

¿Para qué pacientes es útil la hemodiafiltración en línea (HDF-OL)?

R. Pérez García, M. Albalate, P. de Sequera

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):25-30

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11069

RESUMEN

Existen evidencias de estudios observacionales que demuestran una mejor supervivencia en los pacientes que son sometidos a diálisis con hemodiafiltración en línea (HDF-OL), con respecto a los que lo hacen en hemodiálisis (HD). No obstante, faltan evidencias de mayor nivel, provenientes de estudios controlados y aleatorizados, que nos demuestren esta ventaja. Mientras, nos basamos en indicaciones para casos concretos. La HDF-OL puede contribuir a controlar la hiperfosfatemia de los pacientes en HD. Los niveles de beta-2 microglobulina prediálisis tienen valor pronóstico y pueden ser un parámetro de control de la HDF-OL. En ésta se puede perder fármacos y otras sustancias que es necesario reponer. No todos los dializadores de alta permeabilidad son idóneos para todos los tipos de HDF-OL. Existen avances técnicos que mejoran el rendimiento depurativo de la HDF-OL.

Palabras clave: Hemodiafiltración. Hemodiafiltración en línea. Hiperfosfatemia. Beta-2 microglobulina. Hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

La hemodiafiltración en línea (HDF-OL) es una técnica de diálisis que suma al transporte difusivo propio de una hemodiálisis convencional o de bajo flujo (HD-LF) una cantidad significativa de transporte convectivo. Por tanto, es capaz de eliminar una cantidad mayor de moléculas medias y grandes que la HD-LF, en la que predomina el transporte di-

For which patients is online haemodiafiltration (OL-HDF) useful?

ABSTRACT

Some recent large observational studies suggest an improved survival of online hemodiafiltration (OL-HDF) patients compared to those on high-flux haemodialysis (HF-HD). Five randomized controlled trials are under way. HF-HD can be considered as a form of "low dose" OL-HDF, so the ultrafiltrate volume marks the difference. More than 20 liters of ultrafiltrate per session must be the main goal of postdilutional OL-HDF. OL-HDF improves phosphate elimination and hyperphosphatemia control respect to HF-HD. The diet, session effective duration, OL-HDF and phosphate binders can aid to achieve hyperphosphatemia control. There are several studies demonstrated effective lowering of beta 2M levels by OL-HDF, a predictive marker of mortality, joint pain and dialysis-related amyloidosis. Some drugs, like antimicrobial agents, Piperacillin and Vancomycin, with molecular weight more than 500 D and low levels of protein binding (20-30%) are removing significantly during OL-HDF. It is suggested the replacement of 500 mg after each session. Not all high-flux dialyzers are suitable for all types of HDF-OL. Actually, there is advances technicians depurative HDF-OL performance enhancing.

Keywords: Hemodiafiltration. Online hemodiafiltration. Hyperphosphatemia. Beta 2 microglobulin. Hemodialysis.

fusivo¹. La retención de estas moléculas urémicas se ha asociado con diversas complicaciones crónicas de los pacientes en hemodiálisis (HD)²⁻⁶. Su corrección podría ser una indicación de la HDF-OL.

En el caso de la hemodiálisis de alto flujo o *high-flux* (HD-HF), esta diferencia es relativa. La ultrafiltración y retrofiltración dentro del dializador de alta permeabilidad funcionan como una verdadera HDF-OL. La HD-HF se debe considerar como una forma de HDF-OL de baja efectividad. 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 litros

Correspondencia: Rafael Pérez García
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Leonor.
Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.
rperezga@salud.madrid.org

por sesión. Por ser el transporte convectivo el que predomina en los glomerulos, se considera una técnica más fisiológica que la hemodiálisis (HD) y es la que más se asemeja al funcionamiento renal.

La HDF-OL se ha consolidado, en la asistencia clínica, como alternativa a la HD-HF, en el tratamiento sustitutivo de la función renal. En los últimos años, ha ido creciendo la HD-HF en detrimento de la HD-LF. En una proporción menor, también ha crecido la HDF-OL que, prácticamente, ha eclipsado a los otros tipos de HDF⁶. Este crecimiento no es uniforme. En España, en el año 2010, en la Comunidad de Madrid sólo 154 pacientes prevalentes estaban en HDF-OL, según una encuesta que realizó la Sociedad Madrileña de Nefrología, para una población de 6.445.499 millones de habitantes, mientras que en Cataluña eran 948 pacientes los que se dializaban con esta técnica, para una población censada de 7.504.881 habitantes⁷. La existencia de un complemento económico para esta técnica en Cataluña explica esta enorme diferencia. En una encuesta realizada en el año 2010, en toda España, por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), un 22,5% de los pacientes en HD estaban en HDF-OL.

Los tres grandes estudios controlados y aleatorizados que han comparado la HD-HF y la HD-LF: HEMO, MPO y 4D, nos han enseñado que, para observar beneficios, es necesario un tiempo suficiente en diálisis, cercano a los cuatro años, e identifican ciertos subgrupos de población que se benefician, en términos de supervivencia, con la HD-HF, como son los diabéticos y los pacientes con albúmina baja. Esto se debe interpretar como que el efecto diferencial de la técnica no es lo suficientemente poderoso como para afectar a todos los pacientes, sólo a ciertos casos de alto riesgo. Estas consideraciones también podrían ser aplicables a la HDF-OL. Como toda técnica nueva, precisa evidencias clínicas consistentes que avalen su indicación general. 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 HD. Nos faltan grandes estudios aleatorizados y controlados que avalen definitivamente esta técnica. En la actualidad hay cinco estudios en marcha de estas características que pronto podrán contestar a las preguntas sobre qué pacientes y en qué condiciones pueden mejorar su supervivencia con esta técnica^{2,7-9} y el Turkish HDF Study NCT00411177.

LA HDF-OL Y MOLÉCULAS MEDIAS CON IMPACTO PRONÓSTICO: LA HDF-OL Y EL CONTROL DE LA HIPERFOSFATEMIA

A la espera de la respuesta a las preguntas anteriores, contamos con evidencias suficientes sobre algunos aspectos parciales. La hiperfosfatemia es un marcador de mal pronóstico

en los pacientes en HD y, por tanto, su control es un objetivo. Los pilares de su corrección son la dieta pobre en fósforo (P), los quelantes y no nos debemos olvidar de una diálisis adecuada. La duración de la sesión de HD es uno de los factores que más influyen en una mayor eliminación de fósforo. Hay evidencias sólidas de que la HDF-OL es capaz de eliminar mayor cantidad de fósforo que la HD-LF y la HF¹⁰⁻¹². Esta cantidad se midió en el trabajo de Minutolo, et al.¹⁰: en HD se eliminaba una media de 814 mg por sesión, mientras que en HDF-OL, 1.171 mg/dl. Los pacientes en HDF-OL tendrían niveles menores de fosfatemia que los que se mantienen en HD, como se demuestra en este reciente trabajo¹², 1,42 (0,61) frente a 1,53 (0,53) mmol/l, respectivamente. La explicación estaría en que el P no actúa en cuanto a su depuración como una molécula pequeña, sino mediana, por estar en forma de fosfatos y otras sales muy hidratadas. Los pacientes en HD con hiperfosfatemia no controlada, con sesiones de una duración suficiente, se podrían beneficiar de la HDF-OL.

LA HDF-OL Y LA BETA-2 MICROGLOBULINA

La beta-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-OL¹³. Por otro lado, se ha demostrado como un marcador de riesgo de muerte entre la población de pacientes en HD¹⁴. En un subanálisis del estudio HEMO¹⁵ se concluye que los niveles elevados de beta-2 microglobulina se asocian con mayor riesgo de muerte. En el subgrupo de pacientes con más de 3,7 años en diálisis, un mayor aclaramiento o Kt/V de beta-2 microglobulina se asocia con menor mortalidad. En un análisis preliminar del estudio CONTRAST¹⁶, se objetiva que los pacientes en HDF-OL mantienen niveles más bajos de beta-2 microglobulina que los pacientes en HD-HF, en este estudio aleatorizado. El otro factor con un impacto fundamental en los niveles de beta-2 microglobulina es la función renal residual, que siempre debe conservarse en los pacientes en HD.

NUEVAS APLICACIONES CLÍNICAS

En los niños con enfermedad renal crónica en diálisis, la falta de crecimiento es un grave problema. Este problema persiste en muchos niños, a pesar de administrar diariamente la hormona del crecimiento recombinante (rhGH). El crecimiento es un parámetro medible de diálisis adecuada. El estado nutricional y la dosis de diálisis se relacionan con el crecimiento de los niños. La HDF-OL de tres horas, seis días a la semana, en niños de ocho años de edad media, logra incrementar la velocidad media de crecimiento¹⁷. La técnica que emplearon estos autores fue HDF-OL predilucional, con 18 a

27 l de ultrafiltración por m² de superficie corporal. Con esta técnica alcanzaron una nPCR de 1,53 (0,53) g/kg/día. La proteína C reactiva se normalizó en 13 de los 15 niños y la beta-2 microglobulina disminuyó a 15,3 (0,3) mg/l. Los autores mencionan como posibles causas de la mejoría del crecimiento el mejor estado nutricional y la eliminación de moléculas que interfieren con la acción de la rhGH.

La HDF-OL asociada con plasmaféresis podría ser un tratamiento útil en pacientes con fallo hepático agudo. Esta asociación podría servir como un sistema de soporte hepático artificial hasta que el hígado se regenera o el paciente es sometido al trasplante¹⁸. Este estudio, realizado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en 17 pacientes con fallo hepático agudo, describe cómo 16 de los pacientes recuperan la conciencia, manteniéndose una media de 16,4 (7-55) días. De los 16, siete se recuperan sin secuelas cognitivas, tres fallecen y seis son candidatos para trasplante, que reciben dos de ellos. El grado de encefalopatía hepática se correlacionó con el número de sesiones de HDF-OL que fueron necesarias para recuperar la conciencia.

PARÁMETROS PARA CONTROLAR LA EFICACIA DE LA HDF-OL

Para controlar la efectividad de la HD recurrimos a parámetros clínicos y de cinética de la urea. Probablemente, el mejor sea el Kt, que estiman en cada sesión los monitores modernos, mediante la dialisancia iónica. El más usado sigue siendo el Kt/V. ¿Son suficientes estos parámetros en la HDF-OL? La respuesta es negativa; estos parámetros de cinética de la urea no miden la efectividad, en cuanto a la eliminación de moléculas medias. Probablemente, el más sencillo de medir y útil es el volumen ultrafiltrado total, correspondiente a la infusión más la pérdida de peso programada. La tasa de reducción de la beta-2 microglobulina y sus niveles previos a la HD son también marcadores útiles.

El Kt y Kt/V pueden aumentar, en torno a un 10%, al pasar de HD-HF a HDF-OL posdilucional, sin cambiar los otros parámetros de la diálisis como flujo sanguíneo, dializador o tiempo de diálisis. En un análisis del estudio RISCAVID sobre supervivencia se objetiva un aumento del Kt/V de un 13,6%, a los seis meses en HDF-OL, respecto a su situación basal en HD¹⁹. Este aumento del Kt en HDF-OL posdilucional puede ayudar a conseguir niveles óptimos de Kt, >45 l en mujeres y >50 l en hombres. En el trabajo de Molina Núñez, et al.²⁰ los parámetros que modifican la HD, para conseguir que todos los pacientes tengan el Kt recomendado, son los siguientes: incremento del flujo sanguíneo, incremento del tiempo efectivo de la sesión, mayor superficie del dializador y paso a HDF-OL.

Otro marcador de la efectividad de la HDF-OL es la tasa de infusión. Es el parámetro que indica la cantidad de transporte convectivo. En la técnica posdilucional, la tasa de infusión en relación con el flujo sanguíneo real se recomienda que sea del 25%. Proporciones más altas pueden implicar problemas de hemoconcentración que darán lugar a problemas técnicos (coagulación del sistema, alarmas, etc.). 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 l por sesión de infusión. Se han descrito varias formas de lograr mejores rendimientos de ultrafiltración en la HDF-OL posdilucional. La primera que debemos mencionar es la descrita por Maduell, et al.²¹, 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 tasa de infusión se consigue con el sistema Ultracontrol Gambro®. Nuestro grupo ha conseguido tasas de infusión del 30% de media, lo que posibilitaba que se alcancen volúmenes totales de ultrafiltración de 30 l por sesiones de 4 horas²². El estudio se realizó en nueve pacientes, que fueron transferidos de HD de alto flujo de cuatro horas a HDF-OL posdiálisis, siete hombres y dos mujeres, 60 ± 13 años, 76 ± 9 kg, todos en máquinas con ultracontrol, dialisancia iónica, control de cambios en el volumen sanguíneo y control de presión-sistema. Se mantuvieron el mismo dializador de alto flujo (Polyflux210H®) y el tiempo. Se han estudiado el volumen de UF e infusión total (VUT y VIT) por sesión, Kt, KtV, FS acumulado (FSA), presiones del circuito sanguíneo en tres puntos y las complicaciones técnicas y coagulación del sistema aparecidas durante los primeros 50 tratamientos. Las características de las sesiones y los resultados se resumen en las tablas 1 y 2. Los niveles prediálisis de beta-2 microglobulina y proteína C reactiva disminuyeron significativamente al pasar a HDF-OL (figura 1).

Como lo que nos interesa es la cantidad de moléculas medias que se eliminan en una sesión, debemos tener en cuenta no sólo el volumen, sino también el coeficiente de cribado del dializador para cada molécula en cuestión. Si la molécula que escogemos para este control es la beta-2 microglobulina, debemos exigir una tasa de reducción durante la sesión superior al 70%. Los pacientes en HDF-OL deben tener, en general, niveles de beta-2 microglobulina inferiores a 25 mg/l. Lógicamente, para lograr este objetivo el dializador escogido es clave.

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

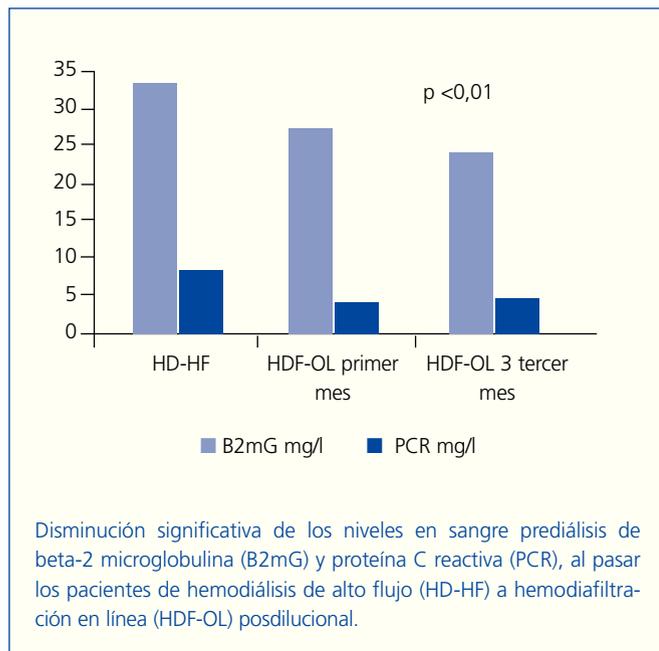


Figura 1. Cambios en la beta-2 microglobulina y proteína C reactiva al pasar de HD-HF a HDF-OL posdilucional con Ultracontrol®.

posdilucional, es necesario recurrir a volúmenes de infusión de dos a tres veces superiores, esto último no tiene problemas debidos a la hemoconcentración, pero sus aclaramientos son dependientes del flujo sanguíneo.

AJUSTES DE FÁRMACOS Y ELIMINACIÓN DE PROTEÍNAS Y HORMONAS

Algunos fármacos, especialmente determinados antibióticos, deberán suplementarse con una dosis después de la se-

sión 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. Recientemente, se ha publicado un trabajo sobre la farmacodinámica de la piperacilina en pacientes en HDF-OL²². El aclaramiento de la piperacilina durante la HDF-OL fue 0,11 (0,06) l/h/kg. Los cinco voluntarios terminaron la sesión de cuatro horas con un nivel de piperacilina medio de 4,0 (1,9) µg/ml, muy por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) habitual de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas spp.*, 16 µg/ml. Los autores recomiendan un suplemento de 500 mg al terminar la sesión. Otros antibióticos, como la vancomicina y el tazobactam, con una farmacocinética semejante, se deberían suplementar después de cada sesión. La aparición de resistencia de *Staphylococcus aureus* a vancomicina podría deberse, en ocasiones, a la selección de cepas resistentes por niveles bajos, después de las sesiones.

Siempre nos hemos preguntado 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-OL²⁴, pero ni la S-cobalamina (vitamina B₁₂) ni el S-folato estarían disminuidos en la sangre de pacientes en HDF-OL. Parece razonable seguir midiéndolos una vez al año, para detectar deficiencias, o cuando exista clínica compatible con su déficit.

Actualmente, se está suplementando con vitamina D a los pacientes con déficit de esta vitamina. Su déficit se asociaría con la enfermedad cardiovascular y con la mortalidad de los pacientes en HD. Muchos pacientes en HD tienen niveles bajos de 25-OH D. En un estudio realizado en el Hospital Severo Ochoa de Madrid²⁵, un 51% de 115 pacientes prevalentes en diálisis presentan déficit de 25-OH D. Sólo el

Tabla 1. Nueve pacientes pasan de hemodiálisis de alto flujo (HD-HF) a hemodiafiltración en línea (HDF-OL) posdilucional con Ultracontrol®: características de las HD-HF y de la HDF-OL

NS respecto a HD-HF	HD-HF	HDF-OL primer mes	HDF-OL segundo mes	HDF-OL tercer mes
FS (ml/min) Corregido	428,6 ± 25,1	427,5 ± 33,1	431,5 ± 34,7	438,5 ± 18,6
FSA (l) acumulado	95,3 ± 6,8	94,1 ± 7,5	96,9 ± 9	98,2 ± 5,2
UF (l)	2,9 ± 0,8	3,1 ± 0,7	3,0 ± 0,6	3,2 ± 0,8
		HDF-OL primer mes	HDF-OL segundo mes	HDF-OL tercer mes
PTM inicial (mmHg)		122,8 ± 54,5	159,8 ± 65	153,5 ± 29,2
PTM máx. (mmHg)		191,6 ± 52	207,7 ± 42,3	187,3 ± 43,1
PS o pre-F máx. (mmHg)		493,4 ± 99,4	512,3 ± 99,2	527,9 ± 113,9

HDF-OL: hemofiltración en línea con ultracontrol® ; HD-HF: hemodiálisis de alto flujo; FS: flujo sanguíneo; FS acumulado: total de litros de sangre que pasan por el dializador durante la sesión; UF: ultrafiltración programada para mantener el peso seco; PTM: presión transmembrana; PTM máx.: presión transmembrana máxima; PS o pre-F: presión sistema o prefiltro; NS: no significativo.

Tabla 2. Volumen de infusión máximo, total y porcentaje respecto al flujo sanguíneo, en hemodiafiltración en línea (HDF-OL) posdilucional con Ultracontrol®

	HDF-OL primer mes	HDF-OL segundo mes	HDF-OL tercer mes	
Vol. Inf. M. (ml/min)	121,1 ± 10,6	127,6 ± 17	127,3 ± 12,5	
Vol. Inf. T. (l/sesión)	25,1 ± 2,7	26,6 ± 4	27,1 ± 2,3	
Vol. Inf. M. (FS %)	29 ± 2,3	30,2 ± 3	29,2 ± 2,5	
^a p <0,01 respecto a HD-HF	HD-HF	HDF-OL primer mes ^a	HDF-OL segundo mes ^a	HDF-OL tercer mes ^a
Kt (l) (DI)	53,8 ± 5,1	59,2 ± 6,7	58,8 ± 6	59,6 ± 4,2
Kt/V (V-Watson)	1,38 ± 0,28	1,51 ± 0,32	1,51 ± 0,3	1,52 ± 0,32
K máxima (ml/min)	245,1 ± 24,2	270 ± 20,6	274,5 ± 38	277,1 ± 23,6

HDF-OL: hemodiafiltración en línea con Ultracontrol®; HD-HF: hemodiálisis de alto flujo; Vol. Inf. M.: volumen de infusión máximo; Vol. Inf. T.: volumen de infusión total en la sesión; Vol. Inf. M./FS %: relación del volumen de infusión máximo respecto al flujo sanguíneo, expresada en porcentaje; KT: Kt medido por dialisancia iónica.

7% de los pacientes tienen niveles normales. Los pacientes en DP presentan niveles más bajos de 25-OH D. Los pacientes en HDF-OL tienen niveles significativamente más altos respecto a los que están en HD convencional, 19 (13-27) frente a 11 (6-16) ng/ml (media [percentil 25-75]). Esta diferencia a favor de la HDF-OL se mantiene después de ajustar los valores a diferentes variables de confusión, como la comorbilidad.

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 permite el paso de pequeñas cantidades de albúmina. En un estudio realizado en Francia²⁶, se probaron 11 tipos de dializadores con diferentes membranas en HDF-OL en los mismos pacientes. Se valoraron los litros de infusión conseguidos, la tasa de reducción de beta-2 microglobulina y la pérdida de albúmina en las sesiones. Aunque el volumen de transporte convectivo se relacionaba con la tasa de reducción de beta-2 microglobulina, existían disociaciones, como la mayor eliminación de beta-2 microglobulina con el Fx 1000® que con el Fx 100®. El primero de ellos es un dializador especialmente diseñado para la HDF-OL. Respecto a la pérdida de albúmina, destacaban las pérdidas del FDY210® y del RE-XEED 21®.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-García R, López Gómez JM, Jofre R. How to implement online HDF in a dialysis unit. *Hemodial Int* 2006;10:S43-S47.
2. Penne EL, Bankstijn PJ, Bots ML, the CONTRAST study group. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic haemodialysis patients- the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomized controlled trail [ISRNCTN38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;20(6):8.
3. Vaslaski L, Major L, Berta K. On line haemodiafiltration versus haemodialysis; stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24:163-73.
4. Altieri P, Sorba G, Bolasco G, Asproni E, Ledebro I, Boström M, et al. Predilution hemofiltration-The second Sardinian Study: comparisons between hemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and sessions times in a long-term crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1207-13.
5. 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.
6. Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010;77:581-7.
7. 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.
8. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, Di Filippo S, Feriani M, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective

- multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii50-4.
9. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int* 2006;0(Suppl 1):S5-S12.
 10. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1046-54.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Lornoy W, Beaus I, Billioux JM. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-83.
 14. 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.
 15. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum beta 2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:546-55.
 16. 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;5:80-6.
 17. Fischbach M, Terzic J, Menouer S. Daily on line haemodiafiltration promotes match-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:867-73.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Molina Núñez M, Roca Meroño S, De Alarcón RM. Cálculo del Kt como indicador de calidad en el área de adecuación en hemodiálisis. *Nefrología* 2010;30:331-6.
 21. Maduell F, Arias M, Fontseré N, Vera M, Massó E, Garro J, et al. Guidelines for automated manual infusion: a practical way of prescribing postdilution on-line hemodiafiltration. *Nefrología* 2010;30:349-53.
 22. Pérez-García R, De Sequera P, Ortega M. El sistema ultracontrol® de HDF-OL postdilucional optimiza el volumen ultrafiltrado total por sesión. *Nefrología* 2009;29(Suppl. 2):63.
 23. Oh KH, Kim C, Lee H. Pharmacokinetics of intravenous piperacillin administration in patients undergoing on-line hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3266-8.
 24. Fehrman-Ekholm I, Lotsander A, Logan K. 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.
 25. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR. Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010;20:359-67.
 26. 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.