

## Efectividad y seguridad de las diferentes variantes de hemodiálisis y hemodiafiltración.



# **Efectividad y seguridad de las diferentes variantes de hemodiálisis y hemodiafiltración.**

**INF2005/03**

*Santiago de Compostela, marzo de 2005*

## **Autores**

*Leonor Varela Lema*

*Alberto Ruano Raviña*

## **Documentalista**

*Teresa Mejuto Martí*

Proyecto de investigación financiado con cargo a la convocatoria de proyectos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III para el año 2002 (BOE del 8 octubre de 2003). Expediente nº: 03/10038.

Para citar este informe:

Varela Lema L, Ruano Raviña A. Efectividad y seguridad de las diferentes variantes de hemodiálisis y hemodiafiltración. Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informe de avaliación: INF2005/03

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece al Dr. Domingo Sánchez-Guisande Jack, Jefe del Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, quedando prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión, sin el permiso de esta agencia.

**Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t**

**Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento**

**Servicio Galego de Saúde**

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono:981 541831 Fax: 981 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es/>

Correo electrónico: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

D.L.: C-530-05

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
1.1. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL	12
1.2.1. Incidencia	12
1.2.2. Prevalencia	14
1.2.3. Etiología	15
1.2.4. Mortalidad, morbilidad y supervivencia	16
1.3. HEMODIÁLISIS	16
1.3.1. Principios físicos de la diálisis	17
1.3.2. Hemodiálisis adecuada	18
1.3.2.1. Depuración de toxinas urémicas	18
1.3.2.2. Biocompatibilidad	21
1.4. MODALIDADES DE HEMODIÁLISIS	23
1.4.1. Hemodiálisis convencional	23
1.4.2. Hemodiálisis de alta eficacia	23
1.4.3. Hemodiálisis de alto flujo	23
1.4.4. Hemofiltración	24
1.4.5. Hemodiafiltración	24
1.4.6. Biofiltración	24
1.4.7. Biofiltración libre de acetato	25
1.4.8. Hemodiafiltración de alto flujo	25
1.4.9. Diálisis con doble filtro	25
1.4.10. Hemodiafiltración en línea	25
1.5. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA HEMODIÁLISIS	26
1.6. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS.	28
1.7. CENTROS DE DIÁLISIS EN ESPAÑA Y GALICIA	30
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>3. MÉTODOS</b>	<b>33</b>
3.1. ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	33
3.2. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	34
3.2.1. Criterios de selección de los artículos incluidos	34
3.3. RECOGIDA DE DATOS Y VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS	36
<b>RESULTADOS</b>	<b>39</b>
4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	39
4.2. REVISIONES SISTEMÁTICAS	41
4.3. ESTUDIOS PRIMARIOS QUE COMPARAN HD DE ALTO FLUJO FRENTE A HD DE BAJO FLUJO.	41
4.3.1. Mortalidad y morbilidad	41
4.3.2. Calidad de vida y tolerancia clínica	44
4.3.3. Pirogenicidad	44
4.3.4. Otras manifestaciones clínicas	45
4.4. ESTUDIOS QUE COMPARAN HD DE ALTA EFICACIA FRENTE A HD CONVENCIONAL	49
4.5. ESTUDIOS QUE COMPARAN LA HEMODIAFILTRACIÓN FRENTE A LA HEMODIÁLISIS (ALTO Y BAJO FLUJO)	50
4.5.1. Mortalidad, morbilidad y otras manifestaciones clínicas	50
4.6. ESTUDIOS QUE COMPARAN LA BIOFILTRACIÓN LIBRE DE ACETATO FRENTE A LA HD BAJO FLUJO	52
4.6.1. Morbilidad, calidad de vida y otras manifestaciones clínicas	52
4.7. ESTUDIOS QUE COMPARAN LA DIÁLISIS CON DOBLE FILTRO FRENTE A LA HEMODIÁLISIS	53
4.8. ESTUDIOS QUE COMPARAN LA HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA FRENTE A LA HD (DE ALTO O DE BAJO FLUJO)	54

4.8.1. Morbilidad, calidad de vida y otras manifestaciones clínicas	54
4.9. ESTUDIOS QUE COMPARAN DISTINTAS MODALIDADES DE HEMODIAFILTRACIÓN	58
4.10. UNA BREVE REFLEXIÓN SOBRE COSTES	59
4.11. VALORACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	61
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>65</b>
5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	65
5.2. CRITERIOS DE LA SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	66
5.3. ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA LA COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE HEMODIÁLISIS.	66
5.3.1. Tiempo de seguimiento	67
5.3.2. Características de los pacientes	67
5.3.3. Características de la técnica	69
5.4. ESTUDIOS QUE COMPARAN HD CONVENCIONAL FRENTE A HD DE ALTO FLUJO	70
5.4.1. Estudios de mortalidad y morbilidad	70
5.4.2. Calidad de vida y tolerancia clínica	72
5.4.3. Pirogenicidad	72
5.4.4. Otras consecuencias clínicas	73
5.5. ESTUDIOS QUE COMPARAN HD DE ALTA EFICACIA FRENTE A HD CONVENCIONAL	75
5.6. ESTUDIOS QUE COMPARAN HDF FRENTE A HD (ALTO Y BAJO FLUJO)	75
5.7. ESTUDIOS QUE COMPARAN BIOFILTRACIÓN LIBRE DE ACETATO FRENTE A HD DE BAJO FLUJO	76
5.8. ESTUDIOS QUE COMPARAN DIÁLISIS CON DOBLE FILTRO FRENTE A HD	76
5.9. ESTUDIOS QUE COMPARAN HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA FRENTE A HD (ALTO Y BAJO FLUJO)	77
5.10. ESTUDIOS QUE COMPARAN DISTINTAS MODALIDADES DE HEMODIAFILTRACIÓN	78
5.11. VALORACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	78
5.12. COSTES	81
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>83</b>
<b>7. RECOMENDACIONES</b>	<b>85</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>87</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>103</b>
ANEXO I. FÓRMULAS DEL MODELO CINÉTICO DE LA UREA	103
ANEXO II. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	106
1. Fuentes documentales revisadas	106
2. Estrategia de búsqueda	108
3. Actualización de la búsqueda en Medline	112
4. Artículos excluidos	113
ANEXO III. RECOGIDA DE DATOS Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS EN GRADOS O NIVELES DE EVIDENCIA	116
ANEXO IV. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS EN NIVELES DE EVIDENCIA	119

## **ABREVIATURAS**

AFB: Biofiltración libre de acetato

AGE: productos de glicosilación avanzada

AN-69: poliacrilonitrilo-metilsulfonato

Apo- apolipoproteína

BUN<sub>urea</sub>: nitrógeno ureico sanguíneo

Ca: calcio

CCI: coeficiente de correlación intraclase

Cl<sub>Cr</sub>: aclaramiento de creatinina

DM: diabetes mellitus

ERA-EDTA: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

EE.UU: Estados Unidos

EVAN: polietilen-polivinilalcohol

Fe: hierro

FG: filtración glomerular

FGR: filtración glomerular residual

GNF: glomérulonefritis

iPTH: hormona paratiroidea humana inmunorreactiva

IRC: insuficiencia renal crónica

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

H: hombre

Hb: hemoglobina

HD: hemodiálisis

HDF: hemodiafiltración

Hg: mercurio

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

K: potasio

KDOQI: Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative

Kg: kilogramos

L: litros

LPS: liposacárido

M: mujer

min: minutos

ml: mililitros

mm: milímetros

mmol: milimoles

n: número de pacientes

Na: sodio

NCDS: National Cooperative Dialysis Study

NKF: National Kidney Foundation

P: fósforo



Parterial: presión arterial

PAN: poliacrilonitrilo-metacrilato

PCR: tasa de catabolismo proteico

PCR<sub>n</sub>: tasa de catabolismo proteico normalizada

PFD: hemodiafiltración con doble cámara

Ph: fósforo

PM: peso molecular

PMMA: polimetilmetacrilato

pmp: pacientes por millón de habitantes

PRU: porcentaje de reducción de urea

rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante

SEN: Sociedad Española de Nefrología

TAC urea: concentración plasmática media de urea

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

TRS: terapia renal sustitutiva

UE: unidad de endotoxina

UFC: unidades formadoras de colonias

VCM: volumen corpuscular medio



## RESUMEN

**1. Introducción:** en la mayoría de los países de europeos la hemodiálisis es la técnica de elección para pacientes en terapia renal sustitutiva. La hemodiálisis moderna, utilizando membranas de celulosa, surgió en la década de los 60 y a partir de entonces se han ido introduciendo mejoras técnicas, cambios en los tipos de membrana y han surgido diversas modalidades de hemodiálisis: HD de alto flujo, HD de alta eficacia y diferentes modalidades de hemodiafiltración (biofiltración libre de acetato, diálisis con doble cámara y HDF en línea).

**2. Objetivos:** el objetivo del informe es comparar y evaluar, a la vista de la evidencia disponible, la efectividad y seguridad de la HD de alto flujo, HD de alta eficacia y de las diversas modalidades de HDF. Se pretende a su vez, valorar si alguna de las modalidades de hemodiálisis es más beneficiosa para grupos de pacientes con características concretas, sobre todo en lo que respecta a mortalidad, morbilidad y calidad de vida.

**3. Métodos:** revisión sistemática de la literatura médica. Se realizó una búsqueda computerizada en múltiples bases de datos relevantes incluyendo MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, NHS Centre for Reviews and Dissemination and Cancerlit. La revisión y selección de los artículos fue realizada por dos investigadores de forma independiente en base a unos criterios de selección previamente establecidos. Los datos fueron recogidos en tablas de evidencia y se construyó una escala elaborada específicamente para valorar la calidad de los estudios incluidos.

**4. Resultados:** se incluyeron 35 artículos originales que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión: 18 comparan HD de alto flujo con HD de bajo flujo, uno HD de alta eficacia con HD de bajo flujo, 13 comparan diferentes modalidades de HDF (HDF convencional, diálisis con doble filtro, biofiltración libre de acetato, HDF en línea) con HD de alto o bajo flujo y tres diferentes variantes de HDF entre sí. Los resultados del mayor ensayo clínico aleatorio realizado (HEMO) muestran que la HD de alto flujo disminuye un 8% la mortalidad global ( $p=0,23$ ) y un 10% el riesgo de hospitalizaciones y muerte por causas vasculares ( $p<0,05$ ) en relación a la HD de bajo flujo. Dos estudios de cohortes retrospectivos encuentran disminuciones significativas en el riesgo de muerte y en la morbilidad para la HD de alto flujo. Un ensayo cruzado plantea mejoras en la tolerancia clínica y en la calidad de vida. Los resultados de los estudios son concordantes en cuanto a que la HD de alto flujo aumenta la eliminación de beta-2-microglobulina pero sólo un estudio encuentra que retrasa la aparición de la amiloidosis. Los resultados son discrepantes en cuanto a los beneficios sobre la anemia, estado nutricional o factores de riesgo cardiovasculares en pacientes adecuadamente tratados y controlados.

Los estudios que evalúan las diferentes modalidades de HDF concuerdan en que no observan mejoras en la morbilidad o en el estado nutritivo. El único estudio que proporciona resultados de mortalidad no encuentra diferencias entre la HDF y la la HD de alto o bajo flujo. La HDF disminuye los niveles de beta-2-microglobulina post-diálisis pero no así los niveles pre-diálisis. Los resultados de los estudios diseñados para valorar la efectividad de la biofiltración libre de acetato y de la HDF en línea sobre la anemia muestran resultados contradictorios

en pacientes tratados y no tratados con rHuEpo. Según la escala elaborada expresamente para evaluar técnicas de diálisis, sólo un estudio, el estudio HEMO, que compara HD alto y bajo flujo, alcanza una puntuación superior al 75%.

**5. Discusión:** la evaluación y comparación de las diferentes modalidades de hemodiálisis es compleja debido a que la insuficiencia renal crónica es una enfermedad multifactorial, que progresa con múltiples consecuencias clínicas que pueden interrelacionarse entre sí y depender de muchos otros factores de riesgo. A su vez, dentro de una misma modalidad de diálisis hay múltiples factores que pueden variar y afectar a la efectividad de la misma, como el tipo de membrana, la calidad del dializado, la duración de la diálisis o la dosis de diálisis. Los estudios recuperados, con la excepción de uno, el estudio HEMO, son estudios con importantes deficiencias metodológicas que limitan la validez e inferencia de resultados. Entre sus limitaciones cabe citar el hecho de que excluyeron, en su mayoría, a pacientes con importantes co-morbilidades y que sólo tres estudios hacen un seguimiento superior a dos años y ninguno superior a 10 años.

**6. Conclusiones:** la evidencia disponible parece indicar que la mortalidad global es menor con la utilización de la HD de alto flujo en relación a la HD convencional, si bien, el único estudio recuperado con un diseño de calidad (estudio HEMO) manifiesta que la magnitud de esta diferencia no es elevada. La HD de alto flujo mejora la depuración de  $\beta_2$ -microglobulina en relación a la HD de bajo flujo, pero no existen evidencias suficientes para determinar si retrasa o evita la aparición de la amiloidosis. A la vista del conocimiento científico actual, las diferentes modalidades de hemodiafiltración no parecen ofrecer ventajas significativas a corto plazo para la HD de alto o bajo flujo llevadas a cabo con membranas biocompatibles. Aunque existen indicios de que la HDF en línea y la biofiltración libre de acetato puede mejorar la anemia en pacientes tratados con rHuEpo las deficiencias metodológicas de los estudios no permiten obtener conclusiones definitivas al respecto. Los estudios disponibles hasta la actualidad no permiten conocer la efectividad de ninguna de las diferentes modalidades de hemodiálisis a largo plazo ni en pacientes con co-morbilidades importantes. No parece haber problemas en cuanto a la seguridad de ninguna de las modalidades de diálisis evaluadas.

**7. Recomendaciones:** se impone la necesidad de realizar estudios de calidad, bien diseñados, con un período de seguimiento adecuado, con pacientes incidentes y representativos de la población hemodializada. Se recomienda completar el registro español de enfermos renales para que cubra el 100% de la población y ampliar las variables recogidas para que sea posible realizar estudios epidemiológicos a gran escala y más rigurosos. En la actualidad existen tres ensayos clínicos controlados en marcha a nivel europeo que evalúan la efectividad de las modalidades de HD de alto flujo y biofiltración libre de acetato en grupos de riesgo y los beneficios de la HDF y HDF en línea en pacientes con anemia.

## SUMMARY

**1. Introduction:** in the majority of European countries, hemodialysis is the treatment modality of choice for patients on renal replacement therapy. Modern hemodialysis, using cellulose membranes, began in the 60s. Since then, it has experienced many technical improvements, changes in types of membranes and various dialysis modalities have emerged: high flux hemodialysis, high efficiency hemodialysis, and different hemodiafiltration techniques (conventional hemodiafiltration, acetate-free biofiltration, paired filtration dialysis and on-line HD).

**2. Objectives:** the aim of this report is to compare and evaluate, in view of the existing evidence, the effectiveness and security of high flux hemodialysis, high efficiency hemodialysis, and of the different hemodiafiltration techniques. We also aim to assess if any of the hemodialysis modalities offers additional advantages to subgroups of patients with specific characteristics, specially in relation to mortality, morbidity and quality of life.

**3. Methods:** systematic review of health literature. We conducted a computerized search in relevant health databases including Medline, Embase, Cancerlit, Cochrane and NHS Centre for Reviews and Dissemination. Two independent investigators selected and reviewed the articles according to previously established selection criteria. The information was synthesized in evidence tables and the quality of the studies was evaluated using a scale specifically designed by the investigators for this report.

**4. Results:** 35 original articles met the inclusion/exclusion criteria: 18 compare high flux hemodialysis with low flux hemodialysis, one compares high efficiency hemodialysis with low flux hemodialysis, 13 different modalities of HDF with high or low flux hemodialysis and 3 different techniques of HDF. The largest randomized, controlled trial (HEMO study) finds that high flux dialysis reduces 8% the risk of death from any cause ( $p=0,23$ ) and 10% the risk of hospitalization and death from cardiac causes ( $p< 0,05$ ). Two retrospective studies show significant reductions in death and morbidity for high flux dialysis. One cross-over clinical trial establishes improvements in quality of life and cardiovascular stability. The results are concordant in that high flux hemodialysis reduces  $\beta_2$ -microglobulin but only one study reports that it postpones clinical manifestations of amyloidosis. The results on the effects of high flux hemodialysis on anemia, nutritional status and cardiovascular risk factors, on patients adequately treated and controlled, are conflictive.

The studies that evaluate different HDF modalities agree on the fact that it does not offer advantages on morbidity or nutritional status. The only study that offers mortality results doesn't find differences between HDF and high or low flux dialysis. HDF reduces  $\beta_2$ -microglobulin post-dialysis levels but not pre-dialysis levels. The results of the studies designed to assess the effects of acetate-free biofiltration and on line biofiltration on anemia show contradictory results on patients treated and not treated with rHuEpo. According to the results derived from the quality scale specifically developed to evaluate dialysis techniques, only one study, the HEMO study scores above 75%.

**5. Discussion:** the evaluation and comparison of different hemodialysis modalities is very difficult. End stage renal disease is a multifactorial process that progresses with multiple adverse outcomes, that are correlated and associated with multiple risk factors. At the same time, dialysis effectiveness can depend on multiple factors that can vary in dialysis practice (type of membrane, quality of

dialysis water, frequency, duration, dialysis dosis, etc). The studies included, with the exception of the HEMO study, have important methodological deficiencies that limit the validity and inference of results. Amongst the shortcomings, it is noteworthy the fact that most studies excluded critically ill patients and that only three studies, one of them the HEMO study, have a follow up greater than 2 years and none exceed the 10 years.

**6. Conclusions and recommendations:** the evidence available suggests that high flux dialysis reduces mortality in comparison to low flux dialysis, but the only adequately designed study (HEMO study) finds that this difference is not significant. High flux dialysis reduces  $\beta_2$ -microglobulin levels in relation to low flux dialysis but there is not sufficient evidence to determine the effect on amyloidosis. In view of the existing evidence, the different HDF modalities do not seem to offer significant benefits in relation to hemodialysis performed with biocompatible membranes. Even though some studies suggest that on-line HDF and acetate-free biofiltration might benefit patients treated with rHuEpo, the methodological flaws of the studies do not allow for definite conclusions on this aspect. The available studies do not enable us to know the effectiveness of the different dialysis techniques at long term or in critical patients. All of the modalities of dialysis evaluated are safe.

**7. Recommendations:** it prevails the need for quality studies, adequately designed, with adequate follow up times and with patients incident in hemodialysis representative of the population on hemodialysis. We recommend completing the spanish renal registry so that it covers 100% of the population and collecting additional variables to allow for more rigorous epidemiological studies to be carried out. There are actually three european large-scale randomized controlled trials in progress that assess the effectiveness of high flux hemodialysis and acetate free biofiltration on high risk patients and evaluate the benefits of HDF and HDF on line on patients with anemia.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Insuficiencia renal crónica terminal

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define, de forma general, como un estado o situación clínica con múltiples causas, cuya consecuencia es la pérdida del número y de funcionamiento de nefronas, que a menudo desemboca en la insuficiencia renal terminal, definida como el estado o situación clínica en la que se ha producido la pérdida irreversible de la función renal endógena, de una magnitud suficiente como para que el paciente dependa de forma permanente del tratamiento sustitutivo renal con el fin de evitar la uremia (1).

La “*National Kidney Foundation*” (NKF) (2) define la insuficiencia renal crónica como una filtración glomerular determinada por el aclaramiento de creatina ( $Cl_{Cr}$ ) menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o una lesión renal presente durante un tiempo mayor o igual a tres meses, confirmada por biopsia, estudios de laboratorio o de imagen durante un período mayor o igual a tres meses. La IRC es una enfermedad progresiva que degenera en un fallo renal terminal, definido por una filtración glomerular renal menor a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y acompañado en la mayoría de los casos por síntomas de uremia o la necesidad de iniciar la terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante) para evitar las complicaciones que llevarían a un aumento en la mortalidad y morbilidad. La NKF establece que el término Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) es un término administrativo en Estados Unidos que denota a aquellos pacientes que cumplen las condiciones de pago de Medicare, o sea, pacientes tratados por diálisis o trasplante, independientemente del nivel de filtración glomerular.

La Guía Clínica de la Insuficiencia Renal en atención primaria (3) clasifica la insuficiencia renal en estadios según la progresión de la enfermedad y considera que la IRC comienza cuando la función renal o el  $Cl_{Cr}$  es de 60-120 ml/min, aunque el individuo esté asintomático, y la fase terminal o síndrome urémico aparece cuando el  $Cl_{Cr}$  toma valores menores a 10 ml/min. Como se puede apreciar en la tabla 1, la guía clínica de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la guía de la NKF difieren considerablemente en la clasificación de estadios y en la relación de alteraciones metabólicas relacionadas con cada estadio.

**Tabla 1.** Diferencias en la clasificación de la IRC en estadios y relación de alteraciones metabólicas relacionadas según la SEN (3) y la NKF (4)

Estadio		Descripción		Función renal (Cl <sub>cr</sub> )		Manifestaciones clínicas	
SEN	NKF	SEN	NKF	SEN	NKF	SEN	NKF
I	I	< reserva función renal (IRC leve)	Individuos de alto riesgo	60-120	≥ 90	•Asintomático	•Lesión renal con filtración glomerular normal o elevada
II	II	Deterioro renal (IRC moderada)	Insuficiencia renal temprana	30-59	60-89	•Disminuye el filtrado del glomérulo •Aumenta la hormona paratiroidea •Disminuye el calcitriol (Vitamina D) •Anemia leve	•Lesión renal con leve disminución de la filtración glomerular •Empieza a aumentar la hormona paratiroidea
III	III	Insuficiencia renal manifiesta (IRC avanzada)	Fallo renal moderado (IRC)	10-29	30-59	•Aumenta fósforo sérico •Hiperparatiroidismo •Osteodistrofia •Acidosis metabólica •Uremia •Anemia •Hipocalcemia (no siempre) •Poliuria y nicturia •Hiponatremia en caso de sobrecarga de volumen •Comienza la astenia	•Disminuye absorción de calcio •Disminuye la actividad de las lipoproteínas •Hipertrofia ventricular izquierda •Aparición de anemia (Deficiencia de eritropoyetina)
IV	IV	Uremia o insuficiencia renal crónica terminal	Fallo renal severo	< 10	15-29	•Homeostasis de potasio y H <sub>2</sub> O dependiente del volumen de diuresis •Trastornos neurológicos (irritabilidad, lentitud intelectual, neuropatía periférica) •Trastornos digestivos (anorexia, vómitos, gastritis, colitis hemorrágicas) •Hipertensión •Coagulopatía •Inmunosupresión •Osteodistrofia •Disminución del crecimiento en niños •Impotencia y esterilidad •Disnea y edema agudo de pulmón	•Aumento de concentración de triglicéridos •Hiperfosfatemia •Acidosis metabólica •Tendencia a la hipercalemia
-	V	-	Insuficiencia renal crónica terminal	-	< 15	-	•Desarrollo de azotemia

## 1.2. Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal

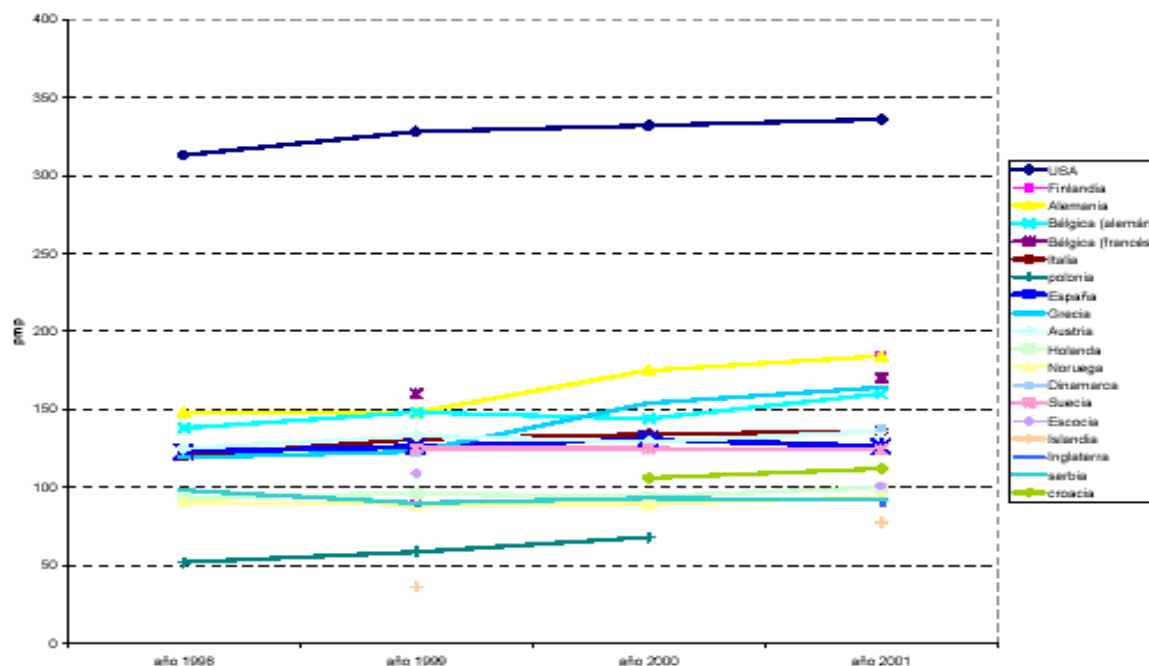
### 1.2.1. Incidencia

Los datos presentados por el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. en el informe anual del 2003, ponen de manifiesto que Estados Unidos, Taiwán, Qatar y Japón con 336, 331, 272 y 252 pacientes por millón de habitantes (pmp), respectivamente, con insuficiencia renal crónica dependiente de terapia renal



sustitutiva (TRS), fueron en el año 2001 los países con mayores tasas de incidencia. En cuanto a los países de la Unión Europea, se sitúan a la cabeza Alemania, Bélgica, Grecia y Checoslovaquia, no sobrepasando en ningún caso los 200 pacientes por millón de habitantes (5). España, junto con Austria, Suecia, Croacia y Dinamarca muestra valores intermedios (figura 1). Según el análisis de los datos de los nueve países<sup>a</sup> europeos incluidos en el registro de la “*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)*”, la incidencia global, ajustada por edad y sexo, ha aumentado linealmente durante la última década (1990-1999) en todos los países, excepto en Holanda. La tasa de incidencia permaneció estable para los menores de 44 años y se llegó a triplicar en los mayores de 75 años, siendo este aumento mayor en hombres que en mujeres (6). Aunque la mayoría de los países eligen la hemodiálisis como terapia de elección para pacientes incidentes, en países como Holanda, Dinamarca, Reino Unido, Suecia y en determinadas comunidades autónomas de España la proporción de pacientes incidentes en diálisis peritoneal supera el 30% (7).

**Figura 1.** Incidencia de la insuficiencia renal dependiente de la TRS en diferentes países (5)



En España, según los datos de la Sociedad Española de Nefrología (8), 4.292 pacientes iniciaron la terapia sustitutiva en el año 2001, lo que supone una incidencia de insuficiencia renal crónica de 128 pacientes por millón de habitantes. Un 87% iniciaron hemodiálisis, un 12% diálisis peritoneal y un 1% recibieron trasplante renal anticipado, aunque existen grandes variaciones entre las distintas comunidades autónomas.

<sup>a</sup> Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Grecia, Noruega, Reino Unido-Escocia, España, (incluye solo datos de Andalucía, Cataluña y Barcelona) y Holanda.

En cuanto a la evolución temporal de esta enfermedad en España se puede observar que la tasa de incidencia anual del tratamiento renal sustitutivo aumentó un 42% desde 1991 a 1996, pasando de 82 a 116 pacientes por millón de habitantes, produciéndose este aumento casi exclusivamente en los grupos de edad superiores a 65 años (9). En los últimos años parece existir una estabilización en la incidencia, siendo las tasas de los años 1999, 2000, 2001 y 2002 muy similares (126, 132, 127, 128 pmp, respectivamente) (10). En el 2002 existen grandes diferencias entre las distintas comunidades autónomas, observándose las incidencias más elevadas en Baleares, la Rioja, Canarias, Cataluña y la Comunidad Valenciana y las más bajas en el País Vasco, Castilla la Mancha y Andalucía. Aunque esta distribución es similar a la observada en años anteriores, se ha producido un fuerte descenso en Canarias, que ocupaba el primer lugar y un fuerte aumento en Baleares (10). El grupo de edad mayoritario es el de 65 a 74 años en todas las comunidades autónomas.

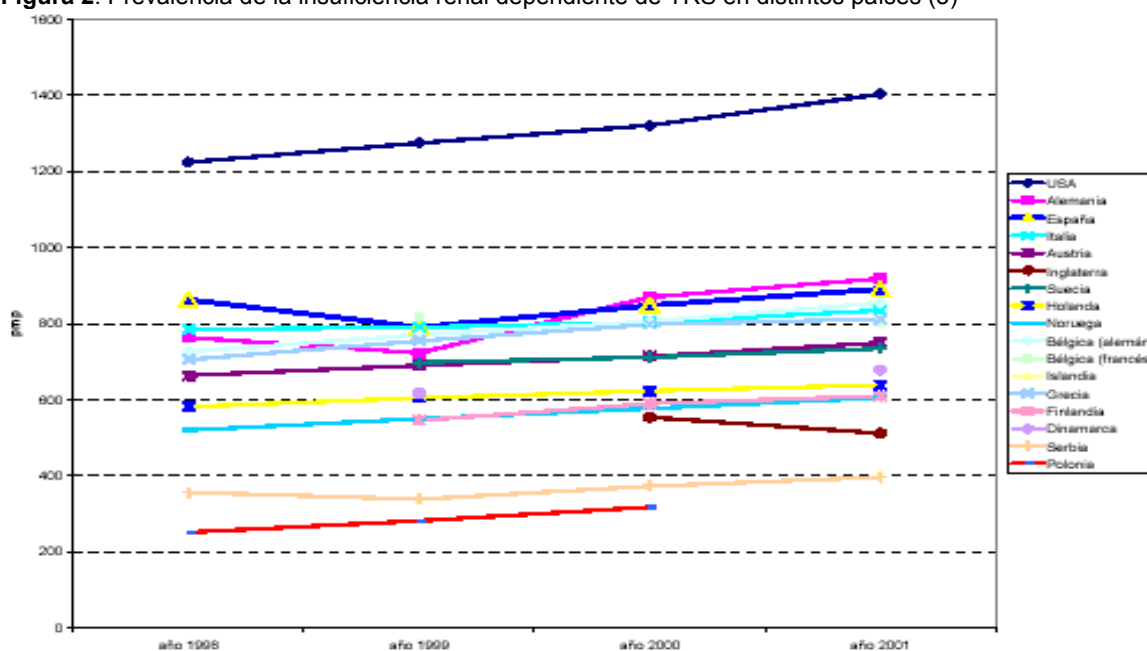
En Galicia, el registro de enfermos renales de Galicia 1998-1999 (11) muestra que la tasa de enfermos que iniciaron el tratamiento sustitutivo era de 119 pmp en 1998 y 147,7 pmp en 1999, valores superados sólo por las Comunidades de Canarias, Valencia, Murcia y Cataluña. Un 77% iniciaron hemodiálisis, un 23% diálisis peritoneal y un 1,5% trasplante. Según el último informe de la SEN, en el País Vasco, Galicia y Cantabria la proporción de pacientes en diálisis peritoneal se aproxima en la actualidad al 30% (10).

### 1.2.2. Prevalencia

A nivel mundial, la prevalencia más elevada se observa en Japón (1.642 pmp), Taiwán (1.423 pmp) y Estados Unidos (1.403 pmp) (5). España, junto con Alemania, encabezaba la lista de países europeos en número de pacientes en terapia renal sustitutiva a 31 de diciembre de 2001 (figura 2) y comunidades como la valenciana, la catalana y la canaria llegan casi a alcanzar las tasas observadas en Estados Unidos. La prevalencia del 2002 es de 950 pmp, frente a 880 ppm en el 2001, 871 ppm en el 2000 y 811 ppm en 1999 (10).

Al igual que ocurre con la incidencia, el grupo de edad mayoritario es el de mayores de 74 años en todos los países europeos y la técnica más utilizada la hemodiálisis, aunque en países como Noruega, Finlandia y Suecia más de la mitad de los pacientes están trasplantados (7).

En España en el año 2001, el 51% de los pacientes recibían hemodiálisis, un 6% diálisis peritoneal y un 43% estaban trasplantados. Cantabria, Navarra y el País Vasco eran las comunidades con porcentajes más elevados de pacientes en diálisis peritoneal y en las comunidades del Norte el porcentaje de trasplantados superaba el 50% (8). Galicia presentaba en 1999 un 38,7% de pacientes en hemodiálisis y un 51,8% de pacientes trasplantados (11).

**Figura 2.** Prevalencia de la insuficiencia renal dependiente de TRS en distintos países (5)

### 1.2.3. Etiología

La enfermedad renal crónica es un proceso fisiopatológico con múltiples causas que varían en función de la edad y el sexo (2, 3). En España (8), al igual que en Estados Unidos (5) y Europa (6), la diabetes mellitus es la primera causa conocida más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal. En Europa, la incidencia de la IRC causada por diabetes se ha doblado en la última década (1990-1999) pasando de 10,2 pmp a 39,3 pmp (6), representando en España el 21% de los pacientes incidentes en 2001 (8) y en países como Austria y Finlandia el 32 y 33% de pacientes incidentes. Las enfermedades vasculares renales y la hipertensión también han doblado su incidencia con causas de la IRC en la última década, aunque los datos españoles parecen indicar que en los últimos años se han estabilizado (tabla 2).

**Tabla 2.** Incidencia por millón de habitantes de los pacientes que iniciaron tratamiento renal sustitutivo según las causas de enfermedad renal en España para 1999, 2000 y 2001 (12, 13)

Causas de enfermedad renal	pmp		
	1999	2000	2001
• No filiadas	25,3	27,29	28
• Diabetes (glomerulosclerosis o nefropatía)	25,5	22,95	28
• Enfermedades vasculares (incluye hipertensión)	20,2	19,44	21
• Glomerulonefritis primaria	16,6	18,42	18
• Nefropatías túbulo-intersticiales/Pielonefritis	14,7	14,08	14
• Poliquistosis	9,5	11,78	9
• Enfermedades sistémicas (vasculitis, lupus eritomatoso sistémico, esclerodermia, enfermedad Schonlein-Henoch, síndrome hemolítico-urémico, síndrome y enfermedad de Goodpasture).	5,8	6,35	6
• Enfermedades hereditarias	2,1	6,70	2
• Otros	4,8	3,77	4

#### 1.2.4. Mortalidad, morbilidad y supervivencia

El informe anual del año 2002 de la ERA-EDTA (7), pone de manifiesto que en la última década no se han producido mejoras en la supervivencia de los pacientes con IRC dependiente de terapia renal sustitutiva en Europa. Para la cohorte de 1992-1996 la supervivencia ajustada de los pacientes incidentes en diálisis para uno, dos y cinco años de seguimiento es del 85,7%, 75% y 49,4%, respectivamente. Para la cohorte de 1995-1999 la mortalidad al primer y quinto año de seguimiento es de 85,5% y 75,5%, respectivamente. Existen grandes variaciones en cuanto a la edad. Mientras que en los menores de 44 años la supervivencia a los cinco años es mayor del 80%, en los mayores de 75 años es inferior al 15% (7). Cuando se analizan los datos de supervivencia en función de las modalidades de tratamiento, los trasplantados tienen una supervivencia del 95,1%, 93,2% y 86,3% al año, dos y cinco años de seguimiento respectivamente y los pacientes que reciben hemodiálisis una supervivencia del 84,3%, 72,4% y 42,3%, respectivamente. En base a seis registros europeos (14) se concluye que los eventos cardíacos son responsables del 36% de muertes en pacientes en diálisis y del 35% de muertes en trasplantados. Cuando se subdividen las causas, el infarto de miocardio es la causa predominante en el grupo de los trasplantados y la insuficiencia cardíaca y el paro cardíaco en los individuos en diálisis.

En España, la mortalidad es baja en comparación con otros países como Estados Unidos (10). En el año 2001 se produjeron 2.716 fallecimientos en pacientes que iniciaron la terapia renal sustitutiva en ese mismo año, lo que supone una mortalidad bruta del 8%. La mortalidad de los pacientes en hemodiálisis fue del 13%, en diálisis peritoneal del 10% y en pacientes trasplantados del 1,7%. Aunque parecía existir una ligera tendencia a la baja en todas las modalidades, los datos preliminares del 2002 exponen una subida en la mortalidad, sobre todo en la diálisis peritoneal, que alcanza tasas similares a la hemodiálisis.

A diferencia de años anteriores, en los que la muerte cardiovascular se presentaba como la primera causa de muerte en España en todas las edades y modalidades de tratamiento, el informe preliminar de 2002 (10), muestra fuertes aumentos en las infecciones, pasando a ser la primera causa de muerte en la diálisis peritoneal y trasplantes.

### 1.3. Hemodiálisis

La hemodiálisis (HD) es una técnica de depuración extracorpórea que tiene como objetivo la excreción de los productos tóxicos derivados del catabolismo, eliminar el líquido retenido y regular el equilibrio ácido-base y electrolítico asociado a la insuficiencia renal crónica terminal. Aunque en 1925 se realizó el primer intento de eliminar las sustancias tóxicas de la sangre humana, no fue hasta la mitad de los años 40 del siglo XX cuando se consiguió la primera diálisis renal efectiva y no fue hasta la década de los 60 cuando nació la diálisis moderna utilizando técnicas de difusión a través de membranas de celulosa (15).

### 1.3.1. Principios físicos de la diálisis

Los mecanismos físicos que regulan la diálisis son la difusión o transporte por conducción y la ultrafiltración o transporte por convección. Para cuantificar la eficacia de un dializador se utiliza el concepto de aclaramiento (16).

#### √ **Difusión**

La difusión es el transporte pasivo de solutos a través de una membrana semipermeable. La cantidad de soluto que atraviesa la membrana depende del coeficiente de transferencia de masas del dializador ( $K_o$ ), de la superficie eficaz del dializador ( $A$ ) y del gradiente de concentración medio a ambos lados de la membrana ( $\Delta C$ ).

$$\text{Transporte de solutos por difusión} = K_o \times A \times \Delta C$$

El coeficiente de transferencia de masas viene determinado fundamentalmente por el peso molecular de los solutos pero también por el grosor de la membrana, el número y tamaño de los poros de la misma, el flujo sanguíneo y el flujo del líquido de diálisis. La velocidad de una molécula en solución es inversamente proporcional a su peso molecular. Para moléculas de bajo peso molecular (urea = 60 Daltons) la difusión dependerá principalmente del flujo sanguíneo y del flujo del dializado. Un mayor flujo sanguíneo disminuye el grosor de la película líquida en contacto con la membrana facilitando la difusión y un mayor flujo del dializado facilita la renovación de la capa de líquido de diálisis. Actualmente, para una diálisis estándar el flujo del dializado se optimiza en  $\pm 500$  ml/min. Para moléculas de mediano peso molecular (500-5.000 Daltons) el principal factor limitante será la permeabilidad de la membrana. Las moléculas de elevado peso molecular se extraen principalmente por ultrafiltración .

#### √ **Transporte por ultrafiltración (convección)**

Se denomina ultrafiltración al proceso por el cual el plasma y los solutos se separan de la sangre a través de una membrana semipermeable, como consecuencia de una respuesta a un gradiente de presión hidrostática que resulta de la diferencia entre la presión positiva del circuito sanguíneo y la negativa, nula o positiva (aunque siempre menor que la positiva) del dializado más la presión osmótica sanguínea. El ultrafiltrado es el líquido extraído a través de la membrana de diálisis.

El transporte de solutos por ultrafiltración depende del coeficiente de cribaje ( $SC$ ), que es la relación entre la concentración de un soluto en el ultrafiltrado y en el plasma, de la concentración sanguínea del soluto ( $C_s$ ) y del flujo de ultrafiltración ( $F_{UF}$ ). El flujo de ultrafiltración viene determinado a su vez, por el coeficiente de ultrafiltración ( $Q_{UF}$ ) dado por la permeabilidad y superficie de la membrana y por

la presión transmembrana (PTM) correspondiente al gradiente de presión que existe entre el compartimiento sanguíneo y el dializado. Un aumento en el flujo sanguíneo aumenta la presión sanguínea y por lo tanto la ultrafiltración.

$$UF = SC \times Cs \times F_{UF}$$

$$F_{UF} = Q_{UF} \times PTM$$

### √ Aclaramiento

El concepto de aclaramiento (Cl o K) se utiliza para cuantificar la eficacia de un dializador en relación a la cantidad de soluto que es transferido desde un compartimento a otro. El aclaramiento total de un dializador será el aclaramiento total por difusión y ultrafiltración y depende de la eficacia del dializador, del flujo sanguíneo, del flujo de dializado, del peso molecular de los solutos y de la masa de los hematíes. La masa de los hematíes se relaciona con el grado de anemia y determina el flujo sanguíneo susceptible de depuración dialítica. El incremento del hematocrito para solutos como la urea, con volumen de distribución parecido entre plasma y hematíe, no supone un gran problema pero para otras sustancias podría suponer reducciones en la eliminación.

### √ Eficacia

La eficacia de un dializador se determina por la constante de transferencia de masas ( $K_o \times A$ ). El valor de transferencia de masas de la urea definido en hemodiálisis es una estimación del aclaramiento de urea en condiciones de flujo sanguíneo y flujo del dializado infinito y viene suministrado por el fabricante del dializador. Conociendo el valor de ( $K_o \times A$ ) y el flujo sanguíneo podemos determinar el aclaramiento.

#### 1.3.2. Hemodiálisis adecuada

En términos estrictos, una diálisis adecuada sería aquella que elimina las mismas cantidades de sustancias que depuran los riñones manteniendo un estado nutricional, hematológico, óseo, cardiovascular y neurológico que condicionan un bienestar y una buena calidad de vida (17). Debido a la incapacidad para identificar las sustancias responsables de la sintomatología urémica existe una gran controversia para encontrar un parámetro único que defina la hemodiálisis adecuada para cada individuo. La adecuación de la diálisis se relaciona fundamentalmente con dos conceptos, la depuración adecuada de las toxinas urémicas y la biocompatibilidad.

##### 1.3.2.1. Depuración de toxinas urémicas

El primer estudio que relacionó la cinética de la urea con la evolución clínica de los pacientes y estableció unos indicadores objetivos de la dosis de diálisis adecuada para cada paciente fue el “*National Cooperative Dialysis Study (NCDS)*”

(18). En este estudio se comprobó que los enfermos con menor concentración plasmática media de urea (TAC), tenían un mejor estado nutricional, determinado por la tasa de metabolismo proteico (PCR) y una menor morbi-mortalidad. Los mismos autores en el año 1995 reanalizaron estos resultados y expresaron la dosis de diálisis como Kt/V (ver apartado siguiente), concluyendo que una Kt/V menor a 0,8 representaba cuatro veces más mortalidad que los que tenían una Kt/V mayor a 0,9. Aunque las conclusiones de esos resultados son difícilmente extrapolables a las técnicas de diálisis actuales, el modelo cinético de la urea sigue en vigencia.

#### √ **Indicadores de la dosis de diálisis basados en el modelo cinético de la urea.**

- *Nitrógeno ureico ( $BUN_{urea}$ )*

La urea plasmática es el principal producto nitrogenado del catabolismo proteico. El nitrógeno ureico representa aproximadamente la mitad de la urea plasmática. El nivel de BUN nos permite conocer el balance nitrogenado del paciente pero presenta el inconveniente de que varía proporcionalmente con la ingesta proteica diaria.

- *Porcentaje de reducción de urea (PRU)*

Se basa en la cantidad de urea plasmática aclarada durante el procedimiento de hemodiálisis, que viene reflejada por el cociente de BUN postdiálisis y BUN prediálisis. Este índice permite el cálculo rápido y sencillo de la dosis de diálisis recibida por el paciente. Las guías de diálisis adecuada de la “*National Kidney Foundation (NKF K/DOQI)*” (19) aceptan este índice como medida alternativa de la dosis de diálisis, aunque consideran que es mucho menos exacta que la Kt/V. Tiene el inconveniente de que no tiene en cuenta la contribución de la ultrafiltración ni tampoco la función renal residual por lo que pequeñas variaciones en la tasa de catabolismo proteico (PCR) (ver apartado siguiente) pueden traducirse en grandes variaciones en la dosis de diálisis. Se considera que un paciente está bien dializado cuando el PRU es aproximadamente del 65%, dato que se correspondería a un Kt/V de 1,2.

- *Kt/V*

Es una medida del aclaramiento total de urea normalizado o corregido para su volumen de distribución. La proporción de Kt a V representa qué parte del volumen de distribución de la urea ha sido totalmente aclarado. K es el aclaramiento total de urea, t es el tiempo de diálisis y V el volumen de distribución de la urea. Existen múltiples fórmulas para el cálculo de Kt/V (ver anexo I). La guía NKF K/DOQI (19) concluye que la cinética de la urea se caracteriza mejor con un modelo equilibrado o bicompartimental, pero considera aceptable el modelo cinético formal de la urea propuesto por la NCDS (18) o la fórmula de Daugirdas de 2ª generación (20), siendo el Kt/V equilibrado ( $Kt/V_e$ ) más exacto.

Esta guía desaconseja el uso de fórmulas que se basan en la correlación existente entre el Kt/V y el PRU y recomiendan un Kt/V mínimo de 1,2 aunque no especifican la dosis óptima.

El modelo cinético formal de la urea asume un modelo monocompartimental y no tiene en cuenta los rebotes de urea que se producen como consecuencia de la extracción rápida en diálisis de alta eficacia. El cálculo del Kt/V de equilibrio evita el efecto rebote, pero exige una extracción de urea a los 30 minutos de finalizar la diálisis. Debido a que eso es poco práctico se han desarrollado varias fórmulas para estimar el Kt/V corregido sin esperar tanto tiempo. Maduell et al (21), en una validación de diferentes métodos concluyen que los modelos monocompartimentales no son válidos para estimar la dosis en la diálisis de alta eficacia, y que su propia fórmula y la de Daugirdas de 2º generación son simples y exactas para determinar la dosis de diálisis. Para el modelo bicompartmental se recomienda un Kt/V de 1,05 para pacientes dializados tres veces por semana.

- *Tasa de catabolismo proteico (PCR)*

En una persona en situación estable existe una relación directa entre la ingesta proteica y la tasa de generación de urea, que a su vez está íntimamente relacionada con la tasa de catabolismo proteico. La PCR se estima a partir de la generación de urea en el periodo interdialítico y se considera fundamental para valorar el estado nutricional y para cuantificar y ajustar la adecuación del tratamiento. El NCDS (18) llegó a la conclusión que para una diálisis adecuada, la PCR normalizada (PCRn) no debía ser inferior a 1,0 g/kg-día

- *Concentración media de urea (TAC)*

La concentración media de urea en el tiempo viene definida por la cantidad de diálisis recibida y la ingesta proteica. Es un índice independiente del tamaño del paciente, aclaramiento residual, cambios de volumen, compartimentos, etc. Tiene la ventaja de que incluye los dos componentes de la cinética ureica, extracción y acumulación pero en estados de déficit nutricional, la TAC está disminuida por el descenso de urea prediálisis y esto se puede interpretar erróneamente como una diálisis suficiente. La TAC tiene que ser interpretada siempre en consonancia con la PCR, que estima la ingesta proteica.

- *Índice de eliminación de solutos*

Es el porcentaje corporal total de nitrógeno urémico eliminado por el tratamiento de diálisis. Probablemente sea el parámetro que mejor refleje la dosis de diálisis recibida por el paciente pero no ha podido ser validada clínicamente en series amplias de pacientes.



## √ Otros indicadores de diálisis adecuada

- *Tiempo de diálisis*

Existe controversia acerca de si el tiempo de diálisis se puede utilizar como indicador de una diálisis adecuada. En la guía de diálisis adecuada de la NKF (19) algunos miembros del grupo propusieron que el tiempo de diálisis no debería de bajar de 2,5 horas pero no se llegó a un consenso.

- *Medición de otros solutos o factores*

La urea es una molécula de bajo peso molecular y es representativa de la excreción de moléculas similares de bajo peso molecular. Se han identificado y definido otro tipo de solutos que tienen impacto biológico en la toxicidad y con un patrón distinto de depuración que deberían de tenerse en cuenta. Sería muy interesante encontrar una molécula representativa para cada grupo de sustancias con un patrón de depuración distinto (22).

Para una diálisis adecuada es necesario también controlar solutos como el calcio y fósforo, corregir la acidosis y controlar la anemia y la malnutrición proteico-calórica.

- *Frecuencia de diálisis*

La guía de diálisis adecuada de la NKF DOQI (19) recomienda que la frecuencia de tratamiento sea de tres veces/semana ya que una diálisis de dos veces/semana sólo se considera adecuada cuando la función renal residual es considerable.

### 1.3.2.2. Biocompatibilidad

La biocompatibilidad se puede definir como la capacidad de los materiales, instrumentos o sistemas, de actuar sin producir una alteración clínica significativa en el huésped. En hemodiálisis el término biocompatibilidad engloba toda una serie de interacciones específicas e inespecíficas que ocurren entre el enfermo y el procedimiento de diálisis (23).

La biocompatibilidad viene determinada en gran parte por el tipo de membrana del dializador y la calidad del líquido de diálisis. Los fenómenos adversos actualmente aceptados como dependientes del grado de biocompatibilidad se relacionan fundamentalmente con la activación del sistema del complemento y la generación de interleuquinas aunque también con la actuación sobre distintas células sanguíneas (neutrófilos, monocitos, linfocitos T) y sobre la coagulación (fibrinólisis y activación plaquetaria), produciendo una cascada de fenómenos en todo comparables al mecanismo fisiopatológico de la inflamación y la hipersensibilidad.

## √ Tipos de membranas

Las membranas biocompatibles son aquellas que no provocan respuestas inflamatorias en el organismo humano. En hemodiálisis se usan básicamente dos tipos de membranas: derivados de celulosa y polímeros sintéticos. El cuprofan fue el primer material utilizado y en la actualidad se emplean otros cuatro tipos derivados de la celulosa: acetato de celulosa, hemofán y di o triacetato de celulosa. Los polímeros sintéticos usados en HD incluyen: polietilen-polivinil alcohol (EVAN), poliacrilonitrilo-metacrilato (PAN), polisulfona, polimetilmetacrilato (PMMA), poliacrilonitrilo-metalilsulfonato (AN-69), policarbonato y poliamida. Aunque en general las membranas sintéticas se consideran más biocompatibles que las celulósicas, la biocompatibilidad depende de cada tipo específico de membrana y de los criterios empleados para evaluarla.

Según el informe de “*evaluación de los diferentes tipos de membranas de diálisis*” llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) (24) las membranas existentes en el mercado se clasifican en a) *membranas celulósicas altamente bioincompatible*, con consecuencias clínicas demostradas y de erradicación a muy corto plazo (cuprofan); b) *membranas celulósicas bioincompatibles*, con consecuencias clínicas probadas (hemofán y acetato de celulosa) c) *membranas intermedias*, con consecuencias clínicas no demostradas (etilil alcohol, policarbonato, PMMA, poliacrilonitrilo, triacetato de celulosa) y d) *membranas biocompatibles* (Polisulfona, AN69 y poliamida).

## √ Calidad del líquido de diálisis

La calidad y pureza del líquido de diálisis es uno de los principales requisitos de la técnica de hemodiálisis. La presencia de agentes microbianos en el líquido de diálisis expone al paciente a un gran número de sustancias que pueden interaccionar con células o proteínas desencadenando fenómenos de bioincompatibilidad. Las bacterias gram-negativas son el agente microbiano más importante en el agua y líquido de diálisis debido a su capacidad para inducir pirógenos endógenos como la citoquina proinflamatoria interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Los pirógenos endógenos se producen fundamentalmente por estimulación de células como linfocitos, granulocitos y células mononucleares como respuesta a la endotoxina o liposacárido (LPS), componente de la pared celular de las bacterias gram-negativas (25).

Las guías de gestión de “*Calidad de Líquido de Diálisis*” de la Sociedad Española de Nefrología (26) establecen un nivel máximo admisible de recuento bacteriano y endotoxinas en el agua de diálisis y en el líquido de diálisis. Para el agua de diálisis la contaminación bacteriana máxima admisible es de 100 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml) y la concentración de endotoxinas de 0,25 unidades de endotoxinas por mililitro (UE/ml). En el líquido de diálisis estos valores son de 1.000 UFC/ml y 0,5 UE/ml, respectivamente. La *Asociación de Estándares Canadiense* y la AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) de EE.UU. establecen niveles máximos de recuentos

bacterianos muy superiores, tanto en el agua como en el líquido de diálisis ( $\leq 200$  y  $\leq 2000$ , respectivamente) (25).

#### 1.4. Modalidades de hemodiálisis

##### 1.4.1. Hemodiálisis convencional

Tradicionalmente se utilizaban dializadores de cuprofano de baja permeabilidad hidráulica, de una superficie inferior a  $1,8 \text{ m}^2$  y con flujos sanguíneos no superiores a  $300 \text{ ml/min}$  pero paulatinamente se han ido introduciendo los nuevos avances en el campo de la hemodiálisis. El cuprofano se cambió por membranas más biocompatibles y de mayor superficie, empleando flujos mayores y bicarbonato como tampón, en vez de acetato. La depuración se realiza casi exclusivamente por mecanismo difusivo, utilizando la convección sólo para extraer el sobrepeso del paciente. En este tipo de diálisis se consigue una buena depuración de moléculas de bajo PM pero con escasa eficacia para las de peso molecular medio-alto. La hemodiálisis convencional se considera una técnica de baja eficacia y bajo flujo. El aclaramiento de urea no supera los  $175 \text{ ml/min}$  por lo que el tiempo de diálisis es de aproximadamente cuatro horas.

##### 1.4.2. Hemodiálisis de alta eficacia

El término “hemodiálisis de alta eficacia” fue utilizado por primera vez para describir una diálisis con un aclaramiento de urea elevado empleando dializadores de celulosa con un bajo coeficiente de ultrafiltración. El objetivo de esta técnica era reducir el tiempo de diálisis manteniendo una dosis de diálisis adecuada. Para conseguir un aclaramiento elevado de urea es necesario utilizar membranas de superficie elevada y aumentar el flujo sanguíneo y el flujo de diálisis. Para minimizar la transferencia de acetato al paciente ocasionada por la elevada superficie de las membranas y evitar los síntomas asociados a la intolerancia al acetato y la acidosis metabólica, la concentración de bicarbonato, con relación a la de acetato debe de ser elevada. El término hemodiálisis de alta eficacia no está perfectamente definido ya que el concepto de aclaramiento alto y bajo ha cambiado con el tiempo. Mientras que en los años 70 un aclaramiento de urea de  $150 \text{ ml/min}$  era considerado alto, con los dializadores actuales se considera normal o incluso bajo. Algunos autores definen arbitrariamente la HD de alta eficacia por un aclaramiento de urea  $> 210 \text{ ml/min}$  (17) y otros han utilizado conceptos como un  $K_{\text{ox}}A > 450$  o un coeficiente de ultrafiltración  $< 20 \text{ ml/h/mmHg}$  (27) pero estas definiciones no son claras. Las dos primeras engloban algunos dializadores de alto flujo y la última no excluye los dializadores de bajo flujo, de ahí que se puedan clasificar como HD de alta eficacia-alto flujo o HD de alta eficacia-bajo flujo.

##### 1.4.3. Hemodiálisis de alto flujo

Algunos autores la definen como técnica de diálisis que emplea dializadores con elevados aclaramientos de urea ( $\geq 250 \text{ ml/min}$ ) y altos coeficientes de ultrafiltración (17). Otros autores definen la diálisis de alto o bajo flujo exclusivamente en función del coeficiente de ultrafiltración o el aclaramiento de  $\beta_2$ .

microglobulina, pudiendo ser el aclaramiento de urea alto o bajo. Dializadores con un CI de  $\beta_2$ -microglobulina (ml/min) o coeficiente de ultrafiltración  $< 10$  (ml/h/mmHg) son considerados de bajo flujo y dializadores con un CI de  $\beta_2$ -microglobulina o coeficiente de ultrafiltración  $> 20$  de alto flujo (28). Teniendo en cuenta que el coeficiente de ultrafiltración depende de la permeabilidad de la membrana, este término también se utiliza para denominar a membranas de alta permeabilidad a moléculas de peso molecular medio alto. Como ocurre con todas las técnicas que emplean membranas de alta permeabilidad puede ocurrir una retrofiltración por lo que las características del líquido de diálisis han de ser lo más estériles posibles y se necesita un control automático de la ultrafiltración para evitar depleciones en el volumen intra-vascular.

#### 1.4.4. Hemofiltración

Cronológicamente es la primera variación de la hemodiálisis, incluso antes que las anteriormente citadas. Es una técnica en la que la depuración se realiza por transporte convectivo exclusivamente, gracias a la extracción de grandes volúmenes de ultrafiltrado, que se reponen con líquido de sustitución en la cantidad necesaria para mantener el balance hídrico adecuado. No requiere líquido de diálisis, pero es necesaria una compleja tecnología que incorpore unos controles exactos de ultrafiltración e infusión de volumen. Es una técnica que requiere flujos sanguíneos muy elevados ya que los flujos sanguíneos bajos aumentan la fracción de filtración y la concentración sérica de proteínas, generando una presión oncótica que ejercería una fuerza contraria a la de ultrafiltración. El elevado coste de esta técnica y la necesidad de grandes volúmenes de difusión han llevado a este tratamiento a ser una técnica actualmente en desuso en la insuficiencia renal crónica terminal, aunque se utiliza bastante en las unidades de cuidados intensivos.

#### 1.4.5. Hemodiafiltración

Esta modalidad combina la difusión y la convección. Es básicamente una diálisis que utiliza membranas de alto flujo, elevada permeabilidad, con elevados coeficientes de ultrafiltración en la que el volumen extra de ultrafiltración es reemplazado por un líquido de reposición para mantener el balance de fluidos. La reinfusión puede ser realizada antes (pre-dilución) o después (post-dilución) de la entrada de sangre en el dializador. Hay varias técnicas que pueden ser englobadas en el grupo de la hemodiafiltración: biofiltración, biofiltración libre de acetato (AFB), hemodiafiltración de alto flujo, diálisis con doble filtro (Paired Filtration Dialysis, PFD), PFD con regeneración de carbón y hemodiafiltración en línea.

#### 1.4.6. Biofiltración

La biofiltración es una técnica simplificada de hemodiafiltración que se diseñó con el fin de conseguir una adecuada corrección del equilibrio ácido-base en los pacientes dializados con acetato. Utiliza una membrana biocompatible, con alta permeabilidad hidráulica y el volumen de ultrafiltración extra realizado es de tan

solo 3 L/sesión, reponiéndolo con una solución de bicarbonato sódico a concentración variable en función de las necesidades del paciente (17).

#### 1.4.7. Biofiltración libre de acetato

En esta técnica no existe ningún tampón en el líquido de diálisis y se emplea un líquido de sustitución de bicarbonato sódico con el fin de evitar los problemas del acetato y los problemas técnicos que conlleva dializar con bicarbonato. Se utilizan membranas de elevada permeabilidad (frecuentemente membranas de fibra hueca de poliacrilonitrilo), los flujos sanguíneos y de líquido de diálisis no son necesariamente muy elevados y el volumen de líquido infundido y por tanto ultrafiltrado aunque variable, se regula entre 8-10 L sesión para asegurar una eliminación óptima de moléculas de mediano a elevado tamaño molecular y a su vez compensar la pérdida de bicarbonato por difusión y convección (29). La transferencia de bicarbonato resulta de la diferencia entre lo que se pierde a través de la membrana y de la ganancia del mismo por infusión del líquido de reposición. Este mecanismo es característico de esta técnica y permite personalizar la corrección de la acidosis aunque la vigilancia de la diálisis debe ser estricta dado que cualquier cambio en la pauta puede provocar desajustes de la bicarbonatemia.

#### 1.4.8. Hemodiafiltración de alto flujo

Utiliza dos filtros con membranas de alto flujo y gran superficie colocados en serie, uno detrás de otro. En ambos filtros se produce difusión, pero en el primer filtro se produce la ultrafiltración, y en el segundo la reinfusión por retrofiltración. El ultrafiltrado obtenido en el primero es reemplazado de forma automática en el segundo por retrofiltración (17).

#### 1.4.9. Diálisis con doble filtro

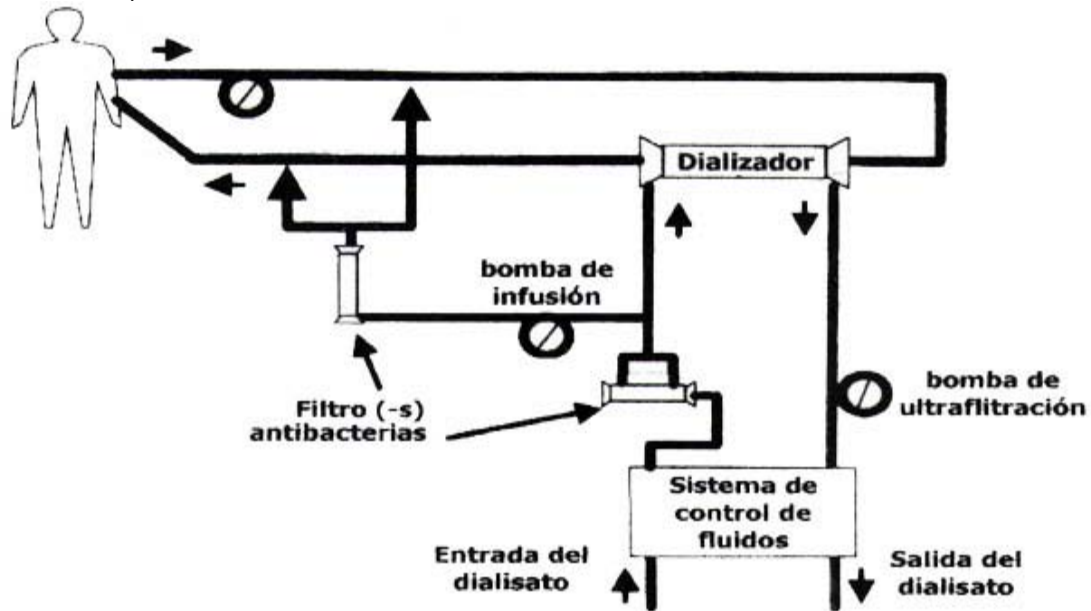
Es la única modalidad en la que el líquido ultrafiltrado no se mezcla con el dializado. La convección y la difusión se realizan en cámaras separadas y el líquido de reposición se reinfunde entre ambas cámaras al mismo ritmo que se produce la ultrafiltración. La primera cámara es de alta permeabilidad y sólo se produce ultrafiltración. La segunda cámara es de baja permeabilidad para asegurar la difusión y sólo se realiza una ultrafiltración del sobrepeso, eliminando el riesgo de retrofiltración. El líquido de reposición debe tener una composición electrolítica adecuada, debe ser estéril y libre de pirógenos. La hemodiafiltración con doble cámara ofrece la posibilidad de regeneración del ultrafiltrado. El ultrafiltrado puede pasar por un cartucho adsorbente en el cual se retienen los tóxicos y puede ser devuelto como líquido de reposición. Aparte del carbón activo en la actualidad se utilizan matrices de intercambio iónico y resinas hidrofóbicas.

#### 1.4.10. Hemodiafiltración en línea

La característica especial de esta técnica es que la solución de reinfusión se produce en línea a partir del dializado, después de haber sido tratado y depurado

por varios filtros (ver ilustración 1). La HDF en línea soluciona el problema de almacenamiento de líquido de reposición. La composición y temperatura pueden ser fácilmente modificadas pero tiene el inconveniente de que requiere un control muy riguroso del líquido de dializado para evitar la contaminación bacteriana.

**Ilustración 1.** Esquema de un sistema de hemodiafiltración en línea



### 1.5. Complicaciones agudas de la hemodiálisis

Las complicaciones agudas de la hemodiálisis se deben a los trastornos producidos en el organismo por los intercambios físico-químicos entre el líquido de diálisis o las estructuras del circuito extracorpóreo y la sangre del paciente. En la tabla 3 se exponen las principales complicaciones agudas de la hemodiálisis y las causas más frecuentes de las mismas.

**Tabla 3.** Principales complicaciones agudas de la hemodiálisis (17).

Complicación	Causas
Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ultrafiltración excesiva</li> <li>•Elevada permeabilidad sin control de ultrafiltración</li> <li>•Depleción hidrosalina prehemodiálisis</li> <li>•Sodio bajo en líquido de diálisis</li> <li>•Disfunción del sistema nervioso vegetativo (ancianos, diabéticos)</li> <li>•Diálisis con acetato</li> <li>•Vasodilatación cutánea: líquido de diálisis con temperatura elevada, temperatura ambiental demasiado alta, fiebre</li> <li>•Vasodilatación esplácnica: período de digestión</li> <li>•Isquemia tisular, agravada por hematocrito bajo o hipoxemia</li> <li>•Medicaciones vasodilatadoras, hipotensores</li> <li>•Gasto cardíaco insuficiente: mala adaptación a llenado cardíaco: disfunción diastólica debido a la atrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, valvulopatías, hipertensión pulmonar, pericarditis</li> <li>•Incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca: disfunción del sistema vegetativo con predominio parasimpático (diabetes, edad avanzada, arteriosclerosis), beta-bloqueantes, trastornos de conducción cardíaca (bloqueos, arritmias)</li> </ul>
Naúseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipotensión</li> <li>•Comida indigesta prediálisis</li> </ul>
Calambres	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipotensión</li> <li>•Líquidos de diálisis de osmolaridad baja, concentración baja de sodio</li> <li>•Isquemia muscular</li> <li>•¿Déficit de carnitina?</li> <li>•Hipocalcemia e hipomagnesemia</li> </ul>
Cefaleas	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Síndrome de desequilibrio</li> <li>•Líquido de diálisis con acetato</li> <li>•Alcalosis metabólica</li> <li>•Hipercalcemia</li> <li>•Hipertensión arterial</li> <li>•Abstinencia de la cafeína, alcohol</li> <li>•Hemoconcentración</li> <li>•Complicación orgánica asociada: hemorragia intracraneal</li> </ul>
Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Esterilizante de circuito extracorpóreo (óxido de etileno)</li> <li>•Asociación con membranas con carga negativa y el tratamiento con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina</li> <li>•Contaminantes del líquido: endotoxinas (pirógenos)</li> <li>•Reacciones a las membranas de diálisis (anafilácticas o por activación del complemento)</li> <li>•Raras: heparina, desinfectantes, desincrustantes</li> </ul>
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infecciones</li> <li>•Reacción a pirógenos del líquido de diálisis</li> </ul>
Dolor torácico y de espalda	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Isquemia miocárdica (asociación de patología coronaria, hipotensión, hipoxia, anemia, mala perfusión coronaria y sobrecarga cardíaca por la técnica).</li> <li>•Reacción a componentes de diálisis</li> <li>•Isquemia medular</li> <li>•Hemólisis aguda</li> </ul>
Hemorragias/Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Anticoagulación del circuito extracorpóreo excesiva o deficiente</li> <li>•Desconexión o rotura de los sistemas de hemodiálisis</li> </ul>
Arritmias	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Miocardiopatías adyacentes (hipertensiva, isquémica, enfermedades del sistema de conducción y pericarditis)</li> <li>•Cambios bruscos o extremos de electrolitos</li> </ul>
Síndrome de desequilibrio (Leve: intranquilidad, náuseas, vómitos, visión borrosa y espasmos musculares) (Fuerte: desorientación, temblor, convulsiones, arritmias cardíacas, muerte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodiálisis de alta eficacia</li> <li>•Disminución brusca de sustancias osmolares en la sangre junto con corrección brusca de la acidosis</li> <li>•Edema cerebral y acidosis líquido cefalorraquídeo</li> </ul>

Embolismo aéreo	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ruptura de catéteres</li> <li>•Desconexión de piezas</li> <li>•Sistemas de infusión no estancos</li> </ul>
Hipoxemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Microembolismos pulmonares</li> <li>•Alcalosis metabólica, más frecuente en diálisis con bicarbonato</li> <li>•Pérdida de CO<sub>2</sub> por el líquido de diálisis. Hipoventilación. Diálisis con acetato</li> <li>•Depresión del centro respiratorio</li> <li>•Insuficiencia cardíaca por carga hidrosalina</li> </ul>
Hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Causas físicas: líquido de diálisis muy caliente, hipotónico o trauma mecánico por mal ajuste de la bomba de sangre</li> <li>•Causas químicas: desinfectantes mal aclarados, contaminación agua.</li> <li>•Paciente: activación de crioglobulinas con altas temperaturas de líquido de diálisis, ciertas medicaciones en pacientes con déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y transfusiones incompatibles</li> </ul>
Acidosis metabólica	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Problemas técnicos, equivocación en la concentración del líquido de diálisis, problemas con las máquinas</li> </ul>
Alcalosis metabólica	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes con vómitos o portadores de sonda gástrica</li> </ul>

## 1.6. Complicaciones crónicas de los pacientes sometidos a hemodiálisis.

A pesar de los avances en los tratamientos de terapia renal sustitutiva, la IRCT se sigue caracterizando por la retención de determinadas sustancias tóxicas, alteraciones metabólicas y hormonales que ocasionan una serie de trastornos orgánicos responsables de una elevada morbilidad y mortalidad. En la tabla 4 se exponen las principales complicaciones crónicas en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y los principales factores de riesgos.

**Tabla 4.** Principales complicaciones en pacientes con IRCT y factores de riesgo asociados.

Patología	Factores de riesgo asociados
<b>Trastornos óseos (1)</b> Osteodistrofia urémica (osteitis fibrosa quística)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hiperparatiroidismo secundario</li> <li>•Hiperfosfatemia</li> <li>•Hipocalcemia</li> <li>•Disminución de calcitriol (Vitamina D)</li> </ul>
Osteomalacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Carencia de Vitamina D</li> <li>•Toxicidad Al<sup>+3</sup></li> <li>•Acidosis metabólica</li> </ul>
Enfermedad ósea adinámica	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Toxicidad Al<sup>+3</sup></li> <li>•Acidosis metabólica</li> <li>•Aumento de Ca y Vit D en pacientes en diálisis</li> </ul>
Amiloidosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acumulación de β<sub>2</sub>-microglobulina</li> </ul>
<b>Trastornos nutricionales</b> Síndrome inflamación-malnutrición (30, 31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ingesta baja de proteínas y calorías</li> <li>•Aumento marcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, TNF-α, PCR)</li> <li>•Aumento productos finales de la glicosilación (AGEs)</li> <li>•Sobrecarga del volumen corporal</li> <li>•Estrés oxidativo</li> <li>•Estrés carbonilo</li> <li>•Disminución de antioxidantes</li> <li>•Aumento de endotoxinas</li> </ul>



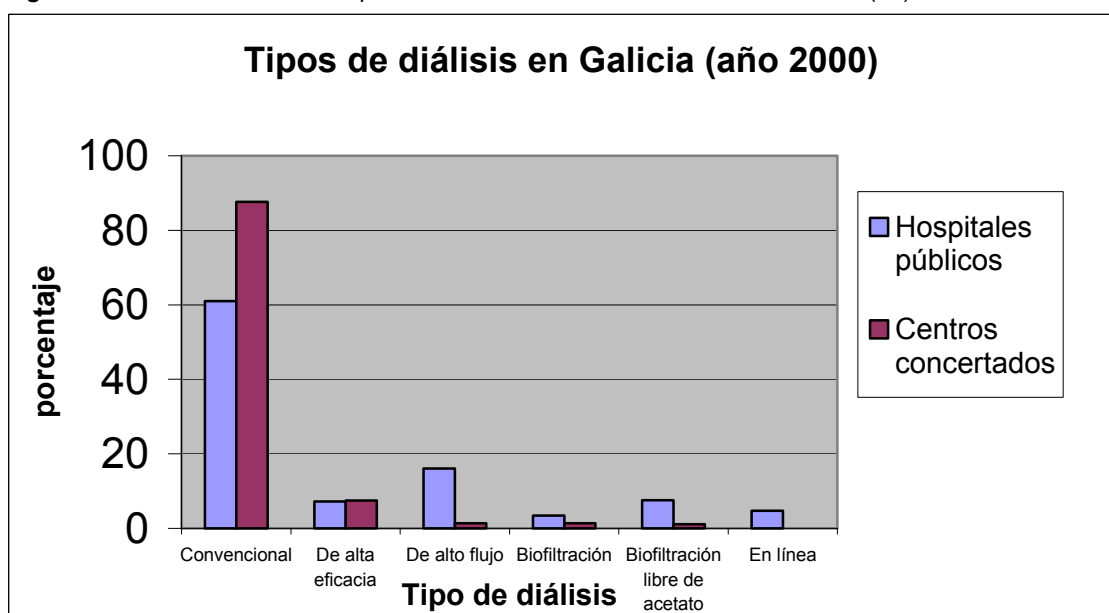
	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Factores inflamatorios adicionales relacionados con la diálisis</li> <li>•Niveles elevados de leptina sérica</li> </ul>
<b>Trastornos cardiovasculares</b>	
Hipertensión (32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Retención hidrosalina (agua y sodio)</li> <li>•Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina</li> <li>•Hiperactividad simpática</li> <li>•Prostaglandinas/bradiquinas</li> <li>•Hiperparatiroidismo secundario</li> <li>•Tratamiento con eritropoyetina</li> <li>•Alteración de factores endoteliales (Aumento de endotelina-1, óxido nítrico)</li> <li>•Aumento del péptido natriurético atrial</li> <li>•Enfermedad vascular renal y estenosis arterial renal</li> <li>•Disfunción crónica del injerto/injerto renal donante cadáver</li> <li>•Administración de eritropoyetina</li> <li>•Terapia con inmunosupresores y corticosteroides</li> </ul>
Hipotensión crónica (33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento de agentes vasoconstrictores (catecolaminas, actividad renina plasmática, angiotensina II, aldosterona) pero disminución de la respuesta asociada a una reducción a la baja de sus receptores</li> <li>•Aumento de agentes vasodilatadores (óxido nítrico, adrenomedulina)</li> <li>•Aumento de marcadores inflamatorios en diálisis (IL-1, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, PCR, factor crecimiento hepatocítico)</li> </ul>
Accidentes cardiovasculares (31, 34, 35) ( <i>infarto miocardio, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares</i> )	<p><u>Factores tradicionales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabetes</li> <li>•Hipertensión</li> <li>•Tabaco</li> <li>•Hipertrigliceridemia</li> <li>•Disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL)</li> <li>•Aumento de LDL y colesterol total</li> <li>•Aumento de lipoproteína (a)</li> <li>•Hiperhomocisteinemia</li> <li>•Aumento de marcadores inflamatorios en diálisis</li> <li>•Obesidad</li> </ul> <p><u>Factores no convencionales relacionados con la uremia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento del estrés oxidativo</li> <li>•Anemia</li> <li>•Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>•Hipocolesterolemia</li> <li>•Hipotensión- intradialítica</li> <li>•Sobrecarga del volumen corporal</li> <li>•Síndrome inflamación-nutrición</li> <li>•Hiperparatiroidismo secundario</li> <li>•Hiperfosfatemia</li> </ul>
<b>Trastornos hematológicos e inmunitarios</b>	
Anemia (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Producción insuficiente de rHuEPO</li> <li>•Ferropenia (pérdida de sangre)</li> <li>•Hiperparatiroidismo</li> <li>•Trastornos inflamatorios-nutricionales</li> <li>•Toxicidad del aluminio</li> <li>•Déficit de folato</li> <li>•Hipotiroidismo y hemoglobinopatías de base</li> </ul>
<b>Infecciones</b> (destacan hepatitis B y C) (36-38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento de urea</li> <li>•Hipoalbuminemia</li> <li>•Inmunodeficiencia</li> <li>•Alteración función leucocitaria</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución de respuesta proliferativa de células T y de la producción de IL-2</li> <li>•Aumento de citoquinas inflamatorias en diálisis</li> <li>•Acidosis metabólica</li> <li>•Acumulación de proteínas inhibición granulocítica en diálisis (GIP I, GIP II)</li> <li>•Aumento proteína inhibición quimiotaxis (CIP)</li> <li>•Acumulación de p-cresol</li> </ul>
<b>Trastornos digestivos</b> (hemorragias, úlceras gastrointestinales)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Parcialmente desconocidas</li> <li>•Fármacos ulcerogénicos</li> <li>•Amiloidosis</li> <li>•¿Alteración acidez? ¿Helicobacter pilori?</li> </ul>
<b>Trastornos neurológicos (1)</b> Encefalopatía urémica Neuropatía periférica urémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acumulación de toxinas urémicas</li> <li>• Hipocalcemia</li> </ul>

### 1.7. Centros de diálisis en España y Galicia

Según los datos del registro de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante existen en España 327 centros de diálisis, de los cuales 24 se localizan en Galicia: nueve en la provincia de La Coruña, cinco en Lugo, cuatro en Orense y seis en Pontevedra. Según los datos de un informe interno de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (39) en esta comunidad predomina la realización de hemodiálisis convencional tanto en hospitales privados como públicos pero en hospitales públicos se realizan con más frecuencia otras modalidades de diálisis: de alta eficacia, alto flujo, biofiltración, biofiltración libre de acetato y en línea (ver figura 3).

**Figura 3.** Técnicas de diálisis empleadas en la Comunidad Autónoma de Galicia (39).



## 2. OBJETIVOS

- √ Determinar la efectividad de la hemodiálisis de alto flujo o hemodiálisis de alta eficacia frente a la hemodiálisis convencional (bajo flujo y baja eficacia).
- √ Determinar la efectividad de las distintas modalidades de hemodiafiltración frente a la hemodiálisis convencional o sus variantes de alta eficacia o alto flujo.
- √ Determinar la seguridad de la hemodiálisis convencional, la hemodiálisis de alto flujo, la hemodiálisis de alta eficacia y la hemodiafiltración.
- √ Indicar si alguna de las modalidades de hemodiálisis estudiadas es más beneficiosa para grupos de pacientes con características determinadas.



### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica

En marzo del año 2004, se realizó una búsqueda bibliográfica en **MEDLINE** (Pubmed), **EMBASE** (Silver Platter) así como en otras bases de datos de la literatura médica consideradas relevantes: **IBECS** (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud), **IME** (Índice Médico Español), **LILACS** (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud) e **ISI WEB OF Knowledge**. Se revisaron además la **COCHRANE** Library Plus y la **NHS Centre for Reviews and Dissemination**, que incluye las bases de datos de la HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y la NHS EED (Economic Evaluation Database). Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas para cada base de datos utilizando los correspondientes descriptores y agregando términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. La búsqueda en Medline fue actualizada semanalmente (Anexo II).

Para localizar estudios de investigación clínica en marcha se revisaron las bases de datos gubernamentales del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (ClinicalTrials.gov), del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (National Research Register) y otras bases de datos y registros internacionales como la CCT (Current Controlled Trials), CTR (Controlled Trial Register de la Colaboración Cochrane), Centerwatch, CORDIS (Community Research and Development Information Service), HSRproj (Health Services Research Projects in Progress), MRC (Medical Research Council). A nivel nacional se han consultado los registros DATRI (Datos de Transferencia de Resultados de Investigación de la red OTI/OTT) y TESEO (Tesis Universitarias Españolas) (Anexo I).

Se consultaron manualmente las páginas de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias españolas y las diferentes agencias de evaluación pertenecientes a la INAHTA y también otras páginas gubernamentales como la del “*National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases*”, “*National Kidney Foundation*”, “*European Renal Association European Dialysis-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)*”, “*Sociedad Española de Nefrología*” y “*Sociedad Española de Diálisis y Trasplante*” así como las agencias de regulación de productos sanitarios la de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency).

### **3.2. Selección de los artículos**

La selección de los artículos fue realizada por dos investigadores. Cada investigador realizó una lectura de los resúmenes de manera independiente y seleccionó los artículos basándose en los criterios de inclusión y exclusión que se exponen a continuación. Una vez realizada la selección primaria, los dos investigadores se reunieron y discutieron cada uno de los estudios excluidos, argumentando los motivos de inclusión/exclusión. En caso de no disponer de un resumen o de existir discrepancias entre los dos revisores, en cuanto a la inclusión o no de algún artículo, este fue seleccionado para la lectura a texto completo. La inclusión definitiva de los estudios fue consensuada.

#### **3.2.1. Criterios de selección de los artículos incluidos**

##### **√ Según el idioma:**

- Se incluyeron estudios publicados en inglés, castellano, francés, italiano y portugués.

##### **√ Según el tipo de publicación:**

- Se incluyeron artículos originales y revisiones

- Se excluyeron editoriales, cartas al director, comentarios, revisiones narrativas y comunicaciones a congresos.

##### **√ Según el diseño del estudio**

- Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios de cohortes.

- Se excluyeron estudios de casos y controles, estudios transversales, series de casos y estudios de un solo caso.

##### **√ Según el tamaño muestra:**

- Para los estudios primarios con un grupo de comparación paralelo se consideraron aquellos que tuviesen un mínimo de 20 pacientes, con al menos 10 pacientes en cada grupo y para los estudios cruzados o pre-post un mínimo de 10 pacientes, lo que equivaldría a tener 10 pacientes en cada brazo.

##### **√ Según las características de los pacientes:**

- Estudios con pacientes adultos con insuficiencia renal crónica terminal.

- Se excluyeron a pacientes con fallos renales agudos, fallos multiorgánicos, sepsis, intoxicaciones y a pacientes pediátricos.

√ **Según el tiempo de seguimiento:**

- Se consideraron estudios con al menos un período de seguimiento de dos meses (tanto ensayos clínicos como estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos). En estudios pre-post o ensayos cruzados los pacientes debían de permanecer tratados en cada modalidad durante al menos dos meses.

√ **Según las variables de resultado:**

- Se consideraron estudios que valorasen la morbilidad, mortalidad o calidad de vida de los pacientes incluidos.
- Se incluyeron estudios que evaluaban tanto las complicaciones agudas de la hemodiálisis como las complicaciones crónicas responsables de una elevada mortalidad y morbilidad (alteraciones cardiovasculares, síndrome de inflamación-nutrición, infección, anemia, trastornos óseos, neurológicos y digestivos)
- Se excluyeron estudios que recogieran únicamente resultados de eficacia de diálisis (Kt/V, TAC, PCR...) o depuración de solutos considerados responsables de cierta toxicidad, con la excepción de la  $\beta_2$ -microglobulina.

√ **Según la variable de exposición:**

- Se consideraron estudios en los que los sujetos incluidos fuesen sometidos a dos o más modalidades de hemodiálisis (HD convencional, HD de alto flujo, HD alta eficacia y distintas variantes de HDF) cuyos resultados se comparasen.
- Se excluyeron artículos que emplearan diálisis peritoneal o hemofiltración como única modalidad de comparación, estudios cuyo fin fuese comparar exclusivamente dos tipos de membranas concretas, técnicas alternadas o estudios que comparasen alto o bajo flujo sin especificar la modalidad de diálisis.

√ **Según la unidad de estudio:**

- Se incluyeron estudios realizados sólo en humanos y se excluyeron estudios realizados en animales o que considerasen dializadores o membranas de diálisis sin incluir a pacientes.

### 3.3. Recogida de datos y valoración de la calidad de los artículos

Los datos de los estudios incluidos fueron recogidos rigurosamente en tablas de evidencia diseñadas para cubrir todos los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios, las características de los pacientes y las características de la técnica de diálisis (tabla 3, anexo III). Para valorar la calidad metodológica se elaboró una escala específica construida expresamente para esta revisión y se utilizó la escala de gradación de la calidad de la evidencia científica de la “*U.S. Preventive Services Task Force*” para clasificar los estudios en niveles de evidencia (40) (tablas 4 y 5, anexo III). Los artículos fueron evaluados de modo independiente y ciego por los dos revisores. La concordancia entre ambos evaluadores fue medida utilizando el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Este coeficiente equivale matemáticamente al índice kappa para variables continuas (41, 42)

#### √ **Elaboración de la escala de calidad**

La escala de calidad y las tablas de evidencia fueron elaboradas por los dos investigadores teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías de la “*NHS Centre for Reviews and Dissemination*” (43) y de la *Cochrane* (44) sobre como llevar a cabo revisiones sistemáticas, así como la experiencia previa adquirida por los autores en la elaboración de escalas (45).

La escala consta de tres apartados: 1) características generales del estudio, 2) características específicas del estudio y 3) características de los pacientes incluidos. Las dos primeras partes hacen referencia sobre todo a la validez interna del estudio y la última a la validez externa. A cada uno de estos apartados se le asignó un peso relativo sobre un total de 10 puntos (un 100%). Así, las características generales del estudio significan un 50%, las características particulares del estudio un 30% y las características de los sujetos del estudio un 20%. Cada una de estas partes se dividió en una serie de apartados que recibieron un peso concreto (tabla 5).

El apartado de características generales se dividió en cuatro partes: diseño del estudio, tamaño de la muestra, equilibrio entre los dos grupos y duración del período de seguimiento. El mayor peso fue asignado al diseño del estudio y dentro de este, a los ensayos clínicos aleatorios (15%). El apartado de características particulares se dividió en dos partes en función del diseño analizado: ensayo clínico o estudio de cohortes. En el caso de los ensayos clínicos se consideraron 11 ítems y en el caso de los estudios de cohortes 8 ítems. a valoración fue dicotómica, puntuándose como sí o no. En el caso de estudios pre-post o ensayos cruzados sin controles concurrentes, se consideró, por definición, que los grupos de estudio no eran comparables en cuanto al estado de enfermedad y factores de confusión. Para las características de los pacientes se tuvieron en cuenta el tiempo medio en diálisis y la presencia de comorbilidad. Los estudios en los que no se disponía de información para valorar la comorbilidad también fueron asignados 0 puntos.



**Tabla 5.** Criterios de calidad para valorar estudios primarios que comparan diferentes modalidades de diálisis.

Características generales de los estudios			Puntuación	Peso (%)	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorio		1,5	0-15	
	Ensayo clínico no aleatorio		1		
	Estudio de cohortes prospectivo		0,5		
	Estudio de cohortes retrospectivo		0		
Tamaño de la muestra	20-50		0	0-12,5	
	51-100		0,75		
	>100		1,25		
Los grupos del estudio tienen un tamaño equilibrado	Sí		1	0-10	
	No		0		
Período de seguimiento	2-6 meses		0	0-12,5	
	6 meses-1 año		0,5		
	Más de 1 año		1,25		
Características particulares de los estudios					
Ensayo clínico	Valorar una opción u otra.	Si es un ensayo clínico aleatorio, se indica el método de aleatorización y este fue adecuado.	Sí	0,3	0-3
			No	0	
		Si no es aleatorio se justifica la inclusión en uno u otro grupo y esta fue adecuada.	Sí	0,3	
			No	0	
	Descripción adecuada de la población de estudio (edad, sexo, raza, % comorbilidades, tiempo previo en diálisis)		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	Se definen los criterios de inclusión y exclusión		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	Controles concurrentes		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Los grupos de estudio son comparables en cuanto al estado de enfermedad y factores de confusión		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	Hubo enmascaramiento		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	Existió una descripción adecuada de la intervención (tipo de membrana, dosis de diálisis, frecuencia de diálisis, tiempo duración, buffer, reutilización)		Sí	0,2	0-2
			No	0	
El seguimiento fue similar en ambos grupos		Sí	0,3	0-3	
		No	0		
Los grupos de comparación no mostraron diferencias en las pérdidas en el seguimiento y éstas no superaron en ningún caso el 20%.		Sí	0,4	0-4	
		No	0		
La valoración de los resultados fue similar en ambos grupos		Sí	0,2	0-2	
		No	0		
El análisis estadístico fue por intención de tratar		Sí	0,2	0-2	
		No	0		
Estudios de cohortes	Existe una adecuada descripción de la población (Edad, sexo, raza, % comorbilidades, tiempo previo en diálisis)		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Se definen los criterios de inclusión y exclusión.		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Los grupos de comparación son comparables en cuanto a estado de enfermedad y posibles factores de confusión.		Sí	0,7	0-7
			No	0	
	Existió una descripción adecuada de la intervención (tipo de membrana, dosis de diálisis, frecuencia de diálisis, tiempo duración, buffer, reutilización)		Sí	0,3	0-3
			No	0	
El período de seguimiento fue similar en ambos grupos		Sí	0,5	0-5	
		No	0		
Los grupos de comparación no mostraron diferencias en las pérdidas en el seguimiento y éstas no superaron en ningún caso el 20%		Sí	0,4	0-4	
		No	0		
La valoración de los resultados fue adecuada y similar en ambos grupos		Sí	0,3	0-3	
		No	0		
Características de los pacientes incluidos					
Años medios en diálisis	Pacientes incidentes en ESRD.		1,5	0-15	
	Pacientes que llevan hasta 5 años en ESRD		1		
	Pacientes que llevan entre 5 y 15 años en ESRD		0,5		
	Pacientes que llevan más de 15 años en ESRD o no se indica		0		
Comorbilidad	Existe comorbilidad en más del 50% de los pacientes incluidos		0	0-5	
	No existe comorbilidad en más del 50% de los pacientes incluidos		0,5		

-Cuando no se dispone de información en algún apartado se le adjudicará el valor más bajo.



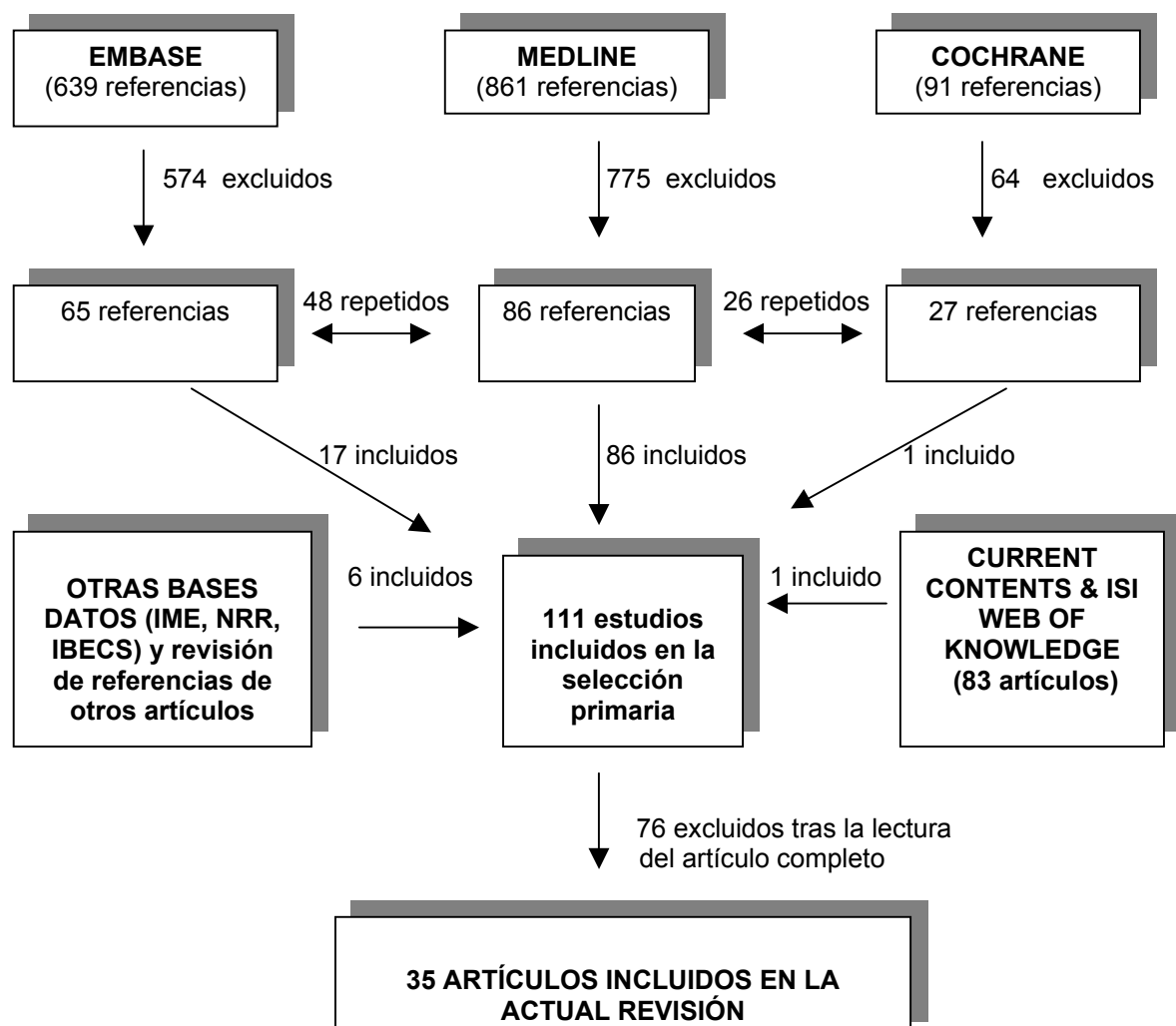
## RESULTADOS

### 4.1. Búsqueda bibliográfica

- *Artículos originales*

La búsqueda bibliográfica en las bases de datos de la literatura biomédica EMBASE, MEDLINE y COCHRANE proporcionó un total 1.591 referencias bibliográficas. Después de la exclusión de los estudios que no cumplían los criterios de selección en base a la lectura de los resúmenes y la eliminación de los duplicados, se seleccionaron 104 referencias. La búsqueda en las otras bases de datos consultadas y la revisión manual de la bibliografía citada en los artículos originales aportó siete referencias. La lectura a texto completo y evaluación de todos los artículos seleccionados por los dos revisores concluyó con la inclusión consensuada de 35 estudios (Ilustración 2).

**Ilustración 2.** Selección de los artículos



Las actualizaciones semanales de la búsqueda en MEDLINE, llevadas a cabo desde julio hasta diciembre, aportaron 45 artículos adicionales pero ninguno cumplió los criterios de inclusión/exclusión (anexo II).

Las causas más frecuentes de exclusión de los artículos recuperados en la búsqueda inicial y seleccionados mediante la utilización de resúmenes fueron: la realización de algún tipo de hemodiálisis continua en pacientes en unidades de cuidados intensivos, estudios de algún tipo de parámetro técnico de dializadores, el tamaño insuficiente de la muestra o la inexistencia de un grupo de comparación. También se excluyeron muchas revisiones narrativas. Los motivos de exclusión de los artículos seleccionados para la lectura a texto completo se exponen en el anexo II (tablas 1,2).

En cuanto a los 35 estudios originales incluidos, 18 comparan HD de alto flujo con HD convencional, uno compara HD de alta eficacia con HD de bajo flujo, 13 comparan diferentes modalidades de HDF con HD de alto o bajo flujo, tres comparan diferentes modalidades de HDF entre sí. El 67% (12/18) de los estudios que comparan HD de alto y de bajo flujo proceden de Estados Unidos y Canadá. El 87,5% de los estudios que evalúan HDF son de procedencia europea (14/16), nueve de ellos de origen italiano. El resto fueron realizados en Taiwán (3/16).

- *Revisiones sistemáticas*

Se recuperaron dos revisiones sistemáticas (46, 47) sobre la eficacia y efectividad de los diferentes tipos de membranas de hemodiálisis pero los resultados no se exponen en la presente revisión al no hacer referencia a la modalidad de flujo empleada. El informe titulado “*evaluation de l’hemofiltration et l’hemodiafiltration avec production en ligne du liquide de substitution*” (48) es la única revisión sistemática que cumple con los objetivos de nuestro informe.

- *Propuestas de ensayos clínicos*

En las bases de datos de investigación clínica en curso consultadas no se localizó ningún ensayo clínico. Sin embargo, los artículos incluidos ponen de manifiesto la existencia de tres ensayos clínicos aleatorios controlados y multicéntricos (49-51) diseñados para valorar distintas modalidades de diálisis.

El grupo de Locatelli et al (49) presenta la metodología del estudio europeo “*Membrane permeability and ESRD patient outcome study (MPO)*” diseñado principalmente para evaluar si la supervivencia de los pacientes mejora con la utilización de membranas de alto flujo en comparación a las de bajo flujo. También tiene como objetivo determinar si esta modalidad ofrece ventajas adicionales con respecto a otras consecuencias clínicas. Para este fin se establece que el tamaño de muestra mínimo debe de ser de 666 pacientes y el seguimiento de tres a cinco años. Participarán un mínimo de 45 centros europeos: Bélgica, España, Grecia, Italia, Portugal y Suecia. Los pacientes reclutados serán pacientes de riesgo, incidentes en HD (tiempo máximo en diálisis: un mes)

Santoro et al (50) exponen la propuesta de un estudio multicéntrico europeo diseñado para verificar los efectos beneficios de la biofiltración libre de acetato en comparación a la HD convencional con bicarbonato en términos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida. En este estudio participarían 80 unidades de diálisis distribuidas en Alemania, Croacia, España, Francia, Italia y Eslovenia con el fin de reclutar alrededor de 400 pacientes definidos como críticos (diabetes, mayores de 60 años, inestabilidad cardiovascular).

“*The European Collaborative Study on the effect of on-line HFR on anemia*” (51) es otro estudio multicéntrico europeo diseñado para evaluar principalmente si la HDF en línea aumenta los niveles de hemoglobina en pacientes con anemia leve, depósitos normales de hierro y dosis constantes de eritropoyetina. Se reclutarán al menos 130 pacientes previamente dializados con bicarbonato y se aleatorizarán para recibir HDF en línea o HDF (convencional u cualquier otra modalidad de HDF) durante un tiempo de seguimiento de nueve meses.

## 4.2. Revisiones sistemáticas

Los autores de la revisión realizada por la “*Agence Nationale d’Accréditation et d’Évaluation en Santé*” concluyen que no existen evidencias para demostrar una diferencia significativa entre las técnicas de HDF o hemofiltración con fabricación “en línea” del líquido de diálisis y otras modalidades de diálisis. Los nueve estudios incluidos en esta revisión son concordantes en cuanto a que estas técnicas mejoran la depuración de  $\beta_2$ -microglobulina pero difieren en cuanto a otras consecuencias clínicas evaluadas. El único ensayo clínico controlado y aleatorio incluido (52) manifiesta que no existen diferencias significativas entre la HDF y la HD de bajo flujo.

## 4.3. Estudios primarios que comparan HD de alto flujo frente a HD de bajo flujo.

Se incluyeron 18 artículos que comparan la HD de alto flujo con la HD de bajo flujo, exponiendo tres de ellos los resultados de un mismo estudio (28, 53, 54). Se localizaron tres estudios que evalúan mortalidad y morbilidad: un ensayo clínico multicéntrico controlado y dos estudios de cohortes retrospectivos. Se recuperó un ensayo clínico cruzado diseñado para valorar la calidad de vida de los pacientes y otros 12 estudios que analizan diversas consecuencias clínicas: seis ensayos clínicos controlados y aleatorios, tres ensayos cruzados, un ensayo pre-post y dos estudios de cohortes prospectivos. Los resultados de dichos estudios se exponen a continuación y el resumen en la tabla 5 del anexo IV.

### 4.3.1. Mortalidad y morbilidad

El estudio HEMO es el mayor ensayo clínico multicéntrico controlado recuperado. Incluye a 1.846 pacientes aleatorizados y seguidos durante una media de 2,84 años (28, 53, 54). Los pacientes en HD de bajo flujo fueron dializados con ocho tipos de dializadores diferentes y los pacientes en HD de alto flujo con 17 tipos diferentes, programando en ambos casos las condiciones de diálisis para

conseguir un  $Kt/V_e$  de 1,05. Estratificando por centro y ajustando por las siete variables halladas predictoras independientes de la mortalidad (edad, sexo, raza, presencia de diabetes, duración de la diálisis, índice de severidad de las enfermedades existentes, niveles basales de albúmina e interacción de la albúmina sérica con el tiempo de aleatorización) se encontró que la mortalidad global era un 8% más baja en el grupo de alto flujo, sin alcanzar esta diferencia la significación estadística ( $p=0,23$ ) (54). En comparación al grupo de bajo flujo, el grupo de alto flujo presentaba una disminución significativa del 10% en el riesgo de muerte y hospitalizaciones por causas vasculares ( $p<0,05$ ), una disminución no significativa de las muertes y hospitalizaciones por infección y un aumento no significativo del 1% de las hospitalizaciones no relacionadas con el acceso vascular ( $p=0,87$ ). Las únicas variables que aumentaban significativamente el riesgo de muerte por infección eran la edad, los niveles basales de albúmina sérica, el índice de severidad de las enfermedades co-existentes, el tiempo en diálisis y la utilización de catéter *versus* fístulas. La diabetes, la hipoalbuminemia y el índice de severidad de enfermedades co-existentes aumentaban el riesgo de hospitalizaciones por causas infecciosas (53). Cuando se analizó la relación entre el flujo y el tiempo previo en diálisis se estableció que el riesgo de muerte por todas las causas para el grupo de HD de alto flujo era un 32% más bajo cuando los pacientes habían sido previamente dializados durante un tiempo mayor a 3,7 años, relación que no se podía atribuir a ninguno de los factores de riesgo anteriormente citados ni a otros factores adicionales analizados (28). Se determinó a su vez que esta disminución era significativa sólo para los tratados previamente con HD de bajo flujo durante más de 3,7 años (0,59 (IC<sub>95%</sub> (0,40-0,86))). Independientemente del tiempo previo en hemodiálisis, el riesgo de muerte para el grupo de alto flujo en comparación al de bajo flujo aumentaba un 8,9% por año de seguimiento desde la aleatorización, observándose que la reducción del riesgo de muerte en los pacientes dializados durante más de cuatro años era significativa sólo hasta el año y medio de seguimiento. Teniendo en cuenta el tiempo total en diálisis (antes y después) el riesgo de muerte para los pacientes en alto flujo disminuía sólo en un 1,9% por cada año en diálisis ( $p=0,18$ ).

Cuando se analizaron las causas específicas de muerte y hospitalización se observó que la HD de alto flujo tenía una reducción significativa del riesgo de muerte cardíaca (RR=0,80 (IC<sub>95%</sub> 0,65-0,99)), primera hospitalización por causas cardíacas o muerte (RR=0,87 (0,76-1,0)) siendo el beneficio mayor en los dializados durante más de 3,7 años. Se encontró, igualmente, una reducción en el riesgo en otras nueva consecuencias clínicas para los dializados durante más de 3,7 años, siendo esta estadísticamente significativa sólo para muerte total o eventos secundarios asociados a la disminución de albúmina ( $p=0,009$ ). En cuanto a otras causas de muerte se encontró que la diálisis alto flujo presentaba un aumento en el riesgo de muerte por causas gastro-intestinales.

Woods et al (55) presentaron un análisis retrospectivo de 715 pacientes (87% raza china) dializados con membranas de polisulfona; 252 habían sido dializados exclusivamente con membranas de polisulfona de bajo flujo y 463 habían recibido HD de alto flujo con membranas de polisulfona durante al menos 3 meses. La HD de alto flujo se había prescrito con mayor frecuencia a pacientes mayores de 60 años y a pacientes con comorbilidades importantes. Los resultados mostraron que la  $Kt/V$  conseguida fue mayor a 1,5 en ambas modalidades y los valores de

creatinina y albúmina fueron inferiores en el grupo de alto flujo, resultado consistente con el hecho de que estos pacientes tenían un estado de mayor riesgo. El análisis de mortalidad reveló que la tasa estandarizada era inferior a la de la población americana y que era, a su vez, significativamente menor en el grupo de HD de alto flujo (0,13 vs 0,2) ( $P=0,012$ ). La mortalidad global fue mayor en el grupo de bajo flujo. Excluyendo a los pacientes diabéticos, la probabilidad de supervivencia fue mayor en el grupo de HD de alto flujo. En el grupo de bajo flujo se determinó que los pacientes mayores de 65 años tenían menos probabilidad de supervivencia pero no se observaron diferencias significativas en el grupo de alto flujo. Los resultados de la regresión multivariante revelaron que, al incluir a pacientes diabéticos, el riesgo de muerte aumentaba significativamente con la edad, la presencia de diabetes, la existencia de comorbilidades y disminuía con el aumento en Kt/V y creatinina pre-diálisis. Excluyendo a los pacientes diabéticos, la comorbilidad pasó a ser no significativa y la modalidad de alto flujo se asoció a una disminución significativa del 66% en el riesgo de muerte ( $IC_{95\%}$  (0,15-0,843)).

El tercer estudio incluido fue el de Hornberger et al (56), que analizaron retrospectivamente las tasas de mortalidad o admisiones hospitalarias de 253 pacientes inscritos durante al menos un mes en el programa de diálisis del “*Mills Hospital Renal Dialysis Center*” desde el año 1987 al año 1991. Se encontró que 146 pacientes habían recibido exclusivamente HD convencional con dializadores de celulosa y 107 habían sido cambiados a HD de alto flujo con dializadores de polisulfona. La duración media de las sesiones fue de media hora más en la HD convencional y el Kt/V marginalmente superior en el grupo de alto flujo (1,14 versus 1,04,  $p > 0,01$ ). La población era mayoritariamente de raza negra y los pacientes tratados con HD de alto flujo tenían una mayor probabilidad de tener glomerulonefritis como causa de la IR, una duración mayor de la IRCT y niveles más elevados de albúmina. El análisis multivariante reveló que el sexo masculino, la raza blanca y la presencia de enfermedades vasculares aumentaban significativamente el riesgo de muerte mientras que los niveles elevados de albúmina y la mayor ganancia de peso interdialítico disminuían el riesgo de muerte. Los pacientes tratados con HD de alto flujo mostraban una reducción del 76% en el riesgo de muerte [ $RR=0,24$ ,  $IC_{95\%}$  (0,12-0,49)] y una disminución en la tasa de hospitalizaciones en comparación a los pacientes en HD convencional. Se realizó un análisis de sensibilidad para eliminar la influencia de posibles sesgos y se observó que el riesgo de muerte en el grupo de alto flujo no se vio modificado cuando se excluyeron a los pacientes con menos de un mes en diálisis y se incrementó a 0,25 cuando se excluyeron los pacientes dializados durante menos de dos meses. Teniendo en cuenta que el efecto de la modalidad de diálisis puede persistir después de su finalización se ajustó por esta posibilidad añadiendo 30, 60 y 90 días a la duración atribuida a la diálisis convencional, siendo el riesgo de muerte atribuido al alto flujo igualmente significativo. Los tres modelos estadísticos empleados para eliminar la posibilidad de que los pacientes seleccionados constituyesen un grupo selectivo de pacientes con una elevada supervivencia mostraron que el riesgo de muerte era menor en el grupo de alto flujo. Se concluyó a su vez que el riesgo de muerte era significativamente mayor en pacientes seguidos durante un mayor tiempo.

#### 4.3.2. Calidad de vida y tolerancia clínica

El grupo de trabajo de Churchill et al (57) reclutó a 30 pacientes en edades comprendidas entre los 18 y 75 años, sin comorbilidades importantes o antecedentes de no participación y los asignó de forma aleatoria a dos grupos para recibir tratamientos alternativos de HD convencional/ HD de alto flujo o HD de alto flujo/ HD convencional con membranas de acetato durante cuatro meses. La evaluación fue a triple ciego y 22 pacientes finalizaron el seguimiento. Los resultados mostraron que el valor de Kt/V fue mayor durante el seguimiento en alto flujo (1,42 *versus* 1,27) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros bioquímicos determinados, exceptuando el potasio sérico que fue menor durante el tratamiento de alto flujo. En cuanto a los 14 parámetros utilizados para valorar los síntomas intradialíticos de calidad de vida, 12 mejoraron en hemodiálisis de alto flujo (fatiga general, cansancio, aburrimiento, prurito, calambres musculares, dolor de espalda, mareos, hipotensión percibida, nerviosismo, cefaleas, náuseas, irritabilidad y dolor torácico) aunque con una modesta mejoría y siendo sólo significativa para los mareos, náuseas y dolor de espalda. No se identificó ninguna diferencia en los síntomas intradialíticos de importancia clínica (cambios > 0,5 unidades). Aunque se produjeron mejorías en 18 de los 20 parámetros utilizados para valorar los síntomas interdialíticos de calidad de vida (falta de energía, debilidad, sed, pérdida muscular, insomnio, dolor óseo, boca seca, inquietud, dolor articular, sequedad de piel, calambres de piernas, disnea, dolor de cabeza, mareos, pérdida de apetito, color de piel), ninguno alcanzó la significación estadística. La mejoría en la inquietud, prurito y dolor articular fueron considerados, sin embargo, de importancia clínica. La falta de concentración mejoró con la HD convencional y no se notificaron diferencias en la facilidad de hematomas. Las estimaciones globales de calidad de vida basándose en cuestionarios previamente establecidos como válidos, fiables y susceptibles a variaciones en pacientes con IRCT, muestran mejorías con la diálisis de alto flujo pero las diferencias no son significativas ( $p > 0,05$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguna de las 23 variables neuropsicológicas evaluadas.

#### 4.3.3. Pirogenicidad

Gordon et al (58) investigaron la incidencia de pirogenicidad en una cohorte prospectiva de 315 individuos que recibieron 27.087 sesiones de HD convencional, HD de alto flujo o HD de alta eficacia desde septiembre de 1988 a agosto de 1989 en tres centros de Atlanta. Durante el estudio 230 (77%) pacientes recibieron HD durante todo el período, 56 empezaron con la diálisis y 29 abandonaron el tratamiento. El 94% de los pacientes era de raza negra. La HD convencional fue llevada a cabo con dializadores de fibra hueca con derivados de celulosa, los dializadores de alta eficacia fueron definidos como dializadores de fibra hueca con un coeficiente de ultrafiltración (UF) mayores a 9 ml/h/mmHg y los de alto flujo como tratamientos con hemodializadores de fibra hueca de polisulfona con un coeficiente de UF mayores a 20 ml/h/mm Hg y con controladores automáticos de la UF. El dializado fue de bicarbonato y el re-procesamiento fue automático con una mezcla de peracético y germicida de peróxido de hidrógeno. Todos los dializadores fueron reutilizados y los que tenían



una mayor reutilización fueron los de HD alta eficacia y HD de alto flujo. La concentración media de bacterias y endotoxinas en el agua de procesado estaba habitualmente por debajo de los niveles recomendados mientras que las concentraciones en el dializado de bicarbonato estaban por encima de las recomendadas.

Durante el tiempo de seguimiento aparecieron 19 reacciones de pirogenicidad en 18 pacientes durante 26.877 sesiones de diálisis. Los signos más frecuentes fueron fiebre (80%), escalofríos (25%), hipotensión (20%), escalofríos subjetivos (20%), náuseas y vómitos (10%). No se encontraron diferencias significativas entre los centros ni para los tres tipos de HD. Tampoco se encontraron diferencias en la razón de incidencias de reacciones de pirogenicidad cuando los tratamientos se estratificaron en dos grupos: convencional *versus* alta eficacia y alto flujo. Los pacientes que recibieron hemodiálisis con dializadores reutilizados no mostraron aumentos significativos en el riesgo. La razón de reacciones adversas fue similar en la primera utilización que para dializadores reutilizados. No se encontró a su vez un aumento en el riesgo con el aumento en las reutilizaciones.

La investigación de Pegues et al (59) es una continuación de la anterior en la que se investiga la incidencia en otros 303 pacientes que recibieron 28.277 tratamientos de HD convencional, HD de alto flujo o HD alta eficacia desde abril de 1990 a febrero de 1991 en los mismos tres centros de Atlanta. No se observaron diferencias en cuanto a las características de los individuos o técnicas utilizadas. Se produjeron 9 reacciones de pirogenicidad en nueve pacientes. Los signos más frecuentes fueron fiebre (89%), escalofríos (22%), hipotensión (22%), náuseas y vómitos (11%). No se observaron diferencias significativas entre los tres tipos de hemodiálisis ni tampoco una asociación con la reutilización de los dializadores.

#### 4.3.4. Otras manifestaciones clínicas

##### √ Anemia

Se localizaron tres estudios que comparan los efectos de la HD de alto y la HD de bajo flujo en el manejo de la anemia. Opatrny et al (60) incluyeron a 25 pacientes con anemia renal tratados con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) y los aleatorizaron para recibir HD de bajo flujo/HD de alto flujo o la secuencia inversa, permaneciendo los pacientes ocho semanas en cada modalidad de diálisis. Emplearon membranas de polisulfona en ambas técnicas y aunque el estudio fue diseñado para que la eficacia fuese similar, el valor de Kt/V conseguido fue estadísticamente inferior para las membranas de alto flujo. Agrupando los datos obtenidos durante el tiempo de seguimiento en alto y bajo flujo no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de hematocrito u otros parámetros relacionados con la severidad de la anemia o con la efectividad de la rHuEPO: niveles séricos de Fe, ferritina, saturación de la ferritina, niveles séricos de eritropoyetina, aluminio, hormona paratiroidea, proteína C-reactiva, albúmina, ultrafiltración o volumen residual de sangre en el dializador. Un análisis de covarianza realizado para excluir el efecto

de Kt/V reveló que el hematocrito era independiente del tipo de membrana bajo condiciones de Kt/V estandarizadas.

El grupo de trabajo de Merello Godino (61) analizó los datos recogidos prospectivamente durante un año por 39 centros de diálisis españoles pertenecientes a la base de datos EUCLID (*European clinical dialysis database*). Se reclutaron 1.543 pacientes de un total de 2.586 susceptibles de poder participar en el ensayo y después de un período de estabilización en HD convencional de tres meses, establecido para conseguir una adecuada corrección de la anemia y una dosis de diálisis adecuada ( $Kt/V \geq 1,20$ ), los sujetos fueron seguidos durante seis meses y a continuación cambiados a HD de alto flujo durante otros seis meses. Finalizaron el estudio 1.046 sujetos pero se omitieron los resultados de 154 pacientes que cambiaron la ruta de administración de la rHuEPO. Los dializadores fueron de polisulfona en el 98,4% de los casos de HD de bajo flujo y de polisulfona (41,3%) o helixona (58,3%) con combinaciones dobles en dos pacientes, para la HD de alto flujo. Las condiciones de la diálisis se mantuvieron constantes pero el tiempo de tratamiento fue mayor y los valores de Kt/V aumentaron significativamente durante la HD de alto flujo. Se encontró una mejoría en la corrección de la anemia determinada por el aumento significativo en los niveles de hemoglobina ( $11,55 \pm 1,41$  a  $11,88 \pm 1,43$  g/l;  $p < 0,001$ ). No se observaron cambios en la dosis de eritropoyetina o en la resistencia a rHuEPO (determinada como dosis de rHuEPO/nivel de Hb) aunque aumentó el porcentaje de pacientes recibiendo Fe (88,3% a 88,5%) y consecuentemente los niveles de transferrina ( $366 \pm 268$  a  $396 \pm 284$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Ajustando por diversos factores el aumento o disminución de la biodisponibilidad de Fe no tuvo ningún impacto en la anemia y tampoco se produjeron aumentos en los niveles de hemoglobina en los pacientes que necesitaban dosis mayores de rHuEPO. Considerando sólo los pacientes sin cambios significativos en el índice de saturación de transferrina, dosis de rHuEPO o dosis de diálisis se observó un aumento en los niveles de Hb. El control de la anemia se mostró independiente del aumento en Kt/V.

El grupo de Locatelli et al (62) diseñó un ensayo clínico aleatorio y multicéntrico con el fin de evaluar si el uso de membranas biocompatibles de polimetilmetacrilato mejoraba la anemia en comparación a las membranas de celulosa convencionales. De los 1.576 pacientes que cumplieron los criterios de selección se incluyeron 84. Después de 12 semanas de seguimiento aumentaron de forma global los niveles de Hb, hematocrito, el recuento de eritrocitos y los niveles de transferrina pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de alto y bajo flujo para ninguno de los parámetros relacionados con la anemia, no se modificó la terapia con Fe y la dosis media de rHuEPO permaneció constante. No se encontró ninguna correlación entre los niveles de eritropoyetina y Hb. En cuanto a los parámetros nutricionales se observó una disminución general del peso post-diálisis, los niveles de proteína plasmática total, albúmina y transferrina. La disminución de la albúmina fue mayor en el grupo de alto flujo aunque esta diferencia no fue significativa y la disminución en las proteínas totales fue exclusiva en este grupo. Disminuyeron los niveles de urea pre-diálisis y la PCRn de forma curvilínea (U) y los niveles de creatinina de forma lineal, pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. No se produjeron

cambios en los valores post-diálisis ni tampoco en la Kt/V. Los valores pre-diálisis de  $\beta$ 2-microglobulina permanecieron constantes en el grupo de HD convencional y disminuyeron siguiendo un patrón lineal y en forma de U ( $P=0,004$ ) en el de alto flujo. No se observaron efectos secundarios ni diferencias en la presión sanguínea sistólica y diastólica.

### √ Estado nutricional

Marcus et al (63) presentan los resultados de 65 pacientes que estando en HD de bajo flujo aceptan participar en un programa de reutilización con membranas de alto flujo. Las membranas utilizadas fueron de polisulfona en ambos casos y la dosis de diálisis (Kt/V) fue  $\geq 1,2$  en el 92% de los pacientes reclutados. Los valores medios de Kt/V y  $PCR_n$  durante los cinco meses previos al cambio y durante los ocho meses posteriores permanecieron constantes. Se observó un pequeño pero significativo aumento en los niveles medios de albúmina sérica a partir de los cinco meses de seguimiento con dializadores de alto flujo y los niveles de creatinina aumentaron significativamente después del cambio sin aumentos significativos en el peso corporal.

El análisis prospectivo de los datos de los 1.046 pacientes pertenecientes a la base de datos EUCLID (61) que fueron cambiados de HD de bajo flujo a HD de alto flujo y seguidos durante seis meses en cada modalidad permitió valorar el estado nutritivo a través de los niveles de albúmina y el peso corporal post-diálisis. Ambos parámetros permanecieron estables durante el tiempo de seguimiento en ambas modalidades, concluyendo que el estado nutricional fue adecuado y sugiriendo una ausencia de estímulos antiinflamatorios. Este aspecto se confirmó por la disminución significativa en la proteína C-reactiva durante el segundo período del estudio ( $11,7 \pm 14,0$  a  $8,7 \pm 13,0$  mg/dl)

### √ Alteraciones cardiovasculares y factores de riesgo implicados

Churchill et al (64) llevaron a cabo un ensayo cruzado para evaluar los efectos de la HD de alto flujo en comparación a la de HD de bajo flujo en la hipertrofia ventricular izquierda. Se incluyeron 21 pacientes entre 18 y 75 años, sin alergia al óxido de etileno, sin angina inestable u otras comorbilidades importantes. Utilizando membranas de acetato de celulosa en ambos casos el valor de Kt/V conseguido a los cuatro meses fue más elevado en la HD convencional (1,42) que en la HD de alto flujo (1,27). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores prediálisis de creatinina sérica, nitrógeno ureico, Ca, fósforo, ácido úrico, Na, cloruro,  $CO_2$ , albúmina o hemoglobina. La fracción de eyección fue del 50,6% después de cuatro meses en HD convencional y 53,4% después de cuatro meses en alto flujo. El tratamiento de alto flujo produjo una mejoría del 2,8% ( $p=0,13$ ). Todos los parámetros cardiográficos determinados exceptuando el volumen sistólico, fueron favorables a la diálisis de alto flujo pero la mejoría fue muy modesta y sólo fue significativa para el diámetro y el volumen del ventrículo izquierdo al final de la sístole. En cuanto al grosor de la pared posterior se asoció de forma significativa al orden de tratamiento ( $p=0,01$ ). Cuando los pacientes pasaron de una HD de bajo flujo a una HD de alto flujo éste era inferior para el

grupo de alto flujo y cuando se pasa de una HD alto flujo a una HD bajo flujo éste fue inferior en el grupo de bajo flujo.

La presión arterial media inmediatamente antes del ecocardiograma fue de 102,5 mm Hg después del tratamiento de alto flujo y de 103,5 mmHG después del tratamiento convencional ( $p>0,50$ ). El peso medio fue de 63,8 Kg para los pacientes en HD de alto flujo y de 63,4 Kg para los pacientes en HD de bajo flujo.

En la investigación de Ottosson et al (65) 42 pacientes entre 39-85 años fueron asignados aleatoriamente a dos grupos para recibir HD de bajo flujo con membranas de diacetato de celulosa o HD de alto flujo con membranas AN69 de poliacrilonitrilo. Después de 12 semanas de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los lípidos plasmáticos, apolipoproteínas, partículas de las apolipoproteínas o en los niveles de homocisteína. No se produjeron cambios en el régimen o eficacia de la diálisis determinada como la tasa de reducción de urea.

En un ensayo clínico prospectivo y aleatorio, el grupo de House et al (66) mostró que las diferencias en el perfil lipídico y en los niveles de lipoproteína (a) no fueron significativas, aunque la tasa de reducción de homocisteína fue estadísticamente mayor en el grupo de alto flujo con una tendencia a la disminución de la homocisteína postdiálisis en este grupo. Se excluyeron del estudio sujetos con diabetes, síndrome coronario reciente, en tratamiento con drogas liporredutoras, con reacciones adversas a la polisulfona, esperanza de vida menor de 6 meses, trasplante renal inminente, estado de hipercoagulación, mala-absorción o negación al consentimiento. Los tratamientos de diálisis fueron llevados a cabo tres veces a la semana según la prescripción del nefrólogo.

Durante los seis meses de seguimiento en alto flujo los resultados de los pacientes pertenecientes a la base de datos EUCLID (61) mostraron una mejoría en el perfil lipídico ya que disminuyó significativamente el colesterol total y los triglicéridos ( $p<0,001$ ), aumentó la HDL ( $p=0,006$ ) y disminuyó la LDL ( $p=0,001$ )

Fishbane et al (67) llevaron a cabo un estudio para valorar el efecto de la diálisis de alto flujo en los niveles séricos de péptidos AGE, niveles de AGE-apoB y total de apoB en una población de pacientes diabéticos dializados durante al menos 6 meses. Participaron en el estudio 30 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: 14 fueron dializados con membranas de polisulfona de bajo flujo durante dos meses y 16 con dializadores AN69 de poliacrilonitrilo durante el mismo período de tiempo. Después de dos meses de seguimiento no se observaron diferencias en la tasa de reducción de la urea ni en la adecuación en el control de la glucosa. Los niveles de péptidos AGE plasmáticos no se vieron modificados significativamente en el grupo de alto flujo pero aumentaron significativamente en el de bajo flujo. Los niveles de péptidos AGE al finalizar el estudio eran significativamente mayores en el grupo de alto flujo. Los niveles de AGE-apoB disminuyeron significativamente en el 35% en el grupo de alto flujo y un 15% en el grupo de bajo flujo ( $p=0,035$ ). El apoB sérico total disminuyó en un 27% en el grupo de alto flujo ( $p=0,02$ ) y permaneció inalterado en el de bajo flujo.

### √ Síndrome del túnel carpiano y $\beta_2$ -microglobulina

En la investigación de Schiffel et al (68), 30 sujetos previamente tratados con dializadores de cuprofano fueron emparejados por edad y tiempo previo en HD y asignados aleatoriamente a tres grupos para recibir HD convencional con membranas de cuprofano (n=12), HD de alto flujo con membranas de polisulfona (n=12) y hemofiltración (n=8). Después de un período de control de seis meses durante el cual se estandarizó el regimen técnico y dietético, los pacientes fueron seguidos durante cuatro años. Los tratamientos de diálisis fueron llevados a cabo tres veces a la semana con una duración de cuatro horas y el dializado fue de acetato o bicarbonato. La concentración de  $\beta_2$ -microglobulina pre-diálisis permaneció constante en la HD convencional pero los valores fueron significativamente menores a los hallados en los pacientes en HD con membranas de polisulfona. La reducción sostenida de  $\beta_2$ -microglobulina fue del 20% en HD de alto flujo. Estos efectos fueron evidentes a las seis semanas y no disminuyeron con el tiempo. La publicación de Kuchle et al (69) presentó los resultados del mismo estudio ampliando el tiempo de seguimiento a seis años. Se diagnosticaron signos del síndrome carpiano en ocho de los 10 pacientes dializados con membranas de bajo flujo, con afectación bilateral en cuatro de ellos. Los signos se manifestaron después de una media de 61 meses pero a los dos años las biopsias mostraban depósitos amiloides en todos ellos. La prevalencia de esos depósitos fue del 50% después de 8 años y del 80% después de 10 años en diálisis con membranas de cuprofano. Los ocho pacientes desarrollaron artropatías asociadas al síndrome del túnel carpiano. En el grupo de alto flujo no se diagnosticó ningún caso del síndrome del túnel carpiano en los 72 meses de seguimiento pero dos pacientes desarrollaron el síndrome del túnel carpiano a los 144 y 148 meses.

Los estudios de Merello Godino (61) y Locatelli et al (62) mostraron igualmente que los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina disminuyeron significativamente durante la HD de alto flujo y permanecieron constantes durante la HD convencional.

#### 4.4. Estudios que comparan HD de alta eficacia frente a HD convencional

Mastrangelo et al (70) evaluaron los efectos de la HD de alta eficacia sobre la anemia en 132 pacientes tratados con distintos dializadores de alta eficacia desde 1979 a 1989 y en un grupo control tratado con HD convencional en los mismos centros. En 1989 se llevó a cabo una investigación dietética en 75 pacientes en HD alta de eficacia y en 44 pacientes en HD convencional. Para valorar las mejorías producidas por la introducción de nuevas tecnologías (mejor biocompatibilidad, control más preciso del flujo sanguíneo, uso de bicarbonato en todos los pacientes, definición más exacta de la eficacia dialítica (Kt/V)) se compararon los resultados obtenidos en 15 pacientes que iniciaron el tratamiento de HD en el período 1973-1974 y en 15 pacientes tratados desde 1984-1985.

Los resultados muestran que la supervivencia fue mayor en los pacientes tratados con HD de alta eficacia, sobre todo en aquellos grupos de alto riesgo o pacientes ancianos. Los valores de BUN eran menores y se obtuvo un mejor control del

fósforo sérico, de forma que la mayoría de los pacientes no empleaban ligadores de fosfato. La investigación dietética mostró una mejoría en el estado nutricional de los pacientes en HD de alta eficacia en relación a los tratados con HD convencional, denotada por un aumento en el consumo de proteínas, calorías, Fe y histidina. Se observó igualmente una mejoría en los aspectos relacionados con la anemia: aumentaron los valores de hematocrito, Hb y se redujo el porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones en el grupo de HD de alta eficacia. El subanálisis llevado a cabo para valorar las mejorías producidas por la introducción de nuevas tecnologías reveló que, en el grupo que inició el tratamiento en 1973-1974, la hemoglobina aumentó un 13% en los primeros 6-12 meses, el aumento fue muy ligero hasta 1980, que fue cuando empezó la HD de alta eficacia. Para el grupo tratado de 1984 a 1985 el hematocrito aumentó un 15% durante el primer año y siguió aumentando a continuación.

#### **4.5. Estudios que comparan la hemodiafiltración frente a la hemodiálisis (alto y bajo flujo)**

Se recuperaron tres estudios diseñados para evaluar los beneficios de la hemodiafiltración en relación a la hemodiálisis (HD de alto flujo o HD de bajo flujo): un ensayo cruzado sin controles concurrentes, un ensayo clínico controlado aleatorio y un ensayo clínico controlado no aleatorio. Los dos primeros estudios proporcionaron resultados de mortalidad, morbilidad y otras manifestaciones clínicas y el último valoraba la neuropatía periférica.

##### **4.5.1. Mortalidad, morbilidad y otras manifestaciones clínicas**

Kerr et al (71) incluyeron a 20 pacientes seleccionados aleatoriamente para recibir HD de alto flujo durante seis meses y HDF durante otros 12 meses, utilizando dializadores de polisulfona en ambos casos y las mismas condiciones de diálisis. Tomando como representativos los resultados de los últimos dos meses en HD, previos al cambio a HDF, y el sexto y séptimo en HDF, se observó una disminución significativa en la urea sérica pre y post-diálisis, una disminución en la TAC urea y un aumento en los niveles de Kt/V ( $1,41 \pm 0,23$  a  $1,55 \pm 0,32$ ). No se registraron diferencias significativas en los niveles de creatinina y a pesar de la disminución en la TAC urea, la PCRn no se modificó de forma significativa. Los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina post-diálisis corregidos por el volumen disminuyeron significativamente durante la HDF pero los niveles séricos pre-diálisis fueron similares. No se advirtieron cambios en los niveles de albúmina, proteínas totales, recirculación, hemoglobina, células blancas sanguíneas, linfocitos, presión diastólica o sistólica pre y post-diálisis, peso seco o pérdida de peso. Los síntomas relacionados con la diálisis o los períodos de hipotensión fueron raros en ambos grupos y no difirieron significativamente. No se registraron modificaciones en el tratamiento con ligadores de fosfato ni en la terapia antihipertensiva. La ocupación de camas hospitalarias para los seis meses en HD y para los últimos 6 meses en HDF fue de 76 y 26 días respectivamente. Las estancias relacionados con problemas de acceso vasculares fueron de 41 y 17 días respectivamente. El análisis de costes demostró que la HDF no era más cara que la HD (97%HD) aunque para este cálculo se ignoraron los costes de los equipos.

El estudio multicéntrico de Locatelli et al (1996) (72) fue diseñado para valorar las ventajas de utilizar membranas de polisulfona de elevada biocompatibilidad en relación a membranas de cuprofano en la HD convencional y para evaluar los beneficios adicionales de utilizar membranas con elevada biocompatibilidad y elevados grados de convección y permeabilidad (HD, HDF). Se incluyeron 380 pacientes de 18 a 70 años clínicamente estables que fueron aleatorizados a dos (HD<sub>cuprofano</sub>, HD<sub>polisulfona bajo flujo</sub>) o a cuatro grupos (HD<sub>cuprofano</sub>, HD<sub>polisulfona bajo flujo</sub>, HD<sub>polisulfona alto flujo</sub>, HDF<sub>polisulfona alto flujo</sub>) según las modalidades de diálisis disponibles en sus respectivos centros y estos fueron seguidos durante dos años. En un primer análisis (estudio A) se compararon los resultados del total de pacientes asignados a HD<sub>cuprofano</sub> (n=132) y a HD<sub>polisulfona bajo flujo</sub> (n=147) y en un segundo análisis (estudio B) se analizaron los resultados de las cuatro modalidades de diálisis pero incluyendo sólo a 205 individuos pertenecientes a los centros en los que estaban disponibles estas cuatro técnicas. Los tratamientos se llevaron a cabo tres veces por semana y fueron programados individualmente para obtener una  $Kt/V \geq 1$  y un coeficiente de ultrafiltración menor al 2% del peso corporal/hora.

La tolerancia al tratamiento durante los 24 meses de seguimiento valorada como la suma de las sesiones mensuales con hipotensión fue baja y no difirió significativamente entre ninguno de los grupos evaluados en el estudio A o B. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en cuanto a los parámetros nutricionales clínicos y bioquímicos: peso corporal, grosor de los pliegues subescapulares, grosor de los pliegues del tríceps, perímetro braquial, niveles de colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, creatinina sérica o tasa de catabolismo proteico. No se observaron diferencias en los niveles plasmáticos pre-diálisis de  $\beta_2$ -microglobulina para ninguna de las modalidades de bajo flujo pero en el estudio B los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina descendieron significativamente en los grupos de HD<sub>polisulfona alto flujo</sub> y HDF<sub>polisulfona alto flujo</sub> (23% y 16%, respectivamente). La mortalidad, valorada como la supervivencia acumulada a los 24 meses, no difirió entre ninguno de los dos o cuatro grupos valorados. No se produjeron diferencias en el número de admisiones hospitalarias por año ni el número de días ingresados al año. El análisis de eficacia en el que se tuvo en cuenta la evolución en la tolerancia al tratamiento, estado nutricional y concentraciones de  $\beta_2$ -microglobulina en relación a los niveles basales reveló que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos de estudio.

Malberti et al (73) reclutaron a 42 pacientes entre 20 y 65 años para comparar los efectos de la HD y HDF en la neuropatía periférica. Los sujetos fueron divididos en dos grupos para ser sometidos a HD con dializadores de cuprofano (n=21) o a HDF con dializadores de polisulfona (n=18) durante un año. Los grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo y tiempo previo en HD pero el grupo de HDF presentaba niveles mayores de  $\beta_2$ -microglobulina y magnesio y niveles menores de hematocrito y una menor función renal residual. Durante el tiempo de seguimiento la función renal residual disminuyó en mayor proporción en el grupo de HD, de forma que al final de los 12 meses ya no existían diferencias significativas. La  $\beta_2$ -microglobulina disminuyó y el hematocrito aumentó significativamente en el grupo de HDF, de forma que tampoco existían diferencias

entre los dos grupos al finalizar el estudio. En cuanto a los índices electroneurográficos los pacientes en HD mostraron una disminución significativa en la velocidad de conducción de diversos nervios. En pacientes tratados con HDF no se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros. El análisis de regresión multivariante mostró que las variaciones electroneurográficas no se correlacionaron con cambios en los parámetros bioquímicos ni con la filtración glomerular residual (FGR) y niveles de  $\beta_2$ -microglobulina.

#### **4.6. Estudios que comparan la biofiltración libre de acetato frente a la HD bajo flujo**

Se localizaron tres estudios que comparan la biofiltración libre de acetato con la HD convencional: dos ensayos clínicos cruzados y un ensayo clínico controlado no aleatorio. Solo uno de ellos proporcionó resultados de morbilidad y calidad de vida. Dos estudios fueron diseñados fundamentalmente para evaluar los efectos sobre la anemia.

##### 4.6.1. Morbilidad, calidad de vida y otras manifestaciones clínicas

Verzetti et al (74) llevaron a cabo un ensayo clínico cruzado para comparar los efectos de la biofiltración libre de acetato frente a la HD convencional en 41 pacientes diabéticos en diálisis durante al menos tres meses. Los pacientes se dividieron en dos grupos, el primer grupo (n=17) recibió HD convencional con bicarbonato durante seis meses y biofiltración libre de acetato durante los siguientes seis meses y el segundo grupo (n=24) el tratamiento inverso durante el mismo tiempo. Se excluyeron pacientes con neoplasias, cardiopatías severas, enfermedad hepática y desórdenes nutricionales. La HD convencional fue llevada a cabo con membranas de cuprofano y la biofiltración con membranas de acrilonitrilo. La composición del dializado fue similar en ambos tratamientos y se mantuvieron las mismas condiciones de diálisis, siendo el valor de Kt/V ligeramente superior en AFB ( $1,48 \pm 0,29$  versus  $1,38 \pm 0,30$ ). Los datos recogidos a los 6 y 12 meses de seguimiento revelaron que existían diferencias significativas entre las dos modalidades en cuanto a los síntomas intradialíticos e interdialíticos. En comparación con la HD convencional, los períodos de hipotensión y otros síntomas de diálisis disminuyeron en un 43% y 35% respectivamente con la AFB. Los síntomas inter-diálisis disminuyeron en un 28%. Los informes subjetivos de bienestar aumentaron un 39% con el cambio a AFB. Los diabéticos tipo I experimentaron una mayor disminución significativa (37%) en los episodios de hipotensión durante la AFB en comparación a los diabéticos tipo II. No se encontraron diferencias en cuanto al estado nutricional, ingesta de calorías, Parterial, balance de sodio, proteínas, PCRn, perfil de glucosa o requerimientos de insulina. Se produjeron 13 complicaciones clínicas durante el período de HD convencional y ocho durante el de AFB. Las hospitalizaciones fueron de 17 y ocho pacientes respectivamente y seis de las ocho pérdidas también tuvieron lugar durante el período de HD, cuatro de ellas debidas a muerte.



Eiselt et al (2000) (75) reclutaron 20 pacientes en una situación clínica estable, libres de diabetes e infección y los aleatorizaron según el diagnóstico primario a HD de bajo flujo o a AFB. Después de un período de adaptación de dos semanas durante el cual se ajustaron las dosis de bicarbonato para que no excediese los 29 mmol/l, los individuos fueron seguidos durante un año. La HD de bajo flujo fue llevada a cabo utilizando membranas de cupramonium, hemofán y polisulfona y la AFB con membranas de poliacrilonitrilo. A pesar del ajuste de la dosis la Kt/V fue ligeramente superior en el grupo de AFB (1,27 vs 1,17). Al final del estudio se observaron aumentos significativos en los niveles de pre-albúmina, transferrina y colinesterasa en comparación a los niveles basales en el grupo de AFB y una disminución significativa de transferrina en el grupo de HD de bajo flujo. Los niveles de pre-albúmina y transferrina fueron significativamente superiores en el grupo de AFB. A partir del séptimo mes de seguimiento, las dosis de rHuEPO necesarias para mantener los niveles de Hb fueron significativamente más pequeñas en el grupo de AFB en comparación al de HD. No se observaron diferencias en los niveles de Hb en ninguno de los grupos ya que fueron estabilizados para mantener el intervalo diana. En cuanto a los valores de los radicales libres se observó una disminución en las sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico para ambos grupos, sin observarse diferencias entre ellos. La capacidad oxidante aumentó y las concentraciones de selenio disminuyeron con relación a los niveles basales, sin observarse una vez más diferencias entre los grupos.

Basile C et al (2001) (76) reclutaron 123 pacientes pero sólo 15 cumplieron los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio. Se requería entre otras cosas, que los pacientes tomaran rutinariamente rHuEPO durante los tres meses previos al estudio pero con dosis < 120 IU/kg/semana, asegurando estos que no la tomarían durante el estudio. Después de un período de prueba de cuatro meses los pacientes fueron aleatorizados para recibir AFB o HD convencional y al cabo de seis meses los tratamientos fueron cruzados. La HD convencional fue llevada a cabo con dializadores de acetato de celulosa y la AFB con dializadores AN69. Se mantuvo el flujo sanguíneo y el flujo de dializado, pero para conseguir una Kt/V mayor o igual a 1,2 en ambos casos, el tiempo de tratamiento fue mayor en el grupo de HD. Los datos presentados para los 10 individuos que finalizaron el estudio, ya que 5 fueron excluidos por presentar niveles de Hb < 8,0 g/dl durante el período de prueba, muestran que en los seis meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los índices hematológicos (hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, trombocitos, volumen glomerular medio y reticulocitos) o índices bioquímicos que valoraban las reservas de Fe o la dosis de Fe (transferrina, saturación de transferrina, dosis de Fe i.v o creatinina sérica). Aunque no se proporcionan los datos tampoco parecen haberse encontrado diferencias en la Psanguínea pre o postdiálisis, en el bicarbonato sérico prediálisis, en la acidez o en los niveles de Na, K, Ca y P.

#### **4.7. Estudios que comparan la diálisis con doble filtro frente a la hemodiálisis**

Panichi et al (1994) (77) evalúan la eficacia dialítica, tolerancia clínica y biocompatibilidad de la PFD en 25 sujetos previamente tratados con HD

convencional utilizando diferentes membranas durante seis meses y cambiados a PFD durante un año. Durante el período de PFD se observó un aumento en la Kt/V y una reducción de 30 minutos en la sesión de diálisis sin existir diferencias en el flujo sanguíneo. No se observaron modificaciones en los valores BUN o PCRn. Se observó una mejoría en el apetito, actividades fisiológicas, astenia, calambres y bienestar pero no se observaron diferencias en el sueño, la libido o en los picores. El descenso leucocitario observado a los 20 minutos de la diálisis fue significativamente menor en los pacientes en PFD en relación a los dializados con membranas de hemofán pero no se encontraron diferencias con las membranas sintéticas (PMMA, AN-69 y polisulfona). Los niveles plasmáticos de C3a-des-Arg fueron también inferiores en comparación a los de HD con membranas de hemofán pero comparables a los obtenidos con membranas sintéticas. Los niveles de C5a-des-Arg eran comparables con membranas de hemofán y PFD pero inferiores con las membranas sintéticas. Los pacientes dializados con PFD mostraban, a su vez, niveles inferiores de E- $\alpha$ -1P1 en comparación a los de HD con membranas de cuprofano y hemofán pero superiores a los obtenidos con las membranas sintéticas. Los niveles basales de interleucina 2SR fueron significativamente mayores en el grupo de HD con membranas sintéticas. Las fibras de polisulfona empleadas en PFD mostraban una deposición de plasminógeno y factores de coagulación pero sin evidencias de factores complementarios o inmunoglobulina. Los valores de  $\beta_2$ -microglobulina descendieron significativamente durante el primer mes de PFD y se mantuvieron constantes durante los siguientes 12 meses. Se observaron diferencias con los pacientes tratados con membranas de celulosa pero no con las membranas sintéticas.

#### **4.8. Estudios que comparan la hemodiafiltración en línea frente a la HD (de alto o de bajo flujo)**

Seis estudios comparan hemodiafiltración en línea frente a hemodiálisis (HD de alto flujo o HD de bajo flujo): dos son ensayos clínicos controlados y aleatorios, dos ensayos clínicos pseudoaleatorios, uno es un estudio pre-post y uno un ensayo cruzado. Ninguno proporciona resultados de mortalidad o morbilidad.

##### **4.8.1. Morbilidad, calidad de vida y otras manifestaciones clínicas**

En el estudio de Ward et al (78), 44 pacientes de un sólo centro emparejados por tamaño corporal, tiempo previo en tratamiento, flujo sanguíneo y concentración de  $\beta_2$ -microglobulina fueron aleatorizados para recibir HD de alto flujo o HDF en línea post-dilución y seguidos durante 12 meses. A pesar de utilizar membranas de poliamida en ambas modalidades, el flujo sanguíneo conseguido y el Kt/V fue estadísticamente superior en la HDF. Los cambios que se produjeron en las concentraciones de Na, K, P y Ca durante los 12 meses de seguimiento fueron de magnitud muy pequeña y clínicamente no significativos. No se observaron cambios en las concentraciones séricas de bicarbonato o urea y la creatinina sérica prediálisis disminuyó significativamente durante el estudio pero de forma similar en ambos grupos. La reducción de  $\beta_2$ -microglobulina, determinada como la disminución del pre al post-tratamiento fue estadísticamente mayor en el grupo de HDF pero el descenso de la concentración prediálisis fue similar en ambos

grupos. La disminución del factor complementario D fue significativamente mayor en el grupo de HDF, un 21% y 13% respectivamente después de 12 meses. No se observaron diferencias en cuanto a los niveles de hemoglobina o hematocrito. La dosis media semanal de eritropoyetina aumentó durante el estudio pero no difirió entre los grupos. Los autores utilizaron un cuestionario de enfermedad renal que evalúa los síntomas físicos, la fatiga, la depresión, relación con terceros y la frustración después de 26 y 52 semanas de seguimiento, se concluyó que la percepción de los pacientes era similar en ambos grupos. Los síntomas físicos mejoraban durante el estudio independientemente de la modalidad de diálisis.

Wizemann et al (52) reclutaron a 44 pacientes en diálisis crónica y después de tratarlos durante tres meses con HD de bajo flujo, estos fueron asignados aleatoriamente para seguir con la HD de bajo flujo (n=21) o cambiar a HDF en línea con dos hemodiafiltros (n=23). Para evitar posibles factores de confusión se ajustaron las características de la técnica para conseguir igual Kt/V (1,8), las membranas fueron en ambos casos de polisulfona y la duración media de la diálisis fue la misma (4,5h). Durante los dos años de seguimiento hubo 8 pérdidas en el grupo de HDF en línea y 5 pérdidas en el grupo de HD. No se observaron diferencias en la morbilidad, calculada como días de ingresos hospitalarios trimestrales. No se percibieron diferencias en la presión sanguínea prediálisis, en el tratamiento antihipertensivo y no se produjo ningún episodio de hipertensión, siendo la incidencia de hipotensión sintomática baja en ambos grupos. La dosis semanal de eritropoyetina recibida por los pacientes y el hematocrito permaneció estable, oscilando los valores entre un 34-36%. No se produjeron diferencias en el peso de diálisis programado, en el grado de hidratación, en el apetito, en los datos de bioimpedancia eléctrica, en la PCRn o en el grosor de los pliegues cutáneos. Al final del período de seguimiento las proteínas totales estaban aumentadas con respecto a los valores basales en el grupo de HD de bajo flujo pero se mantuvieron constantes en el de HDF. Las valoraciones trimestrales de albúmina y transferrina prediálisis no indicaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los valores plasmáticos de  $\beta_2$ -microglobulina no variaron en el grupo de HD pero en el grupo de HDF se produjo una reducción en las concentraciones hasta el noveno mes y a partir de aquí los niveles se mantuvieron en 18 mg/L.

Lin et al (2001) (79) exponen los resultados de 114 pacientes de un hospital de Taiwán aleatorizados parcialmente según preferencia a cuatro grupos para valorar por un lado, las ventajas de la HDF en línea frente a la HD de alto flujo y por otro, las ventajas de utilizar ambas modalidades con distinta frecuencia. Debido a que el objetivo de la presente revisión no es valorar el uso de técnicas combinadas se resumirán únicamente los resultados de los pacientes tratados con HDF en línea (n=38) o HD de alto flujo (n=29) durante tres meses. Se emplearon dializadores de polisulfona en ambos casos y se mantuvo la misma duración, composición y calidad del dializado. La Kt/V conseguida y el porcentaje de reducción de la urea fueron significativamente mayores en el grupo de HDF mientras que la TAC urea fue significativamente inferior, sin observarse diferencias en la PCRn. No se observaron reacciones de pirogenicidad en este período con la HDF en línea. Tomando la media de los valores registrados durante los tres meses de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la

Psistólica o Pdiastólica. La incidencia de hipotensión sintomática por sesión y el volumen medio infundido para reestablecer la Psanguínea fueron significativamente menores en el grupo de HDF en línea. Los niveles de nitrógeno ureico y creatinina sérica fueron significativamente menores en el grupo de HDF en comparación a los de HD de alto flujo, mientras que los niveles de Na y colesterol fueron mayores en HDF. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a otros parámetros bioquímicos como la albúmina o triglicéridos ni en los valores medios de hemoglobina, hematocrito, ferritina o Fe pero la dosis de rHuEPO por mes en el último año fue significativamente menor en el grupo de HDF.

Los pacientes manifestaron mejorías significativas en los síntomas subjetivos interdialíticos (insomnio, calambres, astenia, picores, sed, dolor de cabeza, anorexia, fatiga, vómitos, hipo, falta de sensibilidad, disnea, dolor articular, diarrea o constipación) e intradialíticos (dolor de cabeza, náuseas, vómitos, calambres, picores, altralgias, disnea, episodios de hipotensión o episodios de hipertensión) durante las 13 sesiones de diálisis en el grupo de HDF en línea. Cuando se les pidió a los pacientes que puntuaran su condición física teniendo en cuenta el estado de bienestar subjetivo, la tolerancia al trabajo y el estado de alerta mental los resultados fueron significativamente mejores en el grupo de HDF en línea. Se observaron también mejorías en la pigmentación de la piel y en la regularidad del ciclo menstrual. Las diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con síndrome del túnel carpiano no fueron significativas.

### √ Anemia

Lin et al (2002) (80) hicieron un seguimiento de 92 pacientes dializados en un centro de Taiwán con HD de alto flujo durante un tiempo medio de  $81,98 \pm 8,21$  meses y que fueron cambiados a HDF en línea durante un tiempo medio de  $19,1 \pm 8,2$  meses. Las membranas empleadas fueron de polisulfona, la duración de las sesiones de cuatro horas y la composición y calidad del dializado similares. Los datos de la cinética de la urea tomando los valores de los últimos tres meses en cada modalidad mostraron que la Kt/V y el porcentaje de reducción de urea fueron estadísticamente mayores durante el período de HDF y la TAC urea significativamente inferior. Para controlar la anemia todos los pacientes fueron tratados con rHuEPO semanalmente, ajustando la dosis en un 25% cada dos semanas para mantener un hematocrito del 30% y todos recibieron Fe via oral. Los resultados indican que los pacientes recibieron dosis mayores de EPO durante el período de HD y tenían valores menores de hematocrito. La razón EPO/Hematocrito fue significativamente mayor en el período de HDF. Los niveles medios de ferritina fueron significativamente menores en el período de HDF en línea al igual que los niveles medios de Fe y saturación media de transferrina, siendo los niveles séricos de transferrina similares. No se observaron diferencias en los niveles de albúmina, aluminio, iPTH o fostatasa alcalina. El análisis de regresión múltiple en el período de HD puso de manifiesto que los niveles más altos de ferritina sérica, los niveles más bajos de transferrina o albúmina y la mayor TAC urea son variables independientes asociadas a una mayor resistencia a la rHuEPO. En el período de HDF los mayores predictores de la resistencia EPO fueron los niveles altos de ferritina y los niveles bajos de albúmina. El

análisis de regresión lineal con dos variables mostró que los niveles de ferritina se correlacionaban negativamente con el hematocrito y los niveles de transferrina y albúmina se correlacionaban positivamente con el hematocrito en ambos períodos de diálisis. La duración de la diálisis sólo se correlacionó positivamente con el hematocrito durante la HDF.

Bonforte et al (81) valoraron igualmente los efectos de la HDF en línea sobre la anemia analizando los resultados del seguimiento de 34 pacientes transferidos a esta modalidad de diálisis después de haber estado al menos 12 meses en HD convencional con membranas de cuprofano. Los pacientes habían sido seleccionados para recibir HDF en línea cuando presentaban un peso mayor a 80 Kg, una edad mayor a 65 años, un tiempo en diálisis mayor a 60 meses y tenían una tendencia a la hipotensión y/o cirugía previa del síndrome del túnel carpiano. La HDF en línea fue llevada a cabo con hemodiafiltros de polisulfona y el dializado fue de bicarbonato aunque contenía una pequeña concentración de acetato. Durante el seguimiento con HDF no se produjeron variaciones en los valores de Kt/V y PCRn. Los tratados con rHuEPO no manifestaron cambios en los niveles de Hb o hematocrito durante los primeros tres meses de seguimiento pero los niveles aumentaron a los seis meses y se mantuvieron constantes hasta los nueve. El peso seco no difirió de los valores basales en los nueve meses de seguimiento en ninguno de los dos grupos. En el grupo tratado con rHuEPO el suplemento de rHuEPO determinado como unidades/semana disminuyó a partir del tercer mes tanto en diabéticos como en no diabéticos. No se observaron modificaciones en la concentración de albúmina o metabolismo de Fe (ferritina, transferrina, índice de saturación). Se siguieron a 14 pacientes de los tratados con rHuEPO durante 24 meses observándose que la disminución en la suplementación con rHuEPO se mantuvo y los niveles de Hb y Ht a los 24 meses aumentaron con respecto a los niveles basales. No se observaron cambios significativos en Kt/V, PCRn, peso seco, metabolismo del Fe, índice de saturación o niveles de albúmina.

### √ Péptidos AGE

Lin et al (2003) (82) compararon los niveles de péptidos AGE pre y postdiálisis en tres modalidades de diálisis: HD convencional, HD de alto flujo y HDF en línea y la evolución después de seis meses de tratamiento. Se incluyeron pacientes de un hospital de Taiwán que habían recibido hemodiálisis tres veces a la semana durante al menos seis meses y se aleatorizaron por preferencia del paciente a los tres grupos. Las condiciones de diálisis fueron similares salvo por el tipo de membrana que fue de acetato de celulosa para la HD convencional y de polisulfona para la HD de alto flujo y HDF. La HDF en línea mostró una mayor tasa de reducción de productos AGE séricos en comparación a la HD convencional y a la HD de alto flujo. Después de seis meses de seguimiento en los pacientes en HD convencional y en HD de alto flujo no se observaron modificaciones en los niveles pre-diálisis con respecto a los niveles basales. En los pacientes en HDF en línea los niveles AGE pre-diálisis fueron significativamente menores a los niveles basales ( $96,7 \pm 4,6$  versus  $70,4 \pm 0,6$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$ ) y estaban significativamente reducidos en comparación a los de HD convencional y HD de alto flujo ( $103 \pm 6,4$  versus  $94,1 \pm 5,2$   $\mu\text{g/ml}$  versus  $70,4$

$\pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ ) aunque todavía eran 7,5 veces mayores que los valores determinados en 50 pacientes sanos ( $p < 0,001$ )

#### 4.9. Estudios que comparan distintas modalidades de hemodiafiltración

Se recuperaron tres estudios que comparan distintas modalidades de HDF: un ensayo cruzado diseñado para evaluar los beneficios de la HDF en línea en relación a la HDF convencional y dos ensayos clínicos controlados y aleatorios diseñados para verificar si las modalidades de HDF que exponen a un elevado riesgo de retrofiltración modifican la generación de citoquinas.

##### 4.9.1. Diversas manifestaciones clínicas

Maduell et al (83, 84) presentan en dos publicaciones los resultados de un mismo estudio llevado a cabo para valorar el resultado clínico analítico del cambio de HDF convencional ( $Q_i = 3 \text{ L/hora}$ ) a HDF en línea ( $Q_i = 6-12 \text{ L/hora}$ ) empleando el mismo dializador y el mismo tiempo de diálisis. Los pacientes habían permanecido entre 3 y 132 meses en HDF y fueron seguidos durante 12 meses en HDF en línea. Los resultados de la segunda publicación, en la que se reclutaron 37 pacientes, finalizando el estudio 28, mostraron un aumento significativo en los valores de  $Kt/V$  y PRU y una disminución en la toxicidad de la urea determinada por la TAC. La ingesta de proteínas expresada como la PCR fue similar durante ambos tipos de tratamientos. No se produjeron reacciones pirogénicas, cambios en el número de episodios de hipotensión o en el peso normal del individuo y los pacientes se sintieron mejor en términos subjetivos. La HDF en línea tampoco modificó significativamente la acidosis, fosfatemia, calcemia o el metabolismo de lípidos o proteínas, pero la albúmina disminuyó en el primer mes y las proteínas totales en los últimos meses.

La tasa de reducción de  $\beta_2$ -microglobulina aumentó y se observó una disminución significativa en los niveles pre-diálisis de  $\beta_2$ -microglobulina durante los primeros dos meses, volviendo estos a los valores iniciales a los tres a cinco meses. Los valores de hemoglobina y hematocrito aumentaron al producirse el cambio de los pacientes a HDF en línea, estabilizándose estos después de cuatro meses de seguimiento. Las dosis de eritropoyetina se pudo reducir significativamente a partir del tercer mes. No se observaron cambios en ferritina o saturación de la transferrina. El control de la hipertensión mejoró significativamente. En los últimos meses de tratamiento sólo tres pacientes presentaban hipertensión, en relación a nueve que lo hacían al inicio del cambio y sólo 11 de los 18 pacientes que tomaban tratamiento antihipertensivo continuaron con el mismo. Los valores medios de  $P_{\text{sistólica}}$  y  $P_{\text{diastólica}}$  fueron estadísticamente inferiores.

La investigación multicéntrica de Panichi et al (1998) fue planteada con el fin de verificar si la modalidad de HDF sin retrofiltración modificaba la generación de citoquinas (IL-1 $\alpha$  y IL-1 $\beta$ ) en comparación a otras modalidades con retrofiltración. Se reclutaron 55 pacientes libres de condiciones que podrían influir en la producción de citoquinas y se aleatorizaron a tres grupos de tratamiento durante un año (Grupo I: HDF sin retrofiltración ( $n=18$ ), Grupo II: HDF con retrofiltración

(n=14), Grupo III: HDF sin retrofiltración-HDF con retrofiltración-HDF sin retrofiltración (n=29). Se emplearon membranas de elevada permeabilidad en ambas modalidades (polisulfona) y la razón de ultrafiltración,  $Q_s$ ,  $Q_d$  y flujo de re-infusión fue similar. Como grupo control se incluyeron 10 pacientes tratados con HD convencional y 10 pacientes sanos. A partir de los ocho meses de seguimiento la concentración intracelular de IL-1ra e IL-1 $\beta$  (determinada por la razón post/prediálisis) aumentó significativamente en el grupo tratado con HDF con retrofiltración, sin observarse diferencias significativas con respecto a los niveles basales en el grupo sin retrofiltración ( $p < 0.02$ ). En el grupo tratado con ambas modalidades (grupo III) las razones post/prediálisis aumentaron durante el período de HDF con retrofiltración y volvieron a los niveles basales al volver a la modalidad sin retrofiltración. Las diferencias entre las dos modalidades fueron estadísticamente significativas. No se observaron aumentos significativos en el grupo de pacientes dializados con HD convencional, con razones superpuestas a las del grupo sano. En el grupo de HDF con retrofiltración la incidencia de razones post/pre-diálisis para IL-1ra y IL-1 $\beta$  mayores a 1,5 (tomando este valor como factor indicativo de la inducción) aumentaron desde un 25 y 33% a los cuatro meses, a un 50 y 42% a los ocho meses y a un 48 y 49% a los 12 meses.

Ese mismo grupo de trabajo (85) planteó en el año 2000 un estudio para valorar si las condiciones de diálisis que exponen a un elevado riesgo de retrofiltración, como la HDF con volúmenes pequeños de infusión ( $< 10$  L/sesión) inducen a un estado inflamatorio crónico en comparación a modalidades de diálisis que reducen o eliminan el riesgo de ultrafiltración (HDF con elevados volúmenes de infusión ( $> 20$  L/sesión) y PFD). Se reclutaron 247 pacientes en ocho centros que habían recibido las distintas modalidades de diálisis durante al menos seis meses. Después de una valoración transversal se incluyeron 201 pacientes definidos como clínicamente estables, sin evidencia de condiciones clínicas relacionadas con estados inflamatorios y se les hizo un seguimiento de seis meses, finalizando el estudio 171 individuos. Se determinó que un 47% de los pacientes presentaba niveles de proteína C reactiva mayores a 5 mg/L (considerado como límite superior en sujetos normales) y que a su vez los valores eran mayores en pacientes en HDF con volúmenes  $< 10$  L/sesión en comparación a los pacientes en las otras tres modalidades. La HDF con volúmenes  $< 10$  L/sesión se asociaba a valores de PCR  $> 5$  mg/L en el 70% y la HDF con volúmenes  $> 20$  L/sesión a valores de PCR  $< 5$  mg/L en el 55%. Los niveles de IL-6 mostraban un patrón similar, siendo menores en HDF con volúmenes  $> 20$  L/sesión y PFD en comparación a la HD y significativamente superiores en HDF con volúmenes  $< 10$  L/sesión. Se observó una correlación positiva entre la proteína C reactiva y la IL-6, siendo esta correlación mayor para HDF ( $< 10$  L/sesión).

#### **4.10. Una breve reflexión sobre costes**

Aunque no era uno de los objetivos de este informe analizar y comparar los costes de las diferentes modalidades de hemodiálisis, sí se consideró oportuno el ofrecer alguna información acerca de ellos a través de la lectura de algunas publicaciones relevantes. Junto con los factores epidemiológicos y técnicos, durante las últimas décadas la carga económica de la terapia renal sustitutiva ha aumentado en gran medida. Con el rápido crecimiento en el número de pacientes

dializados cada año y el aumento en la utilización de técnicas nuevas y más caras se ha ido creando la opinión de que los recursos dedicados a la diálisis deben ser utilizados eficientemente (86). No se realizó una búsqueda específica para valorar los costes, por lo que los resultados de este apartado, así como los de la discusión se podrían clasificar como narrativos.

Hay varios estudios que han considerado los costes de las modalidades de hemodiálisis, cuyos resultados se describen a continuación.

Un estudio de costes realizado en Italia por Tediosi et al (86) sobre las diferentes modalidades de hemodiálisis indica que todas las modalidades que emplean alto flujo, son con diferencia las más caras, siendo las de mayor coste la hemodiafiltración libre de acetato y la de doble cámara. Haciendo un desglose de costes observan que mientras que para la hemodiálisis convencional la mayor parte del coste estaba destinado al personal, para la hemodiálisis de alto flujo (que también engloba en este caso todos los tipos de hemodiafiltración) los costes se reparten igualitariamente entre el personal y los suministros o recambios. Los costes del empleo de fármacos se mantienen muy parecidos independientemente de la modalidad analizada.

Hernández Jaras et al (87) realizaron un estudio de análisis de costes pero no compararon modalidades de hemodiálisis. Indicaron que, el material fungible, seguido del personal, conllevan la mayor parte de los costes.

Rodríguez Carmona et al (88) llevaron a cabo un estudio de costes en el Hospital Juan Canalejo. Indicaron que la modalidad convencional era más costosa en cuanto a personal y consumo farmacológico. Respecto al material fungible, el coste era superior para las modalidades de alto flujo. Hay que destacar que en este estudio sólo había 22 pacientes tratados con HD de alto flujo (y sus variantes). Los pacientes tratados con bicarbonato empleaban una membrana de polimetilmetacrilato (lo que acerca los costes entre ambas modalidades, al ser una membrana relativamente cara). En el análisis de costes totales, el coste por paciente más elevado es para los hemodializados con alto flujo, al igual que el coste por cada sesión. También indicaron que la elevada tasa de pacientes diabéticos, ancianos y con comorbilidad cardiovascular en su programa de diálisis hace recomendables las modalidades de diálisis con membranas más biocompatibles.

Hornberger y cols (89) llevaron a cabo un estudio muy exhaustivo sobre el coste efectividad de la hemodiálisis de alto flujo frente a la convencional. Concluyeron que la diferencia a favor de la hemodiálisis convencional es poca y que la razón de coste-efectividad se encuentra en el rango de muchas otras intervenciones médicas que son financiadas por los sistemas de salud. Además indican que la HD de alto flujo prolonga la vida, por lo que a largo plazo sí sería coste-efectiva. Al acortarse el tiempo de diálisis se pueden dializar más pacientes en las mismas máquinas. Los autores concluyen que sus resultados sobre el coste-efectividad de la HD de alto flujo deben ser confirmados mediante la realización de ensayos clínicos aleatorios.



#### 4.11. Valoración y clasificación de los estudios

Según la escala de valoración de la “U.S. Preventive Services Task Force”, siete de los 18 estudios que comparan HD de alto y HD de bajo flujo tienen un nivel de la calidad de la evidencia I, cinco un nivel II-1 y cuatro un nivel II-2 (Tabla 1; Anexo III). Según la escala elaborada expresamente para esta revisión, el estudio HEMO alcanza una puntuación en torno al 90% y el resto de los estudios, exceptuando el de Kuchle et al (69) y el de Opatny et al (60), no superan el 60%. Los estudios peor valorados son el de Pegues et al (59) y el de Gordon et al (58) (ver tabla 5). El único estudio en comparar HD de alta eficacia con HD convencional tiene un nivel II-2 y no alcanza el 50% en la escala de valoración. El único estudio que compara HD de alta eficacia con HD de alto flujo tiene un nivel II-2 y la puntuación asignada por los dos investigadores fue del 38% y 44%.

En cuanto a los 13 estudios que comparan diferentes modalidades de HDF frente a HD, cuatro tienen un nivel de calidad I ((52, 71, 72, 78) y nueve un nivel de calidad II-1. Según la puntuación otorgada por los dos investigadores, sólo dos estudios superan el 60% (72,75). A las investigaciones restantes les fueron asignados valores entre el 45 y 60%, con la excepción del estudio de Bonforte et al (81) que obtuvo una puntuación en torno al 30% (tabla 5). Los estudios que comparan distintas técnicas de hemodiafiltración puntúan por debajo del 60%.

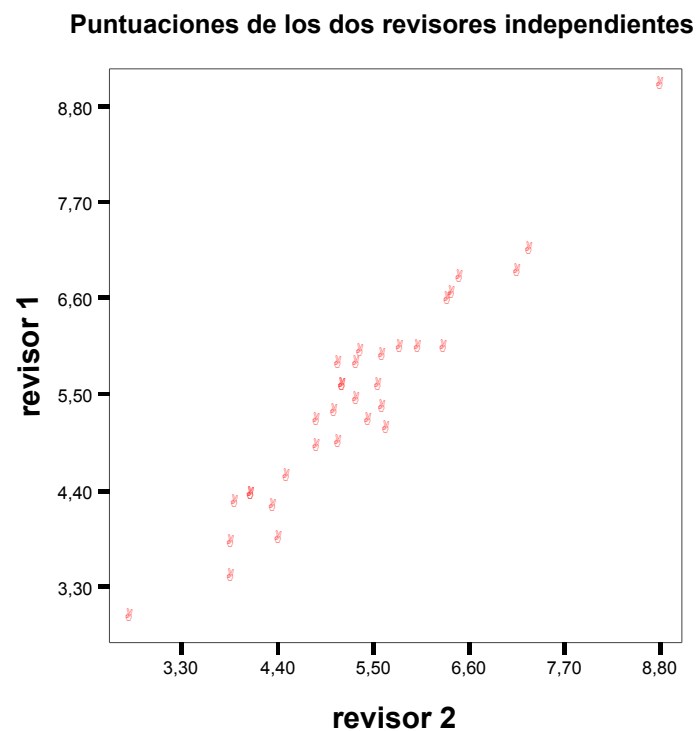
**Tabla 5.** Puntuación otorgada por los dos investigadores según la escala de valoración elaborada específicamente para esta revisión.

Estudio	Características generales de los estudios (peso = 50%)		Características particulares (peso=30%)		Características de los pacientes (peso=20%)		Puntuación total (100%)	
	Investigador		Investigador		Investigador		Investigador	
	A	B	A	B	A	B	A	B
ESTUDIOS QUE COMPARAN HD DE ALTO FLUJO CON HD CONVENCIONAL								
Estudio HEMO (2002-2003) (28, 53, 54)	50%	50%	28%	30%	10%	10%	88%	90%
Merello Godino et al (2002) (61)	32,5%	32,5%	14%	13%	5%	10%	51,5%	55,5%
Opatny et al (2002) (60)	25%	25%	21%	18%	10%	10%	56%	53%
Ottosson et al (2001) (65)	25%	25%	25%	28%	10%	10%	65%	68%
Locatelli et al (2000) (62)	32,5%	32,5%	21%	23%	10%	10%	63,5%	65,5%
Woods et al (2000) (55)	25%	25%	15%	14%	5%	5%	45%	45%
House et al (2000) (66)	25%	25%	20%	20%	10%	10%	60%	60%
Marcus et al (1998) (63)	32,5%	32,5%	8%	10%	10%	10%	50,5%	52,5%
Fischbane et al (1997) (67)	25%	25%	21%	23%	10%	10%	56%	58%
Kuchle et al (1996) (69)	37,5%	37,5%	24%	21%	10%	10%	71,5%	68,5%
Churchill et al (1993) (64)	30%	30%	18%	15%	15%	15%	63%	60%

Hornberger et al (1992) (56)	35%	35%	11%	14%	10%	10%	56%	59%
Churchill et al (1992) (57)	25%	25%	13%	14%	15%	15%	53%	54%
Schiffi et al (1992) (68)	37,5%	37,5%	14%	18%	0%	0%	51,5%	55,5
Gordon et al (1992) (58)	22,5%	22,5%	16%	15%	0%	0%	38,5%	37,5%
Pegues et al (1992) (59)	22,5%	22,5%	16%	11%	0%	0%	38,5%	33,5%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN HD DE ALTA EFICACIA CON HD DE ALTO FLUJO</b>								
Mastrangelo et al (1991) (70)	35%	30%	9%	8%	0%	0%	44%	38%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN HDF FRENTE A HD (alto o bajo flujo)</b>								
Locatelli et al (1996) (72)	50%	50%	18%	16%	5%	5%	73%	71%
Kerr et al (1992) (71)	32,5%	32,5%	6%	9%	10%	10%	48,5%	51,5%
Malberti et al (1991) (73)	25%	25%	18%	20%	15%	15%	58%	60%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN BIOFILTRACIÓN LIBRE DE ACETATO FRENTE A HD (alto o bajo flujo)</b>								
Eiselt et al (2000) (75)	30%	30%	24%	21%	10%	15%	64%	66%
Verzetti et al (1998) (74)	20%	20%	11%	13%	10%	10%	41%	43%
Basile et al (2001) (76)	25%	25%	15%	15%	15%	15%	55%	55%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN PFD FRENTE A HD (alto o bajo flujo)</b>								
Panichi et al (1994) (77)	25%	25%	6%	8%	10%	10%	41%	43%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN HDF EN LÍNEA FRENTE A HD (alto o bajo flujo)</b>								
Lin et al (2003) (82)	27,5%	27,5%	16%	22%	10%	10%	53,5%	59,5%
Lin et al (2002) (80)	40%	40%	6%	4%	5%	5%	51%	49%
Bonforte et al (2002) (81)	25%	25%	2%	4%	0%	0%	27%	29%
Lin et al (2001) (79)	32,5%	32,5%	17%	14%	5%	5%	54,5%	51,5%
Ward et al (2000) (78)	30%	30%	16%	23%	5%	5%	51%	58%
Wizemann et al (52)	37,5%	37,5%	11%	11%	0%	0%	48,5%	48,5%
<b>ESTUDIOS QUE COMPARAN DISTINTAS MODALIDADES DE HDF</b>								
Panichi et al 2000 (85)	17,5%	17,5%	16%	14%	10%	10%	43,5%	41,5%
Maduell et al (1999) (84)	25%	25%	4%	7%	10%	10%	39%	42%
Panichi et al (1998) (90)	27,5%	27,5%	19%	13%	10%	10%	56,5%	50,5%

El coeficiente de correlación intraclase, que sustituye al índice kappa para variables continuas, utilizado para valorar la concordancia entre los dos revisores independientes fue de 0,96 (IC95% 0,92-0,98). Este dato demuestra la elevada concordancia entre los dos evaluadores en la puntuación de los artículos. Asimismo, la diferencia entre las puntuaciones de ambos revisores fue prácticamente cero (0,05) y se ajustó a una distribución normal (datos comprobados con la prueba de Shapiro-Wilks,  $p = 0,28$ ), lo que refuerza el grado de acuerdo conseguido por los dos revisores. La siguiente figura refleja las

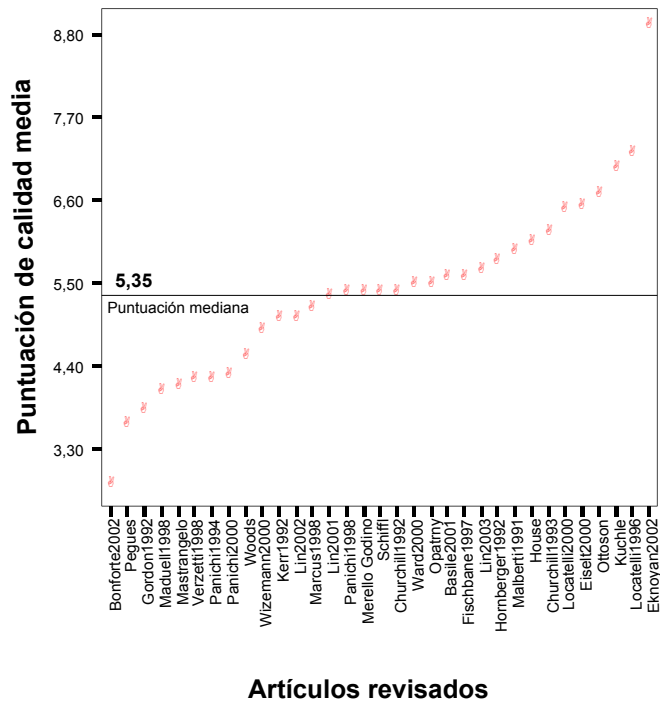
puntuaciones obtenidas por los dos evaluadores. Estos datos se obtuvieron con el programa SPSS 12.0 (*Statistical Package for Social Sciences*).



Como se puede observar, existe una correlación casi perfecta entre ambos revisores para todo el rango de valores de la escala de puntuación.

En la siguiente figura se presenta la puntuación promedio entre ambos evaluadores para cada uno de los 33 estudios incluidos. La puntuación mediana fue prácticamente igual a la puntuación promedio (lo que indica la inexistencia de tendencias en la puntuación de los evaluadores) y fue de 5,35 puntos. El estudio de más calidad recibió 8,90 puntos y el de menor calidad obtuvo 2,80 puntos (ver tabla 5). Se puede observar que la mayoría de los estudios eran de calidad moderada, ya que se sitúan en la franja entre 4,40 y 6,60 puntos, siendo excepcionales los de calidad elevada.

Puntuación media para cada uno de los artículos incluidos



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Búsqueda bibliográfica

En este informe se ha hecho una búsqueda exhaustiva de la literatura médica. Se ha preferido este tipo de búsqueda a una específica por diversas razones. En primer lugar, el objetivo del estudio, que es la comparación de diversas técnicas de hemodiálisis, es extenso. En segundo lugar, los términos empleados para clasificar los artículos no son muy específicos ya que no existe hemodiálisis como término MeSH. La estructura en árbol en la base de datos Medline para terapia renal sustitutiva es la siguiente:

[Renal Replacement Therapy](#)

**Renal Dialysis**

[Hemodiafiltration](#)

[Hemodialysis, Home](#)

[Peritoneal Dialysis](#)

[Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory](#)

Como se puede observar, no existen términos específicos para ninguna de las modalidades de diálisis consideradas en este informe: hemodiálisis convencional, hemodiálisis de alta eficacia, hemodiálisis de alto flujo, y todas las modalidades que utilizan algún tipo de hemodiafiltración. También muchos estudios que emplean hemofiltración (variante de hemodiálisis no considerada en este informe) se clasifican con el término “hemodiafiltration”).

Estas razones hicieron que la búsqueda mediante el empleo exclusivamente de palabras clave, fuese complicada, por lo que fue necesario utilizar términos de búsqueda libre. Las diferentes modalidades de hemodiálisis se combinaron con los diferentes términos que se utilizan para clasificar el fallo renal crónico. Consideramos la posibilidad de haber omitido algún estudio relevante al no haber utilizado términos relacionados con el tipo de membrana. Uno de los artículos del estudio HEMO (28), el mayor estudio llevado a cabo hasta la actualidad en hemodiálisis, emplea como palabras clave “membranes, artificial” y no hace referencia al flujo. Las membranas de cuprofano y hemofán son membranas de bajo flujo y las sintéticas se utilizan frecuentemente en la HD de alto flujo por lo

que al no existir términos específicos los artículos podrían estar indexados de esta manera. En nuestra revisión descartamos introducir estos términos debido a que la bibliografía recuperada podría ser demasiado extensa y no ajustarse al objetivo del presente informe, que es evaluar modalidades de diálisis y no membranas. Consideramos que de existir algún estudio relevante este se ha recuperado con la revisión manual de las referencias de los artículos y revisiones incluidas. A la vista de que sólo cuatro artículos fueron recuperados a través de la búsqueda manual, cabe suponer que las pérdidas son mínimas.

## **5.2. Criterios de la selección de los artículos**

Como criterios de restricción de la búsqueda se utilizó el idioma, debido a que sólo podían ser valorados estudios en inglés, francés, italiano, portugués o castellano. No se incluyeron revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios o actas de congresos por considerar que no proporcionan suficiente información metodológica para poder valorar la calidad del estudio. Tampoco se incluyeron estudios de casos y controles, transversales, series de casos y estudios de un sólo caso ya que estos, en un principio, están sujetos a un mayor número de sesgos y proporcionan un menor grado de evidencia que los ensayos clínicos y estudios de cohortes. Se consideró que para valorar los beneficios deberían de transcurrir al menos dos meses desde el inicio de la diálisis.

Debido a que el objetivo del presente informe es evaluar la efectividad de las diferentes modalidades de diálisis, se incluyeron estudios que comparan dos o más modalidades de diálisis y se excluyeron aquellos estudios que proporcionan únicamente resultados de eficacia (Kt/V, TAC, PCR...) o resultados de parámetros considerados de cierta toxicidad, pero con efectos clínicos no demostrados.

Otros criterios de restricción fueron la fecha de publicación (a partir de 1990), debido a que estas técnicas surgieron a comienzos de esa década y los estudios realizados en humanos, ya que no interesaban los realizados en animales.

## **5.3. Aspectos a tener en cuenta para la comparación de las diferentes técnicas de hemodiálisis**

El análisis y comparación de los resultados en hemodiálisis es una tarea tremendamente complicada debido fundamentalmente a que la IRC es una enfermedad multifactorial que progresa con múltiples consecuencias clínicas que pueden interrelacionarse entre sí y pueden depender a su vez de la causa primaria de la IRC y de otros muchos factores de riesgo. Dentro de una misma modalidad de diálisis hay múltiples factores que pueden variar y afectar a la efectividad de la misma, como el tipo de membrana, la calidad del dializado, la duración de la diálisis o la dosis de diálisis. Por los motivos anteriores, la elaboración del presente informe ha sido muy compleja y sus resultados deben ser valorados teniendo en cuenta los anteriores comentarios.

### 5.3.1. Tiempo de seguimiento

Es importante resaltar que la aparición y severidad de las alteraciones clínicas es un proceso que va en paralelo a la progresión del daño renal. En pacientes adecuadamente tratados y controlados este proceso se ralentiza y sería necesario un tiempo de seguimiento elevado para valorar cómo influyen las diversas modalidades de diálisis en su aparición. Los estudios recuperados en nuestra revisión ofrecen resultados a corto plazo ya que sólo tres estudios ((54, 56, 68) hacen un seguimiento mayor a dos años y ninguno supera los seis años de seguimiento.

### 5.3.2. Características de los pacientes

En cuanto a las características de los pacientes, factores como la edad, el sexo, la raza, la existencia de comorbilidades, el índice de severidad de las enfermedades existentes, el estado nutricional y la duración de la diálisis entre otros, pueden influir en la mortalidad y morbilidad de los pacientes en hemodiálisis por lo que deberán ser tenidos en cuenta a la hora de comparar y extrapolar resultados.

#### √ **Edad, sexo y raza**

Los registros de la ERA-EDTA (7), de la USRDS (5) y de la Sociedad de Nefrología de Malasia (91) son consistentes con el hecho de que el riesgo de muerte aumenta progresivamente con la edad. Según los resultados del registro de la ERA-EDTA el riesgo relativo de muerte aumenta un 5% por cada año de edad transcurrido (92) por lo que los beneficios pueden ser muy diferentes en estudios en los que la edad media está en torno a los 40 años (55) que en estudios en los que la edad media está próxima a los 70 años (65). En la actualidad, según los datos de los mismos registros ajustados por edad, sexo, raza y diagnóstico primario, las mujeres tienen una mayor supervivencia que los hombres, dato que concuerda con los resultados del estudio HEMO en donde se encuentra que el sexo masculino es un predictor independiente de la mortalidad. La supervivencia parece ser a su vez mayor en negros y todavía superior en otras razas en comparación a la raza blanca (5, 55, 56) por lo que los resultados de estudios en los que la población es mayoritariamente negra (28, 53, 54) o china (55) no son posiblemente extrapolables a nuestra población.

#### √ **Comorbilidades y causa de la IRC**

Como es lógico pensar, a medida que aumenta la severidad de las enfermedades existentes aumenta el riesgo de muerte y hospitalizaciones (53). Independientemente de su severidad, ciertas enfermedades como las cardiovasculares y la diabetes actúan de por sí como factores independientes de mortalidad y morbilidad por lo que a la hora de analizar los estudios habrá que tener en cuenta si los grupos son comparables en cuanto a la severidad y distribución de estas comorbilidades. Según el estudio multicéntrico de Ganesh et al (93) el riesgo de muerte en pacientes con enfermedades cardiovasculares aumenta en un 49% y el análisis de los datos del registro de la ERA-EDTA de

1975-1992 revela que los pacientes diabéticos en comparación a los no diabéticos presentan un riesgo de muerte global 2,46 veces mayor (92). La probabilidad de supervivencia en los pacientes cuya causa de la IRC fue la diabetes o la hipertensión es, a su vez, muy inferior a la de pacientes con glomerulonefritis como causa de la IRC (5, 7, 91). Woods et al (55) muestran que la HD de alto flujo sólo disminuye el riesgo de forma significativa en pacientes no diabéticos, por lo que los estudios que excluyen a pacientes con estas u otras comorbilidades importantes puede que no sean representativos del efecto que tendría dicha modalidad en la población general dializada.

La anemia es otro problema importante en la IRC y se relaciona frecuentemente con una elevada mortalidad, morbilidad y disminución de la calidad de vida, encontrando el estudio "*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*" (DOPPS) (94) y el registro de la Sociedad de Nefrología de Malasia (91) que el riesgo de muerte y hospitalizaciones era mayor para los individuos con niveles de hemoglobina  $\geq 11$  g/dl. Las guías NKF/DOQI de la "*National Kidney Foundation*" (95) aconsejan que la hemoglobina debe mantenerse entre 11-12 g/dl y el hematocrito entre el 33 y 36%.

### √ Estado nutricional

A pesar de no existir un único indicador para describir el estado nutricional de un paciente las guías de práctica clínica NKF/DOQI (96) reconocen el índice de masa corporal, la PCRn, la albúmina y la creatinina sérica como indicadores válidos del estado de nutrición, siendo la albúmina a su vez, un buen indicador de mortalidad y calidad de vida (53). El estudio DOPPS (97), que es un estudio observacional prospectivo que incluye a una muestra representativa de pacientes de Alemania, España, Estados Unidos, Francia, Japón y Reino Unido concluye que el riesgo de muerte es 1,38 veces mayor en los pacientes con concentraciones de albúmina menores a 3,5 g/dl por lo que una vez más consideramos que es necesario tener en cuenta este factor a la hora de analizar y comparar los resultados. Muchas investigaciones de las incluidas no consideran, sin embargo, el estado nutricional de los individuos.

### √ Duración de la diálisis

Numerosos estudios han demostrado que la calidad y la esperanza de vida de los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal se va deteriorando a medida que aumentan los años que pasan en hemodiálisis, ya que aumentan las comorbilidades y la severidad de las mismas. Un problema a la hora de analizar y comparar los diferentes estudios realizados es la falta de homogeneidad en cuanto a los años previos en diálisis, que puede variar entre menos de 18 meses (66) hasta más de 15 años (64). Cuando se comparan dos modalidades de diálisis que incluyen a individuos con tiempos elevados en diálisis el efecto podría estar infra o sobrevalorado. Puede ocurrir que el beneficio sea despreciable en estados avanzados de la IRC o que la eliminación de determinadas moléculas acumuladas durante años por la nueva modalidad conlleve un mayor beneficio para estos pacientes que para los pacientes incidentes en hemodiálisis. También podría



existir un sesgo de supervivencia que impediría apreciar los beneficios reales de la modalidad a evaluar. Lo más adecuado sería incluir a pacientes incidentes en diálisis para comparar distintas modalidades, de ahí la inclusión de este factor en la escala de valoración, pero ninguno de los estudios revisados incluye a pacientes incidentes por lo que los resultados deberán ser interpretados con precaución sobre todo cuando los grupos de estudio no son comparables.

#### √ Otros factores a valorar

El tipo de acceso vascular es otro factor a valorar. Las guías de práctica clínica de la NKF DOQI (19) recomiendan la fístula arteriovenosa en comparación al catéter y Allon et al (53) encuentran que el catéter aumenta significativamente la probabilidad de muerte y hospitalizaciones por infección. El índice de masa corporal y el nivel de colesterol también se ha relacionado con la mortalidad de los pacientes, encontrándose que, a diferencia de lo que ocurre en la población general, existen indicios de que la mortalidad es mayor para individuos con un índice de masa corporal menor a  $18,5 \text{ Kg/m}^2$  y niveles de colesterol  $< 3,2 \text{ mmol/L}$ , posiblemente debido a su relación con el estado de malnutrición (5). La presión sanguínea y los niveles séricos de calcio y fosfato también parecen repercutir sobre la mortalidad pero en este caso existen discrepancias entre los distintos estudios (91).

#### 5.3.3. Características de la técnica

Las técnicas de hemodiálisis son de por sí difíciles de comparar ya que son múltiples los factores que pueden influir en los resultados: tampón utilizado, depuración adecuada (dosis de diálisis), tipos de membranas y biocompatibilidad de las mismas, adecuado tratamiento del agua (agua apirógena) reutilización de las membranas y buena tolerancia clínica intra e interdiálisis entre otros.

#### √ Tampón de dializado

El bicarbonato es el tampón que presenta mejor tolerancia hemodinámica. Todos los estudios incluidos que comparan HD de alto y bajo flujo exceptuando uno (69) utilizan bicarbonato como tampón por lo que no se hará referencia a este aspecto en la discusión de los resultados.

#### √ Dosis de diálisis.

La dosis de diálisis ( $Kt/V$ ) ha sido frecuentemente relacionada con la corrección de la anemia, con el estado nutricional, con el control de la hipertensión y con la supervivencia global en diálisis (22). Sin profundizar en las fórmulas utilizadas para el cálculo de  $Kt/V$ , que es un tema muy complejo, observamos que sólo 12 de los 18 estudios que comparan HD de alto y bajo flujo presentan los resultados de  $Kt/V$ . El valor de  $Kt/V$  en todos estos estudios, exceptuando el llevado a cabo por el grupo de Hornberger et al (56), es mayor al valor mínimo recomendado por las guías NKF/DOQI ( $Kt/V > 1,2$ ) (19) pero difiere significativamente entre los

distintos estudios e incluso entre los diferentes grupos de comparación (61, 64). Aunque no existen evidencias claras del beneficio de utilizar Kt/V superiores a 1,2 muchos estudios apuntan a una disminución en el riesgo para valores mayores, por lo que los resultados deberán ser analizados con precaución (22). En los estudios que evalúan HDF el valor de Kt/V oscila entre valores menores a 1,1 (75) (98) hasta valores de 1,8 (52, 81) limitando en muchos casos la extrapolación y comparación de los resultados.

#### √ **Tipo de membrana**

Teniendo en cuenta que cada membrana es única en cuanto a características de permeabilidad, adsorción y biocompatibilidad, los resultados obtenidos con distintas membranas son difícilmente extrapolables. A su vez, cuando se comparan membranas de diferente biocompatibilidad, como ocurre en los estudios multicéntricos de Locatelli y Hornberger et al (56, 99), no es posible determinar si alguno de los resultados observados se deben a variaciones en la modalidad de diálisis o al tipo de membrana.

#### √ **Agua de diálisis**

A pesar de que la calidad y pureza del líquido de diálisis es uno de los requisitos principales de la técnica de hemodiálisis, ya que se ha relacionado frecuentemente con pirogenicidad y otras consecuencias crónicas incluyendo amiloidosis, anemia, y malnutrición, son pocos los estudios que ofrecen información con respecto al tratamiento del agua de diálisis y nivel de bacterias y endotoxinas presentes en el dializado para valorar este aspecto.

#### √ **Reutilización o reuso**

Es una práctica frecuente en EE.UU. e inusual en Europa. En España prácticamente no se reutilizan dializadores. Existen indicios de que la reutilización puede ser beneficiosa o perjudicial dependiendo por un lado del tipo de membrana y por otro de la práctica de reutilización (54, 100). En los estudios incluidos en nuestra revisión las prácticas de reutilización son muy diversas (óxido de etileno, esterilización con vapor, reprocesamiento automático con Renatron (peracético y peróxido de hidrógeno), formalina, peracético, formaldehído, glutaraldehído, lejía y combinaciones múltiples) ocasionando una vez más serias dificultades a la hora de extrapolar y comparar resultados.

### **5.4. Estudios que comparan HD convencional frente a HD de alto flujo**

#### 5.4.1. Estudios de mortalidad y morbilidad

Aunque los tres estudios que analizan mortalidad muestran indicios de que la HD de alto flujo disminuye de forma global el riesgo de muerte por todas las causas, todavía no es posible sacar conclusiones definitivas al respecto. Sólo el estudio HEMO (28, 53, 54) es un ensayo clínico aleatorio multicéntrico y controlado. El

estudio HEMO es el mayor ensayo clínico realizado hasta la actualidad y es a su vez, según nuestra escala de valoración, el mejor diseñado. Los resultados de este estudio, aunque consistentes con la posibilidad de un beneficio de la diálisis de alto flujo, no son concluyentes. La disminución global del 8% en el riesgo de muerte por todas las causas no es significativa ( $p=0,23$ ) y aunque sí se encuentra una disminución del 32% para el subgrupo previamente dializado durante más de 3,7 años, esta relación se obtiene a partir de múltiples comparaciones estadísticas y difiere en los distintos análisis estadísticos. A su vez, los autores no encuentran plausibilidad biológica al observar que esta tendencia no se mantiene después de la aleatorización, sino que al contrario, el riesgo aumenta a medida que aumenta el tiempo de seguimiento en alto flujo. A la hora de recomendar la HD de alto flujo es necesario tener en cuenta que aunque esta modalidad parece disminuir significativamente el riesgo de muerte y hospitalizaciones por causas vasculares y existen indicios de que pueda disminuir el riesgo de hospitalizaciones por infección, la muerte y hospitalizaciones por causas no vasculares podría aumentar el riesgo de muerte por causas gastrointestinales. A la hora de comparar y extrapolar los resultados es necesario destacar igualmente que la población, aunque representativa de la población americana, no lo es de la población española al incluir un 62,6% de sujetos de raza negra. No se incluyeron pacientes con serias condiciones médicas, grados importantes de malnutrición-inflamación (albúmina sérica  $< 2,6$  g/dl) e importantes problemas de acceso que no les permitían conseguir la dosis de diálisis adecuada ( $Kt/V \geq 1,5$ ) por lo que no es posible determinar los beneficios en este subgrupo de individuos. Los pacientes eran prevalentes (tiempo medio en diálisis de 3,7 años) y habían sido tratados en su mayoría con HD de alto flujo por lo que por un lado podría existir un sesgo de supervivencia y por otro, al no existir un período de lavado, no se puede descartar una reducción en el efecto diferencial. Los autores resaltan también que el CI  $\beta_2$ -microglobulina alcanzado fue relativamente bajo en ambas modalidades, posiblemente atribuible a las membranas empleadas y en parte a la reutilización de las mismas con ciertos métodos de procesado y que se necesitarían estudios adicionales para valorar cómo influiría un mayor CI  $\beta_2$ -microglobulina en los resultados.

Los otros dos trabajos que abordan el tema de mortalidad (55) encuentran una disminución significativa del 66% y 76% en el riesgo de muerte para la HD de alto flujo son de carácter retrospectivo y tienen grandes limitaciones metodológicas. El estudio de Woods et al (55), aunque único en cuanto al estudio de una cohorte grande de sujetos tratados en las mismas condiciones y con un el mismo tipo de membrana (polisulfona) compara dos grupos con distintas características. La HD de alto flujo se prescribió con mayor frecuencia a pacientes mayores de 60 años, diabéticos y a pacientes con comorbilidades importantes (incluyendo enfermedades cardiovasculares, infección, cirugías, etc). Teniendo en cuenta que estos factores fueron incluidos en el análisis estadístico y que a su vez, favorecerían que la mortalidad fuese mayor en el grupo de bajo flujo, no pueden ser los responsables de la disminución de la mortalidad observada en pacientes no diabéticos, pero es posible que como la HD de alto flujo se prescribía a pacientes de alto riesgo, el cuidado y los tratamientos recibidos fuesen distintos. Es importante destacar que el 87% de los pacientes era de raza china, por lo que los resultados puede que tampoco sean extrapolables a nuestra población. En el

estudio de Hornberger et al (56) no fueron admitidos en HD alto flujo pacientes dializados dos veces por semana o pacientes con una ganancia de peso interdialítico en exceso, por considerar que se beneficiarían menos del acortamiento en la duración de las sesiones de la HD de alto flujo. A igual número de pacientes diabéticos, el grupo de bajo flujo tenía un porcentaje más elevado de pacientes con hipertensión como causa de la IR, un porcentaje más elevado de individuos con enfermedades cardiovasculares y los pacientes empezaron el tratamiento en un período posterior y en una unidad distinta, por lo que posiblemente los tratamientos y condiciones fueron diferentes. A su vez, los pacientes en HD de alto flujo fueron tratados con membranas de mayor biocompatibilidad y la dosis de diálisis alcanzada (Kt/V) fue mayor por lo que no se puede descartar que estos factores fuesen los responsables de las diferencias en la mortalidad.

#### 5.4.2. Calidad de vida y tolerancia clínica

El estudio de Churchill et al (57) concluyó que la HD de alto flujo mejoraba los síntomas interdialíticos e intradialíticos de calidad de vida pero no mejoraba significativamente la calidad de vida de los pacientes, aunque las deficiencias metodológicas que presenta este estudio limitan claramente la validez e inferencia de los resultados. A pesar de tratarse de un ensayo clínico cruzado aleatorio en cuanto al orden de tratamiento y doble ciego, el tamaño de la muestra es pequeño (n=22) y el tiempo de seguimiento es de tan sólo cuatro meses, sin existir un período de lavado entre cada período de diálisis. Teniendo en cuenta que el efecto derivado del cambio puede no producirse de forma inmediata, cuatro meses puede que no sean suficientes para apreciar los beneficios. También es de destacar que la población no incluye pacientes mayores de 85 años, a pacientes con comorbilidades importantes o a pacientes con incapacidad para completar las pruebas de calidad de vida por lo que no se podrían descartar los beneficios en estos sujetos. Los autores también sugieren que aunque los cuestionarios de calidad de vida son sensibles a cambios cognitivos en la uremia puede que no sean a pequeñas variaciones producidas en el cambio de la modalidad de diálisis.

#### 5.4.3. Pirogenicidad

La HD de alto flujo, como ocurre en todas las técnicas que emplean membranas de elevada permeabilidad conlleva un riesgo de retrofiltración por lo que existe una gran preocupación de que bacterias y endotoxinas presentes en el dializado induzcan la activación de citoquinas responsables de los síntomas y signos de pirogenicidad. El único estudio recuperado diseñado específicamente para valorar la pirogenicidad (58, 59) concluye que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a reacciones de pirogenicidad entre los grupos de alto y bajo flujo a pesar de encontrar niveles de endotoxinas y bacterias por encima de las recomendadas en el dializado, pero estos resultados se ven limitados una vez más por la baja calidad metodológica del estudio y la mala definición de pirogenicidad ya que definen como caso de pirogenicidad los escalofríos objetivos y/o la fiebre pero tienen en cuenta otros síntomas registrados para el análisis de resultados (hipotensión, escalofríos subjetivos, náuseas y vómitos). Las membranas de alto flujo fueron de polisulfona y el reprocesamiento fue

automático (Renatron) con un control exhaustivo del agua de procesado y un chequeo rutinario para evitar fugas por lo que los resultados no serían aplicables a condiciones diferentes.

#### 5.4.4. Otras consecuencias clínicas

##### √ **Anemia**

Aunque la anemia es uno de los problemas más frecuentes e importantes de la IRC, no se localizaron ensayos clínicos aleatorios y controlados adecuadamente diseñados para valorar cómo influiría la HD de alto flujo a largo plazo. En cuanto a los tres estudios incluidos en nuestra revisión que tienen como objetivo evaluar las consecuencias de la HD de alto flujo sobre la anemia (60-62), sólo uno, el de Locatelli et al (62), es un ensayo clínico aleatorio y controlado pero el seguimiento es de tan sólo 12 semanas. Los resultados de este estudio son concordantes con los hallados en el ensayo clínico cruzado realizado por Opatrny et al (60) a pesar de que en el primer caso las membranas de alto flujo son de polimetilmetacrilato y en el segundo de polisulfona. Ninguno de los estudios encuentra aumentos significativos en los niveles de hemoglobina, aunque sí parece existir una tendencia al aumento, sugiriendo que posiblemente el tiempo de seguimiento sea corto. Dado que en el estudio de Locatelli et al (62) no existe información en cuanto a la esterilización del líquido de diálisis, no se puede descartar que la eritropoyesis en el grupo de alto flujo esté en parte inhibida por una posible retrofiltración de toxinas (101). Teniendo en cuenta que ambos estudios incluyeron a pacientes adecuadamente tratados con rHuEPO y con anemias leves no se puede tampoco descartar un beneficio en casos más severos. El estudio español de Merello Godino (61), a diferencia de los anteriores, sí encuentra un aumento en los niveles de hemoglobina para pacientes adecuadamente tratados con rHuEPO a los seis meses de seguimiento cuando se utilizan membranas de polisulfona o helixona pero este estudio tiene grandes limitaciones metodológicas al tratarse de un diseño cruzado sin controles concurrentes, sin aleatorización y con sólo 892 pacientes incluidos de 1.543 reclutados.

##### √ **Estado nutricional**

La valoración del estado nutricional es muy complicada debido a que no existe un único indicador y que a su vez son múltiples las causas de malnutrición. La albúmina y la PCRn son los indicadores nutricionales más utilizados y mientras la PCRn en una persona en una situación estable representa una estimación de la ingesta de proteínas, la albúmina está asociada frecuentemente a estados de inflamación, por lo que no sólo depende de la pérdida de nutrientes o la baja ingesta de los mismos, sino que también puede depender de la generación y aclaración de citoquinas antiinflamatorias, de la retrofiltración de pirógenos, de la sobrecarga de volumen, del estado ácido-base y de otros muchos factores relacionados con la diálisis. Todos los estudios incluidos en nuestra revisión concluyen que no existen diferencias significativas en la PCRn por lo que podríamos deducir que la HD de alto flujo no produce cambios significativos en el apetito. Los resultados son contradictorios en cuanto a los niveles de albúmina,

pero la baja calidad metodológica de los estudios y la heterogeneidad de los mismos hacen difícil la inferencia de conclusiones al respecto. El único estudio que encuentra aumentos significativos en los niveles de creatinina y albúmina es un estudio pre-post que analiza el cambio de una HD de bajo flujo a una HD de alto flujo con reutilización de membranas, sin valorar posibles cambios en el manejo o tratamiento recibido por los pacientes (63). Los resultados de los ensayos multicéntricos de Locatelli et al (1996) (72) y Merello Godino et al (61) no encuentran diferencias significativas en ninguno de los parámetros nutricionales evaluados, a pesar de emplear igualmente membranas de polisulfona. Locatelli et al, en otro ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo en el año 2000 (62) observa, en contra de lo expuesto, que sin existir diferencias en la PCRn o niveles de creatinina, la disminución de la albúmina y proteínas totales fue mayor en el grupo de alto flujo. En este estudio las membranas fueron de polimetilmetacrilato, un polímero de elevada permeabilidad que puede ocasionar una pérdida de albúmina y proteínas. No se proporciona información acerca de la calidad del dializado por lo que tampoco se puede descartar una retrofiltración de citoquinas.

### √ **Alteraciones cardiovasculares**

La valoración de las enfermedades cardiovasculares es también muy compleja debido a que el término en sí abarca un conjunto de alteraciones en la morfología y en el funcionamiento cardíaco así como en las arterias coronarias, cerebrales y de la circulación sistémica íntimamente interrelacionadas entre sí y con múltiples factores de riesgo asociados. Aunque existen indicios de que la HD de alto flujo disminuye el riesgo de muerte y hospitalizaciones por causas cardíacas (54), los estudios son poco concordantes en cuanto a los factores de riesgo implicados. Dos investigaciones con un diseño paralelo y aleatorio concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la HD de alto y la HD de bajo flujo en cuanto al perfil lipídico aunque sí aparece una tendencia al aumento para la homocisteína (66). El estudio de Merello Godino (61) con un número muy elevado de sujetos (n=1.046) y un mayor tiempo de seguimiento (6 *versus* 3 meses) sí observa una disminución significativa en los niveles de colesterol, LDL-colesterol y un aumento en HDL-colesterol sugiriendo que posiblemente tres meses no sean suficientes para apreciar un cambio, sobre todo cuando House et al (66) excluyen a pacientes diabéticos, un subgrupo altamente susceptible de desarrollar dislipidemias. Fischbane et al (67), en pacientes diabéticos encuentran que la HD de alto flujo reduce significativamente los niveles de AGE apo-B y los péptidos apo-B séricos totales en dos meses de seguimiento. Teniendo en cuenta que la unión covalente de los péptidos AGE con la LDL puede producir alteraciones que impiden su eliminación, una disminución de los péptidos AGE podría implicar una mejora de las dislipidemias en este subgrupo. Churchill et al (64) también encuentran una mejoría en los parámetros ecocardiográficos determinados para valorar la función ventricular izquierda pero estos hallazgos son poco fiables al tratarse de un ensayo clínico cruzado en el que sólo participaron pacientes de un historial participativo y con un tiempo de seguimiento de tan sólo cuatro meses.

## √ Síndrome del túnel carpiano

Todos los estudios concuerdan en que las membranas de alto flujo disminuyen significativamente los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina en comparación a las membranas de bajo flujo (54, 61, 68, 69) pero sólo un estudio de los incluidos (69) analiza las repercusiones a largo plazo sobre el síndrome del túnel carpiano. Según los resultados de este estudio la HD de alto flujo puede que no evite la amiloidosis pero sí retrasa su aparición. Basándonos en que los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina no siempre se correlacionan con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, consideramos, al igual que los autores, que la precipitación de  $\beta_2$ -microglobulina no es el único mecanismo implicado en su generación. Teniendo en cuenta que en este estudio las membranas de bajo flujo son de cuprofano, y las de alto flujo de polisulfona, no se puede descartar que la mejora en biocompatibilidad sea responsable de estas diferencias. La reutilización de las membranas es otro factor importante a tener en cuenta. El estudio HEMO (54) determinó que la aclaración de  $\beta_2$ -microglobulina disminuía en el grupo de alto flujo con el uso de renalina y aumentaba cuando se reprocesaban las membranas con ácido cítrico caliente o se empleaba lejía por lo que sería importante determinar cómo influirían dichos factores en la aparición de amiloidosis.

### 5.5. Estudios que comparan HD de alta eficacia frente a HD convencional

Debido a que el único estudio recuperado (70) tiene un diseño confuso, no ofrece información en cuanto a las características de los pacientes que reciben HD convencional y posiblemente compare, tal como se deduce del texto, una HD convencional llevada a cabo con acetato y dializadores de cuprofano, con una HD alta eficacia llevada a cabo introduciendo todas las mejoras técnicas desarrolladas en los últimos años: membranas sintéticas, uso de bicarbonato, aumento de las sesiones de diálisis (días alternos o 4 veces/semana) y aumento de la dosis de diálisis ( $Kt/V > 1,2$  versus  $Kt/V < 1$ ), no es posible determinar si las mejoras observadas en la supervivencia, estado nutricional y anemia se deben realmente a la modalidad de diálisis o a otros cambios introducidos en la técnica.

### 5.6. Estudios que comparan HDF frente a HD (alto y bajo flujo)

A pesar del uso extendido de la HDF, en la búsqueda se encontró un sólo ensayo clínico controlado y multicéntrico que evaluaba los beneficios de esta modalidad frente a la HD (alto y bajo flujo) (72). Los autores de este estudio concluyen, al igual que el grupo de Kerr et al (71), que la HDF no muestra beneficios en la aparición de síntomas intradialíticos de hipotensión o en los parámetros clínicos o bioquímicos determinados para valorar la nutrición. Tampoco encuentran diferencias significativas en cuanto a ningún otro parámetro bioquímico o en la mortalidad acumulada a los 24 meses o en el número de admisiones hospitalarias. Kerr et al (71) sí registran estancias hospitalarias mayores en el grupo de HD de alto flujo pero estos datos crudos son poco relevantes al estar la mayoría de las estancias relacionados con accesos vasculares. Ambos estudios incluyen a una población muy estable, con una nutrición adecuada y con

episodios raros de hipotensión por lo que no se puede descartar el beneficio en una población más enferma o con un mayor tiempo de seguimiento. Todos los estudios analizados son concordantes con el hecho de que la HDF disminuye significativamente los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina pre-diálisis en comparación a la HD de bajo flujo (72, 73) pero no parecen existir diferencias con la HD de alto flujo (71, 73). Malberti et al (73) concluyen a su vez, que la HDF pueden prevenir el empeoramiento de los índices electroneurográficos y mejorar la anemia, pero este estudio es un ensayo no aleatorio que compara membranas de polisulfona con membranas de cuprofano, un material en la actualidad está por erradicar por mostrar problemas de biocompatibilidad (24).

### **5.7. Estudios que comparan biofiltración libre de acetato frente a HD de bajo flujo**

Todos los estudios identificados evalúan los beneficios de la AFB frente a la HD de bajo flujo, por lo que no es posible determinar su comportamiento en relación a la HD de alto flujo. No existen estudios de mortalidad y el único estudio que proporciona resultados sobre calidad de vida y estado nutricional (74) analiza exclusivamente una población de pacientes diabéticos, un subgrupo de pacientes que de por sí tiene un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad haciendo que estos resultados sean difícilmente extrapolables a la población general dializada. A su vez, debido a que el diseño es cruzado sin aleatorización en cuanto al orden de tratamiento, las membranas de bajo flujo son de cuprofano, y no se proporcionan datos sobre el agua de diálisis, la mejoría observada en cuanto a los síntomas inter e intradialíticos y la calidad de vida tiene poco valor. La disminución en el número de complicaciones clínicas y hospitalizaciones tampoco es concluyente ya que el tiempo de seguimiento es corto y no se especifican las causas de las mismas. No se observaron mejorías en el estado nutricional.

Los dos estudios (75, 76) diseñados para evaluar las consecuencias de la AFB sobre la anemia exhiben resultados contradictorios que parecen apuntar a la existencia de dos tendencias en cuanto a individuos tratados (75) y no tratados con rHuEPO (76), sugiriendo que esta modalidad puede influir en la eficacia de la rHuEPO. El pequeño número de sujetos reclutados en ambos estudios, la utilización de membranas de diferente biocompatibilidad en el estudio de Eiselt et al (75) y el diseño cruzado con un seguimiento menor a seis meses en el estudio de Basile C (76) limitan la validez de los estudios y hacen que sean necesarios estudios adecuadamente diseñados para comprobar esta hipótesis. Eiselt et al (75) manifiestan efectos sólo a partir de los seis meses de seguimiento.

### **5.8. Estudios que comparan diálisis con doble filtro frente a HD**

La diálisis con doble filtro es una modalidad de hemodiafiltración que utiliza dos filtros, uno de alto flujo y otro de bajo flujo, disminuyendo el riesgo de retrofiltración. No se han podido localizar estudios que valoren los beneficios clínicos de esta modalidad. El estudio llevado a cabo por Panichi et al (98) fue planteado para valorar fundamentalmente la tolerancia clínica y la biocompatibilidad frente a otras modalidades. Este estudio publicado en 1994 revela que la PFD ofrece una mayor biocompatibilidad que la HD con membranas



de hemofán y cuprofano pero igual o inferior a la obtenida con membranas sintéticas. Aunque esta publicación concluye que la PFD mejora el apetito, las actividades fisiológicas, astenia y calambres, cabe resaltar que se trata de un ensayo cruzado sin controles concurrentes que no proporciona ninguna información acerca de las características de los pacientes por lo que estos resultados son poco fiables.

### **5.9. Estudios que comparan hemodiafiltración en línea frente a HD (alto y bajo flujo)**

Encontramos una vez más que no existen estudios comparativos para poder evaluar las diferencias en la mortalidad global. Los dos ensayos clínicos aleatorios realizados en este campo han sido diseñados para evaluar por un lado, la calidad de vida en relación a la HD de alto flujo (78) y por otro, la morbilidad, presión sanguínea y estado nutricional en comparación a la HD de bajo flujo (52). A pesar de que Ward et al (78) compararon las dos modalidades manteniendo constantes las condiciones de diálisis, consiguiendo de esta forma una mayor dosis de diálisis y Wizemann et al (52) adaptaron los flujos para alcanzar la misma Kt/V, colocando adicionalmente un segundo hemodiafiltro para aumentar la convección y adsorción de proteínas, ambos estudios consiguen una mayor reducción de  $\beta_2$ -microglobulina, alcanzando adicionalmente el primero una disminución del factor complementario D y el segundo una mayor reducción de péptidos AGE y proteína C-reactiva. Según estos resultados, la eliminación de moléculas de mediano y elevado tamaño molecular es mayor, pero ambas investigaciones coinciden en que la HDF no ofrece, de forma general, mejorías significativas en comparación a la HD de bajo o alto flujo con membranas biocompatibles. No se observaron mejorías significativas en la calidad de vida, morbilidad o estado nutricional, aunque debe indicarse que dado el limitado tiempo de seguimiento, la inclusión de un número pequeño de pacientes de un sólo centro (n=44) y el hecho de que se desconocen los criterios de inclusión y exclusión, estos resultados deberán ser interpretados con cautela. Wizemann et al (52) puntualizan a su vez que los pacientes incluidos tienen un buen estado y que probablemente no es posible alcanzar mejorías sustanciales en dos años de seguimiento. En contra de lo expuesto, Lin et al (2001) (79) sí manifiestan mejorías en los síntomas interdialíticos e intradialíticos, en el estado de bienestar subjetivo, tolerancia al trabajo y alerta mental cuando comparan la HDF en línea con la HD de alto flujo pero la validez de este estudio es limitada al incluir individuos de un solo centro con una aleatorización parcial según preferencia del paciente y ofrecer únicamente los resultados finales del seguimiento sin referencia a las características iniciales de los pacientes.

Los dos ensayos clínicos aleatorios anteriormente citados (52, 78) aunque no diseñados específicamente para valorar la anemia concuerdan en que no existen diferencias significativas entre la HDF y la HD de alto o bajo flujo en cuanto a los valores de hemoglobina, hematocrito o dosis de eritropoyetina pero debido a que no se han tenido en cuenta ninguno de los factores que pueden afectar a la aparición de esta patología, los resultados tienen poca validez. Lin et al (79) concuerdan con las conclusiones anteriores pero señalan que la dosis de eritropoyetina por mes en el último año fue menor en el grupo de HDF aunque

esta afirmación es bastante confusa al no existir información sobre la utilización inicial de eritropoyetina y al ser el seguimiento documentado de tan sólo tres meses. Dos investigaciones diseñadas para valorar específicamente la anemia (80, 81), una de ellas llevada a cabo por el mismo grupo de investigación (80), revelan resultados contradictorios a los anteriores. La investigación de Bonforte et al (81) pone de manifiesto una vez más la existencia de dos tendencias en cuanto a los pacientes tratados y no tratados con rHuEPO, observándose un aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito sólo en el grupo tratado con una disminución paralela de la suplementación con rHuEPO a partir del tercer mes. El grupo de Lin et al (80) obtuvo los mismos resultados en pacientes tratados con rHuEPO, concluyendo que la HDF mejora la eficiencia de la EPO aunque este estudio al igual que el anterior tiene un diseño pre-post con todas las limitaciones inherentes a este estudio que limitan claramente la validez de los resultados.

Aunque existen evidencias de que la reducción de  $\beta_2$ -microglobulina (52, 78) y péptidos AGE (52, 82) es mayor con la HDF en línea que con la HD de alto flujo, se desconoce el valor clínico de este hallazgo. La acumulación de  $\beta_2$ -microglobulina se ha relacionado con la aparición del síndrome del túnel carpiano pero nos encontramos que a pesar de la disminución de los niveles post-diálisis los niveles pre-diálisis permanecen constantes. El aumento en los péptidos AGE se ha asociado a hiperlipidemias y también a amiloidosis pero este dato está todavía por confirmar por lo que no se pudo deducir nada al respecto.

### **5.10. Estudios que comparan distintas modalidades de hemodiafiltración**

El estudio español de Maduell et al (84), único en cuanto a la comparación de HDF y HDF en línea, apunta a una mejoría en el control de la anemia e hipertensión con la HDF en línea aunque el diseño pre-post del estudio y la estabilización de los niveles de hematocrito, hemoglobina y dosis de eritropoyetina junto con la recuperación de los niveles iniciales de  $\beta_2$ -microglobulina a partir de los 5-6 meses hacen sospechar que estos resultados puedan ser debidos a cambios en el manejo de los pacientes. Es de resaltar que los niveles de albúmina y las proteínas totales disminuyeron aunque de manera no significativa. Este hallazgo, de confirmarse con estudios adecuadamente diseñados, podría limitar el uso de esta modalidad ya que la albúmina parece ser un predictor importante de la mortalidad.

Los otros dos estudios incluidos (85, 102) concluyen que la HDF con doble filtro elimina el riesgo de producción de citoquinas y en la HDF convencional estos niveles son inferiores cuando se utilizan volúmenes mayor a 20 L/sesión pero las diferentes modalidades de diálisis fueron llevadas a cabo en centros diferentes sin ofrecer los estudios información acerca del tratamiento o calidad del agua de diálisis por lo que los resultados podrían estar sesgados.

### **5.11. Valoración y clasificación de los estudios**

En el caso concreto de la realización de este informe, los criterios de selección condicionan a que los estudios sólo puedan clasificarse dentro de las categorías I,

II-1 y II-2. La escala de valoración de la “U.S. Task Force” al igual que cualquier otra escala de valoración de evidencia fuerza, por así decirlo, a incluir a una investigación en una categoría determinada, sin más consideración que su diseño o su tamaño muestral. En este caso, la escala de valoración de calidad construida para este informe valora muchos más aspectos que frecuentemente no se consideran, como la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios (edad dialítica, comorbilidades) y entra en aspectos concretos de los diseños considerados, ponderando tamaño muestral con la existencia de sesgos en el diseño del estudio. A pesar de ello, esta escala ha sido elaborada por dos personas y sin revisión externa, por lo que tiene muchos aspectos susceptibles de crítica. A continuación se discuten las puntuaciones e ítems que formaban parte de dicha escala de calidad.

Se decidió que la escala de calidad fuese valorada de 0 a 10 puntos para facilitar la interpretación de resultados de la escala y de los puntos otorgados a cada ítem. A pesar de esto, las escalas de valoración de calidad no tienen necesariamente que ir de 0 a 10 sino que podrían haber tomado valores de 0 a 5 o de 2 a 9 por ejemplo (45).

Se dividió la escala en dos grandes apartados, características de los estudios y características de los pacientes incluidos. En cuanto a las características de los estudios, el ítem que recibió la máxima puntuación fue el tipo de diseño (hasta un 15%) y este valor máximo fue concedido a los ensayos clínicos aleatorios, lo cual es lógico, ya que proporcionan el mayor grado de evidencia. La menor puntuación fue para los estudios de cohortes retrospectivos, ya que estos diseños, al situarse el observador en un momento temporal en el que ya han sucedido la exposición y el efecto, están sujetos a un mayor número de sesgos. Al tamaño de la muestra no se le dio tanta importancia como al diseño y se le otorgó un valor máximo de 12,5 a los estudios tenían más de 100 pacientes, ya que se consideró que este era un número adecuado para obtener estimaciones más o menos precisas y que el azar tendría una menor influencia en las muestras de este tamaño.

El siguiente ítem en las características generales del estudio fue si los grupos tenían un tamaño equilibrado entre ellos. Este apartado se valoró con un 10% y fue el de menos valor relativo en esta parte de la escala, ya que, a priori, influye menos en los resultados que los otros ítems.

Por último, el período de seguimiento se valoró hasta un 12,5% dándose esta puntuación a los estudios con al menos un año de seguimiento. Consideramos que este es el tiempo mínimo que debe transcurrir para poder afirmar con cierta consistencia que los resultados de un tipo determinado de hemodiálisis se traduzcan en efectos de morbilidad o de mortalidad (no en parámetros fisiológicos concretos) y además para eliminar cualquier posible efecto residual de modalidades de diálisis anteriores.

Las características particulares de los estudios recibieron menor puntuación que las características generales ya que hacen referencia a aspectos concretos del

diseño que, si bien pueden afectar al resultado, no lo hacen en igual medida que el período de seguimiento o el tamaño de la muestra por ejemplo.

Para los ensayos clínicos hubo dos ítems que recibieron la máxima puntuación, la existencia de controles concurrentes y la existencia de pérdidas (y que éstas fuesen diferenciales) superiores al 20%. La no existencia de controles concurrentes indica que el estudio puede haber sido pre-post y no asegura la comparabilidad de los grupos en cuanto a otros factores (tratamientos recibidos, utilización de membranas de diálisis, etc). Las pérdidas en el seguimiento significan falta de adherencia y si son diferenciales entre los grupos pueden encubrir un efecto diferente de alguna de las modalidades de diálisis.

Otros ítems considerados fueron el conocimiento del método de aleatorización o de asignación, ya que permite conocer que los grupos no se han conformado con sesgos, la descripción adecuada de la población a estudio, que facilita la comparabilidad y la interpretación de los resultados, al igual que la definición de los criterios de inclusión y de exclusión. También se valoró la comparabilidad de los grupos en cuanto a factores de confusión y la existencia o no de enmascaramiento, que aunque es difícil de realizar (el enmascaramiento), ha existido en algunos estudios. Se valoró si el seguimiento era similar en ambos grupos para dar tiempo a que las dos modalidades de diálisis comparadas pudiesen manifestar algún efecto y también si ese efecto había sido valorado del mismo modo en ambos grupos. El último ítem considerado fue la existencia de un análisis por intención de tratar, que es el modo más idóneo de valoración de ensayos clínicos ya que analiza a los sujetos en función del tratamiento al que fueron asignados y no al que realmente recibieron. Este tipo de análisis suele jugar, en teoría, a favor de la hipótesis establecida (en este caso la hemodiálisis convencional) en detrimento de la hipótesis alternativa (la modalidad de diálisis a evaluar), por lo que suele dar un resultado conservador. Este apartado se valoró con un 2% sobre el total de la escala.

La valoración de los estudios de cohortes consistió en 7 ítems, valorados entre un 7 y un 3%. La máxima valoración fue para la comparabilidad de los grupos en cuanto a estado de enfermedad y posibles factores de confusión, ya que un aspecto fundamental en este tipo de diseños es la comparabilidad de los grupos en cuanto al estado de la enfermedad (insuficiencia renal crónica terminal) y los posibles factores de confusión, y algo muy importante en los estudios de cohortes es la comparabilidad de los grupos. Se valoró con un 5% el hecho de que el período de seguimiento fuese similar en ambos grupos, ya que las cohortes deben ser seguidas durante un tiempo similar para que se pueda comparar el posible efecto de cada modalidad de diálisis. Un punto menos (un 4%) recibieron la adecuada descripción de la población, la definición de los criterios de inclusión y exclusión y las pérdidas diferenciales menores de un 20%. La menor puntuación (un 3%) fue para la existencia de una adecuada descripción de la intervención y para una valoración similar y adecuada en ambos grupos.

El apartado correspondiente a las características de los pacientes se valoró con un 20% del total de la escala y tenía dos ítems. El primero, los años medios en diálisis, se valoraron con un 15%. Este aspecto es muy importante en los estudios

sobre hemodiálisis, ya que la acumulación de sustancias tóxicas va aumentando a medida que pasa el tiempo, repercutiendo en la calidad de vida de los hemodializados y posiblemente en la eficacia de la nueva modalidad a evaluar. Lo ideal son los estudios que incluyen pacientes incidentes, es decir, que parten de un mismo estado de función renal y en los que aún no ha influido la realización concreta de alguna modalidad de diálisis. La menor puntuación fue para aquellos estudios en los que los pacientes llevasen 15 años o más en diálisis. Se consideraron como los años en diálisis el número medio de años en diálisis que se indicasen en el estudio. Por ejemplo, si los pacientes llevaban  $3 \pm 4$  años en diálisis se incluían en la categoría de los pacientes que llevaban hasta 5 años en diálisis (un 10% sobre la puntuación total).

El otro ítem en este apartado fue la presencia de comorbilidad. Este aspecto podía valer hasta un 5% si no existía comorbilidad en más del 50% de los pacientes incluidos. La razón de incluir este parámetro en la escala de calidad es que la existencia de comorbilidad puede afectar a los resultados de la modalidad de diálisis que se estudia. Si una parte importante de los sujetos del estudio presentan por ejemplo diabetes, hipertensión o angina junto con pacientes que no tienen otras patologías, es difícil saber si los resultados atribuidos a la modalidad de diálisis se deben a la propia modalidad o a la existencia de esos factores que pueden modificar el efecto.

Los valores del coeficiente de correlación intraclase oscilan entre 0 (ausencia de concordancia) y 1 (concordancia absoluta). En nuestro caso el resultado ha sido de 0,96, lo que indica la existencia de elevada concordancia entre ambos evaluadores. En general, se considera que una concordancia superior a 0,76 (41) es muy buena. Estos datos indican que el cuestionario de valoración fue utilizado del mismo modo por ambos revisores.

### **5.12. Costes**

Los resultados sobre costes deben ser considerados con cautela, ya que como se ha indicado, este aspecto no era un objetivo del informe y por tanto no se realizó una revisión específica enfocada a los costes. Se ha observado que hay estudios económicos realizados en diferentes países, pero es difícil extrapolarlos de unos a otros. Esto se debe a cambios de moneda, sistemas organizativos y otros factores que tienen influencia en los costes (86).

Los estudios revisados parecen indicar con cierta consistencia que las modalidades de alto flujo son más caras que las convencionales. Sin embargo, los datos no son suficientes para estimar si existen diferencias en el coste-efectividad. Las modalidades de alto flujo son más caras debido a un mayor coste en la utilización de material fungible o consumibles. Esto hace que la sesión de diálisis sea más cara con las modalidades de alto-flujo. Una ventaja de estas modalidades es que permiten realizar la hemodiálisis en menos tiempo y por tanto la misma máquina puede ser utilizada por más pacientes (89).



## 6. CONCLUSIONES

1. La evidencia disponible parece indicar que la mortalidad global es menor con la utilización de la HD de alto flujo en relación a la HD convencional, si bien el único estudio recuperado con un diseño de calidad (estudio HEMO) indica que la magnitud de esta diferencia no es elevada.

2. No existen estudios adecuadamente diseñados para valorar si la HD de alto flujo ofrece mejorías en la calidad de vida o en la tolerancia clínica respecto a la HD de bajo flujo.

3. A corto plazo la hemodiálisis de alto flujo no parece ofrecer ventajas en cuanto al estado nutricional o en el manejo de pacientes con anemia adecuadamente tratados con rHuEPO.

4. Existen evidencias de que la hemodiálisis de alto flujo puede disminuir la mortalidad y hospitalizaciones por causas cardiovasculares en relación a la HD de bajo flujo, pero no existen estudios adecuadamente diseñados que permitan valorar cómo influye esta modalidad en los factores de riesgo asociados a esta enfermedad.

5. La HD de alto flujo mejora la depuración de  $\beta_2$ -microglobulina en relación a la HD de bajo flujo, pero no existen evidencias suficientes para determinar si retrasa o evita la aparición de la amiloidosis.

6. A la vista del conocimiento científico actual, las diferentes modalidades de hemodiafiltración no parecen ofrecer ventajas clínicamente significativas a corto plazo respecto a la HD de alto o bajo flujo llevadas a cabo con membranas biocompatibles.

7. La HDF y HDF en línea parecen aumentar la reducción de  $\beta_2$ -microglobulina y disminuir los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina post-diálisis en relación a la HD de alto flujo pero los niveles pre-diálisis permanecen constantes, desconociéndose el valor clínico de este hallazgo.

9. Aunque existen indicios de que la HDF en línea y la biofiltración libre de acetato puede mejorar la anemia en pacientes tratados con rHuEpo, las deficiencias metodológicas de los estudios no permiten obtener conclusiones definitivas al respecto.

10. La literatura existente no permite establecer conclusiones sobre la utilización de alguna modalidad concreta de hemodiálisis para grupos de pacientes con condiciones clínicas particulares o pacientes con comorbilidades importantes, ya

que los criterios de inclusión de pacientes entre los diferentes estudios analizados son enormemente heterogéneos y excluyen en su mayoría a este subgrupo de pacientes .

11. El conocimiento científico actual no permite conocer la efectividad de las diferentes modalidades de hemodiálisis a largo plazo.

12. No parece haber problemas en cuanto a la seguridad de todas las modalidades de diálisis evaluadas.



## 7. RECOMENDACIONES

Ante las dificultades planteadas para la comparación de diferentes técnicas de hemodiálisis y la gran repercusión de esta enfermedad, se impone la necesidad de realizar estudios de calidad, bien diseñados, con pacientes incidentes, un período de seguimiento adecuado, representativos de la población hemodializada y con una valoración de resultados ajustada a su diseño.

En España el registro nacional de enfermos renales no cubre el 100% de la población. Se recomienda completar este registro y ampliar las variables recogidas para que sea posible llevar a cabo estudios epidemiológicos a gran escala y más rigurosos.

En la actualidad hay varios estudios europeos en marcha con un diseño adecuado que permitirán añadir más evidencia a la efectividad de las modalidades de HD de alto flujo y biofiltración libre de acetato en grupos de riesgo y valorar los beneficios de la HDF y HDF en línea sobre la anemia.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Insuficiencia Renal Crónica. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. Madrid: McGraw-Hill-InterAmericana de España, S. A. U.; 2001. p. 1815-1827.
2. National Kidney Foundation. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. [monografía en Internet]. 2000. [citado 19 abr 2004]. Disponible en: <http://www.kidney.org>
3. Ferrer L, Hernández Jara J. Insuficiencia Renal Crónica I: definición, estadios evolutivos, mecanismos de progresión, etiología y criterios diagnósticos. Nefrología. 2001;21 supl 5:S18-29.
4. Parmar MS. Chronic renal disease. BMJ. 2002;325:85-90.
5. USRD. Annual data report. Atlas of end-stage renal disease in the United States. [monografía en Internet]. National Institute of Health. National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease. Bethesda MD. 2003. [citado 2 abr 2004]. Disponible en: <http://www.usrds.org/>
6. Stangel B, Billon S, van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(9):1824-33.
7. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry 2002 annual report. Academic Medical Center, Amsterdam. The Netherlands. Junio 2003.
8. Revuelta KL, Saracho R, García López F, Gentil MA, Castro P, Castilla J. Informe de diálisis y transplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros autonómicos. [monografía en Internet]. Sociedad Española de Nefrología. [citado 6 abr 2004]. Disponible en: <http://senefro.org>
9. Corte Díaz C, Ortega F, Rebollo P, Baltar JM, Alvarez R, Alvarez-Ud F. Factores predictivos de supervivencia en terapia sustitutiva de la insuficiencia renal terminal (IRT). Nefrología. 1999;XIX(3).
10. Informe preliminar de diálisis y transplante de la Sociedad Española de Nefrología y registros autonómicos año 2002. XXXIII Congreso de la S.E.N, Palma 2003 [monografía en Internet]. Sociedad Española de Nefrología. 2003. [citado 6 abr 2004]. Disponible en: <http://www.senefro.org/>

11. Rexistro de Enfermos Renais de Galicia. Informe 1998-99. Xunta de Galicia. 2001.
12. Amenabar JJ, García López F, Robles G, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA. Informe de diálisis y transplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros autonómicos. Nefrología. 2002;22(4):310-317.
13. Informe de diálisis y transplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 1999. [monografía en Internet]. Sociedad Española de Nefrología. 1999. [citado 6 abr 2004]. Disponible en: <http://www.senefro.org/>
14. van Dijk PC, Jager KJ, Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1120-29.
15. Shinaberger JH. Quantification of dialysis: historical perspective. Seminars in Dialysis. 2001;14(4):238-45.
16. García García M. Principios físicos: difusión, convección, transferencia de masas, aclaramiento, recirculación, control ácido-base. En: Lorenzo Sellarés V, Hernández Marrero D, Ayus JC, editores. Nefrología clínica, diálisis y transplante renal. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A.; 1998. p. 369-86.
17. Sanz-Moreno C. Técnicas de hemodiálisis. En: Lorenzo Sellarés V, Hernández Marrero D, Ayus JC, editores. Manual de nefrología clínica, diálisis y transplante renal. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A.; 1998. p. 447-60.
18. Sargent JA. Control of dialysis by a single pool model: the National Cooperative Dialysis study. Kidney Int. 1983;23 Supl 13:S19-S23.
19. National Kidney Foundation. Guidelines for hemodialysis adequacy. NKF K/DOQI guidelines 2000. [monografía en Internet]. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. 2000. [citado 25 may 2004]. Disponible en <http://www.kidney.org/>
20. Daugirdas JT. Simplified ecuations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. Adv Ren Replace Ther. 1995;2:295-304.
21. Maduell F, García-Valdecasas J, García H, Hdez Jaras I, Siguenza F, Del Pozo C. Validation of different methods to calculate kt/v considering postdialysis rebound. Nephrol Dial Transplant. 1997;12:1928-33.
22. Maduell F. Dialisis adecuada. Nefrología. 2002;22(2):111-134.

23. Valderrabano F. El tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica en España. *Nefrología*. 1995;14 supl 1:S27-35.
24. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Evaluación de los diferentes tipos de membranas de hemodiálisis. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III. Junio 1996.
25. Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Uhlenbusch-Korwer I, Weber J, Vienken J. Calidad del agua de diálisis. Berlín: Pabst Science Publishers; 1999.
26. Sociedad Española de Nefrología. Guías de Gestión de Calidad del Líquido de diálisis (LD). [actualizado 6 oct 2003; citado 26 mayo 2004]. Disponible en: <http://www.senefro.org/>
27. David S, Cambi V. High efficiency dialysis with PMMA dialyzers: treatment dose delivery and long term results. *Contrib Nephrol*. 1998;125:96-110.
28. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3251-3263.
29. Galli G, Panzetta G. Acetate free biofiltration (AFB): From theory to clinical results. *Clin Nephrol*. 1998;50(1):28-37.
30. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, Kopple JD. Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(3):1-17.
31. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertiplagia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2003;16(1):11-20.
32. López Gómez JM, Jofre R, Sanz Guajardo D. Alteraciones cardiovasculares en la insuficiencia renal progresiva. En: Aljama P, Arias M, Valderrábano F, editores. *Insuficiencia Renal Progresiva*. Grupo E. Entheos; 2000.
33. Cases A, Coll E. Chronic hypotension in the dialysis patient. *J Nephrol*. 2002;15(4):331-35.
34. Covic A, Gusbeth Tatomir P, Glodsmith JA. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2003;16:476-86.
35. Jungers P, Massy T, Khoa TN, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2597-2602.

36. Girndt M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Impaired cellular immune function in patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2807-10.
37. de Smet R, van Kaer J, van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire NH. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chem*. 2003;49(3):470-78.
38. Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 1:S41-7.
39. Ruano Raviña A. Eficacia y seguridad de la hemodiafiltración en línea. *Axencia de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*. 2000.
40. U.S. Preventive Task Force. *Guide to clinical preventive services (2nd Ed.)*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1996.
41. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York; 1986.
42. Wiley J, Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational Psychological Measurement*. 1973;33:613-9.
43. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report number 4. 2nd edition. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York. 2001.
44. Alderson P, Green S, Higgins JPT. Cochrane reviewers handbook 4.2.2. In: *The Cochrane library, Issue I*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
45. Ruano Raviña A, Rey Liste MT. Efectividad de la cápsula endoscópica en la detección de sangrado del intestino delgado y enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)* 2004;123(2):70-6.
46. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud Carlos III. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Evaluación de los diferentes tipos de membranas de hemodiálisis*. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III.; Junio 1996.
47. McLeod A, Grant A, Donaldson C, Khan I, Campbell M, Daly C. Effectiveness and efficiency of methods of dialysis therapy for end-stage renal disease: systematic reviews. *Health Technol Assessment*. 1998;2(5).
48. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). *Evaluation de l'hémodifiltration et l'hémodiafiltration avec production en ligne du*

liquide de substitution. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES); Febrero 2001.

49. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, La Greca G, Loureiro A, Martin Malo A, et al. The effect of membrane permeability on ESRD: Design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol.* 1999;12(2):85-88.

50. Santoro A, Panzetta G, Tessitore N, Atti M, Mancini E, Esteban J, et al. A prospective randomised European multicentre study of medium-long run mortality and morbidity comparing acetate-free biofiltration and bicarbonate dialysis. *J Nephrol.* 1999;12(6):375-82.

51. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. European Collaborative Study. *J Nephrol.* 2000;13(1):34-42.

52. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl. 1):43-48.

53. Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):1863-70.

54. Eknoyan G, Beck G, Cheung AK, Daugirdas MD, Greene T, Kusek JW. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2010-19.

55. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl. 1):36-42.

56. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(6):1227-37.

57. Churchill DN, Bird DR, Taylor DW, Beecroft ML, Gorman J, Wallace JE. Effect of high-flux hemodialysis on quality of life and neuropsychological function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1992;12(6):412-418.

58. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Agüero SM, et al. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(9):1436-44.

59. Pegues DA, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Aguero SM, et al. A prospective study of pyrogenic reactions in hemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(4):1002-7.
60. Opatrny Jr K, Reischig T, Vienken J, Eiselt J, Vit L, Opatrna S, et al. Does treatment modality have an impact on anemia in patients with chronic renal failure? Effect of low- and high-flux biocompatible dialysis. *Artif Organs.* 2002;26(2):181-188.
61. Merello Godino JI, Rentero R, Orlandini G, Marcelli D, Ronco C. Results from EuCliDR (European Clinical Dialysis Database): Impact of shifting treatment modality. *Int J Artif Organs.* 2002;25(11):1049-1060.
62. Locatelli F, Andrulli S, Pecchin F, Pedrini L, Agliata S, Lucchi L, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1399-1409.
63. Marcus RG, Cohl E, Uribarri J. Middle molecule clearance does not influence protein intake in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(3):491-494.
64. Churchill DN, Taylor DW, Tomlinson CW, Beecroft ML, Gorman J, Stanton E. Effect of high-flux hemodialysis on cardiac structure and function among patients with end-stage renal failure. *Nephron.* 1993;65(4):573-577.
65. Ottosson P, Attman PO, Knight C, Samuelsson O, Weiss L, Alaupovic P. Do high-flux dialysis membranes affect renal dyslipidemia? *ASAIO J.* 2001;47(3):229-234.
66. House AA, Wells GA, Donnelly JG, Nadler SP, Hebert PC. Randomized trial of high-flux vs low-flux haemodialysis: Effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1029-1034.
67. Fischbane S, Bucala R, Pereira BJ, Founds H, Vlassara H. Reduction of plasma apolipoprotein-B by effective removal of circulating glycation derivatives in uremia. *Kidney Int.* 1997;52(6):1645-50.
68. Schiffl H, D'Agostini B, Held E. Removal of beta 2-microglobulin by hemodialysis and hemofiltration: A four year follow up. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1992;20(5):1223-1232.
69. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol.* 1996;16(6):484-488.
70. Mastrangelo F, Alfonso L, Rizzelli S, Aprile M, Sandri L. Anemia in high-efficiency dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;Supl. 2:116-21.



71. Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long-term longitudinal study. *Kidney Int.* 1992;41(4):1035-1040.
72. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.* 1996;50(4):1293-1302.
73. Malberti F, Surian M, Farina M, Vitelli E, Mandolfo S, Guri L, et al. Effect of hemodialysis and hemodiafiltration on uremic neuropathy. *Blood Purif.* 1991;9(5-6):285-295.
74. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(4):955-61.
75. Eiselt J, Racek J, Opatrny K. The effect of hemodialysis and acetate-free biofiltration on anemia. *Int J Artif Organs.* 2000;23(3):173-80.
76. Basile C, Giordano R, Montanaro A, De Maio P, De Padova F, Marangi AL, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of haemodialysis patients: A prospective cross-over study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1914-1919.
77. Panichi V, Bianchi AM, Cirami C, Parrini M, Andreini B, Finato V, et al. Paired filtration dialysis (PFD): Biocompatibility, dialytic efficiency and clinical tolerance in a long-term multicenter trial. *J Nephrol.* 1995;8(3):155-161.
78. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(12):2344-50.
79. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Renal Failure.* 2001;23(2):193-206.
80. 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):349-356.
81. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20(4):357-363.

82. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):524-531.
83. Maduell F, Del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hernandez Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional hemodiafiltration (HDF) to on-line HDF. One year experience. *Nefrología.* 1998;18(4):308-315.
84. Maduell F, Del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1202-1207.
85. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Perez R, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: A cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif.* 2000;18(1):30-36.
86. Tediosi F, Bertolini G, Parazzini F, Mecca G, Garattini L. Cost analysis of dialysis modalities in Italy. *Health Serv Manage Res.* 2001;14(1):9-17.
87. Hernández Jara J, García H, Bernat A, Cerillo V. Aproximación al análisis de costes de diferentes tipos de hemodiálisis mediante unidades relativas de valor (URV). *Nefrología.* 2000;19(3):284-290.
88. Rodriguez Carmona A, Perez Fontan M, Valdes Canedo F. Estudio comparativo de costes de las diferentes modalidades de diálisis. *Nefrología.* 1996;16(6):539-548.
89. Hornberger JC, Garber AM, Chernew ME. Is high-flux dialysis cost-effective? *Int J Technol Assess Health Care.* 1993;9(1):85-96.
90. Panichi V, Tetta C, Rindi P, Palla R, Lonnemann G. Plasma C-reactive protein is linked to backfiltration associated interleukin-6 production. *ASAIO J.* 1998;44(5):M415-7.
91. Eleventh report of the malaysian dialysis and transplant registry. [Internet]. Malaysian Society Nephrology. 2003. [citado 16 junio 2004]. Disponible en: <http://www.crc.gov.my/report2003/htm>
92. Elinder CG, Jones AL, Briggs JD. Improved survival in renal replacement therapy in Europe between 1975 and 1992. An ERA-EDTA Registry Study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2351-56.
93. Ganesh SA, Hulbert-Shearon TE, Port FK, Eagle K. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):415-24.

94. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):121-32.
95. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37 suppl. 1:182-238.
96. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal disease [monografía en Internet]. National Kidney Foundation. DOQI. Kidney Disease Outcomes Qualitative Initiative. 2000. [citado 23 junio 2004]. Disponible en: <http://www.kidney.org/>
97. Combe C, Mc Collough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer J. Kidney Disease Outcome Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators and practice. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 suppl. 3):39-46.
98. Panichi V, Bianchi AM, Cirami C, Parrini M, Andreini B, Finato V, et al. Paired filtration dialysis (PFD): Biocompatibility, dialytic efficiency and clinical tolerance in a long-term multicenter trial. *J Nephrol*. 1994;8(3):155-161.
99. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int*. 1999;55(1):286-293.
100. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Daugirdas JT, Agodoa L, Jones C. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):276-86.
101. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):864-81.
102. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Migliori M, Tessore V, Taccola D, et al. Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1737-44.
103. Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(4):361-366.
104. Collins CM, Lambert MB. Tolerance of hemodialysis: a randomized prospective trial of high flux versus conventional high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993;42(2):148-54.

105. Martinez Ara J, Sanz Moreno C, Perez Garcia R. Cooperative study of nutrition in hemodialysis IV. Hemodialysis techniques and nutritional parameters. *Nefrología*. 1994;14 supl. 2:51-59.
106. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, et al. Reactive glycosilation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet*. 1994;343(8912):1519-1522.
107. Kirschbaum B. The decline in serum albumin levels after conversion to high flux, high efficiency dialysis. *Artif Organs*. 1994;18(10):729-35.
108. Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurrei G. Plasma advanced glycosilation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(11):2110-3.
109. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, Van Rijn HJM, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(9):1703-1708.
110. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:104-7.
111. Koda Y, Nishi S-I, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;52:1096-1101.
112. Velasquez MT, Von Albertini B, Lew SQ, Mishkin GJ, Bosch JP. Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high- efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):618-623.
113. Di Filippo S, Manzoni C, Locatelli F. Efficiency parameters and treatment adequacy of hemodialysis and hemodiafiltration using polymethylmethacrylate membranes. *Contrib Nephrol*. 1999;125:86-95.
114. Bloemberger WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa L. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):1-10.
115. Forster PB, Deppisch R, Furst P, Schneider H. Immunophenotyping and LDL receptor activity analysis in monocytes/macrophages during low- and high-flux haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(Suppl. 4):49-51.
116. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, Von zur Muhlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):846-850.

117. Andreini B, Panichi V, Cirami C, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, et al. ANCA in dialysis patients: A role for bioincompatibility? *Int J Artif Organs*. 2000;23(2):97-103.
118. Stein G, Franke S, Mahiout A, Schneider S, Sperschneider H, Borst S, et al. Influence of dialysis modalities on serum AGE levels in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):999-1008.
119. van Tellingen A, Grooteman MPC, Bartels PCM, Van Limbeek J, Van Guldener C, Ter Wee PM, et al. Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001;59(1):342-347.
120. Zoccali C, Mallamaci F, Asahia K, Benedetto FA, Tripepi G, Tripepi R, et al. Pentosidine, carotid atherosclerosis and alterations in left ventricular geometry in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2001;14(4):293-298.
121. Schroder M, Riedel E, Beck W, Deppisch RM, Pommer W. Increased reduction of dimethylarginines and lowered interdialytic blood pressure by the use of biocompatible membranes. *Kidney Int*. 2001;59(78):S19-S24.
122. Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S, Horl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(5):879-883.
123. Senecal L, Krieter DH, Moragues HL, Martin K, Canaud B. High-flux on-line hemodiafiltration with polyethersulfone membranes: performances in hemodiafiltration and impact of glucose administration. *Contrib Nephrol*. 2003(138):88-98.
124. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemodiafiltration: technical assessment and preliminary clinical results. *Contrib Nephrol*. 2003(138):99-105.
125. Klemm A, Franke C, Busch M, Muller A, Franke S, Lang D. Influence of hemodialysis membrane permeability on serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and homocysteine metabolites. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;16(5):999-1008.
126. Bonomini M, Ballone E, Di Stante S, Bucciarelli T, Dottori S, Arduini A, et al. Removal of uraemic plasma factor(s) using different dialysis modalities reduces phosphatidylserine exposure in red blood cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):68-74.
127. Pacitti A, Salomone M, Segoloni GP, Vercellone A. Long-term results of high tolerance extracorporeal methods in the light of the new high-efficiency treatments. *Minerva Urol Nefrol*. 1990;42(1):17-22.

128. Gonella M, Pratesi G, Baldin C, Calabrese G, Vagelli G, Mazzotta A. Efficacy of hemodiafiltration vs. hemofiltration and hemodialysis on small molecules removal. *Dial Transplant*. 1990;19(8):420-422.
129. Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1989. *ASAIO Trans*. 1991;37(2):97-109.
130. Bandiani G, Camaiora E, Farina D, Nicolini MA, Perotta U, Tagliazucchi A. Long-term influence of dialysis treatment of beta2-microglobulin, interleukin-2 R and tumour necrosis factor. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(Suppl. 2):61-63.
131. Botella J, Ghezzi P, Sanz Moreno C, Milan M, Conz P, La Greca G, et al. Multicentric study on paired filtration dialysis as a short, highly efficient dialysis technique. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(10):715-21.
132. Pertosa G, Marfella C, Tarantino EA, Di Cillo M, Manno C, Russo R, et al. Involvement of peripheral blood monocytes in haemodialysis: in vivo induction of tumour necrosis factor alpha, interleukin 6 and beta 2-microglobulin. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6 Suppl 2:18-23.
133. Marangoni R, Givardi F, Savino R, Colombo S, Marangoni F, Mosson C, et al. Plasma lipids and fatty acid levels in chronically uremic patients undergoing blood purification with different methods. *Artif Organs*. 1992;16(6):625-9.
134. Albertazzi A, Palmieri PF, Mastrangelo F. Efficiency and tolerance of acetate free biofiltration: a central Italian multicenter trial. *Kidney Int*. 1993;41:S188-94.
135. Lucchi L, Banni S, Botti B, Cappelli G, Medici G, Melis MP, et al. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: Evidence of increased lipid peroxidation? *Nephron* 1993;65(3):401-409.
136. Canaud B, Flavier JL, Argiles A, Stec F, QV NG, Bouloux C, et al. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib Nephrol*. 1994;108:12-22.
137. Ono M, Taoka M, Takagi T, Ogawa H, Saito A. Comparison of types of on-line hemodiafiltration from the standpoint of low-molecular-weight protein removal. *Contrib Nephrol*. 1994;108:38-45.
138. Suzuki M, Hirasawa Y. Correction of metabolic acidosis and changes in plasma acetate levels in acetate and bicarbonate dialyses and acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol*. 1994;108:114-20.
139. Kuno T, Kikuchi F, Yanai M, Nagura Y, Takahashi S. Clinical advantages of acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol*. 1994;108:121-30.

140. Banni S, Lucchi L, Baraldi A, Botti B, Cappelli G, Corongiu F, et al. No direct evidence of increased lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron*. 1996;72(2):177-183.
141. de Icaza E, Arredondo A, Calderon C, Hernandez Jaras J. Changes in the quality of life of patients with end-stage renal disease treated with high-efficiency bicarbonate hemodialysis in Mexico. *Renal Fail*. 1997;19(1):99-110.
142. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, Bostrom M, Asproni E, Ferrara R, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Sardinian Collaborative Study Group of On-Line Hemofiltration. *Blood Purif*. 1997;15(3):169-81.
143. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Muller W. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: A comparison of efficacy. *Int J Artif Organs*. 1997;20(2):81-90.
144. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Thews O. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: Impact on the acid-base status. *Int J Artif Organs*. 1998;21(6):321-327.
145. Schettler V, Wieland E, Methe H, Schuff-Werner P, Muller GA. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(10):2588-93.
146. Weber C, Stummvoll HK, Passon S, Falkenhagen D. Monocyte activation and humoral immune response to endotoxins in patients receiving on-line hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs*. 1998;21(6):335-340.
147. Bonforte G, Surian M, Dozio B, Scanziani R, Baj A, Colombo S, et al. Plasma or whole blood concentrations of trace elements in patients treated by haemodiafiltration with on-line prepared substitution fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Supl 5:S29-33.
148. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, Pribasnig A, Balcke P. Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci*. 1998;94(4):431-435.
149. García H, Hernández Jaras J, Maduell F, Yago M, Calvo C, Navarro V, et al. Eficacia de la hemodiafiltración en línea (HDF) comparada con la HD de alto flujo (HD). *Nefrología*. 1998;18(6):476-482.
150. Quiroga Subirana PA, García-Valdecasas Valverde JG, García-Valdecasas Bernal JC, Prados Garrido MD, Baron Espinosa A, Alhoshi A, et al. Estudio comparativo entre diálisis convencional, diálisis de alto flujo y hemodiafiltración en línea. *SEDYT*. 1999;XX(2):65-73.

151. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 suppl 1:S49-54.
152. Hernández Jaras J, García H, Ferrero JA. Changes in anion gap in patients undergoing hemodiafiltración. *Nefrología* 2000;20(1):66-71.
153. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, et al. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:60-7.
154. Vaslaki L, Karatson A, Voros P, Major L, Petho F, Ladanyi E, et al. Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? A multicentric study on the microbiological safety of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Supl 1:74-78.
155. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, Cavallini L, De Fanti E, Zambello A, et al. Do different dialytic techniques have different atherosclerotic and antioxidant activities?. *ASAIO J*. 2001;47(5):516-521.
156. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2001;19(3):301-307.
157. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4 Supl 1):S212-S216.
158. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebro I, Cossu M, et al. Predilution haemofiltration--the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(6):1207-13.
159. Hmida J, Balma A, Lebben I, Hichri N, Dhahri M. Clinical evaluation of acetate-free biofiltration at 84 0/00 in patients with chronic renal insufficiency. *Tunis Med*. 2002;80(8):473-84.
160. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, Bahner U, Heidland A, Vienken J, et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: Potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(6):1045-1049.
161. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A, et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: A prospective crossover study. *Artif Organs*. 2002;26(2):169-180.



- 
162. Maduell F, Navarro V, Cruz Ma C, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):582-589.
163. Pickett TM, Cruickshank A, Greenwood RN, Taube D, Davenport A, Farrington K. Membrane flux not biocompatibility determines beta-2-microglobulin levels in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2002;20(2):161-166.
164. 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(4):1046-1054.
165. Duranti E. Long-term data of patients changing from standard hemodiafiltration to online hemodiafiltration. *Dial Transplant.* 2003;32:2.
166. Schmaldienst S, Oberpichler A, Tschesche H, Horl WH. Angiogenin: A novel inhibitor of neutrophil lactoferrin release during extracorporeal circulation. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(2):107-112.
167. David S, Gerra D, De Nitti C, Bussolati B, Teatini U, Longhena GR, et al. Hemodiafiltration and high-flux hemodialysis with polyethersulfone membranes. *Contrib Nephrol.* 2003 (138):43-54.
168. Bolasco P, Alteiri 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 Supl 7:vii50-vii54.
169. Baragetti I, Bamonti F, Patrosso C, Corghi E, Furiani S, D'Aloja G, et al. Effect of acetate free biofiltration on hyperhomocysteinemia in uremic patients: a cross-sectional multicenter study. *Int J Artif Organs.* 2003;26(3):256-8.



## 9. ANEXOS

### ANEXO I. Fórmulas del modelo cinético de la urea

#### √ Concentración media de urea (TAC)

$$TAC = [(C1 + C2)t + (C2+C3)T]/[(t+T) \times 2]$$

C=concentración de BUN (mg/dl), 1=comienzo de la hemodiálisis, 2=final de la hemodiálisis, 3=comienzo de la siguiente sesión de hemodiálisis, t=tiempo de hemodiálisis (min), T=tiempo interdiálisis (min).

#### √ Tasa de catabolismo proteico (PCR)

$$PCR = (9,35 \times G) + (0,00028 \times V)$$

G es la generación de urea interdialítica:  $G = [(C3-C2) \times V]/2646$

#### √ PCR normalizada por el peso corporal (PCRn)

$$(PCRn) = PCR / \text{peso (kg)}$$

#### √ Dosis de diálisis (Kt/V)

- *Método formal de la cinética de la urea:*

El método formal de la cinética de la urea propone dos métodos para calcular el Volumen de distribución de la urea:

1. El método propuesto por la NKDS recurre a un procedimiento muy sofisticado de dos ecuaciones que se resuelven por pasos iterativos para hallar las dos incógnitas.

$$Vt = Qf \times t \left[ \left[ 1 - \frac{G - Ct(K + Kr - Qf)}{G - C\theta(K + Kr - Qf)} \right]^{\frac{Qf}{K + Kr - Qf}} - 1 \right] \quad (1)$$

$$G = \frac{(Kr + \alpha) \left[ C\theta - Ct \left( \frac{Vt + \alpha\theta}{Vt} \right)^{-\frac{Kr + \alpha}{\alpha}} \right]}{\left( 1 - \left( \frac{Vt + \alpha\theta}{Vt} \right)^{-\frac{Kr + \alpha}{\alpha}} \right)} \quad (2)$$

**Vt**=Volumen final de distribución; **Qf**=tasa de contracción de volumen durante la diálisis que se calcula dividiendo la pérdida de peso total durante la hemodiálisis entre el tiempo que dura la hemodiálisis (t); **G**=tasa de generación interdialítica de urea; **K** y **Kr** son el aclaramiento del dializador y el aclaramiento renal, respectivamente; **Ct** y **Cθ** son las concentraciones de BUN al final y al principio de la hemodiálisis. En la Fórmula 2, **α** es la razón de expansión de volumen dialítico calculado dividiendo la ganancia total de peso interdialítico entre la duración del intervalo interdialítico θ.

El **Volumen de distribución antropométrico** se puede calcular por estimaciones del agua corporal total (ACT) basadas en la edad, peso y altura para cada sexo.

La fórmula de Watson:

[Hombres]: ACT = 2.447 - (0.09156 × edad) + (0.1074 × altura) + (0.3362 × peso)

[Mujeres]: ACT = -2.097 + (0.1069 × edad) + 0.2466 × peso

Fórmula de Hume-Weyer

[Hombres]: ACT=(0.194786 × altura) + (0.296785 × peso) -14.012934

[Mujeres]: ACT =(0.34454 × altura)+(0.183809 × peso) -35.270121

## 2. Formula de Daugirdas de segunda generación

$$Kt/V = -\ln (R - 0,008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times uf/w$$

**R**=BUN postdiálisis dividido entre el BUN prediálisis, **t**=tiempo de la sesión de diálisis en horas; **UF**=volumen de ultrafiltración en litros; **W**=peso del pacientes postdiálisis en Kg.

- *Fórmulas basadas en la correlación existente entre el Kt/V y PRU*

1. Jindall y cols:  $Kt/V = (0,04 \times PRU) - 1,2$
2. Basile y cols :  $Kt/V = (0,023 \times PRU) - 0,284$

- *Métodos bicompartimentales*

1. Fórmula de Maduell:  $Kt/V_{\text{Maduell}} = 0,906 \times Kt/V - 0,26 \times K/V + 0,007$  en donde K/V es la Kt/V a la hora.
2. Fórmula de Daugirdas:  $Kt/V_{\text{Daugirdas}} = Kt/V \times [1 - (0,6/(t/60))] + 0,03$

## **ANEXO II. Búsqueda bibliográfica**

### **1. Fuentes documentales revisadas**

#### **A. Bases de datos de artículos biomédicos**

- Premedline: <http://www.nlm.nih.gov>
- Medline on line: <http://www.nlm.nih.gov>
- Embase on line (acceso restringido): <http://ovid.com>
- Lilacs: <http://www.bireme.br>
- IME (acceso restringido): <http://www.cindoc.csic.es>
- IBECs: <http://bvs.isciii.es/E/bases.php>
- Biomed Central: <http://biomedcentral.com>
- Cochrane: <http://www.update-software.com/cochrane/>
- ISI WEB of Knowledge (acceso restringido): <http://access.isiproducts.com/FECYT>

#### **B. Bases de datos de estudios de investigación clínica**

- National Research Register: <http://www.nrr.nhs.uk/>
- HSRProj: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/hsrproj.html>
- NTIS: <http://www.ntis.gov>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <http://www.nicsl.com.au/cochrane/>
- Instituto Nacional de Salud de EE.UU.: <http://clinicaltrials.gov>
- CenterWatch: <http://www.centerwatch.com/>
- Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com>
- Controlled trial register: <http://www.soton.ac.uk/~plr/trials.htm>
- Medical Research Council: <http://www.mrc.ac.uk/>
- CORDIS: <http://www.cordis.lu/en/home.html>

#### **C. Bases de datos de revisiones sistemáticas/informes de evaluación**

- HTA: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta/hp.htm>
- DARE: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/dare/hp.htm>
- NHS EED: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nhsdhp.htm>

#### **D. Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias**

- INAHTA: [http://www.inahta.org/inahta\\_web/index.asp](http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp)
- AETMIS (former CETS): <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/fr/>
- AETS: <http://www.isciii.es/aets/>
- AETSA: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/default.htm>
- AHFMR: <http://www.ahfmr.ab.ca>

- AHRQ: <http://www.ahrq.gov/>
- ANAES: <http://www.anaes.fr>
- ASERNIP: <http://www.racs.edu.au/open/asernip-s.htm>
- CAHTA: <http://www.aatm.es>
- CCOHTA: <http://www.ccohta.ca>
- DAHTA@DIMDI: <http://www.dimdi.de/de/hta/>
- DIHTA: <http://www.dihta.dk>
- ETESA: <http://www.minsal.cl/>
- GR: <http://www.gr.nl>
- INHEM: <http://www.sld.cu/webs/epidem/>
- MSAC: <http://www.health.gov.au/msac/>
- NCCHTA: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk>
- NHSC: <http://www.hsrc.org.uk/horizon>
- NHSCRD: <http://www.york.ac.uk/inst/crd>
- NICE: <http://www.nice.org.uk>
- NZHTA: <http://nzhta.chmeds.ac.nz/>
- OSTEBA: <http://www.euskadi.net/sanidad/osteba/>
- SBU: <http://www.sbu.se>
- SMM: <http://www.sintef.no/smm>
- SWISS/TA: <http://www.ta-swiss.ch>
- TNO: [http://www.health.tno.nl/homepage\\_pg.html](http://www.health.tno.nl/homepage_pg.html)
- VATAP: <http://www.va.gov/resdev/ps>

#### ***E. Guías de práctica clínica***

- NGC (National Guidelines Clearinghouse): <http://www.guidelines.gov>
- NICE: <http://www.nice.org.uk/>
- CMA INFOBASE: <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): <http://www.sign.ac.uk/>

#### ***F. Páginas gubernamentales o institucionales***

- Ministerio de Sanidad y Consumo de España: <http://www.msc.es>
- Health Santé Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca>
- National Institutes of Health: <http://www.nih.gov>
- WHO (World Health Organization) : <http://www.who.int>
- UK Department of Health: <http://health.gov.uk>
- National Kidney Foundation: <http://www.kidney.org/>
- National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases: <http://www.niddk.nih.gov/>
- ERA-EDTA: <http://www.era-edta.org/>
- Sociedad Española de Nefrología: <http://www.senefro.org/>
- Sociedad Española de Diálisis y Trasplante: <http://www.sedyt.org/2004>

### G. Literatura gris

- Teseo (Base de datos de tesis doctorales):  
<http://www.mcu.es/TESEO/>
- NTIS (National Technical Information Service):  
<http://www.ntis.gov/index.html>

## 2. Estrategia de búsqueda

### A. Medline (Pubmed) realizada el 17 Marzo 2004

- # 1 "kidney failure, chronic" [MesH Terms]
- # 2 end?stage renal
- # 3 "end stage renal disease"
- # 4 ESRD
- # 5 "renal dialysis" [MeSH Terms]
- # 6 renal dialysis
- # 7 "dialysis" [MeSH Terms]
- # 8 dialysis
- # 9 "kidney, artificial" [MeSH Terms]
- # 10 kidney artificial
- # 11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- # 12 ("high flux dialysers"[All Fields] OR "high flux dialysis"[All Fields] OR "high flux dialyzer membranes"[All Fields] OR "high flux dialyzers"[All Fields] OR "high flux haemodiafiltration"[All Fields] OR "high flux haemodialysis"[All Fields] OR "high flux hemodiafiltration"[All Fields] OR "high flux hemodialysis"[All Fields] OR "high flux hemodialyzer"[All Fields] OR "high flux hemodialyzers"[All Fields]).
- # 13 "high efficiency hemodialyzers" [All Fields]
- # 14 "high efficiency hemodia\*" [All Fields]
- # 15 "high efficiency hemodia\*
- # 16 "hemodiafiltration" [All Fields]
- # 17 "hemodiafiltration" [MeSH Terms]
- # 18 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- # 19 #11 AND #18
- # 20 "English" [LA] OR "Spanish" [LA] OR "Italian" [LA] OR "French" [LA]
- # 21 #19 AND #20 All Fields, Límites: Fecha de publicación 1990/01/01, Humanos (861 referencias)



**B. Embase WebSpirs (Silver Platter) realizada el 18 Marzo 2004**

- #1 Kidney chronic failure
- #2 kidney chronic
- #3 insuficienc\*
- #4 insuficienc\*
- #5 failur\*
- #6 #3 or #4 or #5
- #7 #2 and #6
- #8 ESRD
- #9 end?stage renal
- #10 #1 or #7 or #8 or #9
- #11 explode 'hemodialysis-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR
- #12 renal dialysis
- #13 'artificial-kidney' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR
- #14 kidney artificial
- #15 #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 HDF
- #17 h?emodiafiltration
- #18 high flux dialys\*
- #19 high flux h?emodia\*
- #20 #16 or #17 or #18 or #19
- #21 #15 and #20
- #22 human\*
- #23 animal\*
- #24 #22 and #23
- #25 #22 not #24
- #26 #21 and #25
- #27 (english or spanish or italian or french)in LA
- #28 #26 and #27 (1990 hasta la fecha actual) (639 referencias)

**C. IBECS (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud-Biblioteca Virtual en Salud) realizada el 26 Marzo 2004.**

- Hemodiálisis [Todos los índices] and vs [Todos los índices] (1)
- Insuficiencia renal crónica [Todos los índices] and hemodiafiltración [Todos los índices] and hemodiálisis [Todos los índices] (1)
- Hemodiálisis [Todos los índices] (6)

**D. IME- Biomedicina (Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero). Realizado el 31 Marzo 2004.**

- Hemodiálisis Y insuficiencia renal crónica Y compara\* (20)
- Hemodiafiltración (37)

**C. All Databases (DARE, NHS EED, HTA) (Centre for Reviews and Disemmination) realizada el 23 Marzo 2004.**

dialysis OR hemodialysis OR kidney-articial OR kindey-failure-chronic OR esrd OR end stage renal disease/All fields AND hemodiafiltration OR haemodiafiltration OR high flux OR hig efficiency /All fields . (6)

**D. COCHRANE realizada el 24 de Marzo 2004**

- # 1 KIDNEY FAILURE CHRONIC expandir todos los árboles (MeSH)
- # 2 (end next stage next renal next disease)
- # 3 ESRD
- # 4 RENAL DIALYSIS expandir todos los árboles (MeSH)
- # 5 (renal next dialysis)
- # 6 DIALYSIS expandir todos los árboles (MeSH)
- # 7 KIDNEY ARTIFICIAL expandir todos los árboles (MeSH)
- # 8 ((kidney next artificial) or (artificial next kidney))
- # 9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- # 10 HEMODIAFILTRATION expandir todos los árboles (MeSH)
- #11 (high next flux next dialysers)
- # 12 (high next flux next dialysis)
- # 13 (high next flux next hemodiafiltration)
- # 14 (high next flux next haemodiafiltration)
- # 15 haemodiafiltration
- # 16 (high next flux next haemodialysis)
- # 17 (high next flux next hemodialysis)
- #18 (high next flux next hemodialyzer)
- #19 (high next flux next hemodialyzers)
- #20 (high next efficiency next hemodialyzer)
- #21 (high next efficiency next hemodialyzers)
- #22 (high next efficiency next hemodialysis)
- #23 (high next efficiency next haemodialysis)
- #24 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #25 #9 and #24
- #26 human\*
- #27 animal\*
- #28 #26 and #27
- #29 #26 and (not #28)
- #30 #25 and #29
- #31 #25 and #29 (1990 hasta la fecha actual) (91 referencias)

**E. CURRENT CONTENTS AND ISI WEB OF KNOWLEDGE realizada el 29 Marzo 2004**

- # 1 kidney failure, chronic
- # 2 end?stage renal
- # 3 ESRD
- # 4 kidney artificial
- # 5 artificial kidney
- # 6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- # 7 h?emodial\*
- # 8 high flux dialys\*
- # 9 high flux h?emodiafiltration
- # 10 high flux h\$emodiafiltration
- # 11 high efficiency h\$emodia\*
- # 12 hemodiafiltration
- # 13 hemodiafiltration
- # 14 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- # 15 # 6 AND #14 (83 artículos)

**F. National Research Register realizada el 26 Marzo 2004.**

*NRR Records from Research Centres: Single Centre Projects*

HEMODIAFILTRATION [No restrictions] (7)  
 HAEMODIAFILTRATION [No restrictions] (5)  
 (HIGH and (FLUX and DIALYSIS) [No restrictions] (7)  
 (HIGH and (FLUX and HEMODIALYSIS) [No restrictions] (4)

*NRR Records from Research Centres: Participating Centres for Multi-Centre Projects*

HEMODIAFILTRATION [No restrictions] (1)  
 HAEMODIAFILTRATION [No restrictions] (1)  
 (HIGH and (FLUX and DIALYSIS) [No restrictions] (0)  
 (HIGH and (FLUX and HEMODIALYSIS) [No restrictions] (0)

### 3. Actualización de la búsqueda en Medline

<b>Fecha</b>	<b>Artículos nuevos</b>	<b>Nº artículos incluidos</b>
19 de julio	6	0
26 de julio	7	0
2 de agosto	0	0
9 de agosto	8	0
8 de septiembre	3	0
12 de septiembre	0	0
20 de septiembre	0	0
27 de septiembre	5	0
4 de octubre	2	0
11 de octubre	6	0
18 de octubre	4	0
25 de octubre	4	0
2 de noviembre	0	0
9 de noviembre	0	0

## 4. Artículos excluidos

**Tabla 1.** Artículos excluidos que comparan HD de alto flujo con HD de bajo flujo

Artículo	Motivo de exclusión
Josephson et al (103) (1992)	Transversal
Collins et al (104) (1993)	Compara exclusivamente membranas de cuprofano con membranas de poliacrilonitrilo
Martinez Ara et al (105) (1994)	Transversal
Makita et al (106) (1994)	Transversal. No existen 10 pacientes en cada grupo
Kirschbaum et al (107) (1994)	Pre-post. No especifica el tiempo que pasaron en hemodiálisis convencional
Odetti et al (108) (1995)	4 semanas de seguimiento
Blankestijn et al (109) (1995)	Seis semanas de seguimiento
Goldberg et al (1996) (110)	No existen 10 pacientes en cada grupo. Tiempo de diálisis 1 mes
Koda et al (111) (1997)	Analiza el riesgo de las membranas de alto flujo sin especificar la modalidad de diálisis
Velásquez et al (112) (1998)	Diseño dudoso y no especifica tiempo de seguimiento
Di Filippo et al (113) (1999) (sin resumen)	Revisión de dosis de diálisis
Bloembergen et al (114) (1999)	Evalúa tipos de membranas y no modalidad de diálisis
Locatelli et al (49) (1999)	Propuesta de estudio
Forster et al (115) (1999)	Resumen de un congreso
Widjaja et al (116) (2000)	Transversal (1 sesión de diálisis)
Andreini et al (117) (2000)	Transversal
Stein et al (118)(2001)	Los pacientes permanecen un mes en diálisis convencional, seis meses en alto flujo y otros seis en hemodiálisis de super alto flujo
Port et al (100) (2001)	Analiza el riesgo de una diálisis de alto y bajo flujo sin analizar la modalidad de hemodiálisis
Van Tellingen et al (119) (2001)	Comparación entre membranas de alto flujo y super alto flujo
Zocalli et al (120)(2001)	Transversal
Schroder et al (121) (2001)	No existen 10 pacientes en cada brazo
Cohen et al (122) (2002)	Estudio comparativo. Transversal
Sénécal et al (123) (2003)	Seis pacientes
Pizzarelli et al (124)(2003)	Seis pacientes y una semana de seguimiento (no abstract)
Klemm et al (125) (2004)	Los pacientes permanecen seis semanas en cada modalidad de diálisis
Bonomini et al (126) (2004)	Ocho pacientes

**Tabla 2.** Artículos excluidos que comparan hemodiafiltración con otras modalidades de diálisis

Artículo	Motivo de exclusión
Pacitti et al (127) (1990)	HD con acetato, HD con bicarbonato y hemofiltración
Gonella et al (128) (1990)	Estudio de membranas
Alter et al (129) (1991)	Encuesta
Bandiani et al (130) (1991)	Compara diferentes membranas y no modalidades de diálisis
Botella et al (131) (1991)	Resultados de una sesión de diálisis
Pertosa et al (132) (1993)	2 semanas de seguimiento y no hay 10 individuos en cada subgrupo
Marangoni et al (133) (1992)	N= 18 pacientes. No existen 10 pacientes en cada brazo.
Albertazzi et al (134) (1993)	Pre-post sin especificar tiempo previo en otras modalidades y sin comparar específicamente con otras modalidades.
Lucchi et al (135) (1993)	Transversal
Canaud et al (sin abstract) (136) (1994)	No existe grupo de comparación
Ono et al (sin abstract) (137) (1994)	3 pacientes
Suzuki et al (1994) (138) (sin abstract)	Comparan sesiones de diálisis
Kuno et al (139) (1994)	6 pacientes
Banni et al (140) (1996)	Transversal
De Icaza et al (141) (1997)	Transversal
Altieri et al (142) (1997)	Hemofiltración
Ahrenholtz et al (143) (1997)	7 pacientes. Valoración de una sesión de diálisis
Ahrenholtz et al (144) (1998)	10 pacientes. Comparación de los resultados de 3 sesiones
Schettler et al (145) (1998)	Estudio comparativo de HD y Hemofiltración
Weber et al (146) (1998)	Sin grupo de comparación
Bonforte et al (147) (1998)	Sólo hay seguimiento en el grupo de HDF en línea.
Wiesholzer et al (148) (1998)	Valoración de niveles de leptina antes y después de una sesión de diálisis.
García et al (149) (1998)	Transversal
Panichi et al (90) (1998)	Duplicado
Locatelli et al (99) (1999)	Comparación de técnicas de difusión (HD) y convección (HF y HDF) sin separar los resultados
Quiroga Subirana et al (150) (1999)	6 pacientes
Santoro et al (50) (1999)	Propuesta de un estudio
Sin autor (51) (2000)	Propuesta de un estudio para valorar efecto de la HDF en línea sobre la anemia
Lornoy et al (151) (2000)	Resultados de sesiones de diálisis

Hernández-Jaras et al (152) (2000) }	Compara sesiones de diálisis
Canaud et al (153) (2000)	No existe técnica de comparación
Vaslaki et al (154) (2000)	Transversal
Biasioli et al (155) (2001)	No existen 10 pacientes en los grupos de comparación
Lin et al (156) (2001)	Compara combinaciones de HD de alto flujo/HDF en línea.
Nakai et al (157) (2001)	Estudio comparativo.
Altieri et al (158) (2001)	Propuesta de estudio
Hmida et al (159) (2002)	Comparativo. Sólo hay seguimiento en el grupo de AFB
Gerdemann et al (160) (2002)	Transversal
Ding et al (161) (2002)	No existen 10 pacientes en cada brazo.
Maduell et al (162) (2002)	Resultados de una sesión de diálisis
Pickett et al (163) (2002)	Valoración de tipo de membranas. Transversal.
Minuloto et al (164) (2002)	Transversal
Duranti et al (165) (2003)	12 pacientes
Schmaldienst et al (166) (2003)	1 mes de seguimiento
David et al (167) (2003)	Transversal
Pizzarelli et al (sin abstract) (124) (2003)	6 pacientes
Bolasco et al (168) (2003)	Propuesta de estudio para valorar HF y HDF en línea frente a HD convencional
Senecal et al (123) (2003)	6 pacientes
Baragetti et al (169) (2003)	Carta al editor

### ANEXO III. Recogida de datos y clasificación de los estudios en grados o niveles de evidencia

**Tabla 3.** Tabla diseñada para la recogida de datos

Características generales de los estudios		
Autor		
Tipo de estudio		
C. inclusión		
C- exclusión		
Tiempo de seguimiento		
Características de los pacientes		
	Modalidad a evaluar	Modalidad de referencia
Número de. pacientes		
Edad		
Sexo		
Raza		
Tiempo previo en HD		
Modalidad previa de HD		
Causa de la IR		
Enfermedades co-existentes		
Parámetros basales		
Características de la técnica de diálisis		
	Modalidad a evaluar	Modalidad de referencia
Características de la técnica		
Frecuencia de HD		
Duración de la HD		
Tiempo de seguimiento		
Parámetros de la cinética de la urea		
Tratamiento y contaminantes del líquido de diálisis		
Reutilización y método de esterilización.		



**Tabla 4.** Niveles de calidad de la evidencia científica (U.S. Preventive Service Task Force, 1996).

Grado	Descripción
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorio y controlado diseñado de forma apropiada.
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados bien diseñados pero sin asignación aleatoria.
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención. Este tipo incluye experiencias no controladas accidentales.
III	Opiniones de expertos reconocidos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

U.S. Preventive Services Task Force. (1996). Guide to clinical preventive services (2<sup>nd</sup> Ed). Baltimore: Williams & Wilkins.



## ANEXO IV. Resumen de los resultados y clasificación de los estudios en niveles de evidencia

Tabla 5. Estudios que comparan HD de alto flujo con HD de bajo flujo

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Estudio HEMO: Cheung et al, Allon et al, Eknoyan et al (2002-2003) (28, 53, 54)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> <li>•Sin enmascaramiento.</li> <li>•Análisis estadístico por intención de tratar para mortalidad pero no para causas secundarias</li> </ul>	<p><b>Criterios inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•18-80 años</li> <li>•HD 3 veces/semana durante <math>\geq 3</math> meses.</li> </ul> <p><b>Criterios exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cl urea residual <math>&gt; 1,5</math> ml/min por 35 litros en orina recogida de 24 a 46 horas.</li> <li>•Albúmina <math>&lt; 2,6</math> g/dl.</li> <li>•No se alcanza la Kt/Ve programada para alta dosis en <math>\leq 4,5</math> h en 2 o mas sesiones consecutivas.</li> <li>•Pacientes de peso elevado</li> <li>•Condiciones médicas importantes (malignidad activa, angina inestable, infección, enfermedad terminal pulmonar , cardíaca o hepática)</li> <li>•Trasplante programado.</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=925</li> <li>•62,6% blancos</li> <li>•43,3% H/ 56,7% M</li> <li>•57,7 <math>\pm</math> 13,9 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 3,8 <math>\pm</math> 4,5 años</li> <li>•44,7% diabéticos, 79,7% con enfermedad cardíaca</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=921</li> <li>•44,2% H/ 55,8% M</li> <li>•57,6 <math>\pm</math> 14,2 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 3,7 <math>\pm</math> 4,2 años</li> <li>•62,6% blancos</li> <li>•44,7% diabéticos, 79,7% con enfermedad cardíaca</li> </ul>	Tiempo medio: 2,84 años	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•17 tipos de dializadores: F80 (43%), CT 190 (48%).</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Kt/Ve programado: 1,05</li> <li>•Duración: 203 <math>\pm</math> 27 min</li> <li>•Número reutilizaciones limitadas por el Cl urea.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•8 tipos de dializadores: F8 (46%), CA210 (43%).</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Kt/Ve programado: 1,05</li> <li>•Duración: 206 <math>\pm</math> 28 min</li> <li>•Número reutilizaciones limitadas por el Cl urea.</li> </ul>	I	Invest. A: 88% Invest. B: 90%	<p><b>MORTALIDAD Y MORBILIDAD HD alto flujo versus HD bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución no significativa del 8% en el riesgo de muerte (p=0,23).</li> <li>•Disminución significativa del 10% en el riesgo de muerte y hospitalizaciones por causas vasculares (p&lt; 0,05).</li> <li>•Aumento en el 1% hospitalizaciones no relacionadas con el acceso vascular (p=0,87).</li> <li>•Disminución significativa del riesgo de muerte por todas las causas sólo para los dializados previamente durante <math>&gt; 3,7</math> años con HD de bajo flujo (p=0,001)</li> <li>•Disminución de las consecuencias asociadas con la disminución de albúmina (p=0,009)</li> <li>•Aumento del riesgo por causas gastro-intestinales.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Woods et al (2000) (55)	•Cohortes retrospectivo	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes consecutivos admitidos a un programa de diálisis sin afiliación hospitalaria desde 1/1/1991 a 31/3/1996</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en diálisis durante menos de 60 días</li> <li>•Pacientes con trasplante renal previo</li> </ul>	<p>Población total: 87% raza china</p> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=463</li> <li>•66,7% H/ 33,3% M</li> <li>•Media de edad: 47 años (21% &gt; 60 años)</li> <li>•Tiempo previo en HD: ¿?</li> <li>•10,6% con comorbilidades.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=252</li> <li>•56% H/ 49% M</li> <li>•Media de edad: 41 (6% &gt; 60 años)</li> <li>•Tiempo previo en HD: ¿?</li> <li>•2,8% con comorbilidades</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <p>Mínimo 3 meses</p>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F40, F50, F60, F80)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Kt/V programado <math>\geq 1,2</math></li> <li>•Duración media de la sesión: 221 min</li> <li>•Reutilización: 15 veces</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F4, F5, F6, F7, F8)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Kt/V programado <math>\geq 1,2</math></li> <li>•Duración media de la sesión: 219 min</li> <li>•Reutilización: 10 veces</li> </ul>	II-2	Invest. A y B: 45%	<p><b>MORTALIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tasa de mortalidad estandarizada inferior a la de la población americana y significativamente menor en el grupo de alto flujo (p=0,012).</li> <li>•Excluyendo a diabéticos la supervivencia fue mayor para el grupo de alto flujo.</li> <li>•La HD de alto flujo se asocia con una disminución significativa del riesgo de muerte del 66% cuando se excluyen a pacientes diabéticos (IC<sub>95%</sub> (0,15-0,843))</li> <li>•Incluyendo a diabéticos el riesgo de muerte aumenta con la edad, la diabetes, las comorbilidades y disminuye con el aumento en Kt/V y creatinina.</li> </ul>
Hornberger et al (1992) (57)	•Cohortes retrospectivo •No multicéntrico	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Todos los pacientes inscritos en el programa de diálisis de la "Mills Hospital Renal Dialysis Center" desde 1987 a 1991.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Visitantes que permanecen &lt; 1 mes en las unidades de diálisis .</li> <li>•En el grupo de alto flujo se excluyeron a pacientes en hemodiálisis 2 veces/semanana y a pacientes con ganancia de peso inter-dialítico en exceso de 2,5-3,5 Kg</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=107</li> <li>•66% blancos</li> <li>•48% H/ 52% M</li> <li>•56,7 <math>\pm</math> 1,7 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 22,9 <math>\pm</math> 3,8 años</li> <li>•Causa IR: DM (27%), HT (17%), GNF (27%)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=146</li> <li>•69% blancos</li> <li>•50% H/ 50% M</li> <li>•60,4 <math>\pm</math> 1,4 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 10,2 <math>\pm</math> 2,1 años</li> <li>•Causa IR: DM (20%), HT (17%), GNF (8%)</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <p>Tiempo medio: 333 meses (31-648)</p> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <p>Tiempo medio: 261 meses (2-1461)</p>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador con membranas de polisulfona (F60 o F80)</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración: 2,61 <math>\pm</math> 0,04 h</li> <li>•Reutilización de membranas.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador con membranas de celulosa</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la sesión: 3,12 <math>\pm</math> 0,04 h</li> <li>•Re-utilización de membranas.</li> </ul>	II-2	Invest. A: 56% Invest. B: 59%	<p><b>MORTALIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducción significativa del 76% en el riesgo de muerte (RR=0,24 IC<sub>95%</sub> (0,12-0,49))</li> <li>•Disminución en la tasa de hospitalizaciones para pacientes en alto flujo (RR=0,86 IC<sub>95%</sub> (0,67-1,10))</li> <li>•El sexo masculino, la raza blanca y la presencia de enfermedades vasculares aumentan significativamente el riesgo de muerte y los niveles de albúmina y mayor ganancia de peso interdialítico disminuyen significativamente el riesgo de muerte.</li> <li>•El riesgo de muerte aumenta a medida que aumenta el tiempo de seguimiento.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Churchill et al (1992) (64)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico cruzado.</li> <li>•Controles concurrentes</li> <li>•Aleatorio en cuanto al orden de tratamiento</li> <li>•Triple ciego</li> <li>•No multicéntrico</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes estables en HD crónica durante un mínimo de 3 meses con un Kt/V &gt; 1 durante al menos 2 meses.</li> <li>•18 a 75 años</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Incapacidad para completar las pruebas de calidad de vida o la evaluación neuro-psicológica.</li> <li>•Alergia al óxido de etileno.</li> <li>•Elegido para trasplante en los siguientes 8 meses.</li> <li>•Enfermedades de comorbilidad importantes.</li> <li>•Historial de no complicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=30 reclutados</li> <li>•n=22 finalizaron el estudio. -59% H/41% M</li> <li>•Media de edad: 52 años (21-72)</li> <li>•Tiempo previo en HD: media (3,9), mediana (1,3) años.</li> <li>•Causa IR: DM (9%), HT o enfermedad renal vascular (23%), GNF (55%)</li> </ul>	4 meses	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador Duo-flux con membranas de acetato de celulosa.</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Reutilización de membranas</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador CD3500 o CD4000 con membranas de acetato de celulosa</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Igual duración de la sesión de diálisis</li> <li>•Reutilización con el mismo esterilizante.</li> </ul>	II-1	Invest. A: 53% Invest. B: 54%	<p>CALIDAD DE VIDA Y TOLERANCIA CLÍNICA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•El valor de Kt/V fue mayor durante el período de HD de alto flujo (1,42 <i>versus</i> 1,27).</li> <li>•No se observaron diferencias en cuanto a los parámetros bioquímicos determinados, excepto en el potasio sérico.</li> <li>•12/14 parámetros utilizados para valorar los síntomas intradialíticos mejoraron durante la HD de alto flujo, aunque esta mejoría fue significativa sólo para mareos, náuseas y dolor de espalda (0,05 &gt; p &gt; 0,01)</li> <li>•18/20 parámetros utilizados para valorar síntomas interdialíticos mejoraron durante la HD de alto flujo pero ninguno fue significativo (p&gt; 0,05)</li> <li>•La falta de concentración mejoró con la HD convencional.</li> <li>•Mejoría en la calidad de vida pero esta no alcanzó la significación estadística (p&gt; 0,05)</li> <li>•Ningún cambio significativo en las 23 variables neuro-psicológicas (p&gt; 0,05)</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Opatrný et al (2002) (60)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Ensayo clínico cruzado</li> <li>●Controles concurrentes</li> <li>●Aleatorio en cuanto al orden de tratamiento.</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Pacientes con anemia tratados con rHuEPO:</li> <li>●Hematocrito y dosis de rHuEPO estables durante las últimas 8 semanas.</li> <li>●Saturación de transferina &gt; 20%.</li> <li>●Ferritina &gt; 100 µg/l.</li> <li>●Sin deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico o exceso de Fe.</li> <li>●Sin cambios en la terapia de drogas en las últimas 8 semanas</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ausencia de diabetes, enfermedad hepática aguda, signos de sangrado o infección.</li> </ul>	<p><b>Grupo X (HD de bajo flujo-HD de alto flujo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●n=13</li> <li>●53,8% H/46,2% M</li> <li>●Media de edad: 69 años.</li> <li>●Tiempo previo en HD: 19 meses</li> </ul> <p><b>Grupo Y (HD de alto flujo-HD de bajo flujo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●n=12</li> <li>●50% H/ 50% M</li> <li>●Media de edad: 71 años</li> <li>●Tiempo previo en HD: 28 meses</li> </ul>	2 meses	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dializador de polisulfona (F60)</li> <li>-3 veces/semana</li> <li>-¿duración sesión?</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dializador de polisulfona (F7HPS)</li> <li>-3 veces/semana</li> <li>-¿duración sesión?</li> </ul>	II-1	Invest. A: 56% Invest. B: 53%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de hematocrito u otros parámetros relacionados con la severidad de la anemia o con la efectividad de la rHuEPO.</li> </ul>
Merello Godino et al (2002) (61)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Ensayo clínico cruzado con controles no concurrentes (A-B)</li> <li>●Multicéntrico (29 centros españoles)</li> <li>●No aleatorio</li> <li>●Análisis por intención de tratar</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Pacientes con IRC tratados con dializadores de bajo flujo durante más de 3 meses</li> <li>●Mayores de 18 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●n=1.543 reclutados</li> <li>●n=1.046 finalizaron el estudio.</li> <li>●n=892 disponibles para valoración de la anemia</li> <li>●54,1% H/ 45,9 M</li> <li>●63,9 ± 13,5 años</li> <li>●Tiempo previo en HD: 58 ± 59 meses</li> <li>●Causa IR: DM (11,5%), enfermedad vascular (10%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●3 meses de estabilización previo al comienzo del estudio</li> <li>●6 meses de seguimiento</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Dializadores de polisulfona (41,3%) o helixona (58,3%)</li> <li>●3 veces/semana</li> <li>●Tiempo de diálisis prescrito para conseguir la dosis de diálisis programada (Kt/V ≥ 1,20)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Polisulfona de bajo flujo (PS 400) (n=98,4% pacientes)</li> <li>●3 veces/semana</li> <li>●Tiempo de diálisis prescrito para conseguir la dosis de diálisis programada (Kt/V ≥ 1,20)</li> </ul>	II-1*	Invest. A: 51,5% Invest. B: 55,5%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Durante la HD de alto flujo aumentaron significativamente los niveles de hemoglobina (p&lt; 0,001) sin observarse cambios en la dosis de eritropoyetina o resistencia a rHuEPO.</li> <li>●Aumentó el porcentaje de pacientes recibiendo Fe y ferritina pero este aumento no tuvo ningún impacto en la anemia.</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN-INFLAMACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Los niveles de albúmina y el peso post-diálisis permanecieron constantes en ambas modalidades.</li> <li>●Disminución significativa de la proteína C reactiva durante la HD de alto flujo (p=0,018)</li> </ul> <p><b>PERFIL LIPÍDICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Disminución significativa del colesterol total y triglicéridos (p&lt;0,001) disminución de LDL-colesterol (p=0,001) y aumento de la HDL-colesterol (p=0,006).</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Ottosson et al (2001) (65)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio estratificando por centro y diabetes</li> <li>•Análisis por intención de tratar y no tratar</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HD durante un tiempo <math>\geq 3</math> meses.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes tratados con fármacos liporeductores o terapia con estrógenos.</li> <li>•Pacientes programados para cirugía o trasplante renal en el tiempo de seguimiento.</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=19</li> <li>•47,4% H/ 52,6% M</li> <li>•-67,9 <math>\pm</math> 9,2 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 16,6 meses (3,5-59)</li> <li>•Causa de IR: DM (16%), Vasculitis (16%), GNF (16%)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=23</li> <li>•65,2% H/ 34,8% M</li> <li>•Tiempo previo en HD: 20,4 meses (3-106)</li> <li>•Causa de IR: DM (16%), vasculitis (16%), GNF (16%)</li> </ul>	12 semanas	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador con membranas AN69 de poliacrilonitrilo</li> <li>•12,3 <math>\pm</math> 1,8 h/semana</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador FB170T con membranas de diacetato de celulosa</li> <li>•12,3 <math>\pm</math> 1,8 h/semana</li> </ul>	I	Invest. A : 65% Invest. B : 68%	<p><b>PERFIL LIPÍDICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron diferencias en los lípidos plasmáticos, apolipoproteínas, partículas de apolipoproteínas o niveles de homocisteína.</li> </ul>
House et al (2000) (66)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio por el método de los números aleatorios estratificando por centro.</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes de 18-80 años</li> <li>•Tratamiento en HD durante un mínimo de 3 meses y máximo de 18 meses.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabetes</li> <li>•Uso de drogas lipo-reductoras</li> <li>•Síndrome coronario en últimos 3 meses</li> <li>•Reacciones adversas a la polisulfona</li> <li>•Esperanza de vida &lt; 6 meses</li> <li>•Trasplante renal inminente</li> <li>•Estado de hiper-coagulación o mala-absorción.</li> <li>•Negación al consentimiento informado.</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=24 reclutados</li> <li>•n=2 pérdidas</li> <li>•70,8% H/ 29,2% M</li> <li>•Media de edad: 56,7 (DE:16,7)</li> <li>•Tiempo medio en HD: 9,1 meses (DE: 4,2)</li> <li>•¿causa de IR?</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=24 reclutados</li> <li>•n= 1 pérdida</li> <li>•66,7% H/ 33,3% M</li> <li>•Media de edad: 55,7 (DE:17,6)</li> <li>•Tiempo medio en HD: 9,8 meses (DE: 4,6)</li> <li>•¿causa de IR?</li> </ul>	3 meses	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F80)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración prescrita por el nefrólogo</li> <li>•Sin reutilización</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F8)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración prescrita por el nefrólogo</li> <li>•Sin reutilización</li> </ul>	I	Invest. A y B : 60%	<p><b>PERFIL LIPÍDICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diferencias no significativas en el perfil lipídico y en los niveles de lipoproteína (a) (<math>p &gt; 0,05</math>)</li> <li>•Tendencia a la disminución de la homocisteína en el grupo de alto flujo (<math>p=0,80</math>)</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Locatelli et al (2000) (62)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> <li>•Multicéntrico (13 unidades de diálisis)</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HD con membranas de celulosa 3 veces/semana con una duración de 180-270 min, durante ≥ 6 meses.</li> <li>•Función renal despreciable</li> <li>•Hematocrito prédiálisis &lt; 30% (variaciones &lt; 2,5% en los últimos 3 meses).</li> <li>•Sin cambios en la dosis de rHuEPO, Fe, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> o terapia con inhibidores ACE en los 3 meses anteriores al estudio.</li> <li>•Kt/Ve &gt; 1,2 y Kt/V &gt; 1,4.</li> <li>•Mayores de 18 años.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Inestabilidad clínica en los 3 meses anteriores al estudio</li> <li>•Tratamiento con drogas relacionadas con la eritropoyesis</li> <li>•Enfermedades cardíacas, hepáticas, medulares, del tejido conectivo, neoplásicas.</li> <li>•Saturación transferrina &lt;25% o ferritina &lt;200 ng/ml.</li> <li>•VCM &gt; 100 μm<sup>3</sup>.</li> <li>•Hiperparatiroidismo definido por una PTH &gt; 500 mU/ml y niveles de Ca (1,15-1,37 mmol/l)</li> <li>•Uso de ligadores de aluminio a dosis &gt; 2g/día durante un tiempo ≥ 1 año .</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=42 reclutados</li> <li>•n=7 pérdidas</li> <li>•54,3% H/ 45,7% M</li> <li>•Media de edad: 64 años (56-71)</li> <li>•Tiempo medio en HD: 4,1 años (1,9-6,9)</li> <li>•Causa de IR: enfermedad poliquística (20%), DM (11%)</li> <li>•74% tratados con rHuEPO</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=42 reclutados</li> <li>•n=3 pérdidas</li> <li>•51,3% H/ 48,7% M</li> <li>•Media de edad: 65 años (59-71)</li> <li>•Tiempo medio en HD: 3,4 años (1,6-7,3)</li> <li>•Causa de IR: enfermedad poliquística (60%), DM (3%)</li> <li>•82% tratados con rHuEPO</li> </ul>	12 semanas	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores con membranas de polimetilmetacrilato (BK-F)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 240 min (210-240)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores con membrana de celulosa</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración: 240 min (210-240)</li> </ul>	I	Invest. A: 63,5% Invest. B: 65,5%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumentaron de forma global los niveles de hemoglobina, hematocrito, el recuento de eritrocitos y los niveles de transferrina pero no se produjeron diferencias significativas entre los dos grupos (p&gt;0,1)</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución general del peso post-diálisis, los niveles de proteínas plasmática total, albúmina y transferrina pero no se produjeron diferencias significativas entre los dos grupos (p&gt; 0,01)</li> <li>•Disminución de proteínas totales exclusiva en el grupo de alto flujo (p=0,043)</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Niveles de β<sub>2</sub>-microglobulina constantes en el grupo de HD de bajo flujo y disminución en forma de U en el grupo de alto flujo (p=0 ,04)</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron efectos secundarios ni diferencias en la presión sistólica o diastólica.</li> </ul>



Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Marcus et al (1998) (63)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo pre-post</li> <li>•No multicéntrico</li> <li>•No aleatorio</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HD con dializadores F8 de polisulfona durante <math>\leq 6</math> meses.</li> <li>•Susceptibles de poder entrar en un programa de reutilización y que dan su consentimiento para ello.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=65</li> <li>•52% H/ 48% M</li> <li>•53,4 <math>\pm</math> 3,4 años</li> <li>•Tiempo previo en HD : 38,4 <math>\pm</math> 6,4 meses</li> <li>•Causa de IR: DM (29%)</li> <li>•Albumina: 3,86 <math>\pm</math> 0,50 mg/dl</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b> 8 meses</p> <p><b>HD de bajo flujo</b> Mínimo de 6 meses</p>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F80)</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> <li>•Media de 4,4 reutilizaciones.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F80)</li> <li>•¿veces semana?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul>	II-1*	Invest. A: 50,5% Invest. B: 52,5%	<p><b>NUTRICIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pequeño pero significativo aumento en los niveles medios de albúmina sérica a partir de los 5 meses de seguimiento en HD de alto flujo (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>•Aumento significativo en los niveles de creatinina (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>•Sin cambios en el peso corporal.</li> </ul>
Fischbane et al (1997) (67)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> <li>•No multicéntrico</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabéticos dializados durante un período mínimo de 6 meses.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Acceso a diálisis inestable.</li> <li>•Tasa de reducción de urea menor al 60%.</li> <li>•Hospitalización en el último mes por cambios en el control metabólico.</li> <li>•Tratamiento con-comitante con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o medicación para bajar niveles de lípidos.</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=16 reclutados</li> <li>•n=3 pérdidas</li> <li>•61,5% H./ 38,5% M</li> <li>•-55,0 <math>\pm</math> 5,0 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 17,4 <math>\pm</math> 4,0 meses</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=14 reclutados</li> <li>•n=2 pérdidas</li> <li>•50% H/ 50% M</li> <li>•54,0 <math>\pm</math> 5,0 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 18,0 <math>\pm</math> 4,0 meses</li> </ul>	2 meses	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores AN69 de membrana de poliacrilonitrilo</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la sesión: 2,75-4,25 horas según prescripción</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de polisulfona (F8)</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la sesión: 2,75-4,25 horas según prescripción</li> </ul>	I	Invest. A: 56% Invest. B: 58%	<p><b>PÉPTIDOS AGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Los niveles de péptidos AGE no se modificaron significativamente en el grupo de alto flujo pero aumentaron significativamente en el grupo de bajo flujo, siendo la diferencia entre los grupos significativa (<math>p = 0,005</math>)</li> <li>•La disminución en los niveles de AGE-apoB fue mayor en el grupo de alto flujo pero la diferencia entre los grupos al final del período de seguimiento no fue significativa.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Churchill et al (1993) (64)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico cruzado con controles concurrentes</li> <li>•Aleatorio en cuanto al orden de tratamiento</li> <li>•Doble ciego</li> <li>•No multicéntrico</li> </ul>	<p><b><u>Criterios de inclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes estables en HD crónica durante un mínimo de 3 meses con un Kt/V &gt; 1 durante al menos 2 meses.</li> <li>•18 a 75 años</li> </ul> <p><b><u>Criterios de exclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Alergia a óxido de etileno.</li> <li>•Traslado a otro centro o trasplante en los siguientes 8 meses.</li> <li>•Angina inestable o otras comorbilidades importantes.</li> <li>•Historial de no complicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•10 finalizaron el estudio en el grupo I (HD bajo-HD de alto flujo)</li> <li>•11 finalizaron el estudio en el grupo II (HD alto- HD de bajo flujo)</li> <li>•57% H/ 43% M</li> <li>•Media de edad: 52 años (21-72)</li> <li>•Tiempo medio previo en HD: 3,9 años (2 meses-20,5 años)</li> <li>•Causa de IR: DM (9%), HT o enfermedad renal vascular (19%), GNF (57%)</li> </ul>	4 meses	<p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador Duo-flux con membranas de acetato de celulosa</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul> <p><b><u>HD de bajo flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador CD3500 o CD4000 con membranas de acetato de celulosa</li> </ul>	II-1	Invest. A: 58% Invest. B: 59%	<p><b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron diferencias significativas en los distintos parámetros bioquímicos determinados incluyendo albúmina y hemoglobina.</li> </ul> <p><b>HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La HD de alto flujo produjo una mejoría en la fracción de eyección (p=0,13)</li> <li>•La mejoría en los parámetros cardiográficos determinados fue significativa solo para el diámetro y volumen del ventrículo izquierdo al final de la sístole (p=0,04)</li> <li>•No se observaron diferencias significativas en la Parterial o en el peso medio del paciente.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Kuchle et al (1996) (69)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HD convencional con membranas de cuprofano durante un mínimo de 40 meses emparejados por edad y tiempo previo en HD.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Signos clínicos de amiloidosis o enfermedades asociadas a la amiloidosis</li> </ul>	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=12 reclutados</li> <li>•n=2 pérdidas</li> <li>•60% H/ 40% M</li> <li>•Media de edad: 50 años (28-69)</li> <li>•Tiempo previo en HD: 40 ± 10 meses</li> <li>•Causa de IR: GNF (60%), HT (20%), DM (0%)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=12 reclutados</li> <li>•n=2 pérdidas</li> <li>•60% H/ 40% M</li> <li>-Media de edad: 52 años (43-65)</li> <li>•Tiempo previo en HD: 42 ± 10 meses</li> <li>•Causa de IR: GNF (60%), HT (20%), DM (0%)</li> </ul>	6 años	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Líquido de dializado: bicarbonato (n=9), acetato (n=3)</li> <li>•Dializadores con membranas de polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4-5 h</li> <li>•No reutilización de membranas</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Líquido de dializado: bicarbonato (n=8), acetato (n=4)</li> <li>•Dializadores con membranas de polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4-5 h</li> <li>•No reutilización de membranas.</li> </ul>	I	Invest. A: 71,5% Invest. B: 68,5%	<p><b>SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La prevalencia del síndrome del túnel carpiano en el grupo de bajo flujo fue del 50% a los 8 años y del 80% a los 10 años.</li> <li>•No se observaron casos del síndrome del túnel carpiano a los 6 años en el grupo de alto flujo.</li> </ul>
Schiff H et al (1992) (68)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HD durante un mínimo de 6 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=30 reclutados (este dato no concuerda con la suma de los pacientes asignados a cada grupo)</li> <li>•60% H/ 40% M</li> <li>•28-69 años</li> <li>•Causa de IR: GNF (53%), HT (7%), DM (0%)</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=12</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=12</li> </ul> <p><b>Hemofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=8</li> </ul>	4 años	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diálisis con acetato o bicarbonato.</li> <li>•Membranas de polisulfona (F60)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración: 4h</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diálisis con acetato o bicarbonato.</li> <li>•Membranas de cuprofano</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración: 4h</li> </ul>	I	Invest. A: 51,5% Invest. B: 55,5%	<p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La concentración de β<sub>2</sub>-microglobulina en el grupo de HD convencional permaneció constante.</li> <li>•La reducción sostenida de β<sub>2</sub>-microglobulina fue del 20% en HD de alto flujo.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Pegues et al (1992) (59)	•Cohortes prospectivo	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Todos los pacientes y tratamientos de diálisis realizados en 3 centros de hemodiálisis desde abril 1990 a febrero 1991.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Temperatura basal <math>\geq 37,8^{\circ}\text{C}</math>.</li> </ul>	<p><b>Total de sujetos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=303</li> <li>•94% raza negra</li> <li>•54% M/ 46% H</li> <li>•Media de edad: 57 años (24-84)</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•6.518 sesiones de diálisis</li> </ul> <p><b>HD alta eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•19.040 sesiones de diálisis</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•2.449 sesiones de diálisis</li> </ul>	215 recibieron HD durante todo el estudio (71%), 54 empezaron la diálisis en este período (18%) y 34 (11%) abandonaron el tratamiento.	<p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de fibra hueca con coeficientes de UF <math>\geq 20</math> ml/h/mmHG (CA-210, CT-190 o F80),</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul> <p><b>HD de alta eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de fibra hueca con coeficientes de UF de 19-20 ml/h/mmHg (CA-210, CT-190 o F80)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de fibra hueca formados por derivados de celulosa (CA-110) o celulosa (CF-23.08)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul>	II-2	Invest. A: 38,5% Invest. B: 33,5%	<p><b>PIROGENICIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Se produjeron sólo 9 reacciones de pirogenicidad en 9 pacientes.</li> <li>•No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Gordon et al (1992) (58)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohortes prospectivo</li> <li>• Multicéntrico (3 centros hospitalarios)</li> </ul>	<p><b><u>Criterios de inclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes y tratamientos de diálisis realizados en 3 centros de hemodiálisis desde el 25 de septiembre de 1988 al 1 agosto de 1989.</li> </ul> <p><b><u>Criterios de exclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura basal <math>\geq 37,8^{\circ}\text{C}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=315</li> <li>• 94% raza negra</li> <li>• 50% H, 50% M</li> <li>• Media de edad del total de la población: 58 años (22-86)</li> </ul> <p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.409 sesiones de diálisis</li> </ul> <p><b><u>HD alta eficacia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11.345 sesiones de diálisis</li> </ul> <p><b><u>HD de bajo flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13.123 sesiones de diálisis</li> </ul>	230 (73%) recibieron tratamiento durante todo el período, 56 (18%) empezaron el tratamiento y 29 (9%) pararon el tratamiento en este período.	<p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializadores de fibra hueca con coeficientes de UF <math>\geq 20</math> ml/h/mmHG (CA-210, CT-190 o F80)</li> <li>• 11,1 usos/dializador</li> </ul> <p><b><u>HD alta eficacia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializadores de fibra hueca con coeficientes de UF de 19-20 ml/h/mmHG (CA-210, CT-190 o F80)</li> <li>• 12 usos/dializador</li> </ul> <p><b><u>HD de bajo flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializadores de fibra hueca formados por derivados de celulosa (CA-110) o celulosa (CF-23.08)</li> <li>• Membranas celulosa: 7,4 usos/dializador</li> <li>• Membranas de acetato de celulosa (6,6 usos/dializador)</li> </ul>	II-2	Invest. A: 38,5% Invest. B: 37,5%	<p><b>PIROGENICIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-19 reacciones de pirogenicidad en 18 pacientes.</li> <li>-No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos.</li> <li>-No se encontraron diferencias con la reutilización de dializadores.</li> </ul>

**Tabla 6.** Estudios que comparan HD de alta eficacia frente a HD convencional

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Mastrangelo et al (1991) (70)	•¿Cohortes prospectivo?	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes inscritos en el programa de diálisis del centro de diálisis "Lecce" (Italia)</li> <li>•Identificación de dos grupos tratados desde 1973-1974 y desde 1984-1985.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Terapia con Fe, anabólicos, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, metabolitos de la vitamina D y ligadores de fosfato hasta 1985 y CaCO<sub>3</sub> y terapia antihipertensiva después.</li> </ul> <p><b>HD alta eficacia (1979-89)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=132 pacientes</li> <li>•49 ± 15,6 años (15-79)</li> <li>•18% mayores de 65 años</li> <li>•25% alto riesgo</li> <li>•GNF (29,8%), DM (6%), enfermedad vascular (13,3%)</li> </ul> <p><b>En 1989 análisis dietético en 75 pacientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•57% H, 43% M</li> <li>•51,8 ± 14,4 años</li> </ul> <p><b>HD alta eficacia (1973-74)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=15 pacientes</li> </ul> <p><b>HD alta eficacia (1984-85)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=12 pacientes</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=878 pacientes</li> </ul>	¿10 años?	<p><b>HD alta eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas Cu (1973-77); Cu ó AN69 (1978-83); Cu-PMMA ó CA-AN69 (1984-87); Cu-PMMA ó AN69-CA-PS (1988-89)</li> <li>•Diálisis 4 veces/sem (4h) y 5 veces/sem (3h) (1973-76).</li> <li>•Diálisis 4 o 5 veces/sem (3h) (1977)</li> <li>•Diálisis de 4 veces/sem (3h) y diálisis en días alternativos (4h) (1978-79).</li> <li>•Diálisis 4 veces/semana (3h) a partir de 1980.</li> <li>•Buffer de acetato (1973-1977); acetato o bicarbonato (1978-1987); bicarbonato (1988-1989).</li> <li>•Kt/V: ≤ 1 (73-79), &gt; 1(86-87), &gt;1,2 (88-89)</li> </ul> <p><b>HD convencional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•¿?</li> </ul>	II-2	Invest. A: 44% Invest. B: 33%	<p><b>SUPERVIVENCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La supervivencia fue mayor en el grupo tratado con HD de alta eficacia, sobretodo en los pacientes de alto riesgo y de elevada edad.</li> </ul> <p><b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mejor control del fósforo sérico, estado ácido base.</li> </ul> <p><b>ESTADO NUTRICIONAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mejora en el estado nutricional denotada por un aumento en el consumo de proteínas, calorías, Fe y histidina</li> </ul> <p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento en los valores de hematocrito y Hb.</li> <li>•Disminución en el porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones.</li> </ul> <p><b>Sub-análisis de (1973-74) (1984-85)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Para pacientes que empezaron la diálisis entre 1973-74 el hematocrito aumentó un 13% los primeros 6-12 meses y después el aumento fue muy ligero hasta 1980, que fue cuando empezó la HD alta eficacia.</li> <li>•Para pacientes que empezaron la HD de alta eficacia entre 1984-85 el hematocrito aumentó un 15% el primer año y este aumento se mantuvo constante a continuación.</li> </ul>

Tabla 7. Estudios que comparan HDF frente a HD (alto o bajo flujo)

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Locatelli et al (1996) (72)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Multicéntrico (71 centros estratificados según disponibilidad de las 2 o 4 técnicas evaluadas)</li> <li>•Aleatorio utilizando listas de cada centro que se dividieron en bloques para asignar los 2 o 4 tratamientos.</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Edad 18 a 70 años.</li> <li>•Condición clínica muy estable.</li> <li>•Tiempo mínimo en terapia renal: 2 meses.</li> </ul> <p>Diálisis 3 veces/sem PCR <math>\geq</math> 1g/Kg/día</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Presencia de enfermedad maligna (asegurada o sospechada)</li> <li>•Infarto de miocardio en los últimos 12 meses.</li> <li>•Embolia o ataques isquémicos en los últimos 6 meses.</li> <li>•Fallo renal agudo.</li> </ul>	<p><b>ESTUDIO A</b> <b>HD bajo flujo con cuprofan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=208 reclutados</li> <li>•n=76 pérdidas</li> <li>•63,6% H/36,4% M</li> <li>•53,6 <math>\pm</math> 12,7 años</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo con polisulfona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=235 reclutados</li> <li>•n=88 pérdidas</li> <li>•60,5% H/39,5% M</li> <li>•54,4 <math>\pm</math> 12,8 años</li> </ul> <p><b>ESTUDIO B</b> <b>HD de bajo flujo con cuprofan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=75 reclutados</li> <li>•n=25 pérdidas</li> <li>•66% H/34% M</li> <li>•50,5 <math>\pm</math> 13,5años</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo con polisulfona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=81 reclutados</li> <li>•n=27 pérdidas</li> <li>•72,2% H/27,8% M</li> <li>•53,7 <math>\pm</math> 12,9años</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo con polisulfona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=57 reclutados</li> <li>•n=26 pérdidas</li> <li>•70,6% H/23,4% M</li> <li>•56,0 <math>\pm</math> 12,2 años</li> <li>•Causa de IR: DM (2%)</li> </ul> <p><b>HDF polisulfona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=80 reclutados</li> <li>•n=30 pérdidas</li> <li>•66% H/34% M</li> <li>•50,5 <math>\pm</math> 13,5años</li> </ul>	2 años	-3 veces semana - Duración ajustada para obtener un Kt/V $\geq$ 1	I	Invest. A: 73% Invest. B: 71%	<p><b>MORTALIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos.</li> </ul> <p><b>MORBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se produjeron diferencias en las admisiones hospitalarias por año ni en el número de días ingresados al año.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La suma de las sesiones mensuales con hipotensión fue baja y no difirió significativamente entre ninguno de los grupos evaluados.</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los parámetros nutricionales clínicos o bioquímicos evaluados.</li> </ul> <p><b><math>\beta_2</math>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron diferencias significativas para ninguna de las modalidades de bajo flujo pero los niveles descendieron en el grupo de HD polisulfona alto flujo y HDF polisulfona alto flujo.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Kerr et al (1992) (71)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo cruzado sin controles concurrentes (A-B)</li> <li>•Selección aleatoria de pacientes</li> </ul>	¿?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=20</li> <li>•¿Sexo?</li> <li>•58,5 ± 3,0 años (22-82)</li> <li>•Tiempo previo en HD: 35,7 ± 11 meses (n=17)</li> <li>•Causa de la IR: GNF (45%), DM (0%),</li> </ul>	<p><b>HDF</b> 12 meses</p> <p><b>HD de alto flujo</b> 6 meses</p>	<p><b>HDF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Fresenius A-2008-C modificado para HDF.</li> <li>•Membranas de polisulfona.</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la HD: 3 h</li> <li>•Reutilización de hasta 15 veces.</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas de polisulfona (HF-60 y HF-80)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la HD: 3 horas excepto una de 2 horas y media.</li> <li>•Dializado cultivado cada 15 días con &lt; 10 bacterias/L, nivel indetectable de endotoxinas.</li> <li>•Reutilización de hasta 15 veces.</li> </ul>	I*	Invest. A: 48,5% Invest. B: 51,5%	<p><b>MORBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Las estancias hospitalarias para HD de alto flujo y HDF fueron de 76 y 26 días respectivamente. Las estancias relacionadas con problemas de acceso vasculares fueron de 41 y 17 días, respectivamente.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Períodos de hipotensión raros y sin diferencias significativas entre los grupos .</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución de niveles post-díalisis durante la HDF pero niveles pre-díalisis similares.</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN Y ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se registraron diferencias significativas en los niveles de creatinina o PCRn.</li> <li>•No se observaron diferencias estadísticamente significativas para niveles de albúmina, proteínas totales, hemoglobina, células blancas sanguíneas, linfocitos, presión sanguínea diastólica o sistólica, peso seco o pérdida de peso.</li> </ul>



Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Malberti et al (1991) (73)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•No aleatorio</li> </ul>	<p><b><u>Criterios de inclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Edad: 20-65 años</li> <li>•Tiempo en diálisis : 6-60 meses</li> <li>•Ausencia de síntomas clínicos de neuropatía periférica.</li> </ul> <p><b><u>Criterios de exclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Presencia de enfermedad sistémica, diabetes mellitus, neoplasia, cardiopatía severa, hipertensión severa, cirrosis hepática, infecciones crónicas, uso de drogas neurotóxicas y abuso de alcohol.</li> </ul>	<p><b><u>HDF</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=21 reclutados</li> <li>•76%H, 24% M</li> <li>•47,4 ± 13 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 20,9 ± 17,0 meses</li> </ul> <p><b><u>HD de bajo flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=21 reclutados</li> <li>•n=3 pérdidas</li> <li>•72% H, 28% M</li> <li>•49,8 ± 9 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 17,6 ± 16,5 meses</li> </ul>	1 año	<p><b><u>HDF</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador de polisulfona</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la HD: 247 ± 17 min (180-210). A partir del 4º mes: 202 ± 19</li> <li>•Igual composición del dializado</li> </ul> <p><b><u>HD de bajo flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador de cuprofano</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la HD: 248 ± 14 min (240-270)</li> </ul>	II-1	Invest. A: 58% Invest. B: 60%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento significativo de los niveles de hematocrito durante la HDF.</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución significativo en la β<sub>2</sub>-microglobulina durante el período de HDF.</li> </ul> <p><b>INDICES ELECTRO-NEUROGRÁFICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros evaluados en el grupo de HDF.</li> <li>•Disminución significativa de 5 parámetros en HD de bajo flujo.</li> </ul>

**Tabla 8.** Estudios que comparan Biofiltración libre de acetato frente a HD de bajo flujo

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Basile (2001) (76)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico cruzado con controles concurrentes</li> <li>•Período prueba de 4 meses</li> <li>•Aleatorio en cuanto al orden de tratamiento</li> <li>•1 sólo centro</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•&gt;18 y &lt; 75 años.</li> <li>•Uso habitual de rHuEPO sin cambios en los 3 meses previos al reclutamiento</li> <li>•Dosis de rHuEPO &lt; 120 IU/Kg/sem e índice de resistencia EPO &lt; 10 IU/Kg/sem de Hb en los 3 meses previos al reclutamiento.</li> <li>•Aceptación de no tomar rHuEPO durante el estudio.</li> <li>•HDconvencional con bicarbonato 3 v/sem con dializadores de celulosa durante los últimos 6 meses.</li> <li>•Kt/Ve ≥ 1,2.</li> <li>•Función renal despreciable.</li> <li>•Sin cambios en Fe, ácido fólico, B<sub>12</sub> o inhibidores ACE estables en los 3 meses previos al estudio.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Situaciones clínicas inestables en los 3 meses previos al estudio.</li> <li>•Tratamiento con drogas que afectan a la eritropoyesis (esteroides, ciclofosfamida, azotioprina, hormonas andrógenas)</li> <li>•Enfermedades cardíacas, hepáticas, médula, tej. conectivo, neoplásicas.</li> <li>•Transfusiones en los 3 meses previos al estudio</li> <li>•Niveles de Hb &lt; 8,0 g/dl durante dos pruebas mensuales consecutivas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=137 reclutados</li> <li>•23/137 cumplieron los criterios de inclusión. 13 firmaron el consentimiento informado</li> <li>•n=5 excluidos por tener niveles de Hb &lt; 8,0 g/dl (4 en período de prueba y 1 tres meses después).</li> <li>•10 incluidos</li> <li>•60% H/ 40% M</li> <li>•59,9 ± 7,2 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 53,2 ± 21,0 meses</li> </ul>	6 meses	<p><b>Biofiltración libre de acetato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores AN69</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la HD: 249 ± 1 min (condicionado para que Kt/V ≥ 1,2)</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializadores de acetato de celulosa.</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la HD: 262 ± 2 (condicionado para que Kt/V ≥ 1,2)</li> </ul>	II-1	Invest. A: 55% Invest. B: 55%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguno de los índices hematológicos (hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, trombocitos, volumen glomerular medio o reticulocitos)</li> <li>•No se observaron diferencias significativas en las reservas de Fe o dosis de Fe (transferrina, saturación de la transferrina, dosis de Fe intravenoso o creatinina sérica).</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Eiselt et al (2000) (75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio en función del diagnóstico primario.</li> <li>•3 meses de pre-tratamiento.</li> <li>•2 semanas de adaptación</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en diálisis de bajo flujo con membranas de celulosa o polisulfona</li> </ul>	<p><b>Total de sujetos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Causa de la IR: GNF (75%), DM (0%), E. Vascular (0%)</li> </ul> <p><b>Biofiltración libre de acetato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=10</li> <li>•¿Sexo?</li> <li>•38 ± 9 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 54 ± 40 años</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=10</li> <li>•¿Sexo?</li> <li>•47 ± 10 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 41 ± 20 meses</li> </ul>	12 meses	<p><b>Biofiltración libre de acetato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador Filtral 10 (poliacrilonitrilo AN69, (S=0,9 m<sup>2</sup>; n=2) (S=1,3; n=5)</li> <li>•Dializador Filtral 16 (poliacrilonitrilo AN69, S= 1,7 m<sup>2</sup>) n=3</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración: 4,0 ± 0,41 h</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador C121 (Cuprammonium) (n=4)</li> <li>•Spiraflo NT 18 HS (Hemofán) (n=3)</li> <li>•Hemoflow F6 (polisulfona) (n=3)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración: 4,2 ± 0,4 h</li> </ul>	II-1 (no es una aleatorización verdadera)	Invest. A: 64% Invest. B: 66%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumentos significativos en los niveles de pre-albúmina, transferrina y colinesterasa en comparación a los niveles basales en el grupo de AFB (p&lt;0,05)</li> <li>•Disminución de la dosis de rHuEPO necesaria para mantener los niveles de Hb a partir del séptimo mes (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>RADICALES LIBRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Los radicales libres disminuyeron en ambos grupos y la capacidad oxidante aumentó sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p&gt; 0,05)</li> </ul>
Verzetti et al (1998) (74)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico cruzado con controles concurrentes</li> <li>•Multicéntrico</li> <li>•No aleatorio</li> <li>•Período de lavado para pacientes en otras modalidades de diálisis.</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabéticos estables en HD durante al menos 3 meses.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes con neoplasia, cardiopatía severa, enfermedad hepática o desordenes nutricionales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=41 pacientes</li> <li>•n=8 pérdidas: muertes (6) y fallo en acceso vascular (2). 6 pérdidas durante período de HD libre de acetato.</li> <li>•58,5% H/41,5% M</li> <li>•60 ± 10 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 25 ± 22 meses</li> <li>•Causa de IR: Diabetes (Tipo I (n=17), Tipo II (n=24))</li> </ul>	6 meses	<p><b>Biofiltración libre de acetato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Filtros AN69</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la HD: 180-240 min</li> <li>•Composición del dializado similar.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Filtros de cuprofan</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración de la HD: 180-240 min</li> <li>•Composición del dializado similar</li> </ul>	II-1	Invest. A: 41% Invest. B: 43%	<p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Los períodos de hipotensión y otros síntomas de diálisis disminuyeron en un 43% y un 35% respectivamente con el cambio a AFB.</li> <li>-Los síntomas inter-dialíticos disminuyeron en un 28% durante la AFB.</li> </ul> <p><b>BIENESTAR SUBJETIVO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento del bienestar subjetivo con el cambio a AFB.</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ningún cambio significativo en el estado nutricional, ingesta de calorías, proteínas o PCRn.</li> </ul> <p><b>COMPLICACIONES CLÍNICAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-13 complicaciones en período de HD convencional y 8 durante AFB.</li> <li>-Hospitalización de 17 pacientes en HD convencional y 8 en AFB.</li> </ul>

**Tabla 9.** Estudios que comparan PFD frente a HD bajo flujo

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Panichi (1994) (77)	•Ensayo clínico cruzado	Desconocidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=25 incluidos</li> <li>•¿Sexo?</li> <li>•64 ± 10 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 26 ± 12 meses</li> <li>•¿Causa de la IR?</li> </ul>	<p><b>PFD</b> 1 año <b>HD de bajo flujo</b> 6 meses</p>	<p><b>PFD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodializador SG3 (Membrana de polisulfona (S=0,55 m<sup>2</sup>) + hemofan (S=1,36 m<sup>2</sup>))</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 195 ± 14 minutos</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas de cuprofano (n=9), polisulfona (n=2), poliacrilonitrilo (n=4), polimetilmetacrilato (n=1), acetato de celulosa (n=2), Hemofan (n=7).</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión de HD: 180-240 minutos</li> </ul>	II-1	Invest. A: 41% Invest. B: 43%	<p><b>EFICACIA DIALÍTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento de la Kt/V y reducción de 30 minutos en la sesión de diálisis.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mejoría en el apetito, actividades fisiológicas, astenia, calambres y bienestar con el cambio a PFD.</li> </ul> <p><b>BIOCOMPATIBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Menor descenso leucocitario durante la PFD en relación a los tratados con membranas de hemofán.</li> <li>•Reducción en la activación del sistema complementario y liberación de lisosomas en comparación a membranas de cuprofano o hemofán pero similares o inferiores a las obtenidas con membranas sintéticas.</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducción significativa en los niveles de β<sub>2</sub>-microglobulina sólo en relación a las membranas de celulosa.</li> </ul>

Tabla 10. Estudios que comparan HDF en línea frente a HD (alto o bajo flujo)

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Lin et al (2003) (82)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Parcialmente aleatorizado por preferencia de paciente (pseudo-aleatorio)</li> <li>•No multicéntrico</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HD 3 veces/semana durante al menos 6 meses en un centro de Taiwán</li> <li>•Varios estados de inestabilidad clínica tales como la infección activa, insuficiencia cardíaca congestiva y otros estados catabólicos</li> </ul>	<p><b>HDF en línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=18 incluidos</li> <li>•33% H/ 67% M</li> <li>•49,5 ± 12,4 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 103 ± 67,8 meses</li> <li>•2 diabéticos</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=29 incluidos</li> <li>•38% H/62% M</li> <li>•50,5 ± 13,3 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 110,6 ± 53,1 meses</li> <li>•4 diabéticos</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=34 incluidos</li> <li>•35% H/65% M</li> <li>•52,6 ± 11,3 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 98,6 ± 40,2 meses</li> <li>•5 diabéticos</li> </ul>	6 meses	<p><b>HDF en línea post-dilución</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodializador F-80 polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4h</li> <li>•Volumen de re-infusión: ≈ 20-22 L/sesión.</li> <li>•&lt; 10 CFU/L y &lt; 0,001 EU/ml de endotoxinas.</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodializador F-80 polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4h</li> <li>•&lt; 10 CFU/L y &lt; 0,001 EU/ml de endotoxinas</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializador FB-210 de acetato de celulosa</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4h</li> <li>•&lt; 10 CFU/L y &lt; 0,001 EU/ml de endotoxinas</li> </ul>	II-1	Invest. A: 53,5% Invest. B: 59,5%	<p><b>PÉPTIDOS AGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La HDF en línea mostró una mayor tasa de reducción de productos AGE séricos en comparación a la HD convencional y HD de alto flujo (p=0,07)</li> <li>•En los pacientes en HDF en línea los niveles AGE pre-diálisis eran significativamente inferiores a los basales y estaban significativamente reducidos en comparación a los de HD convencional y HD de alto flujo (p&lt;0,05)</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Bonforte et al (2002) (81)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo pre-post</li> <li>•No aleatorio</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Peso &gt; 80 kg</li> <li>•Edad &gt; 65 años</li> <li>•Tiempo en diálisis &gt; 60 meses</li> <li>•Tendencia a la hipotensión y/o cirugía previa del síndrome del túnel carpiano.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Variaciones semanales de la dosis de rHuEPO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=32 pacientes incluidos</li> <li>•72% H/ 28% M</li> <li>•56 ± 15 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: &gt; 60 meses</li> <li>•Causa de la IR: desconocida (41%), DM (16%)</li> <li>•25 pacientes tratados con rHuEPO</li> <li>•Ningún paciente tratado con drogas relacionadas con la eritropoyesis</li> <li>•Función renal despreciable.</li> </ul>	<p><b>HDF en línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•9 meses</li> <li>-14 pacientes seguidos durante 24 meses.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Al menos 12 meses</li> </ul>	<p><b>HDF en línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Máquinas de diálisis adaptadas (Fresenius A2008e, 4008b, 4008s)</li> <li>•Hemodializadores de polisulfona o poliamida</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 211 ± 21 min</li> <li>•Volumen de re-infusión: 19,5 ± 2,3 L/sesión</li> <li>•Re-emplazo de ultrafiltros cada 100 sesiones, excepto los filtros pequeños de poliamida que eran re-emplazados cada sesión.</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Filtros de cuprofano</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> </ul>	II-1*	Invest. A: 27% Invest. B: 29%	<p><b>PIROGENICIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observó ninguna infección o reacción pirogénica</li> </ul> <p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•En los pacientes tratados con rHuPO los niveles de Hb y hematocrito aumentaron a los 6 meses y se mantuvieron constantes hasta los 9 meses.</li> <li>•El suplemento de rHuEPO necesario disminuyó a partir del tercer mes.</li> <li>•No se observaron cambios en la concentración de albúmina o metabolismo de Fe.</li> <li>•En los pacientes seguidos durante 24 meses la disminución en la suplementación de rHuEPO se mantuvo y los niveles de Hb y hematocrito aumentaron respecto a los basales.</li> </ul>
Lin et al (2002) (80)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico cruzado sin controles concurrentes</li> <li>•No multicéntrico</li> <li>•No aleatorio</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HD crónica en un centro de Taiwán</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Toxicidad conocida al AI</li> <li>•Hiperparatiroidismo secundario, infección aguda/inflamación, malignidad hematológica, sangrado agudo hematológico agudo o crónico o anemia hemolítica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•102 pacientes reclutados</li> <li>•10 pérdidas: 7 durante el período de HD y 3 durante el período de HDF.</li> <li>•55% H/45% M</li> <li>•52,2 ± 1,48 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 81,98 ± 8,21 meses</li> <li>•Causa de la IR: DM (9%), HT (13%), GNF (68%)</li> <li>•Todos los pacientes tratados con rHuEPO.</li> </ul>	<p><b>HDF en línea post-dilución</b></p> <p>19,1 ± 8,2 meses</p> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <p>81,98 ± 8,21 meses</p>	<p><b>HDF en línea post-dilución</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodiafiltro F-80 de polisulfona</li> <li>•Ultrafiltros triples de poliamida</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4 horas.</li> <li>•Esterilidad y ausencia de endotoxinas</li> <li>•Reutilización: 5 veces</li> </ul> <p><b>HD de alto flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodiafiltro F-80 de polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4 horas.</li> <li>•Reutilización: 5 veces</li> </ul>	II-1*	Invest. A: 51% Invest. B: 52%	<p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Los pacientes recibieron dosis mayores de rHuEPO durante el período de HD de alto flujo y los valores de hematocrito fueron inferiores.</li> <li>•La razón EPO/Hematocrito fue mayor en el período de HDF.</li> <li>•Los niveles medios de ferritina, Fe y saturación media de la transferrina fueron menores en el período de HDF.</li> <li>•No se observaron diferencias en los niveles de albúmina, aluminio, iPTH o fosfatasa alcalina.</li> <li>•Los niveles de ferritina se correlacionan negativamente con el hematocrito y los niveles de transferrina y albúmina positivamente con el hematocrito.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Lin et al (2001) (79) Taiwan	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Parcialmente aleatorizado por preferencia del paciente (pseudo-aleatorio)</li> </ul>	<p><b><u>Criterios de inclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dializados con HD durante al menos 6 meses</li> <li>•Anúricos</li> <li>•Acceso arterio-venoso</li> </ul>	<p><b><u>HDF en línea</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=38 incluidos</li> <li>•63% H/37% M</li> <li>•55,0 ± 11,0 años</li> <li>-Tiempo previo en HD: 117,8 ± 69,1 meses</li> <li>•4 diabéticos</li> </ul> <p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=29 incluidos</li> <li>•62% H, 38% M</li> <li>•53,7 ± 11,4 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 108,0 ± 52,6 meses</li> <li>•4 diabéticos</li> </ul>	3 meses	<p><b><u>HDF en línea</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Gambro AK 200 ULTRA</li> <li>•Ultrafiltros triples de poliamida</li> <li>•Hemodiafiltro F-80 de polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4h</li> <li>•Vol. de re-infusión: 20-22 L/sesión</li> <li>•Cultivos para asegurar esterilidad</li> <li>•5 re-utilizaciones</li> </ul> <p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemodiafiltro F-80 de polisulfona</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Duración de la sesión: 4h</li> <li>•Igual calidad del dializado</li> <li>•5 re-utilizaciones</li> </ul>	II-1	Invest. A: 54,5% Invest. B: 51,5%	<p><b>EFICACIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La Kt/V conseguida y el porcentaje de reducción de urea fueron estadísticamente mayores y la TAC urea inferior en el grupo de HDF (p≤ 0,05)</li> </ul> <p><b>PIROGENICIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron reacciones de pirogenicidad durante la HDF en línea.</li> </ul> <p><b>PRESIÓN SANGUÍNEA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se manifestaron diferencias en la Psanguínea distólica o sistólica.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La incidencia de hipotensión sintomática fue menor en HDF (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Niveles de BUN y creatinina sérica menores en HDF (p&gt;0,05)</li> <li>•Niveles de colesterol significativamente mayores en el grupo de HDF (p&lt; 0,05)</li> <li>•Ninguna diferencia en albúmina o triglicéridos, hemoglobina, hematocrito, Fe o ferritina pero la dosis de rHuEPO mensual fue menor en HDF.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mejorías significativas en los síntomas subjetivos interdialíticos e intra-dialíticos en HDF (p&lt;0,05)</li> <li>•Mejor condición física</li> </ul> <p><b>SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Diferencias no significativas</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Ward et al (2000) (78)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Pacientes emparejados por tamaño corporal, tiempo en tratamiento actual, flujo sanguíneo y concentración de <math>\beta_2</math>-microglobulina.</li> <li>•Pacientes de cada par aleatorizados.</li> </ul>	<p><b><u>Criterios de inclusión</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes estables en HD 3 veces/semana durante al menos 2 meses y con un acceso sanguíneo permanente capaz de suministrar un flujo sanguíneo de al menos 250 ml/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n= 44 reclutados inicialmente. 6 reclutados en los primeros 6 meses para sustituir las pérdidas.</li> <li>•11 pérdidas. 5 excluidos al abandonar antes de 10 semanas (4 en HDF y 1 en HD de alto flujo)</li> </ul> <p><b><u>HDF en línea</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=24 incluidos</li> <li>•62,5% H/37,5% M</li> <li>•61 <math>\pm</math> 3 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 47 <math>\pm</math> 9 meses</li> <li>•Causa de la IR: GNF (25%), HT (17%), DM (12,5%)</li> </ul> <p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=21 incluidos</li> <li>•67% H/33% M</li> <li>•52 <math>\pm</math> 3 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 68 <math>\pm</math> 16 meses</li> <li>•Causa de la IR: GNF (43%), DM (14%), HT (0%)</li> </ul>	12 meses	<p><b><u>HDF en línea post-dilución</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Equipo AK 100 ULTRA con preparación on-line de una solución de sustitución.</li> <li>•Filtro de alto flujo, poliamida (1,7 m<sup>2</sup>)</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Tiempo prescrito: 247 <math>\pm</math> 3 min</li> <li>•Preparación de 500 ml/min dializado.</li> <li>•El agua para preparación del dializado y la solución de sustitución tiene &lt; 100 CFU/ml y &lt; 0,25 EU/ml de endotoxinas</li> </ul> <p><b><u>HD de alto flujo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membrana de poliamida</li> <li>•3 veces/semana</li> <li>•Tiempo prescrito: 251 <math>\pm</math> 6 min</li> </ul>	I	Invest. A: 51% Invest. B: 58%	<p><b>EFICACIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los valores de Kt/V fueron estadísticamente mayores (p=0.02) en el grupo de HDF pero la Kt/ve fue similar.</li> </ul> <p><b>ELECTROLITOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se produjeron cambios clínicamente significativos en las concentraciones de Na, K, P y Ca (datos no mostrados)</li> </ul> <p><b><math>\beta_2</math>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La reducción pre a post-diálisis de <math>\beta_2</math>-microglobulina fue estadísticamente mayor en el grupo de HDF (p&lt;0,001) pero la disminución en la <math>\beta_2</math>-microglobulina pre-diálisis fue similar en ambos grupos (p=0,317)</li> </ul> <p><b>BIOCOMPATIBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución del factor complementario D estadísticamente mayor en el grupo de HDF (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a los niveles de hemoglobina, hematocrito o dosis semanal media de eritropoyetina.</li> </ul> <p><b>CALIDAD DE VIDA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La percepción de los pacientes fue similar</li> </ul>



Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Tiempo de seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Wizemann et al (2000) (52)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> <li>•No multicéntrico</li> </ul>	Desconocidos	<p><b>HDF en línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=23 reclutados</li> <li>•n=8 pérdidas</li> <li>•52% H/48% M</li> <li>•60 ± 12 años</li> <li>•¿Tiempo previo en HD?</li> <li>•13/23 con comorbilidad vascular</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=21 reclutados</li> <li>•n=5 pérdidas</li> <li>•62% H/38% M</li> <li>•61 ± 11 años</li> <li>•21/21 con comorbilidad vascular.</li> </ul>	2 años	<p><b>HDF en línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Fresenius MC (2 hemodiafiltros en serie)</li> <li>•Filtros F80 de polisulfona</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración media de la sesión: 4,5h (4-7)</li> <li>•Volumen de sustitución programado: 60 L/sesión</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Filtros F8 de polisulfona</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•Duración media de la sesión: 4,5h (4-7)</li> </ul>	I	Invest. A: 48,5% Invest. B: 48,5%	<p><b>MORBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ninguna diferencia entre grupos</li> </ul> <p><b>HIPERTENSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ninguna diferencia en la presión sanguínea o tratamiento antihipertensivo.</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Incidencia de hipotensión baja en ambos grupos</li> </ul> <p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La dosis de eritropoyetina y el hematocrito permaneció estable en ambos grupos.</li> </ul> <p><b>NUTRICIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•No se produjeron diferencias en los parámetros nutricionales.</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Reducción en el grupo de HDF.</li> </ul>

**Tabla 11.** Estudios que comparan distintas modalidades de HDF

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	TIEMPO seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Panichi et al (2000) (85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cohortes prospectivo</li> <li>•Multicéntrico (8 centros)</li> <li>•Pacientes consecutivos</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HD durante al menos 6 meses</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Condiciones clínicas asociadas a niveles altos de proteína C reactiva en los anteriores 6 meses: infección, amiloidosis, neoplasias, malnutrición (niveles de albúmina &lt; 3,5 g/dl) o enfermedades hepáticas o cardiovasculares (infarto de miocardio previo, angina de pecho, trombosis o arteriopatía).</li> <li>•Normotensos</li> <li>•Sin terapia inmunosupresiva o antiinflamatoria.</li> <li>•Anemia o resistencia a la eritropoyetina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•n=247 reclutados</li> <li>•n=201 incluidos</li> <li>•n=30 pérdidas</li> </ul> <p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=69 incluidos</li> <li>•60% H/40%M</li> <li>•59 ± 14 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 86 ± 82 meses</li> </ul> <p><b>HDF con volumen de infusión &lt; 10 L/sesión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=21 incluidos</li> <li>•60% H/40%M</li> <li>•60 ± 16 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 82 ± 61 meses</li> </ul> <p><b>HDF con volumen de infusión &gt; 20 L/sesión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n= 66 incluidos</li> <li>•62,5%H/37,5% M</li> <li>•63 ± 13 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 78 ± 70 meses</li> </ul> <p><b>PFD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=45 incluidos</li> <li>•65,2% H, 34,8% M</li> <li>•58 ± 18 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 69 ± 60 meses</li> </ul>	6 meses	<p><b>HD de bajo flujo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas de celulosa sustituidas o membranas sintéticas (polimetilmetacrilato, polisulfona )</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> <li>•¿Método de esterilización?</li> </ul> <p><b>HDF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas sintéticas de alto flujo (poliacrilonitrilo, polisulfona o poliamida).</li> <li>•Volúmenes de infusión bajos (&lt; 10 L/sesión) o elevados (&gt; 20L/sesión)</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración de la sesión?</li> <li>•¿Esterilización?</li> </ul> <p><b>PFD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•2 hemodializadores en serie (membranas de bajo flujo (0,5 m<sup>2</sup>) y membranas de alto flujo (1,36 m<sup>2</sup>))</li> <li>•¿Frecuencia de la HD?</li> <li>•¿Duración sesión?</li> <li>•¿Esterilización?</li> </ul>	II-2	Invest. A: 43,5% Invest. B: 41,5%	<p><b>ESTADO INFLAMATORIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•El 47% de los pacientes presentaban valores de proteína C reactiva superiores al límite superior en sujetos normales (&gt; 5mg/L) y estos eran mayores en pacientes en HDF con volúmenes de infusión &lt; 10 L/sesión.</li> <li>•La HDF con volumen infusión &lt; 10 L/sesión se asocia con valores de proteína C reactiva &gt; 5mg/L en el 70% de los casos y la HDF con volúmenes &gt; 20 L/sesión con valores de Proteína C reactiva &lt; 5 mg/L en el 55% de los casos.</li> <li>•Los valores de IL-6 eran superiores en los pacientes tratados con HDF con volúmenes &lt; 10 L/sesión.</li> <li>• Se encontró una correlación entre la proteína C reactiva y la IL-6.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	TIEMPO seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Maduell et al (1999) (84)	●Ensayo pre-post	●Pacientes en programa regular de hemodiálisis en el Hospital de Alcoy y el Hospital General de Castellón	<ul style="list-style-type: none"> <li>●n=37 reclutados</li> <li>●n=9 pérdidas</li> <li>●68%H/32% M</li> <li>●Media de edad: 56,5 años (22-79)</li> <li>●Tiempo previo en HD: 62,7 ± 49 meses</li> <li>●Causa de la IR: GNF (32%), DM (5%), HT o enfermedad vascular (0%)</li> <li>●Función renal despreciable</li> </ul>	<p><b>HDF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Pacientes habían estado en HDF una media de 34 ± 12 meses (3-132) pero se tomaron los resultados de los últimos 6 meses de seguimiento</li> <li>●<b>HDF en línea</b></li> <li>12 meses</li> </ul>	<p><b>HDF convencional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Post-dilución</li> <li>●Monitor Monitral S</li> <li>●Dializadores de polisulfona (1,4 m<sup>2</sup>) (n=7); polisulfona (1,9 m<sup>2</sup>) (n=10); AN69 (6); triacetato de celulosa (3)</li> <li>●¿Frecuencia de la HD?</li> <li>●Duración de la sesión: 187 ± 15 min</li> <li>●Volumen infusión: 4,1 ± 2,1 L/sesión</li> <li>●Sin reutilización</li> <li>●<b>HDF en línea</b></li> <li>●Monitor Fresenius 4008B</li> <li>●Los mismos dializadores</li> <li>●Igual duración</li> <li>●Volumen de infusión: 22,5 ± 4,3 L/sesión</li> <li>●Sin reutilización</li> </ul>	II-1*	Invest. A: 39% Invest. B: 42%	<p><b>EFICACIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Aumento de Kt/V y PRU con disminución de la toxicidad de la urea.</li> <li>●Valores similares de PCRn</li> </ul> <p><b>TOLERANCIA CLÍNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●No se produjeron reacciones pirogénicas, cambios en el número de episodios de hipotensión, peso normal del individuo y los pacientes se sintieron mejor en términos subjetivos.</li> </ul> <p><b>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Ninguna variación en la acidosis, fosfatemia, calcemia o metabolismo de lípidos y proteínas. Aumento de Na.</li> <li>●La albúmina disminuyó el primer mes y las proteínas totales en los últimos meses</li> </ul> <p><b>β<sub>2</sub>-MICROGLOBULINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Aumentó la tasa de reducción y disminuyeron significativamente los niveles pre-diálisis durante los primeros 2 meses pero estos volvieron a los valores iniciales a los 3-5 meses.</li> </ul> <p><b>ANEMIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Aumento de la Hb y hematocrito y reducción de la dosis de eritropoyetina.</li> <li>●Sin cambios en ferritina o transferrina</li> </ul> <p><b>PRESIÓN SANGUÍNEA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Mejoría en el control de la hipertensión. Valores medios de Psistólica y Pdiastólica estadísticamente inferiores.</li> </ul>

Autor (año)	Diseño del estudio	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	TIEMPO seguimiento	Características de la técnica	Niveles evidencia (Task Force)	Escala puntuación	Resultados
Panichi (1998) (102)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ensayo clínico</li> <li>•Aleatorio</li> <li>•Multicéntrico (13 centros)</li> </ul>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacientes en HDF con o sin retrofiltración</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Condiciones que podrían influir en la producción de citoquinas (infección aguda, transfusiones de sangre en los últimos meses, infecciones crónicas, enfermedades inmunológicas, terapia inmunosupresora, trasplante previo o historial de malignidad)</li> </ul>	<p><b>Total de la población</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=55 reclutados y aleatorizados a tres grupos</li> </ul> <p><b>Grupo I: HDF sin retrofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=18 reclutados</li> <li>•2 pérdidas</li> <li>•55,1 ± 12,5 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 73,5 ± 63,2 meses</li> </ul> <p><b>Grupo II: HDF con retrofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=14 reclutados</li> <li>•2 pérdidas</li> <li>•48,9 ± 18,8 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 74,5 ± 67,5 meses</li> </ul> <p><b>Grupo III: HDF sin retrofiltración- HDF con retrofiltración- HDF sin retrofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=29 reclutados</li> <li>•n=2 pérdidas</li> <li>•59,6 ± 18,9 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 77,8 ± 59,1 meses</li> </ul> <p><b>Grupo IV: Grupo control I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=10 pacientes en HD convencional</li> <li>•58,1 ± 17,5 años</li> <li>•Tiempo previo en HD: 84,5 ± 71,2 meses</li> </ul> <p><b>Grupo V: Grupo control II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•n=10 voluntarios sanos</li> <li>•37,1 ± 7,5 años</li> </ul>	1 año	<p><b>Grupo I: HDF sin retrofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hemofiltro y hemodializador en serie</li> <li>• (Membrana de polisulfona) + (membrana de hemofán)</li> </ul> <p><b>Grupo II: HDF con retrofiltración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HDF convencional con membranas de polisulfona.</li> <li>•Igual flujo, razón de UF y volumen de re-infusión</li> </ul> <p><b>Grupo IV: HD convencional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Membranas de benzil-celulosa</li> <li>•Duración de la HD: 4 h</li> </ul>	I	Invest. A: 56,5% Invest. B: 50,5%	<p><b>ESTADO INFLAMATORIO (INDUCCIÓN DE CITOQUINAS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La concentración de citoquinas (IL-1ra y IL-1β) aumentó significativamente en el grupo tratado con HDF con retrofiltración en relación a los tratados con HDF sin retrofiltración (p&lt;0,002)</li> <li>•No se observaron aumentos significativos en el nivel de citoquinas en el grupo tratado con HD convencional.</li> </ul>

-Cuando el estudio no proporciona información para determinar si existe aleatorización se considera que el estudio es "no aleatorio"

\* No cumplen los criterios de rigurosidad.









**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral  
Subdirección Xeral de  
Aseguramento e Planificación

**avalia-t**  
Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



**Galicia**  
camiños de  
concordia