

# Repercusión de la actualización del software del monitor 5008 en el volumen convectivo total

Francisco Maduell, Néstor Rodríguez, Laura Sahdalá, Diego Coronel, Marta Arias-Guillén, Raquel Ojeda, Manel Vera, Néstor Fontseré, Aleix Cases, Josep M. Campistol

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrologia 2014;34(5):599-604

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12508

## RESUMEN

**Introducción:** La hemodiafiltración on-line (HDF-OL) se basa en la administración controlada de grandes volúmenes de sustitución de líquido de diálisis ultrapuro al circuito sanguíneo extracorpóreo de diálisis. Actualmente es la técnica más efectiva para la eliminación de toxinas urémicas de pequeño y gran tamaño. Recientes estudios han observado una asociación en el descenso de la mortalidad en relación directa con el volumen convectivo recibido. La última actualización del software del monitor Fresenius 5008 (5008 CorDiax) permite la automatización del volumen de sustitución sin precisar la introducción de los valores de proteínas totales y hematocrito, con el objetivo optimizar al máximo la convección. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue valorar la reciente versión del software del monitor 5008 comparada con la versión anterior sobre la repercusión en el volumen convectivo total. **Material y métodos:** Se incluyeron 63 pacientes, 44 varones y 19 mujeres, con una edad media de  $65,2 \pm 15$  años, que se encontraban en programa de HDF-OL. Cada paciente fue analizado en 6 sesiones, 3 con el monitor 5008 y 3 con el monitor 5008 CorDiax. En cada sesión se determinaron el volumen de sustitución, el volumen convectivo total y los parámetros de diálisis. **Resultados:** No se observaron diferencias significativas en las presiones arterial, venosa o transmembrana ni aumento en el número de alarmas o coagulación de líneas o dializadores. Se observó un aumento significativo del volumen de sustitución con el uso del software CorDiax al pasar de 27,2 a 31,2 l/sesión. El volumen convectivo total se incrementó de 29,5 a 33,3 l/sesión, representando un incremento del volumen convectivo efectivo del 26 % al 29,6 % de la sangre total depurada. **Conclusión:** El cambio de software en el monitor de diálisis 5008 ha significado un aumento del volumen convectivo total del 13 %, representando un incremento del 3,5 % de la sangre total depurada.

**Palabras clave:** Autosustitución. Hemodiafiltración en línea (HDF-OL). Máquina de diálisis. PTM. Volumen convectivo.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances conseguidos con relación a la hemodiálisis (HD), tanto la mortalidad global como la mortalidad de causa

## Impact of the 5008 monitor software update on total convective volume

### ABSTRACT

**Introduction:** On-line haemodiafiltration (OL-HDF) is based on the controlled administration of large volumes of replacement ultrapure dialysate to the extracorporeal blood circuit of dialysis. It is currently the most effective technique for eliminating small and large uraemic toxins. Recent studies have observed a direct association between a decrease in mortality and the received convective volume. The latest Fresenius 5008 (5008 CorDiax) monitor software update enables the automation of the replacement volume without requiring total protein and haematocrit values, with the aim of maximising convection. **Objective:** The study's objective was to evaluate the recent version of the 5008 monitor software compared to the previous version on the impact on total convective volume. **Material and method:** We included 63 patients (44 males and 19 females), with a mean age of  $65.2 \pm 15$  years, on OL-HDF. Each patient was analysed in 6 sessions; 3 with the 5008 monitor and 3 with the 5008 CorDiax monitor. The replacement volume, total convective volume and dialysis parameters were determined in each session. **Results:** No significant differences were observed in blood, venous or transmembrane pressure, nor was there an increase in the number of alarms or coagulation of lines or dialysers. A significant increase of replacement fluid volume, from 27.2 to 31.2 l/session, was observed using the CorDiax software. Total convective volume increased from 29.5 to 33.3 l/session, representing an effective convective volume increase from 26 % to 29.6 % of total filtered blood. **Conclusion:** The 5008 dialysis monitor software update has meant a 13 % increase of total convective volume and a 3.5 % increase of total filtered blood.

**Keywords:** Automated replacement. Online hemodiafiltration (OL-HDF). Dialysis machine. TMP. Convective volume.

cardiovascular en los pacientes que reciben este tipo de terapia es mucho más elevada que en los pacientes no urémicos<sup>1</sup>. Las terapias de tratamiento renal sustitutivo como la hemofiltración, la HD de alto flujo y la hemodiafiltración (HDF) combinan la difusión y la convección con el objetivo de aumentar la depuración de toxinas urémicas. De las terapias convectivas, la HDF on-line (HDF-OL) posdilucional es la más utilizada, porque permite utilizando el propio líquido de diálisis obtener

**Correspondencia:** Francisco Maduell  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic.  
Villarroya, 170. 08036 Barcelona.  
fmaduell@clinic.ub.es

grandes volúmenes de sustitución que permiten la máxima depuración de toxinas urémicas, así como una buena tolerancia hemodinámica, reduciendo las complicaciones asociadas a la terapia convencional<sup>2-4</sup>. Al ser la convección el transporte que predomina en los glomérulos, se considera que es una técnica más «fisiológica», segura y versátil, pues permite la producción in situ de grandes cantidades de líquido de sustitución<sup>5</sup>.

La suma del volumen de sustitución y la pérdida de peso intradiálisis (ultrafiltración) constituyen el volumen convectivo total<sup>6</sup>. Se ha relacionado el volumen convectivo total de forma directa con la depuración de moléculas urémicas, especialmente de mediano y gran tamaño<sup>6-8</sup>.

Varios estudios sugieren una asociación entre el volumen convectivo y la supervivencia global. Así, estudios retrospectivos como el subgrupo de pacientes europeos del Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study, estudios aleatorizados como el Turkish OL-HDF y el CONTRAST han demostrado en análisis post hoc la disminución de la mortalidad con volúmenes de sustitución de 15, 17,4 y 20 l, respectivamente<sup>9-11</sup>. El reciente estudio ESHOL demostró una mayor supervivencia en aquellos pacientes que recibían > 23 l de volumen convectivo total<sup>12</sup>.

La principal limitación para conseguir un alto volumen convectivo radica en el flujo de sangre (Qb) y la hemoconcentración. En este sentido, la nueva generación de máquinas de diálisis ha perfeccionado el *software* para incrementar el volumen convectivo total optimizando los flujos de infusión (Qi) en relación con los cambios intradiálisis<sup>13</sup>. El sistema de ultracontrol en las máquinas de Gambro o el sistema de autosustitución de la 5008 CorDiax de Fresenius son avances tecnológicos con los que se intenta maximizar el volumen convectivo administrado de forma automatizada.

Hasta el momento se recomendaba el uso de la pauta «manual automatizada», en la que se modificaban manualmente los valores de hematocrito y de proteínas totales en el monitor para optimizar el Qi con el menor número de alarmas<sup>14</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la reciente versión del *software* del monitor 5008 (denominado CorDiax) con el de la versión anterior en su repercusión sobre el volumen convectivo total.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio realizado en un centro en pacientes estables en HD. Se incluyeron 63 pacientes, 44 varones y 19 mujeres, con una edad media de 65,2 ± 15 años (intervalo de 26-88 años) que se encontraban en programa de HD con un promedio de 46,6 ± 52,6 meses. La etiología de la insuficiencia renal crónica fue: glomerulonefritis crónica en 12 pacientes (19 %), nefropatía diabética en 11 (17,5 %), poliquistosis en

9 (14,3 %), vascular en 6 (9,5 %), tumor renal en 4 (6,3 %), urológicas en 2 (3,2 %), sistémicas en 1 (1,6 %), nefropatía túbulo intersticial en 1 (1,6 %) y no filiada en 17 (27 %). La mayoría de los pacientes se dializaron a través de fistula arteriovenosa (81 %) y el resto con catéter (16 %) o por prótesis de politetrafluoroetileno.

En una primera fase cada paciente fue valorado durante tres sesiones con el monitor 5008 previo al cambio de *software*. En una segunda fase se recogieron otras tres sesiones de HDF-OL con la nueva actualización.

Durante la semana realizada con el monitor 5008 se pautó un Qi utilizando la pauta manual automatizada, ajustando el hematocrito y las proteínas totales para alcanzar y mantener el Qi prescrito, aproximadamente el 25 % del Qb. Durante la segunda fase del estudio, con la nueva versión del monitor, se utilizó el sistema de infusión automático, en el cual no fue necesario introducir ningún valor.

Se consideraron las características demográficas de cada paciente: edad, sexo, tiempo en diálisis, área de superficie corporal e índice de masa corporal. Los parámetros de diálisis recogidos en cada sesión fueron: tiempo programado, duración real, dializador, tipo de acceso vascular, flujo sanguíneo, flujo del baño de diálisis (Qd), dosis de heparina, Kt medido automáticamente por dialisancia iónica, índice de recirculación, presión arterial, presión venosa, presión transmembrana, hemoglobina inicial y final, ultrafiltración, volumen plasmático mínimo, volumen de sangre procesada y volumen convectivo total.

Análiticamente se determinó en cada fase la hemoglobina, el hematocrito y la albúmina.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico SPSS versión 20.0 y los resultados se expresaron como la media aritmética ± desviación típica. Para el análisis de la significación estadística de parámetros cuantitativos se ha empleado el test de la t-Student para datos pareados o el test de ANOVA para datos repetidos. Se ha considerado estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Todas las sesiones de diálisis se realizaron sin incidencias clínicas destacables y con un escaso número de alarmas del monitor. Los dializadores utilizados fueron: helixona de 1,4 m<sup>2</sup> en el 76 %, helixona de 1,8 m<sup>2</sup> en el 19 %, poliamida de 2,1 m<sup>2</sup> en un 5 %. Cada paciente mantuvo el mismo dializador en ambos períodos de estudio. La anticoagulación utilizada fue heparina sódica en un 6,4 %, heparina de bajo peso mo-

lecular (tinzaparina o nadroparina) en el 79 % y el 14,3 % de las sesiones restantes se realizó sin heparina.

El tiempo pautado de diálisis fue de  $288,6 \pm 17$  min, el Qb de  $400 \pm 34$  ml/min (intervalo entre 300 y 450 ml/min) y el Qd 500 ml/min, recordando que este flujo es el que se va a procesar para difusión y el Qi es adicional.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos, ni tampoco en cuanto al tiempo real de diálisis, el Qb u otros parámetros de diálisis (tabla 1). La única excepción fue el volumen de ultrafiltración:  $2,25 \text{ l} \pm 0,92$  con monitor 5008 frente a  $2,06 \text{ l} \pm 0,85$  con el CorDiax ( $p = 0,005$ ). Los resultados de presión arterial, presión venosa y presión transmembrana fueron similares en ambos períodos de estudio, al igual que el índice de recirculación, el volumen de sangre procesada y la dosis de diálisis medida por dialisancia iónica y expresado como Kt (tabla 1).

El volumen de sustitución fue significativamente superior con el monitor 5008 CorDiax:  $31,2 \pm 3,4 \text{ l}$ , respecto al 5008:  $27,2 \text{ l} \pm 2,8$ ,  $p < 0,001$ . Estas diferencias se mantenían cuando separamos las sesiones en los tres días de la semana (figura 1). En la tabla 2 se expresa también el volumen convectivo total absoluto, así como el relativo al peso seco, al área de superficie corporal y al índice de masa corporal, y finalmente se expresa el porcentaje del volumen convectivo efectivo sobre la sangre total procesada, diferencias significativas en todos

los casos. Los pacientes portadores de catéter recibieron un volumen de sustitución inferior al de aquellos con fístulas; sin embargo, el cambio al monitor 5008 CorDiax mostró un incremento significativo del volumen de sustitución en los pacientes portadores tanto de fístulas como de catéter venoso tunelizado (figura 2).

El incremento del volumen de sustitución se mantenía independientemente del dializador utilizado,  $27,43 \pm 2,5$  frente a  $31,38 \pm 3,2 \text{ l}$  con helixona de  $1,4 \text{ m}^2$ ,  $27,47 \pm 2,6$  frente a  $31,71 \pm 3,0$  con helixona de  $1,8 \text{ m}^2$ , y  $26,08 \pm 4,9$  frente a  $31,57 \pm 5,8$  con poliamida de  $2,1 \text{ m}^2$  ( $p < 0,001$  en todos).

## DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que es posible incrementar el volumen convectivo total con HDF-OL posdilucional con el solo cambio del nuevo *software* de la máquina de diálisis, sin modificar ninguno de los otros parámetros de diálisis.

La HDF-OL es una técnica segura y mejora la tolerancia hemodinámica intradiálisis<sup>15</sup>. En el momento actual, el estudio ESHOL ha aportado la evidencia científica de que los pacientes que reciben HDF-OL posdilucional en comparación con HD aumentan su supervivencia<sup>12</sup>. Un posterior metanálisis que incluía los tres principales estudios multicéntricos aleatorizados<sup>10-12</sup> ha confirmado que la HDF-OL reduce la

**Tabla 1.** Comparación de los datos analíticos y los parámetros de diálisis entre período de diálisis con monitor 5008 y 5008 CorDiax (n = 63)

	5008	5008 CorDiax	P
Peso seco (kg)		$67,7 \pm 14,8$	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		$24,6 \pm 4,7$	
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )		$1,75 \pm 0,21$	
Hb (g/l)	$11,59 \pm 1,15$	$11,60 \pm 1,27$	0,899
Hematocrito (%)	$35,31 \pm 3,63$	$35,49 \pm 3,91$	0,687
Albumina (mg/dl)	$38,28 \pm 3,47$	$38,08 \pm 3,30$	0,403
Proteínas totales (g/l)	$66,70 \pm 5,11$	$65,25 \pm 9,04$	0,113
Tiempo real (min)	$282,93 \pm 16,96$	$283,06 \pm 17,36$	0,687
Kt promedio (l/sesión)	$71,3 \pm 7,5$	$70,5 \pm 7,7$	0,108
PTM promedio (mmHg)	$187 \pm 39$	$188 \pm 22$	0,870
Presión venosa (mmHg)	$197 \pm 28$	$200 \pm 26$	0,070
Presión arterial (mmHg)	$-208 \pm 27$	$-209 \pm 28$	0,961
Qb (ml/min)	$398,5 \pm 35$	$399,5 \pm 36$	0,875
Recirculación (%)	$14,1 \pm 4,6$	$14,3 \pm 4,5$	0,665
Volumen sangre procesada (l/sesión)	$112,8 \pm 12,5$	$113,1 \pm 12,6$	0,519
Ultrafiltración (l/sesión)	$2,25 \pm 0,92$	$2,06 \pm 0,85$	0,005
Volumen plasmático mínimo (%)	$89,6 \pm 4,7$	$89,4 \pm 3,8$	0,651

Qb: flujo de sangre; Qd: flujo de diálisis; Qi: flujo de infusión; Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal; Kt: aclaramiento x tiempo; PTM: presión transmembrana.

**Tabla 2.** Comparación del volumen convectivo entre período de diálisis con monitor 5008 y 5008 CorDiax (n = 63)

	5008	5008 CorDiax	P
Qi (ml/min)	96,1 ± 8	110,6 ± 11	< 0,0001
Volumen de sustitución (l/sesión)	27,2 ± 2,8	31,2 ± 3,4	< 0,0001
Volumen convectivo (l/sesión)	29,5 ± 3,1	33,3 ± 3,5	< 0,0001
Volumen convectivo/Peso seco (l/kg)	0,45 ± 0,08	0,51 ± 0,11	< 0,0001
Volumen convectivo/ASC (l/m <sup>2</sup> )	16,9 ± 2,0	19,2 ± 2,5	< 0,0001
Volumen convectivo/IMC (l/kg/m <sup>2</sup> )	1,22 ± 0,19	1,39 ± 0,25	< 0,0001
Porcentaje de volumen convectivo respecto a la sangre procesada total (%)	26,1 ± 1,1	29,6 ± 2,2	< 0,0001

ASC: área de superficie corporal; IMC: índice de masa corporal; Qi: flujo de infusión.

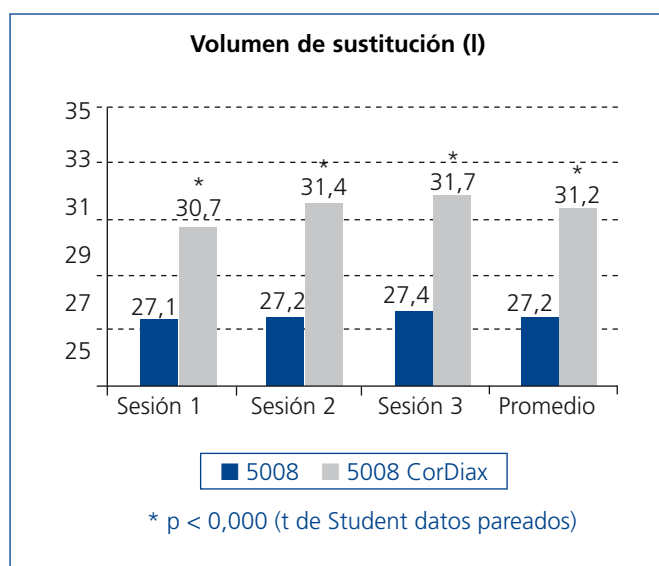
mortalidad global en un 16 %<sup>16</sup>. Estos datos hacen prever un incremento progresivo de esta técnica, que probablemente se convertirá en el tratamiento estándar en un futuro inmediato.

Sin embargo, con respecto a las técnicas de HDF aún quedan cuestiones por resolver. La primera es redefinirlo conceptualmente. Según el grupo Eudial, la HDF es un tratamiento de depuración sanguínea que combina el transporte difusivo y convectivo utilizando un dializador de alto flujo con las siguientes características: coeficiente de ultrafiltración superior a 20 ml/mmHg/h/m<sup>2</sup>, coeficiente de cribado para la  $\beta_2$  microglobulina mayor de 0,6. Se considera que el porcentaje de transporte convectivo efectivo mínimo debe ser superior al 20 % del total de sangre procesada<sup>6</sup>.

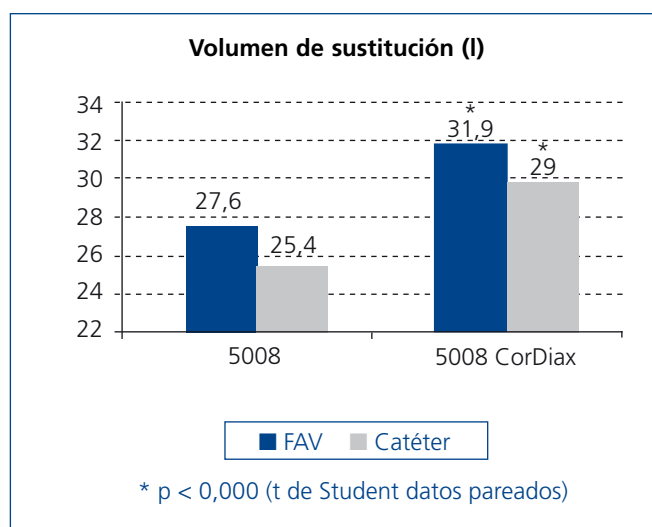
Una segunda cuestión que debatir es cuál debería ser el volumen convectivo adecuado por sesión. En un análisis post

hoc que valoraba la mortalidad en relación con el volumen convectivo recibido, en los tres ensayos clínicos aleatorizados se evidenció la superioridad de recibir un alto volumen convectivo. En el estudio turco, cuando se analizaron los pacientes por la mediana del volumen de reinfusión, 17,4 l, se encontró una reducción de la mortalidad del 46 %<sup>10</sup>. En los estudios CONTRAST y ESHOL, el análisis se realizó separando los pacientes por terciles, y encontraron una reducción de la mortalidad cuando recibían un volumen convectivo total superior a 22 y 23 l, respectivamente. Lógicamente, al tratarse de un análisis secundario, hay un sesgo de selección, ya que los pacientes que alcanzan un mayor volumen convectivo podrían ser más jóvenes, con mejor acceso vascular y menor comorbilidad<sup>11,12</sup>.

Los principales factores limitantes en la consecución de altos volúmenes convectivos son el Qb, el tiempo y la hemocon-



**Figura 1.** Comparación del volumen convectivo total en las tres sesiones de la semana entre los monitores 5008 y 5008 CorDiax (n = 63).



**Figura 2.** Diferencias en el volumen convectivo total alcanzado con catéter o fístula arteriovenosa entre las sesiones con monitores 5008 o 5008 CorDiax (n = 63). FAV: fístula arteriovenosa

centración en el dializador. En los últimos años ha habido un desarrollo tecnológico con el fin de conseguir aumentar el volumen convectivo. Se han desarrollado nuevos dializadores con un aumento del tamaño del poro y algunos con aumento del diámetro de las fibras capilares específicamente pensados para incrementar el volumen convectivo. El otro avance ha correspondido al desarrollo de nuevos monitores de diálisis que permiten un Qi automático para maximizar el volumen convectivo. La actualización del *software* del monitor 5008 CorDiax se basa en el análisis dinámico de las señales de los pulsos de presión que se generan al pasar la sangre a través del filtro, mediante un algoritmo interno la máquina autorregula el Qi al volumen más alto posible en cada momento. Este sistema denominado *AutoSub plus* utiliza las señales ya existentes de pulsos de presión generados continuamente por la rotación de la bomba de sangre, la presión venosa y la presión transmembrana. La frecuencia y amplitud de estas señales son medidas por el sensor de la presión venosa, permitiendo el análisis de estrés en el capilar del dializador, optimizando de manera dinámica y continua el Qi administrado.

En cuanto a la hemoconcentración, hay una discordancia entre el hematocrito y los niveles de albúmina. En un análisis de los factores determinantes del volumen convectivo realizado en el estudio CONTRAST<sup>17</sup>, se observó una relación inversa entre los niveles de hematocrito y el volumen convectivo; sin embargo, se encontró una correlación directa con los valores prediálisis de albúmina (se incrementó 1 l de volumen convectivo por sesión por cada 10 g/l de albúmina). Al parecer, un valor superior de albúmina aumenta la presión oncótica y facilita un mayor relleno vascular.

Es importante diferenciar el volumen convectivo con la modalidad de reinfusión predilucional, posdilucional, middilucional o mixta. La técnica en posdilución es la que ha demostrado mayor efectividad para la depuración de toxinas urémicas de pequeño y mediano tamaño<sup>18-21</sup>. La principal limitación para el uso de esta técnica sería la hemoconcentración que ocurre intrafiltro y que a medida que transcurre la sesión de HD aumenta el fenómeno de polarización (acumulación de proteínas plasmáticas) que bloquea los poros de la membrana aumentando la presión transmembrana necesaria para producir elevada ultrafiltración, lo que disminuye la efectividad de la técnica y puede producir la coagulación del circuito<sup>22</sup>. Las nuevas máquinas de diálisis con sistemas de infusión automáticos han minimizado los problemas de hemoconcentración y el número de alarmas, consiguiendo optimizar el volumen convectivo. El presente estudio es un claro ejemplo del avance tecnológico y demuestra que se puede incrementar el volumen de reinfusión entre 3 y 4 l por sesión con un sistema automático de control continuado del Qi.

Conseguir volúmenes de convección adecuados (probablemente superiores a 21 l por sesión) puede ser complicado

en pacientes con flujos sanguíneos limitados (portadores de catéteres o accesos vasculares disfuncionantes). Algunos estudios han demostrado conseguir altos volúmenes de ultrafiltración usando sistemas de optimización de los monitores. Por ejemplo, el sistema ultracontrol de Gambro® en algunos estudios permitió obtener un mayor volumen convectivo<sup>13</sup> y en otros aumentar la fracción de filtración hasta más del 30 %<sup>23</sup>. Por otra parte, en los monitores 5008 de Fresenius precedentes, para optimizar la tasa de infusión se recomendaba el uso de la pauta manual automatizada, que consistía en mantener la infusión automática del Qi alcanzando la pauta inicial modificando los valores de proteínas y/o hematocrito del monitor, consiguiendo incrementar el Qi con un menor número de alarmas<sup>14</sup>; en este trabajo se forzaba en una de las cuatro sesiones el Qi en 20 ml/min y se conseguía un incremento del volumen de sustitución de 2,2 l (la mitad de la versión actual). La nueva versión 5008 CorDiax simplifica el proceso con un sistema de infusión totalmente automático que, como muestra el presente estudio, ha conseguido incrementar el volumen convectivo.

Otro aspecto que todavía no ha sido resuelto es la manera de expresar el volumen convectivo. Deberíamos expresarlo como litros por sesión en términos absolutos o relativos al peso seco, por área de superficie corporal, por índice de masa corporal o, como se ha mencionado previamente por el grupo EuDial, por porcentaje de la sangre total depurada. En el presente estudio, considerando que la duración de diálisis promedio fue de casi cinco horas, los volúmenes convectivos totales alcanzados fueron elevados independientemente de cómo lo expresemos, observándose un incremento significativo con el nuevo *software*. El volumen de sustitución se incrementó de 5,3 l/h a 6,17 l/h, aumentando el porcentaje del volumen convectivo efectivo respecto al de sangre depurada total del 26,1 % al 29,6 %. Esta diferencia significativa puede ser importante en pacientes que realizan HDF-OL de tiempos cortos o en aquellos en que el Qb está limitado.

La dosis de convección sigue siendo el gran tema que resolver en los próximos años, recomendándose actualmente conseguir un volumen convectivo total superior a 21 l por sesión, basados en los resultados de los análisis post hoc de los principales ensayos clínicos, a falta de evidencia científica más concluyente.

## CONCLUSIÓN

El cambio de *software* en el monitor de diálisis 5008 ha significado un aumento del 13 % del volumen convectivo total. El porcentaje entre el volumen convectivo efectivo y la sangre procesada total se incrementó un 3,5 %. Estos resultados se alcanzaron sin diferencias en las presiones arterial, venosa o transmembrana. Este avance tecnológico permite incrementar el volumen convectivo por sesión, lo que facilitaría alcanzar volúmenes óptimos en un mayor número de enfermos.

**Conflictos de interés**

El autor Francisco Maduell ha recibido honorarios como *speaker* de Fresenius.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-9.
- Sichart JM, Moeller S. Utilization of hemodiafiltration as treatment modality in renal replacement therapy for end-stage renal disease patients: a global perspective. *Contrib Nephrol* 2011;175:163-9.
- 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;10 Suppl 1:S5-S12.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;3:645-54.
- Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010;77:581-7.
- Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL Group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:542-50.
- Maduell F, Arias M, Fontseré N, Vera M, Masso E, Garro J, et al. What infusion flow should be used for mid-dilution hemodiafiltration? *Blood Purif* 2010;30:25-33.
- Lornoy P, Becaus I, Billioux JM, Sierens L. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998;18:105-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Panichi V, De Ferrari G, Saffiotti S, Sidoti A, Biagioli M, Bianchi S, et al. Divert to ULTRA: differences in infused volumes and clearance in two on-line hemodiafiltration treatments. *Int J Artif Organs* 2012;35:435-43.
- 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.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798-807.
- Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al.; EUDIAL Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial* 2014;27:119-27.
- Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MPC, Lévesque R, et al. Patient and treatment related determinants of convective volume in postdilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3493-9.
- De Sequera P, Albalade M, Pérez-García R, Corchete E, Puerta M, Ortega M, et al. A comparison of the effectiveness of two online haemodiafiltration modalities: mixed versus post-dilution. *Nefrologia* 2013;33:779-87.
- Maduell F, Sánchez-Canel JJ, Blasco JA, Navarro V, Rius A, Torregrosa E, et al. Depuración de grandes moléculas. Más allá de la  $\beta$ 2-microglobulina. *Nefrologia* 2006;26:469-75.
- Wizemann V, Ku M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 4:27-30.
- Maduell F, Arias M, Vera M, Fontseré N, Blasco M, Barros X, et al. Mid-dilution hemodiafiltration: a comparison with pre- and post-dilution mode using the same polyphenylene membrane. *Blood Purif* 2009;28:268-74.
- Jofré R, Gómez JM, Luño J, García RP, Benitez PR. Tratado de hemodiálisis. Barcelona: Editorial Médica JIMS; 2006.
- Albalade 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;31:683-9.