*normalized protein catabolic rate*) > 1 g/kg/día, esto no tiene por qué ser un problema.

Siempre nos preguntamos si es necesario suplementar ciertas vitaminas en pacientes en HD, en general y en particular, en ciertas técnicas como la HDF-OL. El P ascorbato estaría reducido tanto en pacientes en HD-LF como en HDF-OL⁵⁰, pero ni la S-cobalamina (vitamina B12) ni el S-folato lo estarían en la sangre de pacientes en HDF-OL. Parece razonable medirlos una vez al año para despistar deficiencias o cuando

se dé clínica compatible con su déficit. Existe algún trabajo que demuestra un mejor comportamiento de la vitamina D en los pacientes en HDF-OL^{51,52}.

En la HDF-OL se puede perder una cantidad significativa de albúmina. La presión transmembrana elevada propia de esta técnica aumenta la pérdida de albúmina en aquellas membranas con un punto de corte (*cut-off*) que permitiría el paso de pequeñas cantidades de albúmina. En un estudio realizado en Francia⁵³, se probaron en HDF-OL 11 tipos de dializadores, con diferentes membranas, en un grupo de pacientes. Se valoraron los litros de infusión conseguidos, la tasa de reducción de β 2-microglobulina y la pérdida de albúmina en las sesiones. Aunque el volumen de transporte convectivo se relacionaba con la tasa de reducción de β 2-microglobulina, existían disociaciones, por ejemplo, la mayor eliminación de β 2-microglobulina con el Fx1000[®] que con el Fx100[®], siendo el primero un dializador especialmente diseñado para la HDF-OL. Respecto a la pérdida de albúmina, destacaban las del FDY210[®] y del REXEED 21[®]. Nuestro grupo, en un trabajo reciente⁴⁷, ha observado una eliminación mínima de albúmina con los dializadores de helixona tanto en HDF-OL posdilucional como en la mix. La pérdida siempre es mayor en la primera media hora, por lo que conviene que la presión transmembrana aumente paulatinamente en ese período.

Finalmente, algunos fármacos, especialmente determinados antibióticos, deberán suplementarse con una dosis después de la sesión de HDF-OL. Aquellas moléculas con pesos moleculares por encima de 500 daltons y con una proporción de unión a proteínas baja se eliminan de una forma significativa en la HDF-OL. Se ha publicado un trabajo sobre la farmacodinámica de la piperacilina en pacientes en HDF-OL⁵⁴. Otros antibióticos como la vancomicina y el tazobactam con una farmacocinética semejante se deberían suplementar después de cada sesión.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan CT, Covic A, Craig JC, Davenport A, Kasiske BL, Kuhlmann MK, et al. Novel techniques and innovation in blood purification: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2013;83(3):359-71.
2. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Foraster A, et al. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalanian prospective randomized study. *J Nephrol* 2005;18:739-48.
3. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al.; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):487-97.

4. Ledebó I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus* 2010;3:8-16.
5. Blankestijn PJ, Ledebó I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010;77:581-7.
6. Tessitore N, Santoro A, Panzetta GO, Wizemann V, Perez-Garcia R, Martinez Ara J, et al. Acetate-free biofiltration reduces intradialytic hypotension: a European multicenter randomized controlled trial. *Blood Purif* 2012;34(3-4):354-63.
7. Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, Nagake Y, Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif* 2013;35 Suppl 1:85-9.
8. Pérez-García R, López Gómez JM, Jofre R, Rodríguez Benítez P. How to implement online HDF in a dialysis unit. *Hemodial Int* 2006;10 Suppl 1:S43-7.
9. Maduell F, del Pozo C, García H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-7.
10. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1616-22.
11. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002;20(4):349-56.
12. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high volumen on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002;20:357-63.
13. Vaslaski L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On line haemodiafiltration versus haemodialysis; stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24:163-73.
14. Davenport A, Gardner C, Delaney M; Pan Thames Renal Audit Group. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3):897-901.
15. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA. Short term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: results from the randomized controlled CONvective TRANsport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010;55:77-87.
16. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Melderen P. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-83.
17. Carracedo J, Merino A, Noguera S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14 CD16 monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2315-21.
18. Maduell F, Navarro V, Rius A, Torregrosa E, Sánchez JJ, Saborit ML, et al. Improvement of nutritional status in patients with short daily on-line hemodiafiltration. *Nefrología* 2004;24(1):60-6.
19. Savica V, Ciolino F, Monardo P, Mallamace A, Savica R, Santoro D, et al. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr* 2006;16:237-40.
20. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Segué L, Zaloscic A. Daily on line haemodiafiltration promotes match-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:867-73.
21. Arata S, Tanaka K, Takayama K, Moriwaki Y, Suzuki N, Sugiyama M, et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* 2010;10:10-21.
22. Schiffel H, Lang SM, Fischer R. Effects of high efficiency post-dilution on-line hemodiafiltration or conventional hemodialysis on residual renal function and left ventricular hypertrophy. *Int Urol Nephrol* 2013;45(5):1389-96.
23. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
24. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1523-7.
25. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al.; RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2337-43.
26. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1944-53.
27. Altieri P, Sorba G, Bolasco G, Asproni E, Ledebó I, Cossu M, et al. Predilution hemofiltration–The second Sardinian Study: comparisons between hemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1207-13.
28. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(6):1087-96.
29. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):192-202.
30. Pérez-García R, Palomares-Sancho I, Merello-Godino JJ, Aljama-García P, Bustamante-Bustamante J, Luño J, et al.; Grupo ORD (Optimizando Resultados de Diálisis). Epidemiological study of 7316 patients on haemodialysis treated in FME clinics in Spain, using data from the EuCLID® database: results from years 2009-2010. *Nefrología* 2012;32(6):743-53.
31. López-Gómez JM, Villaverde M, Jofre R, Rodríguez-Benítez P, Pérez-García R. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2005;(93):S63-8.
32. Maduell F, Ramos R, Palomares I, Martín-Malo A, Molina M, Bustamante J, et al.; on behalf of ORD Group. Targeting KT instead KT/V to avoid inadequate dialysis treatment dose. *NDT* in press.
33. Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Results from the RISCAVID study: is haemodiafiltration associated with improved survival? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3034.
34. Molina Núñez M, Roca Meroño S, de Alarcón RM, García MA, Jimeno C, Álvarez GM, et al. Cálculo del Kt como indicador de calidad en el área de adecuación en hemodiálisis. *Nefrología* 2010;30:331-6.

35. Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):542-50.
36. Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(8):2624-30.
37. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum β 2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:571-7.
38. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leyboldt 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;17:546-55.
39. Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, et al.; CONTRAST investigators. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):80-6.
40. Maduell F, Arias M, Garro J, Vera M, Fontseré M, Barros X, et al. Guidelines for automated manual infusion: a practical way of prescribing postdilution on-line hemodiafiltration. *Nefrologia* 2010;30:349-53.
41. Pérez-García R, De Sequera P, Ortega M, Puerta M, Albalate M, Alcázar R. El sistema ultracontrol® de HDF-OL postdilucional optimiza el volumen ultrafiltrado total por sesión. *Nefrologia* 2009;29 Suppl 2:63.
42. Albalate Ramón M, Pérez García R, de Sequera Ortiz P, Alcázar Arroyo R, Corchete Prats E, Puerta Carretero M, et al. Clinical application of Ultracontrol®: infusion volume and use with different dialyzers. *Nefrologia* 2011;31(6):683-9.
43. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 4:27-30.
44. Krieter DH, Canaud B. New strategies in haemodiafiltration (HDF)-prospective comparative analysis between online mixed HDF and mid-dilution HDF. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1465-6.
45. Maduell F, Arias M, Vera M, Fontseré N, Blasco M, Barros X, et al. Mid-dilution hemodiafiltration: a comparison with pre- and postdilution modes using the same polyphenylene membrane. *Blood Purif* 2009;28(3):268-74.
46. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Katavetin P, Hanwiwatwong O, Wittayalerpanya S, Praditpornsilpa K, et al. Efficacy comparison between simple mixed-dilution and simple mid-dilution on-line hemodiafiltration techniques: a crossover study. *Artif Organs* 2012;36(12):1059-65.
47. de Sequera P, Albalate M, Pérez-García R, Corchete E, Puerta M, Ortega M, et al. Comparison of two on-line hemodiafiltration treatments: mixed versus postdilution. *Nefrologia* 2013;33(6):779-87.
48. Kimata N. Patient selection and prescription of on-line HDF in Japan. *Blood Purif* 2013;35 Suppl 1:77-80.
49. Pérez García R, Albalate M, de Sequera P. ¿Para qué pacientes es útil la hemodiafiltración en línea (HDF-OL)? *Nefrologia Supl Ext* 2011;2(5):25-30.
50. Fehrman-Ekholm I, Lotsander A, Logan K, Dunge D, Odar-Cederlöf I, Kallner A. Concentrations of vitamin C, vitamin B12 and folic acid in patients treated with hemodialysis and on-line hemodiafiltration or hemofiltration. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:74-80.
51. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, Ortega O, Mon C, Ortiz M, et al. Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010;20:359-67.
52. Pérez-García R, Albalate M, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. On-line haemodiafiltration improves response to calcifediol treatment. *Nefrologia* 2012;32(4):459-66.
53. Le Roy F, Hanoy M, Bertrand D, Freguin C, Grange S, Godin M. Dépuration de la Beta2-microglobuline et pertes d'albumine en HDF post-dilution: effect membrane. *EDTA* 2009.
54. Oh KH, Kim C, Lee H, Lee H, Jung JY, Kim NJ, et al. Pharmacokinetics of intravenous piperacillin administration in patients undergoing on-line hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3266-8.