

# Hemodiafiltración en línea: evaluación de su seguridad, efectividad, costes e indicaciones de uso

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Hemodiafiltración en línea: evaluación de su seguridad, efectividad, costes e indicaciones de uso

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2017

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª, Enero 2017

Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, 1 – 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.  
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao

NIPO: 680-16-037-1

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

**Villanueva G, López de Argumedo M, Garate S, Bayón JC, Montenegro J, Arriaran JA, Elexpuru JL.** Hemodiafiltración en línea: evaluación de su seguridad, efectividad, costes e indicaciones de uso. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.



## Índice de autores

**Gemma Villanueva Hernández.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Marta López de Argumedo González de Durana.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Susana Garate Pérez.** OSI Barrualde – Galdakao. Osakidetza. Bizkaia.

**Juan Carlos Bayón Yusta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Jesús Montenegro Martínez.** OSI Barrualde – Galdakao. Osakidetza. Bizkaia.

**José Alberto Arriaran Azpiri.** OSI Barrualde – Galdakao. Osakidetza. Bizkaia.

**Jose Luis Elexpuru Marcaida.** OSI Barrualde – Galdakao. Osakidetza. Bizkaia.

## Revisión del Informe

**Javier Arrieta Lezama.** Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Basurto. Osakidetza. Bizkaia.

**Inigo Moina Eguren.** Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Basurto. Osakidetza. Bizkaia.

**Sergio Márquez Peláez.** Economista. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

## Desarrollo del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** Marta López de Argumedo González de Durana, Juan Carlos Bayón Yusta y Gemma Villanueva Hernández (Osteba).

**Documentación:** Lorea Galnares Cordero (Osteba).

**Coordinación y gestión administrativa:** Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

**Edición y difusión:** Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Díez, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea y Eva Reviriego Rodrigo (Osteba).

## Autora para correspondencia

**Marta López de Argumedo:** [osteba5-san@euskadi.eus](mailto:osteba5-san@euskadi.eus)



# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>13</b>
<b>Resumen estructurado</b>	<b>15</b>
<b>Laburpen egituratua</b>	<b>17</b>
<b>Structured summary</b>	<b>19</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
I.1. Modalidades de hemodiálisis	22
I.1.1. Características que determinan las modalidades de hemodiálisis	22
I.1.2. Tipos de hemodiálisis	23
I.1.2.1. Hemodiálisis de bajo flujo	23
I.2.2.2. Hemodiálisis de alto flujo	23
I.2.2.3. Hemodiafiltración	23
I.2. Tolerancia al tratamiento de hemodiálisis	25
I.3. Efectividad	26
I.4. Costes	27
I.5. Calidad del líquido de diálisis	27
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
III.1. Objetivo principal	32
III.2. Objetivos secundarios	32
<b>IV. METODOLOGÍA</b>	<b>33</b>
IV.1. Seguridad y efectividad	33
IV.1.1. Pregunta PICO	33
IV.1.2. Criterios de inclusión y de exclusión	34
IV.1.3. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios	35
IV.1.4. Selección de los estudios	36

IV.1.5. Extracción de los datos	36
IV.1.6. Calidad de los estudios	36
IV.2. Costes	36
IV.2.1. Escenario 1	37
IV.2.1.1. Costes directos	38
IV.2.2. Escenario 2	41
IV.2.2.1. Costes directos	41
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>43</b>
V.1. Seguridad y tolerancia al tratamiento	43
V.1.1. Resultados de la búsqueda y selección de los estudios	43
V.1.2. Descripción de los estudios incluidos	44
V.1.3. Calidad de los estudios incluidos	50
V.1.4. Seguridad y tolerancia al tratamiento de diálisis para cada variable de resultado	54
V.1.4.1. Episodios de hipotensión durante el tratamiento de diálisis	54
V.1.4.2. Arritmias	55
V.1.4.3. Dolor torácico	56
V.1.4.4. Calambres	56
V.1.4.5. Dolor de cabeza	57
V.1.4.6. Fatiga	57
V.1.4.7. Reacciones clínicas a los pirógenos	58
V.1.5. Calidad del agua	60
V.2. Efectividad de hemodiafiltración en línea vs hemodiálisis de alto flujo	61
V.2.1. Resultados de la búsqueda y selección de los estudios	61
V.2.2. Descripción de los estudios incluidos	62
V.2.3. Calidad de los estudios incluidos	66
V.2.4. Efectividad analizada para variables de resultado	68
V.2.4.1. Mortalidad por todas las causas	68
V.2.4.2. Hospitalización por cualquier motivo	71
V.2.4.3. Velocidad media de crecimiento en niños	72
V.2.4.4. Anemia (variaciones de las necesidades de eritropoyetina)	72

V.2.4.5. Control tensión arterial	74
V.2.4.6. Estado nutricional	75
V.2.4.7. Calidad de vida	77
V.2.4.8. Amiloidosis asociada a diálisis	77
V.3. Costes	78
V.3.1. Escenario 1. Costes directos	78
V.3.2. Escenario 1. Costes directos totales por sesión de HDF-OL	84
V.3.3. Escenario 2. Costes directos	85
V.3.4. Escenario 2. Costes directos totales por sesión de HDF-OL	91
<b>VI. INDICACIONES ADECUADAS DE USO</b>	<b>92</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>94</b>
VII.1. Resumen de los resultados	94
VII.2. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios	96
VII.3. Fortalezas y limitaciones	98
VII.4. Implicaciones para la práctica clínica	100
VII.5. Implicaciones para la investigación	102
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>103</b>
<b>IX. REFERENCIAS</b>	<b>104</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>110</b>
X.1. Estrategia de búsqueda	110
X.2. Estudios excluidos	111
X.3. Características de los estudios incluidos: tablas de evidencia	119
X.4. Características de los ECA	128
X.5. Forest plots	129



# Abreviaturas

- AFB:** Biofiltración sin Acetato
- BHD:** Bicarbonato Estándar HD
- CV:** Cardiovascular
- DDD:** Dosis diaria definida
- DM:** Diferencia media
- DMDD:** Dosis media diaria definida
- DUE:** Diplomado Universitario en Enfermería
- ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado
- EPO:** Eritropoyetina
- ESA:** Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis
- FAV:** Fístula Arterio-Venosa
- FRR:** Función Renal Residual
- GRD:** Grupos Relacionados para el Diagnóstico
- HD:** Hemodiálisis
- HD-AF:** Hemodiálisis de Alto Flujo
- HDF:** Hemodiafiltración
- HDF-OL:** Hemodiafiltración en Línea («On-line»)
- HFR:** Diálisis con Regeneración del Ultrafiltrado
- HR:** Hazard risk
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- IMC:** Índice de masa corporal
- IPC:** Índice de precios al consumo
- IRC:** Insuficiencia renal crónica
- IRE:** Índice de resistencia a la eritropoyetina
- ISO:** International Organization Standardization
- KoA:** Coeficiente de Transferencia de Masa
- Kuf:** Coeficiente de Ultrafiltración
- LAL:** Lisado de amebocitos de Limulus

**LD:** Líquido de Diálisis  
**LDL:** Lipoproteína de baja densidad  
**IVA:** Impuesto sobre el valor añadido  
**MA:** Metaanálisis  
**NNT:** N° de pacientes que es necesario tratar  
**OSI:** Organización Sanitaria integrada  
**OR:** Odds ratio  
**p:** Nivel de significación  
**nPCR:** Normalized Protein Catabolic Rate  
**PTM:** Presión Transmembrana  
**RIC:** Rango intercuartílico  
**RR:** Riesgo relativo  
**TA:** Tensión Articular  
**TAC:** Time Average Concentration  
**TTo:** Tratamiento  
**UFC:** Unidad formadora de colonia  
**UE:** Unidades de endotoxina

# Resumen estructurado

**Título:** Hemodiafiltración en línea: evaluación de su seguridad, efectividad, costes e indicaciones de uso.

**Autores:** Villanueva G, López de Argumedo M, Garate S, Bayón JC, Montenegro J, Arriaran JA, Elexpuru JL.

**Palabras clave:** Terapia renal sustitutiva, Enfermedad renal crónica, Hemodiálisis, Hemodiafiltración, Hemodiafiltración en línea

**Fecha:** octubre de 2016.

**Páginas:** 129

**Referencias:** 64

**Lenguaje:** castellano y resumen en castellano, euskera e inglés.

## Introducción

La hemodiálisis (HD) es un método terapéutico de sustitución renal que consiste en un circuito extracorpóreo que incluye un filtro, un sistema de líneas para la extracción de desechos metabólicos, agua y reemplazo de buffers como el bicarbonato con el fin de mantener la vida.

## Objetivos

- ✓ Evaluar la seguridad y tolerancia de la técnica de hemodiafiltración en línea (HDF-OL) frente a las técnicas de HD convencional de alto flujo (HD-AF).
- ✓ Determinar la efectividad de la técnica HDF-OL frente a las técnicas de HD convencional de alto flujo.
- ✓ Evaluar la importancia de la calidad del agua utilizada para la técnica de la HDF-OL.
- ✓ Identificar a los pacientes que más se benefician del tratamiento con HDF-OL.
- ✓ Estimar el coste de la técnica HDF-OL.

## Metodología

Para responder a los cuatro primeros objetivos se han realizado revisiones sistemáticas de la evidencia científica que respondan a los mismos. Para estimar el coste de la técnica se ha realizado una evaluación económica en la que se han calculado los costes directos totales por sesión de HDF-OL

para dos escenarios, en uno los costes se han valorado en euros de 2013 y en el otro en euros de 2016.

**Análisis económico:**  SÍ NO      **Opinión de expertos:** SÍ  NO

## Resultados

- La técnica de HDF-OL no presenta problemas adicionales de seguridad o tolerancia con respecto a la HD convencional de alto flujo. No obstante, en base a la evidencia disponible no se puede concluir que la técnica de HDF-OL sea más segura y mejor tolerada por los pacientes. Los futuros ensayos que se lleven a cabo deberían de tener en cuenta la aceptabilidad del paciente y aspectos relativos a la seguridad del líquido de reemplazo utilizado en la técnica de HDF-OL.
- Sobre la efectividad de esta técnica, la evidencia disponible indica que reduce significativamente el riesgo de muerte por todas las causas en comparación con la HD-AF.
- No se han demostrado diferencias en relación a la calidad de vida ni al estado nutricional de los pacientes entre ambas modalidades de tratamiento.
- La evidencia disponible no es concluyente con respecto a los efectos de la HDF-OL sobre la tasa de hospitalización, las variaciones en las necesidades de eritropoyetina, la tensión arterial, la velocidad de crecimiento en niños ni sobre la amiloidosis asociada a diálisis.
- El coste directo por sesión de HDF-OL para el año 2016 es de 220,77 €. Calculado para el Hospital Galdakao-Usansolo (Bizkaia).



# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Hemodiafiltrazioa linean: zure segurtasunaren, eraginkortasunaren eta kostuen ebaluazioa, eta erabilera-oharrak.

**Egileak:** Villanueva G, López de Argumedo M, Garate S, Bayón JC, Montenegro J, Arriaran JA, Elempuru JL.

**Gako-hitzak:** Giltzurrunen ordezeko terapia, giltzurruneko gaixotasun kronikoa, hemodialisia, hemodiafiltrazioa, hemodiafiltrazioa linean

**Data:** 2016ko urria.

**Orrialdeak:** 129

**Erreferentziak:** 64

**Hizkuntzak:** Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

## Sarrera

Hemodialisia (HD) giltzurrunak ordezeko metodo terapeutiko bat da. Gorputz-kanpoko zirkuitu batean datza; iragazki bat du, lerro-sistema bat metabolismoaren hondakinak, ura erauzteko, eta bufferrak ordezkatzeko, adibidez, bikarbonatoa; guztia bizitza mantentzeko.

## Helburuak

- ✓ Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikaren segurtasuna eta tolerantzia ebaluatzea, fluxu handiko hemodialisi konbentzionalaren (HD-AF) tekniken aurrean.
- ✓ Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikaren eraginkortasuna zehaztea, fluxu handiko hemodialisi konbentzionalaren tekniken aurrean.
- ✓ Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikan erabilitako uraren kalitatearen garrantzia ebaluatzea.
- ✓ Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) tratamenduarekin onura handien duten pazienteak identifikatzea.
- ✓ Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikaren kostua balioztatzea.

## Metodologia

Lehen lau helburuei erantzuteko, haiei erantzuten dieten ebidentzia zientifikoaren berrikusketa sistematikoak egin dira. Teknikaren kostua balioz-

tatzeko ebaluazio ekonomiko bat egin da. Ebaluazio horretan, hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikaren saio bakoitzak guztira dituen kostu zuzenak kalkulatu dira, bi eszenatokitan: batean kostuak 2013ko eurotan balioztatu dira; bestean, aldiz, 2016ko eurotan.

**Analisi ekonomikoa:** **BAI** EZ      **Adituen iritzia:** BAI **EZ**

### **Emaitzak**

- Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikak ez du segurtasun-edo tolerantzia-arazo osagarriarik agertu, fluxu handiko hemodialisi konbentzionalaren tekniken aurrean. Hala ere, eskura izan den ebidentzian oinarrituta, ezin da ondorioztatu hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknika seguruagoa denik eta pazienteek hobe toleratzen dutenik. Etorkizunean egingo diren saiakuntzek kon-tuan izan beharko zituzte pazientearen onargarritasuna eta hemo-diafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikan erabilitako ordezte-liki-doaren segurtasunaren inguruko alderdiak.
- Teknika horren eraginkortasuna dela eta, eskura izan den ebiden-tziak adierazten du arrazoi guztiengatik heriotza-arriskua nabar-menez murrizten duela, fluxu handiko hemodialisi konbentziona-laren tekniken aurrean.
- Ez da desberdintasunik frogatu pazienteen bizitza-kalitatearekin lotuta, ezta haien nutrizio-egoerari lotuta, bi tratamendu-modali-tateen artean.
- Eskura izan den ebidentzia ez da erabakigarria izan hemodiafil-trazioa linean (HDF-OL) teknikak honako hauetan duen eragi-nari dagokionez: ospitaleratze-tasa, aldaketak eritropoietinaren beharretan, presio arteriala, haurren hazteko abiadura, edo diali-siari lotutako amiloidosia.
- Hemodiafiltrazioa linean (HDF-OL) teknikaren saioko kostu zuzena 2016. urterako 220,77 eurokoa da. Galdakao-Usansolo (Bizkaia) ospitalerako kalkulatu izan da.

# Structured summary

**Title:** Online hemodiafiltration: evaluation of its safety, effectiveness, cost and usage indications.

**Authors:** Villanueva G, López de Argumedo M, Garate S, Bayón JC, Montenegro J, Arriaran JA, Elexpuru JL.

**Key words:** Renal replacement therapy, Chronic kidney disease, Hemodialysis, Hemodiafiltration, On line hemodiafiltration

**Date:** October 2016.

**Pages:** 129

**References:** 64

**Language:** Spanish and abstract in Spanish, Basque and English.

## Introduction

Hemodialysis (HD) is a renal replacement therapeutic method that consists of an extracorporeal circuit that includes a filter, a system of tubes to extract metabolic wastes, water and replacement of buffers such as bicarbonate in order to maintain life.

## Objectives

- ✓ Evaluate the safety and tolerance of OL-HDF in comparison to conventional high flux HD techniques.
- ✓ Determine the effectiveness of OL-HDF in comparison to conventional high flux HD techniques.
- ✓ Evaluate the importance of the quality of the water used for OL-HDF.
- ✓ Identify those patients that benefit most from treatment with OL-HDF.
- ✓ Estimate the cost of the OL-HDF technique.

## Methodology

To respond to the first four objectives, systematic reviews of the scientific literature that responds to these issues have been carried out. To establish the cost of the technique, a financial evaluation has been carried out to calculate the direct costs per session of OL-HDF for two scenarios: one in which the costs were valued in euros in 2013 and another in euros in 2016.

**Economic analysis:** YES NO

**Expert Opinion:** Yes NO

## Results

- OL-HDF does not present any additional safety or tolerance problems in comparison to conventional high flux HD techniques. However, according to available evidence, it should not be concluded that OL-HDF is safer and better tolerated by patients. Future tests should take into account patient acceptability and issues regarding the safety of the liquid used in OL-HDF.
- As regards the effectiveness of this technique, the available evidence indicates that it significantly reduces the risk of death from all causes when compared to HF-HD.
- Differences in terms of quality of life or the nutritional state of patients when comparing the two treatment methods have not been found.
- The available evidence is not conclusive when considering the effects of OL-HDF on hospitalisation rates, the variations in the needs for erythropoietin, blood pressure, speed of growth in children or on dialysis-associated amyloidosis.
- The direct cost per session of OL-HDF for 2016 is 220.77 €. Calculated for the hospital Galdakao-Usansolo (Bizkaia).

# I. Introducción

La hemodiálisis (HD) es un método terapéutico de sustitución renal que consiste en un circuito extracorpóreo que incluye un filtro, un sistema de líneas para la extracción de desechos metabólicos, agua y reemplazo de buffers como el bicarbonato con el fin de mantener la vida.

La HD, que inició su camino hace 50 años para mantener la vida de pacientes muy seleccionados, ha evolucionado y actualmente es un tratamiento eficaz y bien contrastado que se ha utilizado en millones de pacientes con insuficiencia renal en todo el mundo. En estos años las técnicas de diálisis han evolucionado de forma paralela a los avances tecnológicos, de modo que hoy en día existen muchas clases de membranas de diálisis, cada vez con mejor biocompatibilidad. Las normas sobre el líquido de diálisis son cada vez más estrictas, y los monitores de diálisis están automatizados, lo que permite un estricto control de muchos parámetros que influyen en la calidad y en la tolerancia al tratamiento dialítico (temperatura, control de ultrafiltración, composición de los líquidos de diálisis, etc.). Estas mejoras tecnológicas han permitido que en las dos últimas décadas se hayan modificado las características de la población en diálisis, de modo que pacientes mayores y con otras patologías se hayan incorporado a los programas de HD. Así, la edad media de la población en hemodiálisis en la década de los 80 era de 45 años, mientras que en el año 2000 había aumentado hasta los 69 años. A pesar de este incremento en la edad del paciente, la mortalidad anual sobre pacientes prevalentes no se ha modificado en los últimos 10 años, siendo la esperanza de vida para la población en diálisis menor a la de la población general, con una tasa bruta de mortalidad elevada (*Ceballos 2005*).

La elevada morbilidad y mortalidad de los pacientes en diálisis, hace que en los últimos años se hayan propuesto nuevas modalidades y técnicas que intentan lograr una diálisis bien tolerada, con una menor morbimortalidad, a un coste asumible y que se adapte bien a las expectativas del paciente permitiéndole su integración social con la mejor calidad de vida posible. Para ello, se han diseñado diversos métodos para evaluar la dosis de diálisis, membranas más biocompatibles que inducen una menor respuesta inflamatoria; técnicas convectivas que mejoran la capacidad de eliminación de moléculas de medio peso molecular y, en los últimos años, esquemas de diálisis que implican una mayor frecuencia de los procedimientos.

## I.1. Modalidades de hemodiálisis

En función de las características de los elementos estructurales que componen el sistema extracorpóreo de diálisis (dializador, líquido de diálisis), de la ubicación (centro de diálisis, HD domiciliaria), del tipo de mecanismo predominante de transporte de agua y solutos (difusión o convección) y del número de procedimientos semanales, se reconocen distintas modalidades de HD. La elección de la modalidad de HD debe realizarse en función de las características del paciente (edad, superficie corporal, patología comórbida, acceso vascular, evolución clínica, situación respecto al trasplante) y estructurales del centro.

### I.1.1. Características que determinan las modalidades de hemodiálisis

- Biocompatibilidad de la membrana:
  - HD con membranas de celulosa o celulosa modificada. En general implican un menor grado de biocompatibilidad (excepto el triacetato de celulosa).
  - HD con membranas sintéticas. En general implican un mayor grado de biocompatibilidad.
- Capacidad de ultrafiltración (permeabilidad convectiva) (En función del Coeficiente de Ultrafiltración: Kuf):
  - Membranas de Bajo Flujo:  $Kuf < 12 \text{ ml/h/mm Hg}$ .
  - Membranas de Alto Flujo:  $Kuf > 20 \text{ ml/h/mm Hg}$ .
- Eficiencia (permeabilidad difusiva) en función del coeficiente de Transferencia de Masa (KoA):
  - Baja Eficiencia:  $KoA < 600 \text{ ml/min}$ .
  - Alta Eficiencia:  $KoA > 600 \text{ ml/min}$ .

En función de estas características se describen los siguientes tipos de HD:

## 1.1.2. Tipos de hemodiálisis

### 1.1.2.1. Hemodiálisis de bajo flujo

Ésta era la modalidad de HD más utilizada hasta hace 10 años. En ella se utiliza un dializador de baja permeabilidad hidráulica y el tamaño de los poros es pequeño (antiguamente de cuprofano, aunque actualmente se utilizan otras celulosas modificadas o membranas sintéticas). Como sustancia tampón se utiliza el bicarbonato y la depuración se realiza mediante mecanismo difusivo. No depura las grandes moléculas y lo hace de manera insuficiente con las medianas.

Dentro de esta modalidad de HD podemos diferenciar dos tipos: baja eficacia (dializadores de baja eficiencia,  $K_{oA} < 600$  ml/min,  $K_{uf} < 12$  ml/h/mm Hg, flujo de sangre entre 200 y 300 ml/min y flujo de líquido de diálisis de 500 ml/min) y alta eficacia (dializadores de alta eficiencia,  $K_{oA} > 600$  ml/min,  $K_{uf} 10-20$  ml/h/mm Hg, flujos de sangre entre 300-500 ml/min y flujo del líquido de diálisis entre 500-800 ml/min).

### 1.2.2.2. Hemodiálisis de alto flujo

El dializador utilizado es de alta permeabilidad hidráulica y el tamaño de los poros es mayor. Esta técnica pretende mejorar la calidad de diálisis, utilizando membranas de alta permeabilidad hidráulica y alto flujo ( $K_{uf} > 20$  ml/h/mm Hg, normalmente superiores a 40). Para alcanzar la máxima eficiencia de los mismos, se recomienda flujos de sangre y de líquido de diálisis elevados. Se necesita de un líquido de diálisis puro, estéril ya que casi siempre se producirá cierto grado de retrofiltración (paso de líquido dializante a la sangre del paciente).

### 1.2.2.3. Hemodiafiltración

Las modalidades más recientes de HD utilizan, además del transporte difusivo, el convectivo. Esta técnica precisa membranas de alta permeabilidad, eficiencia y flujo, monitores complejos con estricto control de la ultrafiltración y elevada pureza del líquido de diálisis. Se emplea una tasa de ultrafiltración elevada (3-30 litros/sesión), siendo necesario reponer la mayoría del volumen ultrafiltrado con un líquido de sustitución de forma sincronizada que debe tener una adecuada composición electrolítica, estéril y sin pirógenos. La reposición puede hacerse antes (pre-dilucional) o después (post-dilucional) de la entrada de la sangre en el dializador. Es una técnica que depura de

forma muy eficiente las pequeñas y medianas moléculas, sin que exista retro-filtración. Hay muchas variedades de hemodiafiltración entre las que se debe diferenciar entre técnicas con volumen de reinfusión bajo (inferior a 15 litros) y técnicas de hemodiafiltración con elevados volúmenes de reinfusión (superior a 15 litros).

### **HDF con un volumen de reinfusión inferior a 15 litros:**

- Biofiltración o Hemodiafiltración convencional: la reposición se realiza con un volumen inferior a 2 litros/hora.
- Biofiltración sin acetato (AFB): el líquido de diálisis no tiene solución tampón, la ultrafiltración es pequeña, de unos 2-3 litros a la hora y la reposición se hace con una solución de bicarbonato. Con esta técnica se consigue un gran control del equilibrio ácido-base, ya que puede individualizarse el aporte de bicarbonato.
- Diálisis con regeneración del ultrafiltrado (HFR): se utiliza como líquido de reinfusión el propio ultrafiltrado del paciente tras pasar por un cartucho adsorbente.

### **HDF con un volumen de reinfusión superior a 15 litros:**

- Hemodiafiltración en línea («on-line») (HDF-OL): es la técnica más reciente y en este caso el propio monitor de diálisis genera el líquido de sustitución de forma continua a partir del líquido de diálisis. De esta forma se evita el almacenamiento del líquido de reposición, aunque necesita que el líquido de diálisis tenga unas características de pureza determinadas (líquido ultrapuro). Se utiliza un alto volumen de reposición, entre 5-10 litros/hora, generalmente más de 20 litros por sesión.

Durante los últimos años ha aumentado el número de pacientes tratados con HDF-OL en la mayoría de los países. En algunas zonas, como sucedió en Cataluña en 2007, incluso se ha incentivado su utilización. En una encuesta realizada en el año 2010 por la Sociedad Española de Nefrología en el territorio español, un 22,5 % de los pacientes recibían tratamiento con HDF-OL. Sin embargo, este crecimiento no era uniforme. En la Comunidad de Madrid sólo había 154 pacientes en HDF-OL, para una población de 6.445.499 habitantes, mientras, que en Cataluña, eran 948 pacientes los que se dializaban con esta técnica, para una población censada de 7.504.881 habitantes (*Pérez-García 2014*).



- Hemofiltración: en esta modalidad no se utiliza líquido de diálisis, por lo que no hay difusión, sólo transporte convectivo. Precisa de grandes volúmenes de ultrafiltrado que se reponen con líquido de sustitución (más de 20 litros por sesión). Precisa de membranas de alta permeabilidad. No depura de forma adecuada las pequeñas moléculas, por lo que es una técnica en desuso para la enfermedad renal crónica, al menos en nuestro país, si bien se sigue empleando en las unidades de cuidados intensivos, como técnica continua y lenta debido a su buena tolerancia hemodinámica.

## I.2. Tolerancia al tratamiento de hemodiálisis

En una publicación reciente (*Holley 2014*) se resumen las complicaciones más habituales durante el tratamiento de HD (Ver tabla 1).

Tabla 1. **Complicaciones más frecuentes durante el tratamiento de diálisis**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión: 25-55% de los tratamientos</li> <li>- Calambres: 5 -20%</li> <li>- Náuseas y vómitos: 5-15%</li> <li>- Dolor de cabeza: 5%</li> <li>- Dolor en el pecho: 2-5%</li> <li>- Dolor de espalda: 2-5%</li> <li>- Picores: 5%</li> <li>- Fiebre y escalofríos: 1%</li> </ul> |
|---|

### Hipotensión

La hipotensión intradialítica consiste en una disminución brusca en la presión sanguínea durante la diálisis igual o mayor a 30 mm Hg en pacientes normotensos o hipertensos o de menos de 30 mm Hg en pacientes con presión sistólica menor de 100 mm Hg.

### Calambres

Los calambres son una complicación frecuente de la hemodiálisis y un motivo importante de incumplimiento de las sesiones por parte de algunos pacientes. Generalmente ocurren en extremidades inferiores al final de la diálisis y algunas veces preceden a la hipotensión. Están asociados con altos niveles de ultrafiltración y gran pérdida de peso durante la diálisis (*Duque 1994*).

Dolor de cabeza, náuseas y vómitos

Las sesiones prolongadas y/o la ultrafiltración asociada a una mayor eliminación de solutos aumentan la incidencia de dolor de cabeza, náuseas y vómitos durante la diálisis. El dolor de cabeza durante la diálisis, en ausencia de hipotensión y con sospecha de desequilibrio dialítico puede estar relacionado con el consumo de cafeína. Además, en los pacientes con dolores de cabeza recurrentes asociados al tratamiento de diálisis deben considerarse la posibilidad de la existencia de trastornos metabólicos (hipoglucemia, hiperнатremia e hiponatremia), uremia, hematoma subdural, o que sean inducidos por la medicación.

Dolor torácico

El dolor torácico que ocurre durante la HD puede estar asociado con hipotensión, síndrome de desequilibrio dialítico, angina, hemólisis y, raramente, embolismo. La decisión de continuar o parar el tratamiento de diálisis debe hacerse en base a aspectos clínicos, como estabilidad hemodinámica, la historia clínica y la exploración médica.

Arritmias

Entre el 5 y el 75% de los pacientes presentan arritmias ventriculares durante la diálisis y/o entre tratamientos. Las arritmias supraventriculares también son frecuentes. Los factores de riesgo más importantes incluyen la enfermedad arterial coronaria, edad avanzada, disfunción miocárdica e hipertrofia ventricular izquierda.

La incidencia de arritmias durante el tratamiento puede aumentar debido a las rápidas fluctuaciones hemodinámicas y en la concentración de electrolitos, así como por la inducción de hipoxemia en pacientes con una alta incidencia de enfermedad miocárdica.

El tratamiento de las arritmias en estos pacientes, ya sea durante o entre sesiones, es similar al de los pacientes no dializados, aunque se necesita adaptar la dosificación según la función renal.

### I.3. Efectividad

La evaluación y comparación de la efectividad de las diferentes modalidades de hemodiálisis es compleja debido a que la insuficiencia renal cró-

nica 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 (*Varela 2005*).

## I.4. Costes

A la hora de analizar si un nuevo procedimiento se debe o no incorporar a la cartera de servicios sanitarios, además de conocer su eficacia y seguridad, también se considera necesario el conocimiento del coste que implica. Una información completa sobre el nuevo procedimiento, ayuda a los decisores sanitarios a adoptar la resolución más eficiente.

Una revisión de la literatura ha permitido identificar tres estudios de evaluación económica de la técnica HDF-OL. En dos de ellos se realiza un análisis de costes (*Oates 2013* y *Lebourg 2013*) y en otro un análisis coste-utilidad (*Mazairac 2014*). *Oates et al.* concluyen que dependiendo de las líneas de sangre que se utilicen en la técnica, la HDF-OL puede ser un poco más cara que la HD-AF, (1,16 £ cuando se utilizan líneas de sangre con cubeta), o más barata, (0,78 £ si se utilizan líneas de sangre estándar). Por su parte *Lebourg et al.*, señalan que el sobre coste que supone la modalidad HDF-OL con respecto a la HD-AF se debe al coste del material fungible utilizado, el cual varía entre -2,55 y 3,35 € por sesión dependiendo del monitor utilizado y de la modalidad de Hemodiafiltración; al sobre coste de los análisis microbiológicos (superiores en 1,1 € por sesión) y al teórico aumento del consumo de agua adicional para los diferentes flujos de dializado y modalidades de HDF-OL (rangos de 50,8 L a 74,8 L por sesión aumentan el sobre coste entre 0,15 y 0,23 €). Por último, *Mazairac et al.*, en un análisis paralelo con el estudio CONTRAST, indican que los coste anuales de la HDF-OL en comparación con la HD fueron superiores (88.622 € vs 86.086 €), consecuencia principalmente de un mayor gasto en material fungible y en el control de la pureza del agua. Concluyen que la HDF-OL frente a la HD tiene una probabilidad mayor del 50% de ser coste-efectiva para umbrales de decisión superiores a 300.000 €.

## I.5. Calidad del líquido de diálisis

En la guía más reciente de la Sociedad Española de Nefrología (*Pérez-García 2016*) se expone que dentro del concepto de agua utilizada para HD

tienen que distinguirse dos tipos diferentes: el agua purificada o estándar y el agua ultrapura. Los criterios de calidad microbiológica y de endotoxinas son diferentes para cada una de ellas.

## Agua purificada para hemodiálisis

### Niveles máximos de contaminación microbiológica

El agua purificada que se emplea para diluir el concentrado de diálisis, desde el punto de vista de los requisitos bacteriológicos, debe contener menos de 100 UFC/ml. (ISO 13959. 3ª edición 2014).

### Niveles máximos admisibles de endotoxinas

El contenido de endotoxinas en el agua purificada para HD no debe exceder las 0,25 UE/ml, medido mediante una prueba LAL con suficiente sensibilidad. (ISO 13959. 3ª edición 2014).

### Niveles máximos de contaminantes químicos

El agua purificada para HD no debe contener una concentración de contaminantes mayor que las siguientes (ISO 13959:2014):

Tabla 2. **Contaminantes químicos, métodos de determinación y niveles máximos admitidos para agua purificada**

Bario. Espectrometría de absorción atómica 0,100 mg/l
Berilio. Espectrometría de absorción atómica 0,0004 mg/l
Cadmio. Espectrometría de absorción atómica 0,001 mg/l
Calcio. Espectrometría de absorción atómica 2 mg/l
Cloro total. Colorimétrico 0,100 mg/l
Cromo. Espectrometría de absorción atómica 0,0140 mg/l
Cobre. Espectrometría de absorción atómica 0.100 mg/l
Fluor. Cromatografía iónica 0,200 mg/l
Magnesio. Espectrometría de absorción atómica 4 mg/l
Mercurio. Espectrometría de absorción atómica 0,0002 mg/l
Nitrato, como N. Colorimétrico 2,0000 mg/l

.../...

.../...

Plata. Espectrometría de absorción atómica 0,005 mg/l
Plomo. Espectrometría de absorción atómica 0,005 mg/l
Potasio. Fotómetro de llama 8 mg/l
Selenio. Espectrometría de absorción atómica 0,0900 mg/l
Sodio. Fotómetro de llama 70 mg/l
Sulfato. Método turbidimétrico 100 mg/l
Talio. Espectrometría de absorción atómica 0,0020 mg/l
Zinc. Espectrometría de absorción atómica 0,100 mg/l

Para más información acerca de la calidad del agua, los métodos de control y de gestión de la misma acceder a la Guía de Gestión de la Calidad del Líquido de Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología (*Pérez-García 2016*).

### Agua ultrapura para hemodiálisis

El uso de agua ultrapura es recomendable para fabricar un líquido de diálisis (LD) ultrapuro para todas las modalidades de HD (evidencia nivel C, 1).

#### Nivel máximo admisible de pureza microbiológica

El agua ultrapura que se emplea para diluir el concentrado de diálisis, desde el punto de vista de los requisitos bacteriológicos, debe contener menos de 10 UFC/100 ml (0,1 UFC/ml). ISO 13959. 3ª edición 2014.

#### Niveles máximos admisibles de endotoxinas

El contenido de endotoxinas en el agua ultrapura para HD no debe exceder las 0,03 UE/ml, medido mediante una prueba LAL con suficiente sensibilidad. ISO 13959. 3ª edición 2014.

#### Niveles máximos de contaminantes químicos en el agua ultrapura

El agua ultrapura para HD no debe contener una concentración de contaminantes químicos mayor que la especificada para el agua purificada para HD.

El agua ultrapura deberá tener una conductividad máxima de 5 S·cm<sup>-1</sup> a 25° C. En situaciones de excepción se podrá aceptar menos de 20 S·cm<sup>-1</sup>

a 25° C mientras se identifica la causa del aumento de la conductividad (evidencia nivel C, 2).

La guía de la Sociedad Española de Nefrología (*Pérez-García 2016*) recomienda que en el momento actual, el uso de agua ultrapura en las unidades de hemodiálisis, como principal componente del LD ultrapuro.

## II. Justificación

Algunos estudios han observado algunas ventajas clínicas de la HDF-OL con respecto a la HD como mayor estabilidad hemodinámica, mejor respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, mayor eliminación de fosfatos y  $\beta$ 2-microglobulina, disminución de la incidencia de la amiloidosis relacionada con la diálisis, disminución de los marcadores-mediadores de inflamación crónica, mejor preservación del estado nutricional, mejor respuesta a la hormona del crecimiento en niños en diálisis, respuesta favorable de la encefalopatía hepática y mejor preservación de la función renal residual (FRR) (*Maduell 1999, Donaner 2003*). Sin embargo, los resultados no son concordantes y es necesario un análisis que determine si la HDF-OL aporta mayores ventajas en salud que la HD convencional.

Además, debido al importante volumen de fluido extraído y por lo tanto añadido durante la técnica de HDF-OL, los pacientes podrían estar expuestos a un riesgo adicional frente a la HD convencional. Es por ello que las terapias convectivas están sujetas a estándares de seguridad más exigentes (*Tattersall 2013*), aunque como recomienda la Sociedad Española de Nefrología (*Pérez-García 2006*) todas las unidades de diálisis deberían trabajar para conseguir líquido de diálisis ultrapuro para todas las modalidades de diálisis. Es importante por lo tanto evaluar si la técnica de ultrafiltración conlleva riesgos adicionales frente a las técnicas convencionales debido al líquido de diálisis utilizado, así como su efectividad frente a técnicas convencionales y los costes que conlleva su utilización.

# III. Objetivos

## III.1. Objetivo principal

Conocer los efectos en la salud (beneficios y efectos adversos) y las implicaciones económicas que proporciona el tratamiento con HDF-OL con respecto a la HD-AF en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

## III.2. Objetivos secundarios

- ✓ Evaluar la seguridad y tolerancia de la técnica HDF-OL frente a las técnicas de HD convencional de alto flujo.
- ✓ Determinar la efectividad de la técnica HDF-OL frente a las técnicas de HD convencional de alto flujo.
- ✓ Evaluar la importancia de la calidad del agua utilizada para la técnica de la HDF-OL.
- ✓ Identificar a los pacientes que más se benefician del tratamiento con HDF-OL.
- ✓ Estimar el coste de la técnica HDF-OL.



# IV. Metodología

Para responder a los cuatro primeros objetivos se han realizado revisiones sistemáticas de la evidencia científica que respondan a los mismos. Para estimar el coste de la técnica se ha realizado una evaluación económica tipo análisis de costes.

Preguntas de investigación:

1. ¿Es la HDF-OL una técnica segura?
2. ¿La HDF-OL es más efectiva que la diálisis convencional (diálisis de alto flujo o diálisis de bajo flujo) en el tratamiento de la insuficiencia renal?
3. ¿Cuál es el coste de la terapia renal sustitutiva con HDF-OL por sesión de tratamiento?
4. ¿Qué pacientes se benefician más del tratamiento con HDF-OL?

## IV.1. Seguridad y efectividad

### IV.1.1. Pregunta PICO

Tabla 3. **Pregunta PICO efectividad**

Pacientes	Intervención	Comparación	Outomes/ desenlaces
Insuficiencia renal crónica	HDF-OL posdilucional	HD de alto flujo	<b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tolerancia a la diálisis</li><li>- Reacciones pirogénicas</li></ul> <b>Efectividad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Mortalidad (tiempo de aparición de cualquier evento que produzca mortalidad)</li><li>- Hospitalización por cualquier motivo</li><li>- Velocidad media de crecimiento en niños</li><li>- Anemia (variación de las necesidades de eritropoyetina)</li><li>- Control tensión arterial</li><li>- Nutrición</li><li>- Calidad de vida</li><li>- Amiloidosis</li></ul>

## IV.1.2. Criterios de inclusión y de exclusión

### Tipos de estudios

Revisiones sistemáticas, ECA y estudios de cohortes. Los estudios tendrán un seguimiento de al menos tres meses para valorar la efectividad. Para conocer la seguridad se incluyeron estudios transversales y series de casos.

### Fecha de publicación

En los últimos 10 años las características de las técnicas de diálisis han mejorado de forma considerable y por ello no son semejantes a las anteriores ni en seguridad ni en efectividad. Por ello, no se han incluido artículos publicados antes del año 2006.

### Participantes

Pacientes con enfermedad renal crónica que precisen tratamiento de HD y que hayan estado en tratamiento durante al menos tres meses. Se excluirán los estudios que se hayan realizado con pacientes con insuficiencia renal aguda.

### Tipos de intervención

Hemodiafiltración en línea posdilucional (HDF-OL) frente a HD-AF posdilucional.

### Desenlaces de interés

Se han seleccionado variables de resultado consideradas relevantes para los pacientes. Se han evitado las variables de resultado intermedias.

#### • Seguridad

VARIABLES ANALIZADAS:

- Hipotensión
- Calambres
- Náuseas y vómitos
- Dolor de cabeza
- Dolor en el pecho
- Dolor de espalda

- Picores
- Fiebre y escalofríos

- **Efectividad**

Variables analizadas:

- Mortalidad (tiempo de aparición de cualquier evento que produzca mortalidad)
- Hospitalización por cualquier motivo
- Velocidad media de crecimiento en niños
- Anemia (variación de las necesidades de eritropoyetina)
- Control tensión arterial
- Nutrición
- Calidad de vida
- Amiloidosis asociada a diálisis

### IV.1.3. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Fechas de búsqueda

Una primera búsqueda de la evidencia científica se realizó en septiembre de 2014. Esta búsqueda se actualizó en febrero de 2016 para estudios que analizan la efectividad de esta técnica.

Bases de datos

La búsqueda de evidencia científica se realizó en las bases de datos Cochrane, Medline (Pubmed) y EMBASE (Ovid) para la búsqueda de estudios relevantes. La búsqueda detallada se encuentra en el anexo X.1.

Palabras clave

Se utilizaron las palabras clave en lenguaje libre y términos MeSH: «*hemodialysis*», «*hemodiafiltration*», «*online*», «*high-flux*», combinadas con los operadores booleanos AND y OR.

Límites

No se hicieron restricciones en términos de año de publicación o idioma.

Se han incluido únicamente artículos originales, y no comunicaciones a congresos.

Otras búsquedas

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos se han revisado para identificar estudios adicionales. También se ha llevado a cabo una búsqueda en *Google Scholar* con términos libres.

#### IV.1.4. Selección de los estudios

Para determinar su inclusión en el estudio se ha examinado el título y/o resumen de cada uno de los estudios identificados. Todos los artículos considerados relevantes han sido recuperados para la revisión del texto completo.

Finalmente se han incluido en la revisión aquellos estudios que comparan la técnica de HDF-OL post-dilucional con la HD de alto flujo (HD-AF).

#### IV.1.5. Extracción de los datos

Para la extracción de los datos se han empleados tablas genéricas.

#### IV.1.6. Calidad de los estudios

Para la valoración de la calidad de los ECA se ha empleado el instrumento «*risk of bias*» de la colaboración Cochrane (*Higgins 2011*).

### IV.2. Costes

Con el objeto de estimar el coste de la terapia renal sustitutiva con HDF-OL por sesión se han desarrollado dos escenarios:

- Escenario 1: En el que se calcula el coste directo por sesión de HDF-OL de acuerdo con los datos de precios y consumo de recursos proporcionados por la unidad de HD del Hospital Galdakao-Usansolo para el año 2013.

- Escenario 2: En el que el coste calculado para el escenario 1 se actualiza al año 2016.

#### IV.2.1. Escenario 1

El análisis de costes de la técnica HDF-OL se ha realizado desde la perspectiva del financiador del Sistema de Salud para el año 2013. Se han medido los costes directos relacionados con la misma, tanto médicos como no médicos. No se han tenido en cuenta los costes indirectos asociados al HDF-OL (pérdidas de productividad y costes indirectos en los que incurren los pacientes), ni los costes intangibles (dolor, etc.).

El resultado principal del análisis es el coste por sesión de tratamiento con el procedimiento HDF-OL. El cálculo del mismo se ha estimado para una unidad de HD similar a la ubicada en OSI Barrualde-Galdakao sede Hospital Galdakao-Usansolo, situado en la provincia de Bizkaia, Comunidad Autónoma del País Vasco, cuyas características son las siguientes:

- La unidad dispone de 16 monitores, más cuatro de reserva. El tipo de monitor es Fresenius 5008S®.
- Las enfermeras y auxiliares de enfermería están distribuidas en dos turnos de trabajo diario de siete horas cada uno. En cada turno la dotación de personal es de cuatro enfermeras y dos auxiliares de enfermería.
- Los pacientes se distribuyen en tres turnos distintos diarios, repetidos tres veces a la semana, de lunes a sábado, siendo el número de sesiones por paciente a la semana de tres.
- El número de sesiones de paciente por año es de 156, siendo el número total de sesiones al año de 14.976.

El consumo de los recursos sanitarios necesarios para el cálculo de los costes, así como sus precios, se han obtenido de la Unidad de HD del Hospital Galdakao-Usansolo y de la contabilidad analítica de dicho hospital. Los costes se han valorado en euros de 2013 y en los casos en los que ha sido necesario su actualización, la misma se ha realizado de acuerdo con el índice de precios al consumo (IPC), proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Los costes directos valorados en el análisis han sido: los de la instalación de agua purificada, los de los monitores de diálisis, los del material fungible utilizado (dializador, líneas de circuito extracorpóreo y material de apoyo),

los del acceso vascular (kits de conexión/desconexión y complicaciones consecuencia del acceso vascular), los de personal, los del tratamiento (tanto el suministrado en el cumplimiento como el prescrito), los de análisis de la calidad de agua de diálisis (microbiológicos y endotoxinas) y los de estructura.

#### IV.2.1.1. Costes directos

##### Instalación de agua purificada

El coste de la instalación de producción de agua ultrapura para consumo directo en HD y su mantenimiento, se ha valorado de acuerdo con su precio de mercado, obtenido de la contabilidad del Hospital Galdakao-Usansolo. La instalación valorada es la propia del hospital, la cual se construyó en el año 2009, en un local de entre 15-20 m<sup>2</sup>, con el objeto de conseguir que la dureza de agua llegase a 1 µSiemens/cm. Se caracteriza por ser una instalación de agua en continuo por instalación duplicada en ósmosis inversa (Aquabosh®, Lauer Medical Water Purification, Alemania, para una producción nominal de 2.000 L/hora) y filtros de pretratamiento (para la eliminación de cal, hierro, aluminio, cloro, etc.), y con desinfección térmica por calor del anillo construido en acero inoxidable farmacéutico con soldadura orbital, para asegurar la no existencia de imperfecciones o rugosidades. El plazo de amortización de la instalación de agua es de seis años. Con respecto al mantenimiento, la empresa instaladora de la planta se encarga del mismo, realizando a lo largo del año un mantenimiento preventivo (dos visitas al año) y un mantenimiento correctivo (a petición del hospital). Además el personal de mantenimiento del hospital se encarga de la revisión diaria de la planta y de los cambios de filtros.

##### Monitores

El coste de los monitores de diálisis y su mantenimiento (cambio de ultrafiltros, etc.) se ha estimado en base al precio proporcionado por la contabilidad del Hospital Galdakao-Usansolo. El tipo de monitores empleados son Fresenius 5008S® (Fresenius Medical Care, Alemania). El plazo de amortización de los monitores es de 6 años.

##### Material fungible

El coste del material fungible se ha calculado de acuerdo con el precio del mismo, obtenido de la contabilidad del Hospital Galdakao-Usansolo y

de su consumo en cada sesión. El material fungible que se ha tenido en cuenta ha sido: dializador (Dializador FX CorDiax® 80), línea de circuito extracorpóreo (línea hemofiltración en línea para equipo 5008R), bolsa de bicarbonato (de 900gr para equipo 5008R), concentrado de ácido para HD, antiséptico (Puristeril®), aguja fístula AVF 16 G, compresor sin látex y filtros Diasafe plus® para equipos en línea.

#### Acceso vascular

El coste del acceso vascular bien mediante fístula arteriovenosa (FAV), autóloga o protésica, o bien mediante catéter venoso central, se ha calculado en base al valor imputado para dichos procedimientos en los grupos relacionados para el diagnóstico (GRD). La realización de una FAV está incluida en el código GRD nº 315 «*Otros procedimientos sobre riñón y tracto urinario*» y la de un catéter venoso en el código GRD nº 317 «*Admisión para diálisis renal*». El primero es un GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad renal o de vías urinarias a los que se les ha practicado una intervención como: creación o extirpación de FAV para diálisis o de fístula cutáneo-peritoneal, implantación de endoprótesis en aorta abdominal, angioplastia percutánea en arterias periféricas, interrupción de vena cava, biopsia ósea, laparotomía o laparoscopia, mientras que el segundo es un GRD médico que agrupa a pacientes ingresados para la realización de HD, diálisis peritoneal o para implantación, retirada o sustitución de catéter de diálisis. El importe de ambos GRD se ha extraído de las «*Tarifas para Facturación de Servicios Sanitarios y Docentes de Osakidetza para el año 2013*» (*Osakidetza 2013*). Se estima que el porcentaje de pacientes prevalentes con FAV autóloga, FAV protésica y con catéter venoso central es del 80%, 10% y 10%, respectivamente (*SEN 2006*).

También se valoran las complicaciones causadas por el acceso vascular: trombosis, estenosis e infecciones. En el análisis sólo se tienen en cuenta la trombosis al ser ésta la complicación más importante. Ante una FAV para HD trombosada o bien se coloca un catéter para dializar al paciente y posteriormente remitirlo para la realización de una nueva FAV o se realiza una reparación urgente de la FAV para su uso posterior. Ante una trombosis causada por catéter venoso central, se reemplaza el mismo. El coste de colocación de un nuevo catéter venoso o de una nueva FAV se valoran de acuerdo con el importe correspondiente a su GRD extraído de las «*Tarifas para Facturación de Servicios Sanitarios y Docentes de Osakidetza para el año 2013*», mientras que el coste de una reparación urgente de FAV se valora en base al precio señalado en el estudio realizado por Jiménez-Almonacid P *et al* (*Jiménez-Almonacid 2014*). Se asume que la

tasa anual de trombosis de fístulas arteriovenosas internas se estiman en un 0,25 episodios/paciente/año, en 0,50 episodios/paciente/año en FAV protésicas y en 0,50 episodios/paciente/año en catéteres venosos centrales (SEN 2006), y que la tasa de reparación de las FAV es del 82% (*Jiménez-Almonacid 2014*), de cambio de la FAV es del 18% y de cambio de catéter venoso del 100%.

## Personal

El coste de personal (nefrólogo, enfermera, auxiliar de enfermería y administrativo) se ha calculado en base al precio/hora del personal implicado en la técnica de HDF-OL (salario más cuota patronal) y del número de horas empleado por cada uno de ellos por paciente/sesión.

## Tratamiento farmacológico

El coste del tratamiento farmacológico se ha realizado en función de la dosis media diaria definida (DMDD) de los medicamentos prescritos, según el registro informático de la Unidad de Farmacia Hospitalaria de salidas de medicamentos a la Unidad de HD y del consumo de fármacos extrahospitalarios recogidos en la historia clínica electrónica, y del precio de la dosis diaria definida (DDD). Se medirán tanto los tratamientos suministrados en el cumplimiento (hierro inyectable, agentes estimulantes de la eritropoyetosis, y anticoagulantes –heparinas y calcimiméticos), como los tratamientos prescritos (quelantes del fósforo,), estatinas, resinas de intercambio catiónico, complementos nutritivos (vitamina D3), antihipertensivos y antiplaquetarios.

## Control de la calidad del agua de diálisis

El coste del análisis para el control de la calidad del agua de diálisis, control de la instalación y análisis microbiológicos y de endotoxinas, lo realiza la empresa instaladora de la planta de agua. Su precio es el reflejado en la contabilidad analítica del Hospital Galdakao-Usansolo.

## Estructura

El coste de estructura a computer será el 6,6% del coste total de estructura del Hospital Galdakao-Usansolo, el cual queda recogido en su contabilidad.



## IV.2.2. Escenario 2

Considerando en el escenario 2 la misma perspectiva del estudio, iguales características de la unidad de HD y costes directos que en el escenario 1, se ha calculado el coste por sesión de la HDF-OL correspondiente al año 2016. Para ello, se ha actualizado el coste de la instalación de agua purificada de acuerdo con un presupuesto presentado en junio de 2016 por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Basurto, el coste del material fungible (en base al expediente de adjudicación para el suministro de productos, equipamiento y mantenimiento necesario para la realización de sesiones de Hemodiálisis del Hospital Galdakao-Usansolo con fecha de 12 de abril de 2016), y el resto de los costes en función de la tasa de variación del IPC proporcionada por el INE.

### IV.2.2.1. Costes directos

#### Instalación de agua purificada

El coste de la planta de agua y su mantenimiento se ha valorado en base al presupuesto presentado por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Basurto con fecha junio de 2016. La memoria técnica indica que la instalación está diseñada para la producción en todo momento de agua osmotizada «en-línea» de alta calidad, así como para la desinfección por calor de toda la instalación de manera programada, exacta y cuantificable.

La planta de agua se compone de: 1) fase de pretratamiento de agua con el fin mantener la membrana libre de incrustaciones y de suciedades, producidas por sólidos en suspensión, hidróxidos metálicos, precipitación de carbonatos/sulfatos, coloides y oxidantes, 2) dos equipos de doble ósmosis inversa WRO-131 ROHH, con dos membranas para la producción de 14L/min (840 L/hora) a 10° C por ósmosis capaz de cubrir las necesidades de producción de agua tanto para el tratamiento de HDF-OL como para la desinfección por calor del anillo de distribución de las membranas de ósmosis inversa y 3) un único anillo de distribución para el envío del agua producida por el equipo de ósmosis inversa a los puntos de uso por una tubería de distribución en forma de anillo con recirculación, instalada en tubería de polietileno PEX, protegida con un aislamiento de Armaflex.

En el presupuesto presentado no se encuentran incluidas las siguientes partidas: acometidas eléctricas y de agua, bancadas y desagües, cuadro eléc-

trico parcial de las salas de HD, cableado eléctrico, conexión con los mecanismos y todo lo no especificado en el presupuesto.

El periodo de amortización para la instalación de agua, de acuerdo con la «Instrucción nº 3 de 19 marzo de 2012 de la Dirección General de Osakidetza sobre: Aspectos relacionados con el inmovilizado material, inmaterial y gastos de establecimiento. (Actualización de la instrucción nº 3 de 13 de junio de 2003)», se ha computado en 10 años.

El coste de mantenimiento anual de la planta, realizado por el suministrador de la misma, se ha valorado en base al presupuesto presentado. Dicho mantenimiento es integral (mantenimiento preventivo más correctivo) excluyéndose del mismo el pretratamiento y las tareas de mantenimiento que corresponden al usuario. El personal de mantenimiento del hospital se encarga de la revisión diaria de la planta y de los cambios de filtros.

#### Material fungible

El coste del material fungible se ha valorado de acuerdo con los precios del expediente de adjudicación para el suministro de productos, equipamiento y mantenimiento necesario para la realización de sesiones de Hemodiálisis del Hospital Galdakao-Usansolo, con fecha 12 de abril de 2016.

El coste total del material fungible (IVA incluido) se ha calculado de la siguiente manera: primero, para cada una de las técnicas de HDF-OL adjudicadas en el expediente, se ha calculado su coste como producto de su coste total unitario, obtenido en base a los precios unitarios de licitación de cada artículo (hemofiltro, concentrado de bicarbonato, línea arteriovenosa, ultrafiltro, y desinfectante), por el número total de artículos licitados para cada una de ellas misma; segundo, se ha sumado el coste para cada una de las técnicas y el total se ha dividido entre el número total de artículos adjudicados en el expediente.

#### Resto costes

El resto de los costes se han actualizado de euros de 2013 a euros de 2016 de acuerdo con la tasa de variación del IPC (-0,7%), obtenida entre junio de 2013 y junio de 2016 y proporcionada por el INE.

# V. Resultados

## V.1. Seguridad y tolerancia al tratamiento

### V.1.1. Resultados de la búsqueda y selección de los estudios

En la búsqueda bibliográfica se han encontrado un total de 288 estudios que hacen referencia a la técnica HDF-OL, de las cuales 103 son duplicados. Tras la revisión del título y *abstract* se han excluido 30 publicaciones por ser comunicaciones a congresos y 18 por ser de naturaleza narrativa. Otras 80 publicaciones han sido eliminadas al no evaluar la seguridad o la tolerancia al tratamiento y otras 23 fueron excluidas por comparar otras técnicas o tipos de membranas. Veintiocho artículos fueron localizados para su evaluación a texto completo por ser potencialmente relevantes. De estos 28 artículos la revisión Cochrane localizada (*Rabindranath 2006*) fue excluida dado que compara los diferentes métodos convectivos y la HD convencional. Además se ha excluido el ECA CONTRAST (*Grooteman 2012*), que compara la HDF-OL con la HD convencional de bajo flujo.

Los estudios relevantes fueron identificados para su valoración individualizada. En el anexo X.2. se encuentra la lista completa y detallada de los estudios excluidos y los motivos para su exclusión.

Finalmente en la revisión sobre seguridad de esta técnica se han incluido tres ECA (*Maduell 2013, Ok 2013, Schiffel 2007*) y cuatro estudios observacionales (*Muñoz 2006, Vilar 2009, Pinney 2011, Caplin 2013*) que comparan la seguridad y/o la tolerancia al tratamiento de la técnica de HDF-OL frente a la HD-AF.

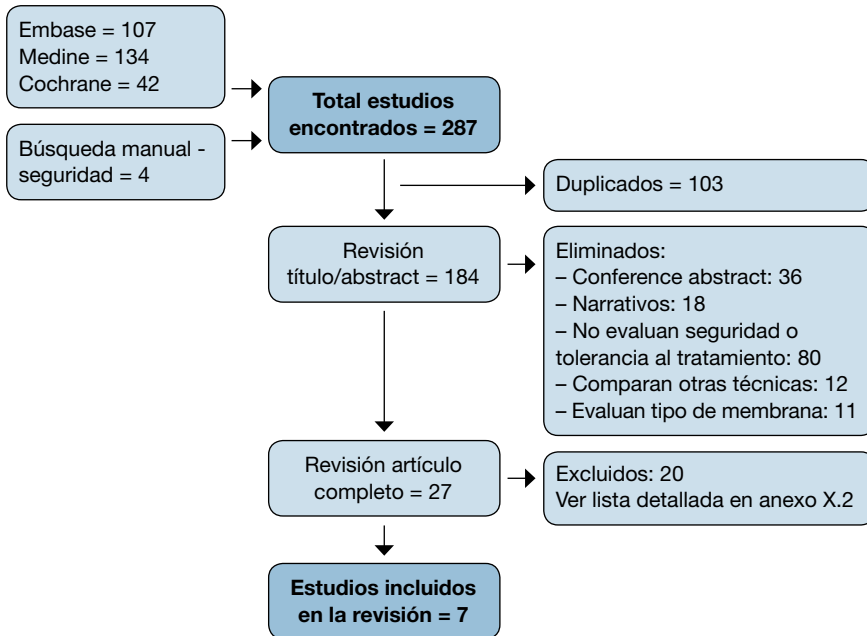


Figura 1. Resultados de la búsqueda y selección de los estudios-seguridad

## V.1.2. Descripción de los estudios incluidos

A continuación se describen los datos más relevantes de los estudios incluidos. Las tablas de los estudios individuales se encuentran en el anexo X.3.

### Ensayos clínicos

Los tres ECA incluidos en la revisión (*Maduell 2013, Ok 2013, Schiff 2007*) incluyen un total de 1.764 pacientes. En el año 2016 se publicó un reanálisis del estudio ESHOL (*Maduell 2016*).

El estudio «Turkish OL-HDF» (*Ok 2013*) (n=782), fue llevado a cabo en Turquía y el de Schiff *et al.* (*Schiff 2007*) se llevó a cabo en Alemania, mientras que el estudio ESHOL (n=906) ha sido realizado en Cataluña (*Maduell 2011, Maduell 2013*).

El estudio ESHOL tuvo un seguimiento de 36 meses y el «Turkish OL-HDF» de entre 24 y 39 meses, mientras que el de Schiff *et al.* (*Schiff 2007*) tuvo una duración de 48 meses (24 meses en cada tratamiento). Estos estudios

comparan la técnica de HDF-OL con la HD-AF, aunque uno de ellos (*Maduell 2013*) incluyó un 6% de pacientes tratados con HD de bajo flujo. En el estudio ESHOL (*Maduell 2013*) se utilizó un volumen mínimo de líquido de reemplazo de 18 litros por sesión, mientras que en el estudio Turkish-OL (*Ok 2013*) se usó un mínimo de 15 litros por sesión.

En relación a la tecnología utilizada, en el estudio ESHOL (*Maduell 2013*) se utilizaron los dializadores de alto flujo FX60 y FX80 (Fresenius Medical Care), Poliflux 170H y 210H y Arylane H9 (Gambro®) para ambas técnicas aunque un 8% de los pacientes asignados a HD-AF usaron dializadores de bajo flujo. En el estudio Turkish-OL (*Ok 2013*) en ambos grupos se utilizó el monitor de diálisis Fresenius 4008S y los dializadores FX60 y FX80 (Fresenius Medical Care). En el estudio firmado por Schiffel *et al* (*Schiffel 2007*) para la HD-AF y la HD-OL dializadores Fresenius F60 y F80 respectivamente. La temperatura se mantuvo entre 36,5°- 37,5° y los niveles de sodio permanecieron estables.

Schiffel *et al.* (*Schiffel 2007*) llevaron a cabo un estudio cruzado aleatorizado abierto en Munich (Alemania) con 76 pacientes con el objetivo de comparar los beneficios y riesgos de la HDF-OL y la HD-AF utilizando líquido de sustitución ultrapuro.

#### Estudios observacionales

Caplin *et al.* (*Caplin 2013*) llevaron a cabo un estudio transversal mediante encuesta para comparar las técnicas de HDF-OL y HD-AF con 519 pacientes. En ambos grupos de tratamiento se utilizaron los dializadores Elisio (Nipro Corporation) o Helixicone (Fresenius). En la técnica de HD-AF se mantuvo la temperatura controlada (mediana 35° C). En cuanto a la seguridad se valoró la ocurrencia de episodios de hipotensión, calambres, fatiga y dolor de cabeza así como la calidad del agua.

Pinney *et al.* (*Pinney 2011*) llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo en Londres con 78 pacientes. Los pacientes fueron asignados por conveniencia a ser tratados con HDF-OL (n=34) o a continuar con HD-AF convencional (n=44). Para ambos tratamientos se utilizó el monitor de diálisis Fresenius 4008 y dializadores de polisulfona también de Fresenius. En ambos casos se controló la temperatura, siendo de 36°C en la técnica de HDF-OL y de 35°C en la de HD-AF. El seguimiento fue de 12 meses, aunque también se consideraron los datos de los tres meses anteriores al cambio de tratamiento. Se realizaron dos comparaciones: por un lado se evaluaron las diferencias entre las dos cohortes (grupo HDF-OL vs. grupo HD-AF) y por otro se hizo una evaluación intra-cohorte con el grupo de pacientes que pasó

de HD-AF a HDF-OL. En ambos casos se evaluaron los episodios de hipotensión experimentados por los pacientes durante las sesiones de diálisis y si hubo problemas de coagulación del dializador.

Vilar *et al.* (Vilar 2009) llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en Inglaterra con un total de 858 pacientes. En el grupo de HDF-OL se incluyeron selectivamente pacientes con mayor volumen corporal y aclaramiento residual bajo. En ambos grupos, se utilizaron membranas de alto flujo, fundamentalmente de polisulfona. Se evaluó la ocurrencia de episodios de hipotensión y calambres durante el tratamiento.

Muñoz *et al.* (Muñoz 2006) llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo con diseño antes-después con 31 pacientes en el Hospital de Galdakao en Bizkaia. El objetivo fue evaluar la seguridad de la nueva técnica de HDF-OL en pacientes que precisan incremento de dosis, que llevan largo tiempo en diálisis ( $5,97 \pm 5,73$  años), con síndrome residual y poca tolerancia. Para ello se compararon el número de episodios de hipotensión ocurridos durante las sesiones de diálisis durante los seis meses antes de la introducción de la HDF-OL con los ocurridos después de la introducción (6 meses, 1, 2, 3 y 4 años). También se evaluó la aparición de problemas de coagulación del dializador. Para la técnica de HDF-OL se utilizó el monitor de diálisis 4008S Fresenius® Medical Care y el dializador de alto flujo Fresenius HF80.

Tabla 4. Características de los estudios incluidos en el análisis de la seguridad de HDF-OL

Estudio	Diseño y seguimiento	Intervención/ comparación	N y características de la población	Medidas de resultado
<b>Maduell 2013 – ESHOL, España (Cataluña)</b>	ECA multicéntrico, media seguimiento 3,04 años (0,4 a 6,6).	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis no indicado; dializadores FX60 y FX80 (Fresenius), Poliflux 170H, 210H y Arylane H9 (Gambro® AB); reemplazo mínimo 18 l/ sesión; duración sesión (media): 236 minutos.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis no indicado; dializadores FX60 y FX80 (Fresenius); Poliflux 170H, 210H y Arylane H9 (Gambro® AB); 8% dializadores de bajo flujo; duración sesión (media): 234 minutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=456): edad: 64,5±14; hombres: 69,5%; DM: 22,8%; meses en HD: 47,4±55.</li> <li>HD-AF (n=450): edad: 66,3±14; hombres: 64,2%; DM: 27,1%; meses en HD: 50,3±71.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Arritmia</li> <li>Dolor torácico</li> <li>Calambres</li> <li>Dolor de cabeza</li> <li>Fatiga</li> <li>Hospitalización</li> </ul>
<b>Ok 2013 – Turkish OL-HDF, Turquía</b>	ECA multicéntrico, 24 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008S; dializadores FX60 o FX80 (Fresenius); reemplazo mínimo 15 l/sesión; duración sesión 240 minutos.</li> <li>HD-AF: HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008S; dializadores FX60 o FX80 (Fresenius); duración sesión 240 minutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=391): edad 56,4±13,0; mujeres 40,4% DM 36,3%; meses en HD: 57,1±43,2.</li> <li>HD-AF (n=391): edad 56,5±14,9; mujeres 41,9% DM 33,2%; meses en HD: 58,7±46,1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión sintomática</li> <li>Uso de fármacos antihipertensivos</li> <li>Hospitalización</li> <li>Reacciones pirogénicas</li> <li>Calidad del agua</li> </ul>

.../...

.../...

Estudio	Diseño y seguimiento	Intervención/ comparación	N y características de la población	Medidas de resultado
<b>Caplin 2013, Reino Unido</b>	Encuesta transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis no indicado; dializadores Elisio, Nipro Corporation or Helixicone, Fresenius; &gt;17 litros; 3 sesiones/semana, duración media 4h.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis no indicado; dializadores Elisio, Nipro Corporation or Helixicone, Fresenius; temperatura mediana 35°; 3 sesiones/semana, duración media 4h.</li> </ul> <p>Dos comparaciones: C1. Entre cohortes HDF-OL vs. HD-AF. C2. Intra-cohorte: pacientes en HD-AF que pasan a HDF-OL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=154): edad-mediana: 69 (55 a 77); hombres: 57%; DM: 37,7%; meses en HD-mediana: 34 (15,5 a 71).</li> <li>HD-AF (n=365): edad-mediana: 63 (50 a 75); hombres: 55,7%; DM: 42,1%; meses en HD-mediana: 32 (13 a 52,5).</li> </ul> <p>* Crit. Inclusión: tratamiento diálisis &gt;90 días.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Calambres</li> <li>Dolor de cabeza</li> <li>Fatiga</li> <li>Calidad del agua</li> </ul>
<b>Pinney 2010, Reino Unido</b>	Estudio de cohortes, 3+12 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008; dializador de polisulfona de Fresenius; líquido sustitución 65 a 85 ml/min; temperatura 36, 0°; 3 sesiones/semana; duración media sesión 4,02±0,07 h.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis Fresenius 4008; dializador de polisulfona de Fresenius; temperatura 35,0°; 3 sesiones/semana; duración media sesión 4,16±0,07 h.</li> </ul> <p>Dos comparaciones: C1. Entre cohortes HDF-OL vs. HD-AF. C2. Intra-cohorte: pacientes en HD-AF que pasan a HDF-OL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=34): edad: 67,5 años (63,5,0 a 80,0); hombres: 55,9%; DM: 27,3%; caucásicos: 67,6% caucásicos; meses en tratamiento: 45,5 (12,5 a 84).</li> <li>HD-AF (n=44): edad: 68,5 (55,0 a 75,5); hombres: 54,6%; DM: 20,5%; caucásicos 75% caucásicos; meses en tratamiento: 47,5 (10,5 a 97).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Coagulación del dializador</li> </ul>

.../...



.../...

Estudio	Diseño y seguimiento	Intervención/ comparación	N y características de la población	Medidas de resultado
<b>Vilar 2009 – Reino Unido</b>	Cohortes retrospectivo, 60 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis no indicado, dializador con membranas de alto flujo, fundamentalmente de polisulfona</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis no indicado, dializador con membranas de alto flujo, fundamentalmente de polisulfona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=232): edad 53,1±15,7; hombres 83,2%; DM 25,9%.</li> <li>HD-AF (n=626): edad 64,2±13,9; hombres: 62,6%; DM: 26,5%.</li> </ul> <p>* Crit. Inclusión: al menos &gt;3 meses tratamiento diálisis, en el grupo HDF-OL se incluyen selectivamente pacientes con mayor IMC y aclaramiento de urea residual bajo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Calambres</li> </ul>
<b>Schiff 2007, Alemania</b>	Ensayo cruzado no aleatorizado, 48 meses: 24 meses en cada tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius MTS 4008 H; dializador Diasafe (Fresenius); líquido de sustitución 4,5 l/h; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis Fresenius MTS 4008; dializador Fresenius F6 con membranas polisulfona de bajo flujo; temperatura 36,5° a 37,5°; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL/HD-AF (n=38): edad 63 (9); hombres/mujeres: 22/16; DM n=7; meses en HD: 25 (9 a 280).</li> <li>HD-AF/ HDF-OL: (n=38); edad 59 (10); hombres/mujeres: 20/18; DM n=8; meses en HD: 28 (9 a 253).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Calidad del agua</li> </ul>
<b>Muñoz 2006 – España (Bizkaia)</b>	Estudio observacional prospectivo, diseño antes-después, 6 meses tratamiento HD-AF + 4 años tratamiento HDF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008S; dializador de alto flujo HF80 Fresenius; tiempo medio sesión: 208.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis; dializador de polisulfona de alto flujo.</li> </ul>	<p>N=31; edad: 60,7±16,1; hombres n=21; tiempo en HD: 5,97±5,73 años.</p> <p>* Crit. Inclusión: HDF-OL indicada en pacientes que precisan incremento dosis; en largo tiempo en HD; con síndrome residual; poca tolerancia; control calcio/potasio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión</li> <li>Reacciones pirogénicas</li> <li>Coagulación del dializador</li> </ul>

### V.1.3. Calidad de los estudios incluidos

#### Ensayos clínicos

La calidad de los ensayos clínicos se ha valorado siguiendo los criterios propuestos por la fundación Cochrane (*Higgins 2011*): Ver tabla 5.

- **Generación de la secuencia**

El riesgo de este sesgo es bajo en los estudios publicados por Maduell y Ok *et al* (*Maduell 2011, Ok 2013*), ya que los pacientes fueron aleatorizados 1:1 al tratamiento de HDF-OL o de HD-AF. En el ensayo ESHOL (*Maduell 2011*) la aleatorización fue generada por ordenador mientras que en el estudio Turkish OL-HDF (*Ok 2013*) se realizó de modo centralizado. El ensayo cruzado (*Schiffel 2007*) también tiene un bajo riesgo de sesgo, siendo la aleatorización realizada con una moneda.

En principio la aleatorización parece efectiva ya que en ninguno de los estudios hay diferencias significativas entre ambos grupos antes de la aleatorización, aunque hay que destacar que en el ensayo ESHOL (*Maduell 2013*) los pacientes del grupo que recibió HDF-OL eran más jóvenes, tenían menor frecuencia de diabetes, y llevaban menos tiempo en tratamiento de diálisis.

- **Ocultamiento de la asignación**

En los tres estudios (*Maduell 2011, Ok 2013, Schiffel 2007*) este riesgo de sesgo es incierto ya que no se indica cómo se ha realizado.

- **Cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores**

El riesgo de presentar este sesgo es alto en los cuatro estudios, aunque hay que considerar que en este tipo de intervenciones no es posible el cegamiento del personal que realiza la intervención. En relación al cegamiento de los pacientes en tres de ellos se indica que son ensayos abiertos (*Maduell 2011, Ok 2013, Schiffel 2007*). En cuanto al cegamiento de los evaluadores no se indica en ninguno de los tres estudios.

- **Datos de resultado incompletos**

La pérdida al seguimiento se detalla en los cuatro estudios. Dadas las características de esta patología y de su tratamiento, las pérdidas en el seguimiento en pacientes con HD se deben principalmente a su derivación a trasplante renal. Por ello, los estudios que presentan un alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento pueden haber incluido en el estudio un mayor número

de pacientes con condiciones clínicas favorables para el trasplante, lo que podría dar menor validez externa a los resultados por la escasa representatividad de la población a estudio con la población en tratamiento de diálisis.

En un ECA (*Maduell 2013*) la pérdida al seguimiento fue del 42% en el grupo tratado con HDF-OL y del 36% en el grupo tratado con HD-AF. En el otro ECA (*OK 2013*) la pérdida al seguimiento fue del 43% en el grupo tratado con HDF-OL y del 42% en el grupo tratado con HD-AF. En ambos ensayos se considera que el riesgo de sesgo es poco claro, ya que aunque las pérdidas son elevadas, están bien explicadas y se lleva a cabo análisis por intención de tratar. No obstante, hay que señalar que en ambos casos los motivos por los que se pierden los pacientes son diferentes. En concreto en relación al trasplante renal, un mayor número de pacientes en el grupo tratado con HDF-OL recibieron trasplante renal (22,14% vs. 17,5% en el estudio ESHOL y 2,81% vs. 1,53% en el estudio Turkish OL-HDF), aunque no es posible determinar si esa diferencia es estadísticamente significativa.

En el estudio de Schiffel *et al.* (*Schiffel 2007*) el riesgo de este sesgo es bajo, ya que la pérdida al seguimiento es pequeña. También se llevan a cabo análisis por intención de tratar.

- **Notificación selectiva de los resultados**

Uno de los ensayos (*Maduell 2013*) tiene alto riesgo de este tipo de sesgo, ya que no se proporcionan datos sobre algunas de las variables de tolerancia al tratamiento especificadas en el protocolo (calambres, dolor de cabeza y fatiga).

Los otros dos estudios (*Ok 2013*, *Schiffel 2007*) tienen un riesgo de sesgo bajo.

- **Otras fuentes de sesgo**

En los ECA ESHOL y Turkish OL-HDF (*Maduell 2011*, *Ok 2013*) existe un riesgo no determinado de presentar otras fuentes de sesgo por posible conflicto de intereses. En el estudio ESHOL (*Maduell 2013*) se indica que no hay conflicto de interés, sin embargo el estudio está financiado por las empresas Fresenius, que fabrica los monitores de diálisis y los dializadores. Por su parte, en el estudio Turkish OL-HDF (*Ok 2013*), el estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius y 5 de los 17 autores forman parte del comité científico o son trabajadores de esa empresa. No obstante, se especifica que Fresenius no tomó parte en el diseño, análisis o colección de datos. En el estudio de Schiffel *et al.* (*Schiffel 2007*) el riesgo de sesgo también es incierto, ya que no se indica quien financia el estudio y si hay o no conflicto de intereses.

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los ECA y estudios cuasi-experimentales

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores Todos los desenlaces	Datos de resultado incompletos Todos los desenlaces	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Maduell 2013 – ESHOL, España (Cataluña) (ECA)</b>	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización 1:1 mediante sistema electrónico centralizado y estratificado por centros.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «Estudio abierto»	<b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (191/456 en HDF-OL y de 164/450 en HD-AF). Pérdida similar en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis»	<b>Alto riesgo</b> No se reportan todos los resultados de los desenlaces mencionados en el protocolo, como calambres, fatiga y dolor de cabeza.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> En el estudio se indica que no hay conflicto de intereses, pero el estudio está subvencionado por Fresenius y Gambro®.

.../...

.../...

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores Todos los desenlaces	Datos de resultado incompletos Todos los desenlaces	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Ok 2013 – Turkish OL-HDF, Turquía (ECA)	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización centralizada 1:1.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «estudio abierto»	<b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (220/391 en HDF-OL y 228/391 en HD-AF completaron el estudio). Pérdida similar en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis» Baja potencia estadística.	<b>Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos y los datos están tabulados.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> Varios autores son miembros del comité o empleados de Fresenius y el estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius. No obstante, Fresenius no toma parte en el diseño, análisis o colección de datos.
<b>Schiffi 2007, Alemania (Ensayo cruzado aleatorizado)</b>	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización mediante lanzamiento de moneda.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «sin cegamiento»	<b>Bajo riesgo</b> Pocas pérdidas (3/38 en grupo HDF-OL/ HD-AF y 4/38 en grupo HD-AF/ HDF-OL).	<b>Riesgo poco claro/Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos, pero los datos no están tabulados.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> No se indica si hay conflicto de intereses y quien financia el estudio.

## V.1.4. Seguridad y tolerancia al tratamiento de diálisis para cada variable de resultado

A continuación se presentan los resultados para cada una de las variables de resultado consideradas para evaluar la seguridad de la técnica. Tal y como se explicó en el capítulo de «Metodología», estas variables de resultado han sido seleccionadas por su importancia clínica y se han evitado las variables de resultado intermedias. Los resultados encontrados se presentan en tabla 6. Los análisis de los mismos se pueden encontrar en el anexo X.4.

### V.1.4.1. Episodios de hipotensión durante el tratamiento de diálisis

Evidencia procedente de ECA

En el ECA ESHOL (*Maduell 2011, Maduell 2013*) el número de episodios de hipotensión sintomática fue significativamente menor en el grupo tratado con HDF-OL [RR 0,72 (IC 95% 0,68 a 0,77)]. Por el contrario, en el ensayo «Turkish OL-HDF» (*Ok 2013*) no se encontraron diferencias significativas en relación al número de episodios de hipotensión entre ambos grupos (77,7 por mil sesiones en el grupo de HDF-OL vs. 81,0 por 100 sesiones en el grupo de HD-AF convencional;  $p=0,64$ ). Los resultados combinados del meta-análisis (MA) no demuestran diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento [RR 0,81 (IC 95% 0,62 a 1,06)]. No obstante, la heterogeneidad de los resultados es alta ( $I^2=83\%$ ) lo que dificulta la estimación agregada de los resultados.

Los datos de un ensayo cruzado (*Schiff 2007*) muestran que los episodios de hipotensión que precisaron intervención ocurrieron raramente en ambas modalidades, sin embargo, éstos fueron incluso menos frecuentes en los pacientes tratados con HDF-OL que en los tratados con HD-AF ( $0,4 \pm 0,3$  vs.  $1,1 \pm 0,8$  eventos/ mes).

Evidencia de estudios observacionales

En un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico (*Caplin 2013*) no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de episodios de hipotensión entre los pacientes tratados con HDF-OL y los tratados con HD-AF convencional, siendo el porcentaje de pacientes con puntuación por encima de la mediana del 57,1% en el grupo de HDF-OL y del 56,6% en el grupo de HD-AF [OR 1,02 (IC 95% 0,69 a 1,50)]. En un segundo análisis longitudinal retrospectivo con una cohorte de pacientes que continuaban en

el mismo centro, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que continuaban en tratamiento con HD-AF convencional y los que habían pasado a ser tratados con HDF-OL [pacientes que empeoran o no notan cambio: OR 1,05 (IC 95% 0,58 a 1,89)].

En un estudio de cohortes prospectivo (*Pinney 2011*) la tasa de episodios de hipotensión sintomática fue mayor en el grupo de pacientes tratado con HDF-OL que en el grupo tratado con HD-AF convencional (25,9% vs.16,5%;  $p<0,05$ ). Así mismo, los pacientes que pasaron a tratarse con HDF-OL experimentaron más episodios de hipotensión sintomática con el nuevo tratamiento (25,9% vs. 19,5%;  $p<0,05$ ).

En un estudio de cohortes retrospectivo (*Vilar 2009*) los episodios de hipotensión fueron menos frecuentes en el grupo tratado con HDF-OL [Mediana: 0,05/sesión (RIC 0,08) vs. 0,03/sesión (RIC 0,05);  $p<0,001$ ].

En un estudio observacional prospectivo con diseño antes-después (*Muñoz 2006*) se compararon el número de episodios de hipotensión ocurridos durante las sesiones de diálisis durante los seis meses antes de la introducción de la HDF-OL con los ocurridos seis meses después de la misma y se observó que el número de episodios descendió en un 45%, pasando de 62 episodios antes de la introducción a 28 episodios después de la introducción (2,67% en 2.325 sesiones vs. 1,20% en 2.325 sesiones).

**En resumen**, la mayor parte de los estudios observacionales encontrados presentan menos episodios de hipotensión con la HDF-OL que con la HD-AF, ya que únicamente el estudio de *Pinney et al.* indica una mayor ocurrencia de episodios de hipotensión en los pacientes tratados con HDF-OL.

#### V.1.4.2. Arritmias

##### Evidencia de ECA

En el ECA ESHOL (*Maduell 2013*) no se demostraron diferencias significativas en relación al número de episodios de arritmia entre los pacientes que fueron tratados con HDF-OL y los que fueron tratados con HD-AF convencional [RR 1,08 (IC 95% 0,86 a 1,35)].

##### Evidencia de estudios observacionales

No se han identificado estudios observacionales que midan esta variable.

**En resumen**, la evidencia disponible es escasa, pero no existen datos que indiquen una mayor incidencia de arritmias en los pacientes tratados con HDF-OL que con la HD-AF.

#### V.1.4.3. Dolor torácico

Evidencia procedente de ECA

En el ECA ESHOL (*Maduell 2013*) no se identificaron diferencias significativas en relación al número de episodios de dolor torácico entre los pacientes que fueron tratados con HDF-OL y los que fueron tratados con HD-AF convencional [RR 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28)].

Evidencia de estudios observacionales

No se han identificado estudios observacionales que midan esta variable.

**En resumen**, la evidencia disponible es escasa (sólo un estudio) y no indica mayor incidencia de dolor torácico en los pacientes tratados con HDF-OL que con la HD-AF.

#### V.1.4.4. Calambres

Evidencia de ECA y de estudios cuasi-experimentales

En el protocolo del ECA ESHOL (*Maduell 2013*) se indica que se compara la aparición de calambres en ambos grupos, pero no se presentan los resultados.

Evidencia de estudios observacionales

En un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico (*Caplin 2013*) los pacientes tratados con HDF-OL experimentaron menos calambres que los tratados con HD-AF convencional, siendo el porcentaje de pacientes con puntuación por encima de la mediana del 45% y 54,9% para los grupos de HDF-OL y HD-AF respectivamente [OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99)]. Sin embargo, en un segundo análisis longitudinal retrospectivo con una cohorte de pacientes que continuaban siendo tratados en el mismo centro, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que seguían en tratamiento con HD-AF convencional y los que habían sido pasados a trata-



miento con HDF-OL [pacientes que empeoran o no notan cambio: OR 1,38 (IC 95% 0,76 a 2,51)].

En un estudio de cohortes retrospectivo (*Vilar 2009*) no se detectaron diferencias en relación a la presencia de calambres entre ambos grupos [mediana: 0,01/sesión (RIC 0,03) vs. 0,01/sesión (RIC 0,03); p=0,89].

**En resumen**, la evidencia disponible no indica mayor incidencia de calambres en los pacientes tratados con HDF-OL que con la HD-AF.

#### V.1.4.5. Dolor de cabeza

##### Evidencia de ECA

En el protocolo del ECA ESHOL (*Maduell 2013*) se indica que se valorará la presencia de dolor de cabeza, pero no se incluyen los resultados en el artículo publicado.

##### Evidencia de estudios observacionales

En un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico (*Caplin 2013*) los pacientes tratados con HDF-OL experimentaron menos dolores de cabeza que los tratados con HD-AF convencional, siendo el porcentaje de pacientes con puntuación por encima de la mediana del 41,6% en el grupo de HDF-OL y del 56% en el grupo de HD-AF [OR 0,56 (IC 95% 0,38 a 0,83)]. Sin embargo, en un segundo análisis longitudinal retrospectivo con una cohorte de pacientes que continuaban en el mismo centro, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que continuaban en tratamiento con HD-AF convencional y los que habían sido pasados a tratamiento con HDF-OL [OR 0,96 (IC 95% 0,49 a 1,88)].

**En resumen**, la evidencia disponible si bien es escasa, no indica mayor incidencia de dolor de cabeza en los pacientes tratados con HDF-OL que con la HD-AF.

#### V.1.4.6. Fatiga

##### Evidencia de ECA

En el protocolo del ECA ESHOL (*Maduell 2013*) se indica que se valorará la fatiga reportada por los pacientes, pero no se presentan los resultados en el artículo.

## Evidencia de estudios observacionales

En un estudio transversal multicéntrico (*Caplin 2013*) los pacientes tratados con HDF-OL experimentaron menos fatiga que los tratados con HD-AF convencional, siendo el porcentaje de pacientes con puntuación por encima de la mediana del 45,0% en el grupo de HDF-OL y del 54,9% en el grupo de HD-AF [OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99)]. Sin embargo, en un segundo análisis longitudinal retrospectivo con una cohorte de pacientes que continuaban en el mismo centro no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que continuaban en tratamiento con HD-AF convencional y los que habían sido pasados a tratamiento con HDF-OL [OR 0,75 (IC 95% 0,5 a 1,65)].

**En resumen,** la evidencia disponible no indica mayor incidencia de fatiga en los pacientes tratados con HDF-OL que con la HD-AF.

### V.1.4.7. Reacciones clínicas a los pirógenos

#### Evidencia de ECA

En el «Turkish OL-HDF study» (*Ok 2013*) no se observaron reacciones clínicas a pirógenos.

#### Evidencia de estudios observacionales

Tampoco en el estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital de Galdakao (*Muñoz 2006*) ninguno de los pacientes mostró reacciones pirógenas.

**En resumen,** no se dispone de evidencia suficiente para analizar esta variable de resultado.

Tabla 6. **Resumen de los resultados sobre seguridad obtenidos en los ECA analizados**

Desenlace	Nº de estudios	N	Análisis estadístico	Tamaño del efecto
Episodios de hipotensión	2	1.688	RR (IV, random, IC 95%).	0,81 (0,62 a 1,06).
Arritmias	1	906	RR (IV, fixed, IC 95%).	1,08 (0,86 a 1,36).
Dolor torácico	1	906	RR (IV, fixed, IC 95%).	0,98 (0,75 a 1,28).
Calambres	1	906	Los autores no dan los resultados.	

.../...

.../...

Desenlace	Nº de estudios	N	Análisis estadístico	Tamaño del efecto
<b>Dolor de cabeza</b>	1	906	Los autores no dan los resultados.	
<b>Fatiga</b>	1	906	Los autores no dan los resultados.	
<b>- Fatiga 6 meses</b>	1	45	DM (IV, fixed, IC 95%).	-0,10 (-0,28 a -0,08).
<b>- Fatiga 12 meses</b>	1	45	DM (IV, fixed, IC 95%).	-0,0 (-0,21 a -0,21).
<b>Reacciones pirogénicas</b>	1	782	No se observaron reacciones pirogénicas.	

Tabla 7. **Ensayos cruzados**

Estudio	HDF-OL	HD-AF	Valor de p
<b>Desenlace: Episodios de hipotensión</b>			
• Schiffli 2007	0,4 ± 0,3 eventos/mes.	1,1 ± 0,8 eventos/mes.	p<0,05

Tabla 8. **Estudios observacionales**

Estudio	Diseño	HDF-OL	HD-AF	Valor de p
<b>Desenlace: Episodios de hipotensión</b>				
• Caplin 2013 – comparación 1 inter-cohorte	Estudio transversal.	Puntuación por encima de la mediana: OR 1,02 (IC 95% 0,69 a 1,50).		p=0,92
• Caplin 2013 – comparación 1 intra-cohorte	Estudio longitudinal retrospectivo.	Peor o sin cambios: OR 1,05 (IC 95% 0,58 a 1,89).		p=0,87
• Pinney 2010 – comparación 1 inter-cohorte	Estudio de cohortes.	25,9%	16,5%	p<0,05
• Pinney 2010 – comparación 2 intra cohorte	Estudio de cohortes.	25,9%	19,5%	p<0,05
• Vilar 2009	Estudio de cohortes retrospectivo.	Mediana: 0,05/sesión (RIC 0,08).	Mediana: 0,03/sesión (RIC 0,05).	p<0,001
• Muñoz 2006	Estudio observacional prospectivo, diseño antes-después.	2,67%	1,20%	No se indica.

.../...

.../...

Estudio	Diseño	HDF-OL	HD-AF	Valor de p
<b>Desenlace: arritmias</b>				
• NO hay estudios observacionales.				
<b>Desenlace: dolor torácico</b>				
• NO hay estudios observacionales.				
<b>Desenlace: Calambres</b>				
• Caplin 2013 – comparación 1 inter-cohorte.	Estudio transversal.	Puntuación por encima de la mediana: OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99).		p=0,04
• Caplin 2013 – comparación 1 intra-cohorte.	Estudio longitudinal retrospectivo.	Peor o sin cambios: OR 1,38 (IC 95% 0,76 a 2,51).		p=0,283
• Vilar 2009	Estudio de cohortes retrospectivo.	Mediana: 0,01/sesión (RIC 0,03).	Mediana: 0,01/sesión (RIC 0,03).	p=0,89
<b>Desenlace: Dolor de cabeza</b>				
• Caplin 2013 – comparación 1 inter-cohorte.	Estudio transversal.	Puntuación por encima de la mediana: OR 0,56 (IC 95% 0,38 a 0,83).		p=0,003
• Caplin 2013 – comparación 1 intra-cohorte.	Estudio longitudinal retrospectivo.	Peor o sin cambios: OR 0,96 (IC 95% 0,49 a 1,88).		p=0,907
<b>Fatiga</b>				
• Caplin 2013 – comparación 1 inter-cohorte.	Estudio transversal.	Puntuación por encima de la mediana: OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99).		p=0,04
• Caplin 2013 – comparación 1 intra-cohorte.	Estudio longitudinal retrospectivo.	Peor o sin cambios: OR 0,73 (IC 95% 0,35 a 1,52).		p=0,395
<b>Reacciones pirogénicas</b>				
• Muñoz 2006	Estudio observacional prospectivo, diseño antes-después.	No hay.	No hay.	

## V.1.5. Calidad del agua

El ECA «Turkish OL-HDF» (Ok 2013) realizó recuento microbiológico del líquido de reposición en ambos grupos. El nivel de endotoxinas fue

indetectable en el líquido de diálisis y en el de infusión de la HDF-OL. En el líquido de la HD-AF convencional, la concentración de endotoxinas fue inferior a 1 UE/ml en todas las medidas realizadas (media  $0,14 \pm 0,04$  UE/ml, de 0,04 a 0,82 UE/ml).

En un ensayo cruzado (*Schiffel 2007*) los análisis realizados al líquido de diálisis ultrapuro de sustitución (utilizado en ambas técnicas de diálisis) no contenían colonias o concentraciones de endotoxinas medibles.

En un estudio longitudinal (*Caplin 2013*) el dialisato utilizado en ambas técnicas cumplía con los criterios químicos y bacteriológicos del Reino Unido.

❖ Seguridad y tolerancia al tratamiento: resumen de la evidencia

**En resumen**, la evidencia disponible indica que la técnica de HDF-OL es al menos tan segura como la HD convencional de alto flujo y no presenta problemas adicionales de seguridad o tolerancia.

## V.2. Efectividad de hemodiafiltración en línea vs hemodiálisis de alto flujo

### V.2.1. Resultados de la búsqueda y selección de los estudios

En el análisis de la efectividad de la HDF-OL se han revisado 42 artículos completos incluyendo finalmente en el análisis 3 ECA, y 12 estudios observacionales.

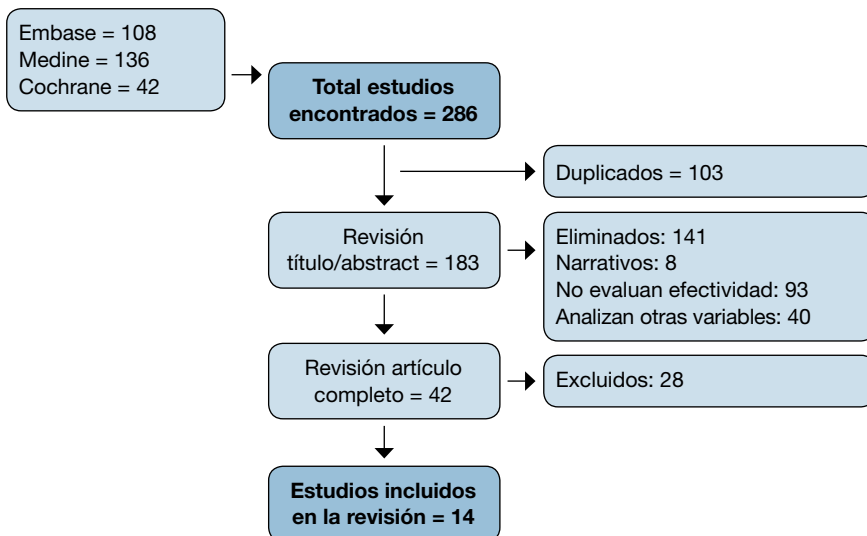


Figura 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre efectividad

## V.2.2. Descripción de los estudios incluidos

A continuación se describen los datos más relevantes de los estudios incluidos en el análisis de la efectividad de la HDF-OL frente a la HD-AF (tabla 9). Las características de estudios individuales se encuentran en el anexo X.3.

Los tres ECA incluidos en la revisión (*Maduell 2013, Ok 2013, Schiff 2007*) incluyen un total de 1.764 pacientes. En el año 2016 se publicó un reanálisis del estudio ESHOL (*Maduell 2016*). La descripción de las características de los ECA incluidos en el análisis de efectividad han sido ya descrito en el apartado V.1.2.

Son 11 los estudios observacionales que analizan algunas de las variables de resultados de efectividad consideradas (*Canaud 2006, Vinhas 2007, Panichi 2008, Vilar 2009, Imamović 2014, Vaslaki 2006, Martin 2013, Hwang 2013, Muñoz 2006 Panichi 2006*).

Tabla 9. Estudios que analizan cada una de las variables de resultado de efectividad

Variable de efectividad analizada	ECA	Observacionales
Mortalidad por todas las causas	Ok 2013 Maduell 2013 Maduell 2016	Canaud 2006 Vinhas 2007 Panichi 2008 Vilar 2009 Imamović 2014

.../...

.../...

Variable de efectividad analizada	ECA	Observacionales
Hospitalización por todas las causas	Ok 2013 Maduell 2013	Vinhas 2007
Velocidad de crecimiento en niños	—	Fischbach 2009
Anemia	Schiffli 2007 Ok 2013 Maduell 2013	Vaslaki 2006 Martin 2013 Vilar 2009 Imamović 2014
Tensión arterial	Ok 2013 Maduell 2013	Hwang 2013
Nutrición	Schiffli 2007 Maduell 2013	Vilar 2009 Muñoz 2006 Panichi 2006
Calidad de vida	Schiffli 2007	—
Amiloidosis	—	—

Los estudios observacionales incluidos en el análisis sobre la efectividad de la HDF-OL presentan las siguientes características:

- Vilar *et al.* (Vilar 2009): estudio de cohortes retrospectivo realizado en Inglaterra con un total de 858 pacientes. En el grupo de HDF-OL se incluyeron selectivamente pacientes con mayor volumen corporal y aclaramiento residual bajo. En ambos grupos se utilizaron membranas de alto flujo, fundamentalmente de polisulfona.
- Panichi *et al.* (Panichi 2008): estudio que incluyó 757 pacientes (edad media de  $66 \pm 14$  años, una edad dialítica  $70 \pm 76$  meses, diabetes 19%) seguidos prospectivamente durante 30 meses y de los que se registraron datos sobre mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no mortales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular). Los pacientes fueron estratificados en tres grupos según la modalidad de HD: bicarbonato estándar HD (BHD) (n = 424), hemodiafiltración (HDF) con bolsas estériles (n = 204) y HDF-OL (n = 129).
- Imamović *et al.* (Imamović 2014): estudio de cohortes en 13 clínicas de países balcánicos (Bosnia, Herzegovina, Estonia, Serbia) que analizaron a 442 pacientes incidentes en el tratamiento de HD desde 1 de enero de 2007 hasta 31 de diciembre de 2011, para comparar la supervivencia por todas las causas entre la HD de alto flujo y la HDF-OL de alto y bajo volumen, así como los cambios en el consumo de eritropoyetina al pasar de HD de alto flujo a HDF-OL.

- Vinhas *et al.* (Vinhas 2007): análisis de supervivencia en una cohorte de pacientes procedentes de un único centro sanitario de Portugal que fueron transferidos del tratamiento con HD-AF a HDF-OL. En el momento del cambio de tratamiento, los pacientes mantuvieron el mismo dializador (membrana de polisulfona de alto flujo) y el mismo flujo de sangre. El flujo del dializado se redujo en todos los pacientes mediante el uso de un dispositivo automático que mantuvo un cociente del flujo del dializado (flujo de sangre/flujo de líquido de diálisis) de 1:1,2. El volumen de sustitución fue controlado automáticamente durante la HDF mediante un dispositivo que utilizaba una ecuación dependiente del flujo sanguíneo y que tuvo en cuenta el hematocrito, las proteínas plasmáticas totales y la tasa de ultrafiltración durante la sesión en cuenta. Con este dispositivo, todos los pacientes recibieron menos de 20 litros de líquido de sustitución por tratamiento.
- Canaud *et al.* (Canaud 2006): estudio que comparó las características y los resultados de los pacientes que recibieron distintos tipos de tratamiento de reemplazo renal en cinco países europeos valorando los resultados de la diálisis y el estudio de los patrones de práctica. En el estudio se realizó un seguimiento a 2.165 pacientes desde 1998 a 2001, estratificados en cuatro grupos: HD de bajo y alto flujo y HDF de baja y alta eficiencia.
- Hwang *et al.* (Hwang 2013): se estudiaron 32 de 101 pacientes que pasaron voluntariamente de HF-AF a HDF-OL en agosto de 2008.
- Muñoz *et al.* (Muñoz 2006): estudio observacional prospectivo con diseño antes-después con 31 pacientes realizado en el Hospital de Galdakao en (Bizkaia). El objetivo fue evaluar la efectividad en términos de resultados en nutrición y anemia con la técnica HDF-OL en pacientes que llevaban largo tiempo en diálisis ( $5,97 \pm 5,73$  años), presentan síndrome residual y mala tolerancia al tratamiento. Para la técnica de HDF-OL se utilizó el monitor de diálisis 4008S Fresenius® Medical Care y el dializador de alto flujo Fresenius HF80.
- Martin *et al.* (Martin 2013): estudio observacional que comparó los valores de hemoglobina y la necesidad de eritropoyetina en pacientes dializados con hemodiafiltración online frente a los pacientes dializados con hemodiálisis con membrana de alto flujo. Estudiaron la evolución de la anemia en 11 enfermos con edad  $68 \pm 20$  años que habían recibido tratamiento con hemodiafiltración «on line» postdilucional (HDF-OL) de forma ininte-



rrumpida durante un mínimo de 18 meses. Como grupo control se analizó la evolución de 16 enfermos con edad  $72 \pm 14$  años que durante el mismo periodo de tiempo fueron tratados exclusivamente con hemodiálisis, con membrana de alto flujo y baño ultrapuro (HD-AF). La concentración de hemoglobina se mantuvo estable en ambos grupos durante el estudio. Aunque el grupo con HD-AF partía con una concentración menor de hemoglobina, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en ningún momento de la evolución. En el grupo de HDF-OL la dosis semanal de eritropoyetina comenzó a disminuir a partir del sexto mes de tratamiento, pero el descenso solo alcanzó significación estadística a los 18 meses, momento en el cual 5 de los 11 enfermos no precisaban eritropoyetina. En el grupo de HD-AF la dosis de eritropoyetina no sufrió variaciones significativas, y no se pudo retirar en ninguno de los enfermos. Al comparar ambos grupos, la diferencia en la dosis de eritropoyetina comenzó a ser estadísticamente significativa a partir de los 12 meses de tratamiento con HDF-OL.

- Fischbach *et al* (Fischbach 2009): estudio observacional, prospectivo y no aleatorizado realizado en un único centro y publicado en 2009 analizó a 15 niños desde septiembre de 2004 hasta abril de 2008. El programa de diálisis consistió en sesiones de 3 horas seis veces por semana (18 h/semana), con Dializadores de alta permeabilidad (40 FX o FX 60, polisulfona, Fresenius), en un modo predilucional, permitiendo un volumen convectivo de 18 hasta 27 L/m<sup>2</sup> superficie corporal por sesión, un flujo sanguíneo de 150 ml/min/m<sup>2</sup> de superficie corporal y Kt/Vurea de al menos 1,4 por sesión en línea. La media de edad al inicio del estudio era de 8 años y 3 meses y todos los niños habían recibido tratamiento con hormona de crecimiento durante más de 12 meses antes del comienzo del tratamiento.
- Vaslaki *et al* (Vaslaki 2006): estudio que analiza 70 pacientes tratados con hemodiálisis (HD) y HDF-OL en un diseño *cross-over* o cruzado durante 2 x 24 semanas a una dosis de diálisis de  $eKt/V \geq 1,2$ . Los pacientes fueron asignados al azar en el grupo A que comenzó con HD y cambió a HDF-OL, o al grupo B en el que empezaron con HDF-OL y fueron luego tratados con HD.
- Panichi *et al* (Panichi 2006) publicaron en 2006 un estudio aleatorizado cruzado con 25 pacientes que siguieron de forma alternativa 4 meses en tratamiento con HD-AF o HDF-OL.

### V.2.3. Calidad de los estudios incluidos

La calidad de los ensayos clínicos se ha descrito en el capítulo V.1.3. El resultado de este análisis se resume en la tabla 10:

Tabla 10. Evaluación de la calidad de los ECA y estudios cuasi-experimentales

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes, personal y evaluadores	Datos de resultado incompletos Todos los desenlaces	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Maduell 2013 – ESHOL, España (Cataluña) (ECA)</b>	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización 1:1 mediante sistema electrónico centralizado y estratificado por centros.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «estudio abierto».	<b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (191/456 en HDF-OL y de 164/450 en HD-AF). Pérdida similar en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis».	<b>Alto riesgo</b> No se reportan todos los resultados de los desenlaces mencionados en el protocolo, como calambres, fatiga y dolor de cabeza.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> En el estudio se indica que no hay conflicto de intereses, pero el estudio está subvencionado por Fresenius y Gambro®.

.../...

.../...

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes, personal y evaluadores	Datos de resultado incompletos Todos los desenlaces	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Ok 2013 – Turkish OL-HDF, Turquía (ECA)	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización centralizado 1:1.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «estudio abierto»	<b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (220/391 en HDF-OL y 228/391 en HD-AF completaron el estudio). Pérdida similar en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis». Baja potencia estadística.	<b>Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos y los datos están tabulados.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> Varios autores son miembros del comité o empleados de Fresenius y el estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius. No obstante Fresenius no toma parte en el diseño, análisis o colección de datos.
Schiffi 2007, Alemania (Ensayo cruzado aleatorizado)	<b>Bajo riesgo</b> Aleatorización mediante lanzamiento de moneda.	<b>Riesgo poco claro</b> No explicado.	<b>Alto riesgo</b> «sin cegamiento»	<b>Bajo riesgo</b> Pocas pérdidas (3/38 en grupo HDF-OL/ HD-AF y 4/38 en grupo HD-AF/ HDF-OL).	<b>Riesgo poco claro/Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos, pero los datos no están tabulados.	<b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> No se indica si hay conflicto de intereses y quien financia el estudio.

## V.2.4. Efectividad analizada para variables de resultado

Los resultados del análisis de la efectividad por cada variable de resultado se resumen en la tabla 3.2 del Anexo X.3.

### V.2.4.1. Mortalidad por todas las causas

Evidencia procedente de ensayos clínicos

- ***Turkish Online Haemodiafiltration Study (Ok 2013)***

En este estudio se produjeron 117 muertes durante los 36 meses de seguimiento en los 782 pacientes analizados (15%), 52 en el grupo de HDF-OL (13,3%) y 65 en el grupo de HD-AF (16,6%), 76 de ellas por causas cardiovasculares (32 en el grupo de HDF-OL y 44 en el grupo de HD).

Tanto el riesgo de mortalidad por todas las causas como el riesgo de mortalidad cardiovascular fueron inferiores en el grupo tratado con HDF-OL que en el de HD-AF [HR = 0,79, (IC del 95%: 0,55 – 1,14) p=0,21 y HR = 0,72, (IC 95%: 0,45 – 1.13, p=0,15)] respectivamente, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Los autores del estudio consideran que esta falta de significación estadística corresponde a un error tipo II por la baja potencia del estudio.

El análisis *post-hoc* de la mortalidad determinó que los pacientes en tratamiento con HDF-OL y volumen de sustitución mayor de 17,4 l por sesión (HDF-OL de alta eficiencia) (n=195) presentaron significativamente menos riesgo tanto de mortalidad global [HR 0,54 (IC 95% 0,31-0,93) p=0,03], así como de mortalidad cardiovascular [HR 0,29; IC 95%: 0,12-0,65; p=0,002] que con la HD-AF. Este efecto se mantuvo significativo tras el ajuste con el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Sin embargo, los autores no descartan que los efectos observados en el grupo de HDF-OL de alta eficacia sean atribuibles a una selección de los pacientes más saludables.

- ***ESHOL Study (Maduell 2013, Maduell 2016)***

En este ECA 355 de los 906 pacientes incluidos en la aleatorización (39,18%) interrumpieron prematuramente el estudio. En un primer análisis se consideraron solamente los pacientes que continuaron el estudio y en éstos se registraron 207 muertes (22,8%) durante el seguimiento, lo que supone una tasa de mortalidad por todas las causas a los 3 años de un 30% menor en el grupo HDF-OL con respecto al de HD-AF [HR: 0,70 (IC 95%:

0,53 – 0,92)  $p=0,01$ ], lo que supone que sería necesario tratar a 8 pacientes con insuficiencia renal con HDF-OL para prevenir una muerte/año.

Un examen posterior en el que se aplicó un análisis *por Intención de Tratar* (Maduell 2016), incluyendo los pacientes que salieron prematuramente del estudio, demostró unos resultados muy similares a los del análisis original [HR 0,77 (IC 95%: 0,60-0,99;  $p = 0,043$ )].

En cuanto a las causas de muerte se aprecian menor incidencia de muerte por ictus [HR: 0,39 (0,16-0,93)  $p=0,03$ ] y por infección [0,45 (0,21-0,96)  $p=0,03$ ] en el grupo con HDF-OL. El resto de causas de muerte no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

**Metaanálisis de los ECA:** el análisis conjunto de ambos ensayos (ver *forest-plot* en Anexo X.5.) obtiene como estimador ponderado un RR=0,67 (IC 95%=0,53-0,86) lo que supone una reducción del riesgo de muerte por todas las causas en un 33% en el grupo HDF-OL frente a HD-AF. Sin embargo, teniendo en cuenta el escaso número de estudios y las limitaciones en el control de los sesgos de los mismos, esta estimación debe de interpretarse con precaución.

Evidencia procedente de estudios observacionales

Cinco estudios observacionales han comparado la mortalidad por todas las causas en pacientes tratados con HDF-OL frente a HD-AF (Canaud 2006, Vinhas 2007, Panichi 2008, Vilar 2009, Imamović 2014).

- **Canaud 2006**

Los resultados de este estudio indican que la HDF de alta eficacia se asocia con un menor riesgo de mortalidad en comparación con la HD (alto y bajo flujo) (RR=0,64,  $p=0,005$ ). Este efecto persiste después de ajustar por factores demográficos, comorbilidades y varios factores de confusión potencialmente relacionados con la terapia, incluyendo el tiempo anterior de diálisis y la dosis de diálisis. Cabe señalar que los pacientes tratados con HDF presentaron más comorbilidades que los pacientes con HD, especialmente cardiovasculares.

- **Vinhas 2007**

Durante el período de seguimiento (septiembre de 2003 a noviembre de 2006), se observó que la tasa cruda de mortalidad disminuyó de 19,9 muertes/pacientes-año durante la fase de tratamiento con HD-AF a 8,9 muertes/1.000 pacientes-año durante la fase de tratamiento con HDF-OL

postdilución. Mediante un análisis de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad, género, enfermedades concomitantes (diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica), dosis de diálisis, calcio sérico, colesterol LDL, los niveles de albúmina y los niveles de proteína C reactiva, se observó que el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas se redujo significativamente en un 98,5% para los pacientes que recibieron HDF-OL [RR 0,015 (IC 95% 0,000-0,859)].

- **Panichi 2008**

Los resultados de este estudio indican que el tratamiento con HDF-OL presentó una menor tasa de mortalidad global que con la HD estándar, incluso después del ajuste por edad, género, diabetes, tiempo en diálisis, niveles de albúmina, niveles de hemoglobina, uso de eritropoyetina, presión arterial, uso de medicamentos antihipertensivos y eficiencia dialítica (RR 0,78;  $p=0,01$ ).

- **Vilar 2009**

El análisis de supervivencia Kaplan-Meier realizado en este estudio expresa una mayor supervivencia en los pacientes que siguieron tratamiento predominantemente con HDF-OL frente a los que recibieron primordialmente HD-AF ( $p<0,001$ ). La comparación de la supervivencia entre ambos grupos, ajustada por covariables, obtuvo un cociente de riesgo de muerte significativamente menor en aquellos que fueron tratados predominantemente con HDF-OL frente a aquellos que recibieron terapia principalmente con HD-AF [HR 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,59);  $p<0,001$ ]. La edad, malignidad y el estado de la diabetes fueron predictores significativos independientes de mayor riesgo para la muerte. La mediana de la supervivencia fue de 3,4 años (IC 95% 3,0 a 3,8) para el grupo tratado predominantemente con HD-AF y 7,2 años (IC del 95%: 6,1 a 8,3) para los que se utilizó HDF-OL de forma dominante.

La proporción de tiempo de HDF (*HDF Time*) fue un predictor independiente significativo de reducción del riesgo de muerte [HR 0,66, (IC 95%: 0,47-0,92)  $p=0,014$ ], es decir, que según este estudio un paciente que fuese tratado con HDF durante el 100% de su tratamiento con diálisis tendrían un riesgo de muerte de 34% menor que un paciente que fuese tratado por el 100% del tiempo con HD-AF.

- **Imamović 2014**

El tratamiento con HDF-OL de alto volumen (media volumen de sustitución 20,4 L), se asoció con una mejoría en la supervivencia en comparación con diálisis de alto flujo ( $p=0,004$ ), aunque no así la HDF-OL de bajo volumen.

❖ Mortalidad por todas las causas: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible indica que el tratamiento con HDF-OL postdilución reduce el riesgo de muerte por todas las causas en comparación con HD-AF. Sin embargo, el limitado número de ECA y las limitaciones metodológicas de los estudios analizados hacen necesaria una ratificación de estos resultados mediante nuevos ECA con alto control de sesgos.*

#### V.2.4.2. Hospitalización por cualquier motivo

##### Evidencia procedente de ECA

En el ECA «Turkish OL-HDF» (*Ok 2013*) la incidencia de hospitalización fue similar en ambos grupos (20,4 por 100 pacientes-año en el grupo HDF-OL vs. 18,6 por 100 pacientes-año en el grupo HD-AF convencional;  $p=0,44$ ).

Por el contrario en el ECA ESHOL (*Maduell 2013*) se encontraron menores tasas de hospitalización entre los pacientes que recibieron HDF-OL y los que recibieron HD-AF convencional [RR 0,78 (IC 95% 0,67 a 0,90)].

Metaanálisis de los ECA: el análisis ponderado de la tasa de hospitalización (ver *funnel plot* en el Anexo X.5) presenta una elevada heterogeneidad por lo que no se ha tenido en cuenta esta estimación en el análisis de los resultados.

##### Evidencia procedente de estudios observacionales

- **Vinhas 2007**

En este estudio no encontraron diferencias significativas en la tasa de hospitalización entre el tratamiento con HDF o con HD ajustado por edad, sexo, cuatro comorbilidades, dosis de diálisis, calcio sérico, colesterol LDL, los niveles de albúmina y los niveles de proteína C-reactiva. Los únicos predictores de hospitalización fueron la dosis de diálisis [HR 0,437; (IC 95% 0,199 a 0,962)], los niveles de albúmina [HR 0,889; (IC 95% 0,845 a 0,936)], la presencia de enfermedad cerebrovascular [HR 2,012; (IC 95% 1,278 a 3,167)] y la enfermedad vascular periférica [HR 2,319; (IC 95% 1,219 a 4,413)].

❖ Hospitalización por cualquier motivo: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible sobre los efectos de la HDF-OL en la tasa de hospitalización no es concluyente debido a la heterogeneidad de resultados encontrados.*

V.2.4.3. Velocidad media de crecimiento en niños

Evidencia procedente de ECA

No se ha encontrado ningún ECA que analice esta variable de resultado.

Evidencia procedente de estudios observacionales

• **Fischbach 2009**

Durante el seguimiento de los 15 niños incluidos en este estudio se observó un aumento de la capacidad media de crecimiento de  $3,8 \pm 1,1$  cm/año al comienzo del estudio a  $14,3 \pm 3,8$  cm/año tras el primer año en tratamiento con HDF-OL, resultando un cambio en el score de la desviación estándar de la talla de  $-1,5 \pm 0,3$  a  $+0,2 \pm 1,1$ .

❖ Velocidad media de crecimiento en niños: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible sobre los efectos de la HDF-OL en la velocidad media de crecimiento en niños no es concluyente debido al insuficiente número de estudios encontrados.*

V.2.4.4. Anemia (variaciones de las necesidades de eritropoyetina)

Evidencia procedente de ECA

• **Schiffl 2007**

Las dosis de eritropoyetina necesarias para mantener los niveles de hemoglobina planteados no difirieron entre los pacientes de diálisis de alto flujo y pacientes en HDF.



- **Ok 2013**

A pesar de los niveles comparables de hemoglobina, la dosis media de eritropoyetina prescrita fue significativamente menor en el grupo HDF-OL que en el grupo HD ( $2282 \pm 2121$  versus  $2852 \pm 2702$  U/semana, respectivamente,  $p= 0,001$ ).

- **Maduell 2013**

No se demostraron diferencias en la proporción de pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyetina, aunque el estudio no aporta datos al respecto. Los suplementos de hierro por vía intravenosa y las dosis de agentes estimulantes de la eritropoyetina no difirieron entre los grupos.

Metaanálisis de los ECA: la insuficiente información aportada por los estudios ha impedido la realización de un metaanálisis.

Evidencia procedente de estudios observacionales

- **Vaslaki 2006**

La dosis de eritropoyetina necesaria para mantener unos niveles aceptables de hemoglobina fue menor en el grupo HDF-OL que en el grupo HD (4.913 vs. 5.492 IU/semana,  $p = 0,02$ ) y dio lugar a un nivel más alto de hematocrito (HDF-OL 31,5% vs. HD 30,5%,  $p<0,01$ ).

- **Martin 2013**

En este estudio en el grupo con HDF-OL la dosis semanal de eritropoyetina comenzó a disminuir a partir del sexto mes de tratamiento, pero el descenso sólo alcanzó significación estadística a los 18 meses, momento en el cual 5 de los 11 enfermos no precisaron eritropoyetina. En el grupo de HD-AF la dosis de eritropoyetina no sufrió variaciones significativas, y no se pudo retirar en ninguno de los enfermos. Al comparar ambos grupos, la diferencia en la dosis de eritropoyetina comenzó a ser estadísticamente significativa a partir de los 12 meses de tratamiento con HDF-OL.

Los autores de este estudio concluyen que el efecto de las técnicas convectivas sobre la anemia comienza a detectarse a partir del 6º mes (en el cual comienza a disminuir el tratamiento semanal de eritropoyetina) y alcanza significación a partir del mes 12 (más de la mitad de los enfermos dejan de precisar eritropoyetina).

- **Vilar 2009**

En este análisis la dosificación de la eritropoyetina fue mayor en el grupo con tratamiento predominante con HDF a los 3 y a los 36 meses ( $p < 0,05$  en ambos casos) no así en otros momentos de observación. El índice de resistencia a la eritropoyetina no difirió significativamente entre los grupos en ningún momento.

- **Imamović 2014**

Sesenta y nueve pacientes en tratamiento con HD-AF pasaron a tratamiento con HDF-OL. Antes de cambiar de tratamiento la dosis media semanal de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) fue de  $4,916 \pm 2,292$  IU/semana y la media del índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE)  $6,59 \pm 3,80$  UI/kg/g de hemoglobina. Tras el cambio a HDF-OL el consumo de ESA medio disminuyó a  $4,269 \pm 2,382$  IU/semana ( $p = 0,03$ ) y el IRE disminuyó a  $5,56 \pm 3,57$  UI/kg/g de hemoglobina ( $p = 0,02$ ). Por tanto, la HDF-OL se asoció con un menor consumo de agentes estimulantes de la eritropoyetina y con una reducción significativa del IRE.

❖ Variaciones en las necesidades de eritropoyetina: resumen de la evidencia

*Los estudios observacionales analizados indican más beneficios sobre las necesidades de eritropoyetina con la HDF-OL que con la HD-AF. Sin embargo, estos resultados no han sido verificados por ningún ECA.*

#### V.2.4.5. Control tensión arterial

Evidencia procedente de ECA

- **OK 2013**

La presión arterial sistólica media fue ligeramente superior en el grupo HDF-OL que en el grupo HD ( $129 \pm 13$  y  $126 \pm 13$  mmHg,  $p = 0,001$ ). Por otro lado, la tensión arterial diastólica presentó valores similares en ambos grupo ( $77 \pm 6$  versus  $77 \pm 7$  mm Hg,  $p = 0,07$ ). La proporción de pacientes con medicación antihipertensiva fue similar entre los grupos durante el seguimiento (11,1% en el HDF -OL y 11,7% en el grupo de HD,  $p = 0,66$ ).

- **Maduell 2013**

Durante el estudio las tensiones arteriales sistólica y diastólica medias mejoraron en ambos grupos de tratamiento, pero no se han demostrado diferencias significativas entre ambas técnicas de hemodiálisis. El porcentaje de pacientes que requirieron medicamentos antihipertensivos no difirió entre los grupos.

Metaanálisis de los ECA: no ha sido posible realizar un análisis conjunto de los resultados de los ECA por la insuficiente información aportada en los artículos.

Evidencia aportada por estudios observacionales:

- **Hwang 2013**

Se han encontrado diferencias significativas en la tensión arterial sistólica antes y después de diálisis entre HDF-OL y HF-AF (prediálisis,  $136 \pm 21$  vs.  $145 \pm 19$  mmHg,  $p < 0,05$ ; post-diálisis,  $129 \pm 22$  vs  $142 \pm 25$  mmHg,  $p < 0,05$ ). Esta significación estadística se observó también tras el ajuste en función de la duración de la diálisis y la presencia de diabetes mellitus.

Las presiones arteriales diastólicas antes y después de diálisis no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

- ❖ Control de la tensión arterial: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible no es concluyente con respecto a los efectos de la HDF-OL para el control de la tensión arterial en comparación con la HD-AF por la heterogeneidad de los resultados encontrados.*

#### V.2.4.6. Estado nutricional

Evidencia procedente de ECA

- **Schiffl 2007**

El peso seco promedio, la circunferencia muscular del medio superior del brazo y las concentraciones séricas de albúmina fueron significativamente mayores en los pacientes en tratamiento con HD-AF o HDF-OL que en pacientes sometidos a HD convencional de bajo flujo, pero no difirieron entre estos dos tipos de tratamientos.

- **Maduell 2013**

El peso seco promedio y los cambios en la albuminemia no difirieron entre los grupos de tratamiento durante el seguimiento. Sin embargo, la albúmina se redujo significativamente en ambos grupos durante todo el estudio.

Evidencia procedente de estudios observacionales:

- **Panichi 2006**

No se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de leptina durante el estudio. Se observó un ligero, pero no significativo aumento de la albúmina sérica durante los periodos HFR y HDF (de  $3,5 \pm 0,23$  a  $3,83 \pm 0,25$  g/dl en HFR, y de  $3,59 \pm 0,22$  a  $3,73 \pm 0,20$  g/dl en HDF). Los marcadores nutricionales fueron inversamente proporcionales a los marcadores inflamatorios CRP e IL-6.

- **Vilar 2009**

Los niveles plasmáticos promedio de albúmina no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que tratados predominantemente con HDF-OL o con HD-AF. El Índice de masa corporal fue mayor en los pacientes que fueron tratados mayormente con HDF en todos los puntos de corte de 6 a 60 meses.

- **Muñoz 2006**

Los niveles de toxicidad urémica mediante el TAC (*time average concentration*) y el nPCR (*normalized protein catabolic rate*) se mantuvieron dentro de los rangos normales (nPCR > 1,2 mg/dL; TAC < 50 g / kg/día) durante el período de seguimiento. El resto de los valores nutricionales se mantuvieron estables durante el período de seguimiento en relación con el período antes de comenzar el tratamiento con la HDF-OL.

❖ Estado nutricional: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible no demuestra diferencias significativas entre el tratamiento con HDF-OL o HD-AF en relación al estado nutricional de los pacientes.*

#### V.2.4.7. Calidad de vida

Evidencia procedente de ECA

- **Schiff 2007**

En ambos grupos de tratamiento los pacientes tuvieron percepciones similares de su calidad de vida. La evaluación de los síntomas físicos de los pacientes mostró una mejoría sostenida durante el tratamiento con HDF-OL, pero no se demostraron cambios en esta dimensión con los otros modos de la terapia [3,8 (0,3) vs 4,8 (0,3);  $p>0,05$ ].

Ninguna de las otras dimensiones del cuestionario de la nefropatía demostró un cambio durante el transcurso del estudio.

No se han encontrado estudios observacionales que analicen este resultado.

- ❖ Calidad de vida: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible es escasa con respecto a los efectos de la HDF-OL sobre la calidad de vida. Aun así, no indica que existan diferencias entre esta técnica y la HD-AF.*

#### V.2.4.8. Amiloidosis asociada a diálisis

- ❖ Amiloidosis: resumen de la evidencia

*No se dispone de evidencia científica que analice los efectos de la HDF-OL sobre la presencia de amiloidosis o las manifestaciones de la misma en comparación con HD-AF.*

**En conclusión,** sobre la efectividad de la HDF-OL con respecto a la HD-AF la evidencia disponible indica que:

- El tratamiento con HDF-OL postdilución reduce significativamente el riesgo de muerte por todas las causas en comparación con HD-AF. Sin embargo, el limitado número de ECA y las limitaciones metodológicas de los estudios analizados hacen necesaria una ratificación de estos resultados mediante nuevos ECA con alto control de sesgos.

- No se han demostrado diferencias en relación a la calidad de vida ni al estado nutricional de los pacientes entre ambas modalidades de tratamiento.
- La evidencia disponible no es concluyente con respecto a los efectos de la HDF-OL sobre la tasa de hospitalización, las variaciones en las necesidades de eritropoyetina, la tensión arterial, la velocidad de crecimiento en niños, ni sobre la amiloidosis asociada a diálisis.

## V.3. Costes

### V.3.1. Escenario 1. Costes directos

#### Instalación de agua purificada

En el año 2009 el Hospital Galdakao-Usansolo adquirió la planta de producción de agua ultrapura a un precio de 210.033,15 €, en el que estaba incluida su instalación, puesta en marcha y mantenimiento. Siendo su periodo de amortización de 6 años, el coste de la instalación de agua purificada imputado para el año 2013 es de 35.005,58 €. Por otro lado, el coste anual de mantenimiento de la instalación de agua, tanto propio como contratado, ha sido de 50.670,48 € y 6.090 €, respectivamente. Teniendo en cuenta que el número de sesiones de HD para el año 2013 han sido de 14.255, el coste total por sesión de la instalación de agua y su mantenimiento asciende a 6,44 € (tabla 11).

Tabla 11. **Coste de la instalación de agua purificada y mantenimiento por sesión. Año 2013**

	Coste anual (€)	Nº sesiones	Coste/sesión (€)
<b>Instalación agua</b>	35.005,58	14.255	<b>2,46</b>
<b>Mantenimiento:</b>			<b>3,98</b>
<i>Contratado (análisis de endotoxinas)</i>	6.090,00	14.255	0,43
<i>Propio</i>	50.670,48	14.255	3,55

## Material fungible

Para el año 2013, el coste total del material fungible por sesión utilizado en la HDF-OL ha sido de 75,82 €, igual a 71,81 € correspondiente al material fungible provisto por la empresa *Fresenius Medical Care* más 4,01 € correspondientes a otro material fungible necesario para la realización de la diálisis.

El coste del material fungible utilizado por sesión queda reflejado en la tabla 12.

Tabla 12. **Coste del material fungible por sesión. Año 2013**

	Coste/ unidad (€)	Unidad/ sesión	Coste/ sesión (€)
<b>Material fungible</b>			<b>71,82</b>
Dializadores y membranas:			
<i>Dializador FX CorDiax® 80 Helixona Plus</i>	44,22	1	44,22
Equipos y líneas de diálisis:			
<i>Línea sangre para HDF-OL*</i>	10,79	1	10,79
Otro material de diálisis:			
<i>Bolsa bicarbonato 900gr*</i>	8,25	1	8,25
Material esterilización, desinfección, protección:			
<i>Tira control de ácido peracético</i>	0,39	1	0,39
<i>Antiséptico Puristeril®</i>	4,73	1	4,73
Filtros de diálisis:			
<i>Filtros Diasafe plus®*</i>	171,89	50	3,44
<b>Otro material fungible</b>			<b>4,01</b>
Concentrado ACF 3A2 500 ml			0,96
Productos para toma de muestras	—	—	0,17
Mascarillas	—	—	0,02
Agujas:	—	—	
<i>Agujas hipodérmicas (2 unidades)</i>	—	—	0,08
<i>Agujas diálisis para fístula arteriovenosa</i>	—	—	1,52
Apósitos y productos de cura	—	—	0,53
Equipos de infusión irrigación	—	—	0,18
Guantes sanitarios estériles	—	—	0,32

.../...

.../...

	Coste/ unidad (€)	Unidad/ sesión	Coste/ sesión (€)
Guantes sanitarios no estériles	—	—	0,06
Jeringas con cono luer-luer lock	—	—	0,09
Material sanitario incontinencia	—	—	0,08

\* Para equipo 5008-R

## Acceso vascular

El coste anual para el año 2013 de los procedimientos para diálisis de arteriovenostomía, cateterismo venoso y revisión derivación arteriovenosa, ha sido de 282.583 €, 85.312 € y 22.491 €, respectivamente (Tabla 13).

Tabla 13. **Coste total procedimientos. Año 2013**

Procedimientos	Altas	Peso	Coste/ Peso (€)	Coste total (€)
Arteriovenostomía para diálisis	73	2,9722	1.302	282.583
Cateterismo venoso para diálisis	32	2,0468	1.302	85.312
Revisión derivación arteriovenosa para diálisis	7	2,4675	1.302	22.491

Siendo el número de sesiones de HD realizadas a crónicos para este año de 13.920, el coste total por sesión correspondiente al acceso vascular es de 28,05 € (Tabla 14).

Tabla 14. **Coste del acceso vascular por sesión. Año 2013**

Procedimiento	Coste anual (€)	Nº sesiones	Coste/sesión (€)
Arteriovenostomía para diálisis	282.583	13.920	20,30
Cateterismo venoso para diálisis	85.312	13.920	6,13
Revisión derivación arteriovenosa para diálisis	22.491	13.920	1,62



## Personal

El tiempo que los profesionales del servicio de nefrología, facultativos médicos, DUE, auxiliar de enfermería y auxiliar administrativo, dedica a cada paciente por sesión de HDF-OL, se ha estimado en 10, 70, 70 y 7 minutos, respectivamente (Tabla 15).

Tabla 15. **Consumo de minutos del personal sanitario por paciente y sesión**

Personal	Personal / turno de trabajo	Pacientes / personal / turno de trabajo	Minutos de personal / paciente / sesión
Personal facultativo	—	—	10
DUE	4	6	70
Auxiliar enfermería	4	6	70
Auxiliar Administrativo	—	—	7

El coste de personal por minuto queda reflejado en la tabla 16.

Tabla 16. **Coste del personal sanitario por minuto. Año 2013**

Personal	Coste/año (€)	Horas/año	Coste/minuto (€)
Personal facultativo	679.004,12	11.164,78	1,01
DUE	1.220.076,51	35.617,69	0,57
Auxiliar enfermería	387.584,85	16.542,86	0,39
Auxiliar administrativo	39.992,47	1.659,60	0,39

El coste del personal sanitario por paciente y sesión para el año 2013 queda recogido en la tabla 17.

Tabla 17. **Coste del personal sanitario por paciente y sesión. Año 2013**

Personal	Minutos de personal /paciente/sesión	Coste/minuto (€)	Coste/paciente / sesión (€)
Personal facultativo	10	1,01	10,14
DUE	70	0,57	39,96
Auxiliar enfermería	70	0,39	27,33
Auxiliar administrativo	7	0,39	2,74

El coste total del personal sanitario por paciente y sesión ha sido para el año 2013 de 80,18 €.

## Tratamiento farmacológico

El número de unidades consumidas de medicamentos en el mes de agosto de 2014 (mes del que se disponen datos. Se asume que el consumo es el mismo que para el mes de agosto de 2013) y su coste unitario, para el año 2013, queda recogido en la tabla 18.

Tabla 18. **Unidades consumidas de medicamentos y coste unitario**

Fármacos	Coste unitario (€)	Unidades consumidas	Coste total (€)
FERIV 20mg/ml Ampollas 5 ml C/5	1,03	228	234,84
EPREX 5000 UI jeringas precargadas 0,5 ml C/6	7,03	51	358,53
EPREX 6000 UI jeringas precargadas 0,6 ml C/6	8,44	46	388,24
EPREX 8000 UI jeringas precargadas 0,8 ml C/6	11,25	61	686,25
EPREX 10000 UI 6 jeringas precargadas 1 ml	14,07	12	168,84
EPREX 4000 UI 6 jeringas precargadas 0,4 ml	5,62	70	393,40
EPREX 3000 UI 6 jeringas precargadas 0,3 ml	4,21	100	421,00
EPREX 2000 UI 6 jeringas precargadas 0,5 ml	2,81	230	646,30
EPREX 1000 UI 6 jeringas precargadas 0,5 ml	1,40	41	57,40
VIAFLO CLORURO SODICO 0,9% 100 ml C/50	0,66	20	13,20
MIMPARA 30 mg comprimidos C/28	6,15	447	2.749,05
MIMPARA 60 mg comprimidos C/29	11,35	301	3.416,35
ZEMPLAR 2 mcg/ml Vial 1 ml C/5	6,71	793	5.321,03
TIOSULFATO SODICO 25% 50 ml Vial	3,06	68	208,08
BECOZYME C FORTE C/30	0,22	223	49,06
TAUROLOCK TM-HEP 500 solución	4,33	320	1.385,60
CLEXANE 20 MG 50 jeringas 0,2 ml	0,45	360	162,00
CLEXANE 40 MG 50 jeringas 0,4 ml	0,88	540	475,20
HEPARINA SODICA MAYNE 1% 5 ml Vial C/100	0,83	14	11,62
ESPONGOSTAN FILM 200x70x0,5 Apósito E/100	1,80	799	1.438,20

El coste por sesión de los fármacos prescritos a pacientes dializados mediante HDF-OL, queda recogido en la tabla 19. El cálculo se ha realizado como producto del precio total de cada medicamento (ver tabla 18) por el número total de sesiones. Las sesiones computadas son las correspondientes al mes de agosto de 2014, que se asumen que son iguales a las realizadas en

agosto de 2013. En dicho mes se han realizado 1.073 sesiones de hemodiálisis de crónicas, de las cuales 706 han sido de HDF-OL.

Para el cálculo del coste por sesión de otros medicamentos se ha utilizado 1.073 sesiones, ya que para estos, a nivel económico y asistencial el Hospital Galdakao-Usansolo sólo tiene diferenciado los centros de coste de hemodiálisis de crónicos, hemodiálisis de agudos y diálisis peritoneal.

Tabla 19. **Coste del tratamiento farmacológico por sesión**

Fármacos	Coste Total (€)	Nº sesiones	Coste/sesión (€)
<b>Hierro inyectable:</b>	<b>234,84</b>	<b>706</b>	<b>0,33</b>
FERIV 20mg/ml Ampollas 5 ml C/5	234,84		
<b>Agentes estimulantes de la eritropoyesis:</b>	<b>3.199,96</b>	<b>706</b>	<b>4,42</b>
EPREX 5000 UI jeringas precargadas 0,5 ml C/6	358,53		
EPREX 6000 UI jeringas precargadas 0,6 ml C/6	388,24		
EPREX 8000 UI jeringas precargadas 0,8 ml C/6	686,25		
EPREX 10000 UI 6 jeringas precargadas 1 ml	168,84		
EPREX 4000 UI 6 jeringas precargadas 0,4 ml	393,40		
EPREX 3000 UI 6 jeringas precargadas 0,3 ml	421,00		
EPREX 2000 UI 6 jeringas precargadas 0,5 ml	646,30		
EPREX 1000 UI 6 jeringas precargadas 0,5 ml	57,40		
<b>Fluidoterapia:</b>	<b>13,20</b>	<b>706</b>	<b>0,02</b>
VIAFLO CLORURO SODICO 0,9% 100 ml C/50	13,20		
<b>Cinaclet:</b>	<b>6.165,40</b>	<b>706</b>	<b>8,73</b>
MIMPARA 30 mg comprimidos C/28	2.749,05		
MIMPARA 60 mg comprimidos C/29	3.416,35		
<b>Paracalcitol:</b>	<b>5.321,03</b>	<b>706</b>	<b>7,54</b>
ZEMPLAR 2 mcg/ml Vial 1 ml C/5	5.321,03		
<b>Tiosulfato:</b>	<b>208,08</b>	<b>706</b>	<b>0,29</b>
TIOSULFATO SODICO 25% 50 ml Vial	208,08		
<b>Vitamina B:</b>	<b>49,06</b>	<b>706</b>	<b>0,07</b>
BECOZYME C FORTE C/30	49,06		
<b>Otros:</b>	<b>4.504,36</b>	<b>1.073</b>	<b>3,24</b>

.../...

.../...

Fármacos	Coste Total (€)	Nº sesiones	Coste/sesión (€)
TAUROLOCK TM-HEP 500 solución	1.385,60		
CLEXANE 20 MG 50 jeringas 0,2 ml	162,00		
CLEXANE 40 MG 50 jeringas 0,4 ml	475,20		
HEPARINA SODICA MAYNE 1% 5 ml Vial C/100	11,62		
ESPONGOSTAN FILM 200x70x0,5 Apósito E/100	1.438,20		

El coste total del tratamiento farmacológico por sesión para el año 2013 ha sido de 24,64 €.

Consumo de agua y luz

El coste del consumo de agua y luz por sesión de HD para el año 2013 aparece recogido en la tabla 20. Dicho coste asciende a 1,23 € por sesión.

Tabla 20. **Coste del consumo de agua y luz por sesión. Año 2013**

	Coste unitario (€)	Coste/sesión (€)
Agua (m3)	2,72	0,75
Luz (Kwh)	0,17	0,48

Estructura

Para el año 2013, los gastos estructurales para el Hospital Galdakao-Usansolo han sido de un 6,6% del total de gastos. Este porcentaje aplicado sobre 216,36 €, que es el coste médico directo por sesión de HDF-OL, hace que el coste de estructura por sesión para el año 2013 sea de 14,28 €.

### V.3.2. Escenario 1. Costes directos totales por sesión de HDF-OL

Los costes directos por sesión de HDF-OL para el escenario 1, quedan recogidos en la tabla 21.

Tabla 21. **Costes directos totales por sesión de HDF-OL. Escenario 1. Año 2013**

Costes directos	Coste/sesión (€)
Instalación de agua ultrapura	6,44
Material fungible	75,82
Acceso vascular	28,05
Personal	80,18
Tratamiento farmacológico	24,64
Consumo de agua y luz	1,23
<b>Subtotal</b>	<b>216,36</b>
Estructura	14,28
<b>Coste total por sesión</b>	<b>230,64</b>

El coste directo total por sesión de HDF-OL para el escenario 1 es de 230,64 €.

### V.3.3. Escenario 2. Costes directos

#### Instalación de agua purificada

De acuerdo con el presupuesto presentado por la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario Basurto, el precio de la planta de producción de agua ultrapura es de 127.425 € (IVA incluido). Siendo su periodo de amortización de 10 años, el coste de la instalación de agua purificada imputado para el año 2016 es de 12.742,51 €. Por otro lado, el coste anual de mantenimiento de la instalación de agua, tanto propio como contratado, ha sido de 50.316 € (valor del escenario 1 actualizado a euros de 2016) y de 6.171 €, respectivamente. Asumiendo que el número de sesiones de HD para el año 2016 es de 14.255 (igual al del año 2013), el coste total por sesión de la instalación de agua y su mantenimiento asciende a 4,86 € (tabla 22).

Tabla 22. **Coste de la instalación de agua purificada y mantenimiento por sesión. Año 2016**

	<b>Coste anual (€)</b>	<b>Nº sesiones</b>	<b>Coste / sesión (€)</b>
<b>Instalación agua</b>	12.742,51	14.255	<b>0,89</b>
<b>Mantenimiento:</b>			<b>3,96</b>
<i>Contratado (mantenimiento integral)</i>	6.171,00	14.255	0,43
<i>Propio</i>	50.316,79	14.255	3,53

#### Material fungible

Para el año 2016, el coste total del material fungible por sesión utilizado en la HDF-OL (tabla 23) ha sido de 69,08 €, igual a la suma de 65,09 €, correspondiente al material fungible adjudicado en el expediente de fecha abril de 2016, más 3,98 € correspondiente a otro material (valor del escenario 1 actualizado a euros de 2016).

Tabla 23. Coste del material fungible por sesión. Año 2016

Denominación artículo	Marca/Modelo	Precio licitación (€)	Unidades	Coste total (€)	Coste total / Unidad (€)
<b>Material fungible expediente 04/2016</b>			<b>27.000</b>	<b>1.757.476</b>	<b>65.09</b>
<i>Técnica hemodiafiltración en-línea con hemocontrol Coef ultrafiltración ≥70ml/h/mm Hg de PTM</i>		<b>63,2346</b>	<b>6.000</b>	<b>379.408</b>	
Hemofiltro	Poliflux 170 H	33,58			
Concentrado Bicarbonato	Bicart 720 grs	6,05			
Línea arteriovenosa	Artiset HD PrePost	4,84			
Línea infusión	Ultra HDF Line	13,31			
Ultrafiltro	U9000	3,63			
Desinfectante	Cleancart A	0,5082			
Desinfectante	Cleancart C	1,0164			
<i>Técnica hemodiafiltración en-línea con hemocontrol. Coef ultrafiltración &gt;50ml/h/mm Hg de PTM</i>		<b>55,9746</b>	<b>5.000</b>	<b>279.873</b>	
Hemofiltro	Revaclear	26,82			
Concentrado Bicarbonato	Bicart 720 grs	6,05			
Línea arteriovenosa	Artiset HD PrePost	4,84			
Línea infusión	Ultra HDF Line	13,31			
Ultrafiltro	U9000	3,63			
Desinfectante	Cleancart A	0,5082			

.../...

.../...

Denominación artículo	Marca/Modelo	Precio licitación (€)	Unidades	Coste total (€)	Coste total / Unidad (€)
Desinfectante	Clearncart C	1,0164			
Técnica hemodiafiltración en-línea con biosensor de volumen plasmático (BVM). Coef ultrafiltración >60ml/h/mm Hg de PTM		<b>71,874</b>	<b>10.000</b>	<b>718.740</b>	
	Dializador FXCorDiax 100	48,4			
	Av-Set Onlineplus BVM 5008-R	10,89			
	Bibag 900gr	8,954			
	Puristeril 340	0,242			
	Diasafe Plus	3,146			
	Test ácido peracético	0,242			
Técnica hemodiafiltración en-línea con biosensor de volumen plasmático (BVM). Coef ultrafiltración >50ml/h/mm Hg de PTM		<b>59,774</b>	<b>4.000</b>	<b>239.096</b>	
	Dializador FX 100 Classix	38,3			
	Av-Set Onlineplus BVM 5008-R	10,89			
	Bibag 900gr	8,954			
	Puristeril 340	0,242			

.../...



.../...

Denominación artículo	Marca/Modelo	Precio licitación (€)	Unidades	Coste total (€)	Coste total / Unidad (€)
	Diasafe Plus	3,146			
	Test ácido peracético	0,242			
<i>Técnica hemodiafiltración en-línea con sistema de dilución intermedia</i>		<b>70,18</b>	<b>2.000</b>	<b>140.360</b>	
	Filtro para HDF con dilución intermedia 2,2 m <sup>2</sup>	48,4			
	Set líneas par HDF con Dilución intermedia	8,6515			
	Filtro Líquido Diálisis DIALYCLEAN	7,26			
	Filtro Agua H2OCLEAN	1,815			
	Desinfectante OXAGAL (Garrafa 5L)	2,904			
	Cartucho Bicarbonato BIFLEXY 900g	1,1495			

.../...

.../...

Denominación del artículo	Precio / Sesión € de 2013	Tasa variación (2013-2016)	Precio / Sesión € de 2016
<b>Otro material fungible</b>	<b>4,01</b>	-0,007	<b>3,98</b>
Concentrado ACF 3A2 500 ml	0,96		
Productos para toma de muestras	0,17		
Mascarillas	0,02		
Agujas:			
<i>Agujas hipodérmicas (2 unidades)</i>	0,08		
<i>Agujas diálisis para fístula arteriovenosa</i>	1,52		
Apósitos y productos de cura	0,53		
Equipos de infusión irrigación	0,18		
Guantes sanitarios estériles	0,32		
Guantes sanitarios no estériles	0,06		
Jeringas con cono luer-luer lock	0,09		
Material sanitario incontinencia	0,08		

Resto costes

El resto de los costes (acceso vascular, de personal, tratamiento farmacéutico y consumo de agua y luz), actualizados a euros de 2016, quedan reflejados en la tabla 24.

Tabla 24. **Costes actualizados a euros de 2016**

	Coste/ sesión € de 2013	Tasa variación (2013-2016)	Coste / sesión € de 2016
Acceso vascular	28,05	-0,007	27,85
Personal	80,18	-0,007	79,62
Tratamiento farmacológico	24,64	-0,007	24,47
Consumo de agua y luz	1,23	-0,007	1,22

### V.3.4. Escenario 2. Costes directos totales por sesión de HDF-OL

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en los costes para el escenario dos, es coste directo total por sesión de HDF-OL para el año 2016 es igual a 220,77 € (ver tabla 25).

Tabla 25. **Costes directos totales por sesión de HDF-OL. Escenario 2. Año 2016**

Costes directos	Coste/sesión (€)
Instalación de agua ultrapura	4,86
Material fungible	69,08
Acceso vascular	27,85
Personal	79,62
Tratamiento farmacológico	24,47
Consumo de agua y luz	1,22
<b>Subtotal</b>	<b>207,10</b>
Estructura	13,67
<b>Coste total por sesión</b>	<b>220,77</b>

El análisis de sensibilidad señala que los costes totales por sesión de HDF-OL para el escenario 2 son un 4,28% inferior a los del escenario 1 (220,77 € frente a 230,64 €), principalmente como consecuencia del menor precio de la instalación de agua ultrapura (24,53% inferior) y del material fungible (8,89% inferior).

## VI. Indicaciones adecuadas de uso

Con el fin de determinar qué pacientes se pueden beneficiar en mayor medida del tratamiento con HDF-OL se han examinado aquellos estudios que comparan la efectividad de la HDF-OL en función de las características específicas de los pacientes. Así, se han identificado dos ECA, que llevan a cabo este tipo de examen.

El ECA publicado por Ok *et al* (Ok 2013) ha realizado un análisis por subgrupos en función de la presencia o no de diabetes, enfermedad cardiovascular previa o albúmina baja en sangre. En el grupo de pacientes con diabetes (n=272) no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos para el resultado compuesto (mortalidad por todas las causas y cualquier evento cardiovascular no fatal) [RR: 0,74, (IC 95% 0,47-1,18, p = 0,21), para la mortalidad global (p=0,20), ni para la mortalidad cardiovascular (p=0,13). Tampoco se demostró una mayor efectividad en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o con albúmina menor de 4g/dl.

En los sujetos con diabetes, el HDF-OL de alta eficiencia (volumen de sustitución mayor de 17,4 l por sesión) se asoció con mejor supervivencia cardiovascular comparada con la HDF-OL de baja eficiencia (89,6 frente al 66,7%; p =0,005); En este grupo de pacientes no se demostraron diferencias en cuanto a la variable de resultado principal compuesta (mortalidad y eventos cardiovasculares no mortales) ni por la mortalidad por todas las causas (p=0,52 y p=0,14, respectivamente). En el análisis ajustado incluyendo edad, sexo, tiempo en HD, tasa de flujo, el HDF-OL de alta eficiencia si se asoció con mejor supervivencia cardiovascular (RR = 0,23, IC 95%: 0.07-0.71, p = 0,01).

En otro ECA publicado por Maduell *et al* (Maduell 2013) se realizó un análisis por subgrupos en función de las características de los pacientes según edad, sexo, diabetes mellitus, índice de comorbilidad de Charlson y acceso vascular. Según este análisis los autores concluyen que aunque todos los grupos de pacientes se favorecieron con el tratamiento con HDF-OL, los subgrupos que más se beneficiaron fueron los de más edad, los que padecían diabetes, los dializados a través de una fístula arteriovenosa, y tenía un mayor índice de comorbilidad de Charlson. Sin embargo, estas conclusiones no se confirman con los datos publicados en el artículo.

En el año 2016 se publicó un segundo análisis (*Maduell 2016*) mediante un «*análisis por intención de tratar*» incluyendo los resultados de los pacientes que abandonaron prematuramente el estudio primordialmente para ser sometidos a trasplante renal. Este análisis indica que los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento con HDF-OL fueron los varones, los de mayor edad y con un mayor nivel de comorbilidad.

❖ Indicaciones adecuadas de uso: resumen de la evidencia

*La evidencia disponible no es concluyente con respecto a las indicaciones de uso de la HDF-OL dada la escasez de estudios que analizan esta cuestión y la divergencia de los resultados encontrados.*

# VII. Discusión

## VII.1. Resumen de los resultados

Sobre la seguridad de la HDF-OL se han localizado dos ECA que comparan la técnica de HDF-OL con la técnica de HD convencional de alto flujo, que es la utilizada habitualmente en nuestro contexto sanitario. Además se ha localizado un ensayo cruzado (*Schiff 2007*) y cuatro estudios observacionales (*Muñoz 2006, Vilar 2009, Pinney 2010, Caplin 2013*) que comparan la seguridad y/o la tolerancia al tratamiento de la técnica de HDF-OL frente a la HD convencional de alto flujo.

Los resultados de los ensayos clínicos y del estudio cuasi-experimental no demuestran la existencia de diferencias significativas entre los pacientes tratados con HDF-OL y HD convencional de alto flujo en relación a la ocurrencia de episodios de hipotensión [RR 0,81 (IC 95% 0,62 a 1,06)]; arritmias [RR 1,08 (IC 95% 0,86 a 1,36)]; dolor torácico [RR 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28)] y fatiga a los 6 meses [DM -0,10 (IC 95% -0,28 a 0,08)] o 12 meses [DM -0,0 (IC 95% -0,21 a 0,21)]. Tampoco se encuentran diferencias en relación al uso de fármacos antihipertensivos [RR 0,98 (0,66 a 1,44)] ni en las tasas de hospitalización [RR 0,90 (IC 95% 0,57 a 1,43)]. No obstante, en un ensayo cruzado (*Schiff 2007*) los episodios de hipotensión fueron más frecuentes cuando los pacientes eran tratados con HD de alto flujo ( $p < 0,05$ ).

En general, los estudios observacionales muestran resultados menos concluyentes que los estudios experimentales en relación a la seguridad de estas técnicas.

En relación a la aparición de episodios de hipotensión, sólo en uno (*Pinney 2010*) de los cuatro estudios analizados se observa que los pacientes en tratamiento con HDF-OL presentan más episodios de hipotensión que con HD-AF.

Sobre la ocurrencia de calambres, dolor de cabeza y fatiga se han encontrado discrepancias. En un estudio (*Caplin 2013*) estos tres efectos secundarios fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con HDF-OL que en aquellos tratados con HD de alto flujo (calambres:  $p = 0,04$ ; dolor de cabeza:  $p = 0,003$ ; fatiga:  $p = 0,04$ ). Sin embargo cuando este efecto se ajustó en función del hospital, no se observaron diferencias en los que continuaron en HD de alto flujo y los que pasaron a ser tratados con

HDF-OL (calambres:  $p=0,283$ ; dolor de cabeza:  $p=0,907$ ; fatiga:  $p=0,395$ ). En otro estudio (*Vilar 2009*) tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,89$ ).

Sólo un estudio (*Muñoz 2006*) valora la ocurrencia de reacciones pirogénicas, e indica que éstas no se producen en ninguno de los dos grupos.

No se han encontrado estudios observacionales que evalúen la ocurrencia de arritmias, dolor torácico y uso de fármacos antihipertensivos.

Por último, en cuanto al nivel de seguridad del agua ultrapura de diálisis, que es una de las preocupaciones más habituales en la práctica clínica, los análisis microbiológicos realizados en los estudios fueron siempre negativos para la presencia de endotoxinas, y el agua cumplió con los criterios de calidad establecidos. Esto se observa también en los estudios observacionales, cuyas condiciones se asemejan más a las de la práctica habitual.

Sobre la efectividad, se han localizado 14 estudios que analizan la efectividad de la HDF-OL en comparación con la HD-AF. De estos 14 estudios, 3 eran ECA (*Maduell 2013, Ok 2013, Schiffli 2007*) y 11 estudios observacionales (*Canaud 2006, Vinhas 2007, Panichi 2008, Vilar 2009, Imamović 2014, Fischbac 2009, Vaslaki 2006, Martin 2013, Hwang 2013, Muñoz 2006, Panichi 2006*).

Los efectos sobre el riesgo de mortalidad por todas las causas han sido analizados por ocho estudios. Los resultados de los mismos indican que el tratamiento con HDF-OL se asocia a una menor mortalidad por todas las causas. En uno de los dos ECA que analizan los efectos sobre la mortalidad (*Ok 2013*) la diferencia no muestra diferencias significativas  $\{RR = 0,79, (IC \text{ del } 95\%: 0,55 - 1,14) p=0,21\}$ , sin embargo el metaanálisis de los dos ECA analizados (*Ok 2013, Maduell 2013*) obtiene un estimador ponderado significativo del riesgo relativo de muerte por todas las causas ( $RR=0,67; IC \text{ } 95\%=0,53-0,86$ ).

Los resultados de los estudios observacionales señalan de forma coherente una disminución de la mortalidad por todas las causas en relación con el tratamiento con HDF-OL comparado tanto con el HD en conjunto (*Canaud 2006*) como con la HD de alto flujo (*Vinhas 2007, Panichi 2008, Vilar 2009, Imamović 2014, Canaud 2006*).

En relación al estado nutricional los resultados de los estudios analizados encuentran efectos análogos entre la HDF-OL y la HD-AF (*Schiffli 2007, Maduell 2013, Vilar 2009, Panichi 2006, Muñoz 2006*), así como a la calidad de vida (*Schiffli 2007*).

Sin embargo, para otras variables como la tasa de hospitalización, variaciones en las necesidades de eritropoyetina, la velocidad de crecimiento en niños y la amiloidosis asociada a diálisis la evidencia disponible no es

concluyente, bien por el escaso número de estudios o por resultados discordantes entre los estudios.

En cuanto a los costes de la HDF-OL el resultado para el escenario 1 indica que, para una unidad de diálisis con características y organización similar a la del Hospital Galdakao-Usansolo (la unidad dispone de 16 monitores de diálisis, más 4 de reserva; el personal sanitario de la unidad está distribuido en dos turnos de trabajo de siete horas cada uno, con una dotación de personal por turno de un médico nefrólogo, cuatro enfermeras y cuatro auxiliares de enfermería; y los turnos de diálisis por día son tres, de lunes a sábado, lo que hace que las sesiones por paciente y semana sean de tres), el coste total por sesión de la HDF-OL es de 230,64 € para el año 2013, siendo el coste anual por paciente de 35.979,84€.

Del estudio se deduce que los costes directos con mayor peso en el coste total por sesión calculado para la HDF-OL son el de personal, con un 35%, y el del material fungible, con un 33%. Para el resto; el acceso vascular, el tratamiento farmacológico, la instalación y mantenimiento de la planta de agua y los consumos de agua y luz, suponen un peso del 12%, 11%, 3% y 1%, respectivamente. Comparando estos resultados con los presentados por Mazairac *et al* (Mazairac 2013), se perciben resultados similares a los de nuestro estudio para el coste del personal (peso del 34%), el de tratamiento farmacológico (peso del 17%) y el la instalación y mantenimiento de agua purificada (peso del 1%), mientras que el resultado obtenido para el coste del material fungible es menor (peso del 12%).

El análisis de costes realizado para el escenario 2 indica que para una unidad de diálisis como la ya descrita del Hospital Galdakao-Usansolo y cuando los costes directos se actualizan a precios de 2016, el coste por sesión de la HDF-OL es de 220,77 €, es decir un 4,28% menor que si se compara con el escenario 1. En cuanto al peso de los costes directos no se aprecia una variación importante, siendo éste para el coste de personal, del material fungible, del acceso vascular, del tratamiento farmacológico, de la instalación de agua ultrapura y del consumo de agua y luz del 36%, 31%, 13%, 11%, 2% y 1%, respectivamente.

## VII.2. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios

En relación a la tolerancia y seguridad de la técnica de hemodiafiltración, en la revisión Cochrane publicada en 2006 (Rabindranath 2006) los autores



concluyen que los resultados obtenidos no demuestran que las técnicas convectivas (incluyendo la hemodiafiltración) sean significativamente mejores en aspectos clínicos relevantes como la hipotensión o la hospitalización). Por el contrario los resultados de un estudio prospectivo que comparaba la técnica de HDF-OL pre-dilucional con la HD convencional de alto flujo, muestran que ésta es una técnica bien tolerada con una menor incidencia de efectos indeseados, aunque no se indican si esas diferencias son o no significativas (*Tiranathanagul 2009*). De modo similar, los resultados de un estudio cuasi-experimental (*Locatelli 2010*) que comparaba las técnicas convectivas de hemofiltración y HDF con las técnicas de HD convencional, concluyen que las técnicas convectivas reducen la incidencia de episodios de hipotensión intradialítica en pacientes que llevan largo tiempo en tratamiento.

En cuanto a la efectividad de la técnica HDF-OL comparada con la HD-AF, los efectos observados en esta revisión sistemática en relación a la mortalidad por todas las causas no coinciden con lo observado en la revisión Cochrane publicada en 2006 (*Rabindranath 2006*) en la que los autores concluyen que los resultados obtenidos no demuestran que las técnicas convectivas (incluyendo la hemodiafiltración) sean significativamente mejores en la mortalidad (RR 1,68, IC 95% 0,23 – 12,13;  $p = 0,11$ ,  $I^2 = 61,2\%$ ). No encontraron diferencias tampoco en cuanto al número de admisiones hospitalarias al año (DM 0,20, IC 95% -0,07 - 0,47), mientras que en nuestra revisión la evidencia no es concluyente al respecto. Un informe de evaluación que analizó las diferentes modalidades de hemodiálisis (*Varela 2005*) no fue concluyente con respecto a «las ventajas clínicamente significativas a corto plazo respecto a la HD de alto o bajo flujo llevadas a cabo con membranas biocompatibles». Estudios más recientes como el estudio publicado en 2016 por Peters *et al.* (*Peters 2016*) que realiza un análisis en base a los datos individuales ponderado de 2.793 pacientes participantes en cuatro ECA (CONTRAST, ESHOL, el estudio francés HDF y Turkish OL-HDF) (*Grooteman 2012, Maduel 2011, Canaud 2006, Ok 2013*) que coincide con nuestro análisis en indicar que la HDF-OL reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 14% (IC 1-25%) y la mortalidad cardiovascular en un 23% (IC 95% 3-39%) con respecto a la hemodiálisis. El riesgo de muerte súbita y muerte por infección no demostraron diferencias significativas.

Una reciente revisión sistemática Cochrane (*Nistor 2015*) que incluye 4.039 participantes de 35 estudios ha comparado los resultados obtenidos con técnicas convectivas (hemofiltración, hemodiafiltración, y biofiltración libre de acetona) frente a técnicas difusivas (hemodiálisis). Como resultado de este análisis los autores indican que la diálisis convectiva puede reducir la mortalidad cardiovascular, pero no así la mortalidad por todas las causas, aunque la confianza en estos resultados está restringida por las limitaciones

metodológicas de los estudios analizados. Sobre los eventos cardiovasculares y sobre la hospitalización no se obtuvieron resultados concluyentes.

Con respecto al coste que supone la instalación, mantenimiento y control de la calidad del agua de la planta de agua ultrapura, del análisis realizado se extrae que su peso en el coste total por sesión de HDF-OL es del 3% para el escenario 1 y del 2% para el escenario 2 (1% en el estudio de Mazairac *et al*). Un estudio coste-utilidad publicado sobre la técnica de HDF-OL (Mazairac 2013), señala que este coste debería tener un peso mayor, consecuencia de un mayor consumo de agua y mayores necesidades de mantenimiento y control de la pureza del agua que para la HD convencional, aunque en la actualidad, los test de control de la pureza del agua y los trabajos necesarios de mantenimiento se entiende que deben ser iguales para todas las técnicas de hemodiálisis. Una mayor necesidad de mantenimiento y control, se estima conveniente para las instalaciones de agua ultrapura nuevas, en donde los test de control de calidad de agua, como indican Oates *et al*, deberían ser frecuentes durante los tres primeros meses, pasando a ser 3 durante los seis siguientes meses, para posterior ser uno cada seis meses. En nuestro caso, en el que la planta lleva funcionando desde el 2009, los controles de agua no son tan frecuentes como si ésta fuese nueva, lo que hace que el peso de dicho coste sea el que se obtiene.

### VII.3. Fortalezas y limitaciones

El punto fuerte de esta revisión es que se ha realizado una búsqueda exhaustiva y un análisis de la calidad de los estudios que comparan las técnicas de HDF-OL y HD convencional de alto flujo, que es la utilizada habitualmente en nuestro contexto sanitario. Aunque inicialmente se hizo una búsqueda únicamente de ensayos clínicos para minimizar el riesgo de sesgo, finalmente se incluyeron también estudios cuasi-experimentales y observacionales dado que solo se habían localizado dos ECA que analizaran la seguridad de la técnica. No obstante, los resultados se han analizado por separado.

Las limitaciones de esta revisión se deben fundamentalmente a las propias limitaciones de los estudios incluidos en la misma.

A pesar de la extensa búsqueda sobre la seguridad de la técnica solo se han localizado dos ECA, un estudio cuasi-experimental y un ensayo cruzado que comparasen la seguridad en ambos tipos de diálisis y sobre la efectividad comparada de ambas técnicas se han incluido un total de cuatro ECA.

Además es destacable que existen importantes limitaciones metodológicas en todos los estudios analizados. En primer lugar, en ninguno de los

estudios se ha realizado cegamiento del personal investigador participante, de los pacientes ni de los evaluadores. Aunque se ha realizado aleatorización en los cuatro ECA, y ésta parece efectiva ya que no hay diferencias pre-tratamiento entre los grupos, no queda claro si se ha realizado correctamente el ocultamiento de la asignación. La pérdida al seguimiento se detalla en todos los estudios experimentales y se realizan análisis por intención de tratar, pero es especialmente elevada en uno de los ECA.

También hay que constar que en ninguno de ellos la seguridad y la tolerancia de los pacientes es una variable principal. Además, en uno de los ECA no se proporcionan datos sobre algunas de las variables de tolerancia al tratamiento especificadas en el protocolo (calambres, dolor de cabeza y fatiga) ni sobre efectividad.

En relación a los estudios observacionales incluidos, hay que tener en cuenta que en éstos no se controlan adecuadamente los factores de confusión (diferencias de edad, enfermedades previas, tiempo de tratamiento de diálisis, tipo de acceso venoso, etc.) por lo que los resultados deben de ser interpretados con cautela.

En relación al análisis de la seguridad, la mayoría de los desenlaces de interés sólo son valorados por uno (uso de fármacos antihipertensivos y dolor de cabeza) o dos estudios (arritmias, dolor torácico, calambres, fatiga y reacciones pirógenas), como sucede en la valoración de algunas variables de efectividad (calidad de vida, crecimiento en los niños y amiloidosis asociada a diálisis). Además los datos no siempre se presentan tabulados ni se anota la significatividad estadística.

Una de las inquietudes más frecuentes entre los profesionales es la capacidad de los centros para obtener el agua ultrapura necesaria para el tratamiento de diálisis, que es especialmente relevante en el caso de las técnicas de ultrafiltración debido a que el volumen a utilizar es mucho mayor. Aunque algunos estudios hacen referencia a la valoración de la calidad del agua, los análisis no se presentan tabulados en ninguno de ellos, y en muchos casos no hay comparación entre ambas técnicas. Así mismo, la frecuencia de estos análisis difiere sustancialmente entre estudios. Además, son pocos los estudios que hacen referencia a las reacciones pirógenas de los pacientes sometidos a tratamiento.

En cuanto al análisis de costes realizado, señalar como limitaciones en primer lugar que el coste del acceso vascular se ha tenido que valorar en base a tres procedimientos cuyo coste se ha obtenido en función del coste de los GRD de los que están compuestos. El cálculo del coste por GRD se realiza en función de su peso, y del número de altas por GRD y de su coste por

servicio. Siendo el peso por GRD igual para todos los hospitales, el número de altas y el coste por servicio varía de uno a otro en función de su estructura y tamaño. Esto puede ocasionar que los costes del acceso vascular, para otros centros hospitalarios, pueda ser diferente al reflejado en el estudio. En segundo lugar, se ha asumido que el consumo de fármacos es constante e igual al consumo realizado en el mes de agosto de 2014. Esto supone que no se hayan recogido las posibles variaciones habidas durante el resto de meses, lo cual podría modificar el cálculo realizado, como consecuencia del aumento o disminución en el consumo de alguno de los fármacos computados. Por último, cabe señalar que el consumo de recursos para la realización del estudio se ha obtenido del registro de pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital Galdakao-Usansolo, esto puede suponer que los datos no se hayan recogido de manera sistemática, lo que en algunos casos ha ocasionado problemas a la hora de diferenciar recursos consumidos y sesiones realizadas por pacientes sometidos a HDF-OL.

Además hay que indicar que, el propósito de este estudio de evaluación económica de costes no ha sido comparar el coste de la técnica de diálisis de hemodiafiltración en línea frente a las otras técnicas de tratamiento sustitutivo renal (HD, diálisis peritoneal y trasplante renal), para visualizar cual es más barata y por lo tanto cual permite un mayor ahorro de costes; aunque indirectamente esto es posible si los resultados obtenidos en nuestro estudio se comparan con los resultados de costes publicados en estudios de evaluación económica de las distintos tratamientos sustitutivos renales. La finalidad de este estudio ha sido además de calcular el coste total por sesión de la técnica de HDF-OL, identificar los costes directos que mayor peso tienen en el cálculo de dicho coste, para de esta manera conocerlos mejor y discernir que variables influyen en el mismo, para que mediante un control eficiente de las mismas se consiga un menor coste total.

En cuanto a los resultados de efectividad, se ha evidenciado una disminución significativa de la mortalidad por todas las causas con el tratamiento con HDF-DL frente a HD-AF de la que se pueden beneficiar los pacientes con IRC.

## VII.4. Implicaciones para la práctica clínica

Los ECA y estudios observacionales incluidos en esta revisión muestran que la HDF-OL es una técnica segura, no observándose en ninguno de ellos reacciones pirogénicas ni problemas específicos de tolerancia. No obstante, teniendo en cuenta los resultados de los estudios incluidos, no es posible

concluir si la técnica de HDF-OL es más segura y mejor tolerada por los pacientes que la HD de alto flujo convencional, por lo tanto la elección de una u otra técnica deberá hacerse en función de su efectividad.

En relación al líquido de remplazo utilizado no se han observado problemas de seguridad. No obstante cada unidad de diálisis debe de tener en cuenta los criterios de calidad del agua y observar la normativa al respecto.

En relación a este análisis de costes, destacar que siendo para el escenario 1 el coste de personal de la HDF-OL el 35% del coste total por sesión, se considera sustancial tener bien organizado el servicio de nefrología, en cuanto a necesidades de personal sanitario, turnos de trabajo por día y turnos de diálisis por turno de trabajo por día. Por ejemplo, organizar un turno de diálisis por turno de trabajo, es decir dos turnos de diálisis por día, manteniendo el número de trabajadores del servicio de nefrología y suponiendo que el tiempo empleado tanto por el médico nefrólogo como por el personal auxiliar administrativo permanece constante, supone un aumento en el coste de personal del 42% (pasa de 81,18 € por sesión a 113,82 €). De la misma manera un aumento o disminución de una persona en el número del personal de enfermería y del personal auxiliar de enfermería por turno, es decir de cuatro a cinco o de cuatro a tres enfermeras y auxiliares de enfermería, supone un aumento o una disminución del coste de personal del 20% (pasa de 81,18 € por sesión a 96,52 €) y del 22% (pasa de 81,18 € por sesión a 68,87 €), respectivamente. Hacer más eficiente el servicio de nefrología de un hospital mediante la adaptación de horarios de trabajo y número de trabajadores a la duración real de la sesión de HDF-OL, puede ayudar a no desperdiciar recursos.

De la misma manera, también se considera valioso controlar el coste del material fungible empleado en la HDF-OL mediante una gestión de compras más eficiente, que permita una reducción en los precios de adquisición de los productos necesarios para la realización de la técnica de HDF-OL, y más teniendo en cuenta que en nuestro estudio el peso de dicho coste en el coste total por sesión es del 32% y que como queda reflejado en los diferentes estudios publicados, la diferencia más importante entre el coste de la HDF-OL frente a la HD convencional es consecuencia principalmente del mayor gasto en material fungible. En abril de 2016 se llevó a cabo un nuevo expediente de adjudicación para el suministro de productos, equipamiento y mantenimiento necesario para la realización de sesiones de hemodiálisis para el Hospital Galdakao-Usansolo. Los nuevos precios de licitación, inferiores a los existentes hasta la fecha, han supuesto, como así se indica en el análisis realizado para el escenario 2, una disminución en el coste del material fungible de 75,82 € a 69,08 €, es decir un 8,89% menos.

## VII.5. Implicaciones para la investigación

En general los estudios analizados consideran las variables de tolerancia y seguridad al tratamiento como variables secundarias. Además, algunos estudios utilizan medidas de resultado subrogadas, y no medidas clínicas de interés real para los pacientes (ej. miden la presión arterial en lugar de los episodios de hipotensión sintomática que requieren tratamiento). Se aconseja que en futuros estudios se utilicen otras variables de interés y se dé más relevancia a las variables de tolerancia y aceptabilidad de la técnica, que son de gran importancia para los pacientes.

Son necesarios ECA de mayor calidad metodológica y control de los sesgos que generen una mayor confianza en los resultados obtenidos, sobre efectividad, seguridad e indicaciones de uso.

## VIII. Conclusiones

- La evidencia disponible indica que la técnica de HDF-OL es al menos tan segura como la HD convencional de alto flujo y no presenta problemas adicionales de seguridad o tolerancia. Sería de interés que los futuros ensayos tuviesen en cuenta la aceptabilidad del paciente y aspectos relativos a la seguridad del líquido de reemplazo utilizado en la técnica de HDF-OL.
- El tratamiento con HDF-OL postdilución disminuye el riesgo de muerte por todas las causas en comparación con HD-AF. Este resultado es estadísticamente significativo tanto en los estudios observacionales y experimentales, pero la fiabilidad de esta información está limitada por el escaso control de sesgo de los mismos. Sería de interés la confirmación de éstos mediante el desarrollo de nuevos ECA en los que se realice un control riguroso de los sesgos.
- No se han demostrado diferencias en relación a la calidad de vida ni al estado nutricional de los pacientes entre ambas modalidades de tratamiento.
- La evidencia disponible no es concluyente sobre las diferencias en la tasa de hospitalización, las variaciones en las necesidades de eritropoyetina, la tensión arterial, la velocidad de crecimiento en niños, ni sobre la amiloidosis asociada a diálisis entre la HDF-OL y la HD-AF.
- El coste directo por sesión de HDF-OL para el año 2016 es de 220,77 € (un 4,28% menor que el coste para el año 2013) calculado para el Hospital Galdakao-Usansolo.

# IX. Referencias

- Arata S, Tanaka K, Takayama K, Moriwaki Y, Suzuki N, Sugiyama M, et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* 2010;10:10-21. 22. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Effects of high efficiency post-dilution on-line hemodiafiltration or conventional hemodialysis on residual renal function and left ventricular hypertrophy. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1389-96.
- 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;20:357-63.
- BOPV (2013). ACUERDO de 11 de marzo de 2013, del Consejo de Administración del Ente Público Osakidetza-Servicio vasco de salud, por el que se aprueban las tarifas por prestación de servicios sanitarios y docentes a terceros obligados al pago durante el ejercicio 2013. BOPV 64 (4 abril 2013): 1618.
- Bosch JP, Mishkin GJ. Hemofiltration and double high flux dialysis: risks and benefits. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Nov;7(6):643-7.
- Bosch JP, Lew SQ, Barlee V, Mishkin GJ, von Albertini B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial Int*. 2006 Jan;10(1):73-81.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):2087-93.
- Caplin B, Alston H, Davenport A. Does online haemodiafiltration reduce intra-dialytic patient symptoms? *Nephron Clin Pract*. 2013;124(3-4):184-90.
- Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, Tetta C, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2315-21.
- Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, et al: Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*. 2005; 25:121-129
- Davenport A, Gardner C, Delaney M; Pan Thames Renal Audit Group. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):897-901.



- Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1616-22.
- Duque L. Calambres musculares. *Cuadernos de neurología*. 1994;21
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloscicz A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):867-73.
- Goumis-Couto A, Elías S, Fernández-Lucas M, Ruiz-Roso G, Díaz-Domínguez M, Teruel JL, Quereda C. Hemodiafiltración on-line frente a hemodiálisis de alto flujo. *Nefrología*. 2012;32(5):680-2
- Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1087-96.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Holley, JL. Acute complications during hemodialysis [internet]. Waltham MA: UpToDate 2014. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 15, 2014).
- Hwang KS, Choi EY, Park JS, Lee CH, Kang CM, Kim GH. Postdialysis serum sodium changes and systolic blood pressure in patients undergoing online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Kidney Res Clin Pract*32. 2013; 62–65.
- Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, Scatizzi L, Maslovarić J, Canaud B. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jun;46(6):1191-200.
- ISO 13959:2014 — Water for haemodialysis and related therapies.
- Jiménez-Almonacid P, Gruss E, Lasala M, del Riego S, López G, Rueda JA et al. Reparación quirúrgica de las fístulas arteriovenosas para hemodiálisis trombadas. Repercusión económica de la implantación de un protocolo de actuación en un área sanitaria. *Nefrología*. 2014; 34 (3):377-82.
- Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int*. 2006;70:1523-7.
- Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):1035-40.

- Lebourg L, Amato S, Toledano D, Petitlec T, Créput C. Online hemodiafiltration: is it really more expensive?. *Nephrol Ther.* 2013; 9(4):209-14.
- Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2002;20(4):349-56.
- Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. and the Italian Cooperative Dialysis Study Group. Effect of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.* 1996;50:1293-302.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto.* *Kidney Int.* 1999 Jan;55(1):286-93.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1798-807.
- Lorenzo V, Perestelo I, Barroso M, Torres A, Nazco J. Evaluación económica de la hemodiálisis. Análisis de los componentes del coste basado en datos individuales. *Nefrología* 010;30(4):403-12.
- Lorenzo V. Técnicas de depuración extrarrenal de la sangre. En: Lorenzo V, Hernández D, Ayús JC, editores. *Manual de Nefrología*, 2ª Ed. Madrid: Elsevier Science ed, p. 385-393.
- Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Melderen P. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1998;18:105-83.
- Maduell CF. Diálisis adecuada. *Nefrología.* 2002; 22:111-114.
- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 May;14(5):1202-7.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martínez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):487-97.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Foraster A, Soler J, Galceran JM, Martínez-Castelao A; Online Hemodiafiltration Study Group from the Catalan Society of Nephrology. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalan prospective randomized study. *J Nephrol.* 2011 Mar-Apr;24(2):196-202.
- Maduell F. *Guías Clínicas De Centros De Hemodiálisis*; 2006.

- Maduell F, Moreso F, Mora-Macià J, Pons M, Ramos R, M, Carreras J, Soler J, Torres F, en nombre del grupo del estudio ESHOL. Reanálisis del estudio ESHOL: mortalidad por todas las causas considerando riesgos de competición y tiempo-dependientes para trasplante renal. *Nefrología*. 2016;36 (2): 156–163.
- Martín García E, Uguet Canal M, Arribas Charfolé M, Rodríguez Peña J. Hemodiafiltración on line vs hemodiálisis de alto flujo: influencia sobre la anemia. *Enferm Nefrol*. 2013; 16 Suppl (1): 156/217:191-192.
- Mazairac AH, Blankestijn PJ, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7):1865-73.
- Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1994 Jul.
- Muñoz R, Gallardo I, Valladares E, Saracho R, Martínez I, Ocharan J, Montenegro J. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodial Int*. 2006 Jan;10 Suppl 1:S28-32.
- Oates T, Cross J, Davenport A. Cost comparison of online haemodiafiltration with high-flux haemodialysis. *J Nephrol*. 2012; 25(2):192-7.
- Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):192-202.
- Osakidetza. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para 2013. [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ekgnrl00/es/contenidos/informacion/libro\\_tarifas/es\\_libro/adjuntos/tarifas2013.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ekgnrl00/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/tarifas2013.pdf).
- Palanca Sánchez I. (Dir.), Conde Olasagasti J. (Coord. Cient.), Elola Somoza J. (Dir.), Bernal Sobrino JL. (Comit. Redac.), Paniagua Caparrós JL. (Comit. Redac.), Grupo de expertos. Unidad de depuración extrarrenal: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
- Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Filippi C, Consani C, Sidoti A, et al. Effects of inflammatory and nutritional markers of hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) versus on-line hemodiafiltration: a crossover randomized multicenter trial [abstract no: MO13]. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(Suppl 5):v191.
- Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(3):756–62.

- Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R; RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jul;23(7):2337-43.
- Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, Bots ML, Blankestijn PJ, ter Wee PM; CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):77-87.
- Pérez-García R. ¿Cómo debe ser la hemodiafiltración en línea después del estudio ESHOL? *Nefrología*. 2014;34(2):139-44.
- Pinney JH, Oates T, Davenport A. Haemodiafiltration does not reduce the frequency of intradialytic hypotensive episodes when compared to cooled high-flux haemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(2):c138-44.
- Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):363-9.
- Port J *Nephrol Hypert* 2007; 21(4): 287-292 Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and highflux hemodialysis: a prospective clinical study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(12):2344-50.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Daly C, Roderick PJ, Wallace SA, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 4. Art. No.: CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.
- Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online hemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res*. 2007 Jan 31;12(1):26-33.
- Schrander-vd Meer AM, ter Wee PM, Donker AJ, van Dorp WT. Dialysis efficacy during acetate-free biofiltration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998;13(2):370-4.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN). Fístulas arteriovenosas para hemodiálisis. (actualizado el 2 de Febrero de 2011). Disponible en: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&idpublication=1&idedition=13&idcapitulo=73> (último acceso 17 de octubre de 2014).
- Sociedad Española de Nefrología. Guías de Gestión de Calidad del Líquido de diálisis (LD). [actualizado marzo 2006]. Disponible en: <http://www.senefro.org/> (último acceso 13 octubre 2014).

- Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Sussantitaphong P, Tungsanga K, Eiam-Ong S. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial.* 2009 Feb;13(1):56-62.
- 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.
- Vaslaski L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On line haemodiafiltration versus haemodialysis; stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006;24:163-73.
- Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1944-53.
- Vinhas J, Vaz A, Barreto C, Assunção J. Survival advantage of patients on haemodiafiltration is independent of dialysis dose and patient characteristics: data from a single centre. *Port J Nephrol Hypert.* 2007; 21(4): 287-292.
- 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 Dec;11(12):2344-50.

# X. Anexos

## Anexo X.1. Estrategia de búsqueda

### **The Cochrane Library**

**Fechas: hasta 21/08/2014**

**Actualización: alertas hasta noviembre 2016**

#### **Estrategia de búsqueda:**

#1 MeSH descriptor: [Hemodiafiltration] explode all trees (183)

#2 hemodiafiltration OR haemodiafiltration (395)

#3 #1 OR #2 (395)

#4 on-line OR online (5617)

#5 #3 AND #4 (131)

#6 MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees (4306)

#7 hemodialysis OR haemodialysis (5576)

#8 #6 OR #7 (6913)

#9 high-flux OR «high flux» (273)

#10 #8 AND #9 (241)

#11 #5 AND #10 (42)

### **Medline, via Pubmed**

**Fechas: hasta 21/08/2014**

**Actualización: alertas hasta noviembre 2016**

#### **Estrategia de búsqueda:**

((«Hemodiafiltration»[Mesh] OR (hemodiafiltration[Title/Abstract] OR haemodiafiltration[Title/Abstract])) AND (on-line[Title/Abstract] OR online[Title/Abstract])) AND ((«Renal Dialysis»[Mesh] OR (hemodialysis[Title/Abstract] OR haemodialysis[Title/Abstract])) AND (high-flux[Title/Abstract] OR «high flux»[Title/Abstract])) (134)

**Embase, via OVID**  
**Embase <1974 to 2014 August 20>**  
**Fechas: hasta 21/08/2014**  
**Actualización: alertas hasta noviembre 2016**

**Estrategia de búsqueda:**

519 exp hemodiafiltration/ (1701)  
 2 hemodiafiltration.mp. or haemodiafiltration.ti,ab,kw. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] (3846)  
 3 1 and 2 (1701)  
 4 (online or on-line).ti,ab,kw. (80105)  
 5 3 and 4 (460)  
 6 exp hemodialysis/ (74976)  
 7 (hemodialysis or haemodialysis).ti,ab,kw. (76434)  
 8 6 or 7 (102095)  
 9 (high-flux or «high flux»).ti,ab,kw. (2270)  
 10 8 and 9 (1231)  
 11 5 and 10 (108)

## Anexo X.2. Estudios excluidos

### 2.a. Estudios excluidos (seguridad)

Estudio	Motivo de exclusión
<b>Bammens et al. 2004</b>	ECA. Sólo dos semanas de seguimiento.
<b>Bolasco et al. 2003</b>	Estudio multicéntrico. Compara HDF-OL con HD convencional de bajo flujo.
<b>Donauer et al. 2003</b>	Estudio observacional diseño antes-después. Seguimiento de una semana.
<b>Francisco et al. 2013</b>	ECA. No mide variables de seguridad ni calidad del agua.
<b>Grooteman 2012 CONTRAST study</b>	ECA. Compara la HDF-OL con la HD de bajo flujo.
<b>Kantartzi et al. 2001</b>	ECA cruzado. Compara HDF-OL con HD convencional de bajo flujo.
<b>Lin 2002</b>	Publicación anterior a 2006.
<b>Locatelli 1996</b>	Publicación anterior a 2006.
<b>Locatelli et al. 2010</b>	ECA. Compara HD convencional con hemofiltración o HDF predilucional.

.../...

.../...

Estudio	Motivo de exclusión
<b>Locatelli et al. 2012</b>	ECA. Compara técnicas convectivas (HDF o HDF-OL) con HD convencional de bajo flujo.
<b>Lornoy et al. 2000</b>	ECA. Sólo una sesión de diálisis de seguimiento.
<b>Maduell et al. 1999</b>	Estudio observacional. Compara HDF-OL con HDF convencional.
<b>Ohtake et al. 2012</b>	ECA. No mide variables de seguridad ni calidad del agua.
<b>Pedrini et al. 2011</b>	ECA cruzado. Compara HDF-OL con HD convencional de bajo flujo.
<b>Penne et al. 2010 CONTRAST study</b>	ECA. Compara la HDF-OL con la HD de bajo flujo.
<b>Rabindranath et al. 2006</b>	Revisión Cochrane. Compara todas las técnicas convectivas y la HD convencional de alto y bajo flujo. Se han identificado los estudios relevantes para su inclusión en nuestro análisis.
<b>Schiffli 1992</b>	ECA. Compara la técnica de HD de alto flujo con HD de bajo flujo.
<b>Schrander 1999</b>	ECA. Compara la técnica biofiltración sin acetate con la HD convencional de alto flujo.
<b>Tiranathanagul et al. 2009</b>	Estudio no aleatorizado. Compara HDF-OL predilucional con HD convencional de alto flujo.
<b>Ward 2000</b>	Publicación anterior a 2006.

#### Referencias de los estudios excluidos (seguridad)

Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: A randomized crossover study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;44(2):278-85.

Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, Di Filippo S, Feriani M, Pedrini L, Santoro A, Zoccali C, Sau G, Locatelli F. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18 Suppl 7:vii50-4; discussion vii59-62.

Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1616-22.

Francisco, RC, Aloha, M, Ramon, PS. Effects of high-efficiency postdilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(5):1373-1378.



- Grooteman, MP, van den Dorpel, MA, Bots, ML, Penne, EL, van der Weerd, NC, Mazairac, AH, den Hoedt, CH, van, dT, I, Levesque, R, Nube, MJ, ter Wee, PM, Blankestijn, PJ. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087-1096.
- Kantartzi, K, Panagoutsos, S, Mourvati, E, Roumeliotis, A, Leivaditis, K, Devetzi, V, Passadakis, P, Vargemezis, V. Can dialysis modality influence quality of life in chronic hemodialysis patients? Low-flux hemodialysis versus high-flux hemodiafiltration: a cross-over study. *Ren Fail*. 2013;35(2):216-221.
- Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2002;20(4):349-56.
- Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. and the Italian Cooperative Dialysis Study Group. Effect of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int*. 1996;50:1293-302.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1798-807.
- Locatelli, F, Altieri, P, Andrulli, S, Sau, G, Bolasco, P, Pedrini, LA, Basile, C, David, S, Feriani, M, Nebiolo, PE, Ferrara, R, Casu, D, Logias, F, Tarchini, R, Cadinu, F, Passaghe, M, Fundoni, G, Villa, G, Di Iorio, BR, Zoccali, C. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3594-3600.
- Lornoy W, Beaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(Suppl 1):49-54.
- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1202-7.
- Ohtake, T, Oka, M, Ishioka, K, Honda, K, Mochida, Y, Maesato, K, Moriya, H, Hidaka, S, Kobayashi, S. Cardiovascular protective effects of on-line hemodiafiltration: comparison with conventional hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2012;16(2):181-188.
- Pedrini, LA, De, C, V, Comelli, M, Casino, FG, Prencipe, M, Baroni, A, Campolo, G, Manzoni, C, Coli, L, Ruggiero, P, Acquistapace, I, Auremma, L. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2617-2624.

- Penne, EL, van der Weerd, NC, van den Dorpel, MA, Grooteman, MP, Levesque, R, Nube, MJ, Bots, ML, Blankestijn, PJ, ter Wee, PM. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):77-87.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Daly C, Roderick PJ, Wallace SA, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.
- Schiff H, D'Agostini B, Held E. Removal of beta-2 microglobulin by hemodialysis and hemofiltration: a four year follow-up. *Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology.* 1992;20(5):1223–32.
- Schrander-vd Meer AM, ter Wee PM, Kan G, Donker AJ, van Dorp WT. Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clinical Nephrology.* 1999;51(5): 304–9.
- Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Santitaphong P, Tungsanga K, Eiam-Ong S. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial.* 2009 Feb;13(1):56-62.
- Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, Ladanyi E, Fodor B, Stein G, Pischetsrieder M, Zima T, Wojke R, Gauly A, Passlick-Deetjen J. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006;24(2):163-73.
- 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 Dec;11(12):2344-50.

## 2b. Estudios excluidos (efectividad)

Estudio	Motivo de exclusión
<b>Bosch et al. 2006</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Calo et al. 2007</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Carracedo et al. 2006</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Donauer 2003</b>	Estudio observacional diseño antes-después. Seguimiento de una semana.
<b>Granger et al. 2011</b>	Otras patologías (mieloma).

.../...

.../...

Estudio	Motivo de exclusión
<b>Grooteman et al. 2012 CONTRAST study</b>	ECA. Compara la HDF-OL con la HD de bajo flujo.
<b>Kohlova et al. 2013</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Locatelli et al. 2010</b>	ECA. Compara HD convencional con hemofiltración o HDF predilucional. Otras variables de resultado.
<b>Locatelli et al. 2012</b>	ECA. Compara técnicas convectivas (HDF o HDF-OL) con HD convencional de bajo flujo.
<b>Lornoy et al. 2000</b>	ECA. Sólo una sesión de diálisis de seguimiento. Analiza otras variables de resultado.
<b>Maduell et al. 1999</b>	Observacional. Otras variables de resultado.
<b>Maduell et al. 2012</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Menezo et al. 2010</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Panichi et al. 2006</b>	ECA. Analiza otras variables de resultado.
<b>Penne et al. 2009</b>	Datos estudio CONTRAST. Analiza otras variables de resultado.
<b>Penne et al. 2010 CONTRAST study</b>	ECA. Compara la HDF-OL con la HD de bajo flujo.
<b>Perez-García et al. 2012</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Rabindranath et al. 2006</b>	Revisión sistemática Cochrane. Compara todas las técnicas convectivas y la HD convencional de alto y bajo flujo. Se han identificado los estudios relevantes para su inclusión en nuestro análisis.
<b>Schiffel et al. 1992</b>	ECA. Compara la técnica de HD de alto flujo con HD de bajo flujo.
<b>Schrander et al. 1999</b>	ECA. Compara la técnica biofiltración sin acetate con la HD convencional de alto flujo.
<b>Shibata et al. 2011</b>	Analiza otras variables de resultado.
<b>Tiranathanagul 2009</b>	Estudio prospectivo y no aleatorizado compararon la efectividad de la HF-AF versus HDF-OL predilucional entre 2003 y 2004.
<b>Tiranathanagul et al. 2009</b>	Compara HDF-OL predilucional con HD convencional de alto flujo.
<b>Varela et al. 2005</b>	Informe de evaluación con revisión sistemática. Otras intervenciones/comparaciones.
<b>Ward et al. 2000</b>	Publicado antes de 2006.
<b>Wizermann et al. 2000</b>	ECA. Compara la HDF-OL con la HD de bajo flujo.

## Referencias de los estudios excluidos (efectividad)

- Bosch JP, Lew SQ, Barlee V, Mishkin GJ, von Albertini B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial Int.* 2006 Jan;10(1):73-81.
- Calò LA, Naso A, Carraro G, Wratten ML, Pagnin E, Bertipaglia L, Rebeschini M, Davis PA, Piccoli A, Cascone C. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May;22(5):1413-9.
- Carracedo J, Merino A, Noguera S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, Tetta C, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2315-21.
- Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug;18(8):1616-22.
- Granger Vallée A, Chenine L, Leray-Moragues H, Patrier L, Cognot C, Cartron G, Cristol JP, Canaud B. Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3627-33.
- Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jun;23(6):1087-96.
- Hwang KS, Choi EY, Park JS, Lee CH, Kang CM, Kim GH. Postdialysis serum sodium changes and systolic blood pressure in patients undergoing online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Kidney Res Clin Pract* 2013;62-65.
- Kohlova M, Ribeiro S, do Sameiro-Faria M, Rocha-Pereira P, Fernandes J, et al. (2013) Circulating cell-free DNA levels in hemodialysis patients and its association with inflammation, iron metabolism, and rhEPO doses. *Hemodial Int.* 17: 664-667.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1798-807.
- Locatelli, F, Altieri, P, Andrulli, S, Sau, G, Bolasco, P, Pedrini, LA, Basile, C, David, S, Feriani, M, Nebiolo, PE, Ferrara, R, Casu, D, Logias, F, Tarchini, R, Cadinu, F, Passaghe, M, Fundoni, G, Villa, G, Di Iorio, BR, Zoccali, C. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in pa-

- tients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3594-3600.
- Lornoy W, Becaus I, Billiouw 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 1:49-54.
- Maduell F, Arias M, Durán CE, Vera M, Fontseré N, Azqueta M, Rico N, Pérez N, Sentis A, Elena M, Rodríguez N, Arcal C, Bergadá E, Cases A, Bedini JL, Campistol JM. Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1619-31.
- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1202-7.
- Menezo Viadero Raquel, García Martínez Mirian, Pelayo Alonso Raquel, Cobo Sánchez José Luis, Rojo Tordable Marina, Tovar Rincón Alicia et al. Hemodiafiltración en línea pre-dilucional, frente a post-dilucional: estudio comparativo de eficacia dialítica y tolerancia hemodinámica. *Enferm Nefrol [revista en la Internet]*. 2012 Jun [citado 2016 Mar 31]; 15(2): 108-113. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842012000200005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842012000200005&lng=es) &lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S2254-28842012000200005>.
- Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GFM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.pub2
- Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 756-762.
- Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST investigators. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3493-9.
- Penne, EL, van der Weerd, NC, van den Dorpel, MA, Grooteman, MP, Levesque, R, Nube, MJ, Bots, ML, Blankestijn, PJ, ter Wee, PM. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis*. 2010;55(1):77-87.
- Pérez-García R, et al. Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD) (segunda edición, 2015). *Nefrología*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.003>

- Pérez-García Rafael, Albalate Marta, Sequera Patricia de, Alcázar Roberto, Puerta Marta, Ortega Mayra et al. La hemodiafiltración en línea mejora la respuesta al tratamiento con calcifediol. *Nefrología (Madr.)* [revista en la Internet]. 2012 [citado 2016 Mar 31]; 32(4): 459-466. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952012000600007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000600007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11189>.
- Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Nubé MJ, Ok E, Torres F, Woodward M, Blankestijn PJ; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):978-84.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Daly C, Roderick PJ, Wallace SA, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.
- Schiff H, D'Agostini B, Held E. Removal of beta-2 microglobulin by hemodialysis and hemofiltration: a four year follow-up. *Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology*. 1992;20(5):1223-32.
- Schrander-vd Meer AM, ter Wee PM, Kan G, Donker AJ, van Dorp WT. Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clinical Nephrology*. 1999;51(5): 304-9.
- Shibata M, Nagai K, Usami K, Tawada H, Taniguchi S. The quantitative evaluation of online haemodiafiltration effect on skin hyperpigmentation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):988-92.
- Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, Tungsanga K, Eiam-Ong S. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial*. 2009 Feb;13(1):56-62.
- 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:
- 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 Dec;11(12):2344-50.
- 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 1:43-8.

## Anexo X.3. Características de los estudios incluidos: tablas de evidencia

### 3.1. Seguridad y tolerancia al tratamiento

Tabla 3.1.1. Resumen de los ECA

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
<b>Maduell 2013 – ESHOL</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar el efecto de la HDF-OL sobre la HD convencional de alto flujo.</p> <p><b>Diseño</b> ECA multicéntrico.</p>	<p><b>N</b> 906</p> <p><b>Características</b> Edad 65,4±14; hombres: 66,9%; DM 24,9%; tiempo en diálisis 48,8±64 meses. No hay diferencias entre ambos grupos.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL</p> <p><b>Comparación</b> HD convencional de alto flujo.</p>	<p><b>Tolerancia al tratamiento</b></p> <p><i>Hipotensión sintomática</i> <i>Intradialítica</i> RR 0,72 (IC 95% 0,68 a 0,77).</p> <p><i>Arritmia</i> RR 1,08 (IC 95% 0,86 a 1,35).</p> <p><i>Dolor torácico</i> RR 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28).</p> <p><i>Dolor de cabeza</i> No proporciona datos aunque está en protocolo.</p> <p><i>Calambres</i> No proporciona datos aunque está en protocolo.</p> <p><i>Fatiga</i> No proporciona datos aunque está en protocolo.</p>	<p>Hay una reducción significativa de episodios de hipotensión intradialítica sintomática. Además hay una reducción significativa de la mortalidad por infección.</p>	<p>(+) ECA, N elevado (906 pacientes), (-) No queda bien reflejado el conflicto de intereses. Aunque no hay diferencias significativas entre grupos, los pacientes en HDF-OL tienden a ser más jóvenes, hay menor % con DM. Importante pérdida al seguimiento en ambos grupos, 286 y 265 respectivamente.</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> Indica que no hay, pero está subvencionado por la industria (Fresenius).</p> <p><b>Financiación</b> Soc. Catalana de Neurología, Fresenius y Gambro®.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>

.../...

.../...

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
<b>Ok 2013 – Turkish OL-HDF</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HDf-OL con la HD convencional de alto flujo, incluyendo las complicaciones intradialíticas.</p> <p><b>Diseño</b> ECA</p>	<p><b>N</b> 782</p> <p><b>Características</b> Edad media 56,5±13,9; 41,1% mujeres; DM 34,7%; enfermedad CV 26,4%; duración media diálisis 57,9±44,6 meses; TA controlada 84%; fármacos antihipertensivos 13%.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL</p> <p><b>Comparación</b> HD convencional de alto flujo.</p>			<p><b>Conflicto de intereses</b> Varios autores son miembros del comité o empleados de Fresenius. Ni el financiador ni Fresenius toman parte en el diseño, análisis, colección de datos, etc.</p> <p><b>Financiación</b> European Nephrology and Dialysis Institute. El estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>

Tabla 3.1.2. Estudios cuasi-experimentales

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
<b>Schiffi 2007, Munich</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HD convencional de alto flujo con la HDf-OL.</p> <p><b>Diseño</b> Ensayo cruzado no aleatorizado.</p> <p><b>Seguimiento</b> 48 meses; 24 meses en cada tto.</p>	<p><b>N</b> 76</p> <p><b>Características</b> 42 hombres; edad 32 a 78 años; HD convencional ≥ 6 meses.</p>	<p><b>Intervención</b> HD-AF: Fresenius MTS 4008; membranas polisulfona de bajo flujo Fresenius F6; temperatura 36,5° a 37,5°; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</p> <p><b>Comparación</b> HDF-OL: Fresenius MTS 4008 H; líquido de sustitución 4.5 l/h; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</p>	<p><b>Tolerancia al tratamiento</b> <i>Hipotensión sintomática (que precisa intervención)</i> Eventos/mes: 1,1±0,8 vs. 0,4±0,3; p&lt;0,05.</p> <p><b>Calidad del agua</b> Ninguno de los análisis del líquido se sustituye por colonias o concentraciones de endotoxinas medibles.</p>	<p>El número de episodios de hipotensión que requieren tto son raros con ambos grupos, sin embargo son significativamente menores en el grupo tratado con HD-AF convencional. La técnica de HDF-OL es bien tolerada y segura incluso en períodos largos de seguimiento.</p>	<p>(+) Aleatorizado, seguimiento 48 meses, 24 en cada modalidad de intervención. (-) No ciego, muestra pequeña, aleatorización con una moneda.</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> No indicado.</p> <p><b>Financiación</b> No indicado.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>



Tabla 3.1.3. Estudios observacionales

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados HDF vs. tto convencional	Conclusiones	Calidad
Caplin 2013 - UK	<p><b>Objetivo</b> Evaluar las diferencias en relación a la tolerancia al tto entre ambas modalidades y si se produce mejoría al pasar de HD convencional a HDF-OL.</p> <p><b>Diseño</b> C1. Encuesta transversal. C2. Estudio longitudinal retrospectivo.</p>	<p><b>N</b> 519 (tasa respuesta 83,3%)</p> <p><b>Características</b> <b>Criterio Inclusión:</b> tto diálisis &gt;90 días <b>HDF-OL (n=154):</b> edad-mediana: 69 (55 a 77); hombres: 57%; DM: 37,7%; meses en HD-mediana: 34 (15,5 a 71). <b>HD-AF (n=365):</b> edad-mediana: 63 (50 a 75); hombres: 55,7%; DM: 42,1%; meses en HD-mediana: 32 (13 a 52,5).</p>	<p><b>Intervención</b> <b>HDF-OL:</b> Elisio, Nipro Corporation or Helixicone, Fresenius; &gt;17 litros; 3 sesiones/semana, duración media 4h.</p> <p><b>Comparación</b> <b>HD-AF:</b> Elisio, Nipro Corporation or Helixicone, Fresenius; temperatura-mediana 35°; 3 sesiones/semana, duración media 4h.</p> <p><b>Dos comparaciones</b> C1. Pacientes en HDF-OL (n=154) vs. pacientes en HD-AF convencional (n=365). C2. Pacientes que continúan con HD-AF (n=122) vs. pacientes que pasan a HDF-OL (n=73)*</p> <p>* Para controlar efectos por centro se analizan los síntomas de 195 pacientes que realizaron la misma encuesta en 2009. 73 de los cuales habían pasado de HD convencional a HDF-OL</p>	<p><b>Tolerancia al tratamiento</b> <i>Hipotensión intradiálitica</i> C1: OR 1,02 (IC 95% 0,69 a 1,50). C2: OR 1,05 (IC 95% 0,58 a 1,89).</p> <p><i>Calambres</i> C1: OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99). C2: OR 1,38 (IC 95% 0,76 a 2,51).</p> <p><i>Fatiga</i> C1: OR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,99). C2: OR 0,75 (IC 95% 0,5 a 1,65).</p> <p><i>Dolor de cabeza</i> C1: OR 0,56 (IC 95% 0,38 a 0,83). C2: OR 0,96 (IC 95% 0,49 a 1,88).</p> <p><b>Calidad del agua</b> El dialisato utilizado en ambas técnicas cumple con los criterios químicos y bacteriológicos del Reino Unido. C1*: % pacientes encima de la mediana C2*: pacientes que experimentan mejoría.</p>	<p>La mayoría de los pacientes experimentan múltiple sintomatología en relación al tto, siendo menos frecuente en los pacientes en HDF-OL. Sin embargo al controlar por centro, evaluándose a los pacientes que continúan con el mismo tto y los que pasan a la modalidad de HDF-OL, no se encuentra evidencia de que los síntomas se reduzcan.</p>	<p>(+) En la C2 se controla por pacientes y centro. (-) En la C1 hay diferencias entre pacientes. <b>Conflicto de intereses</b> No hay. <b>Financiación</b> No se indica.</p>

.../...

.../...

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados HDF vs. tto convencional	Conclusiones	Calidad
<p><b>Pinney 2010, London</b></p>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HD convencional de alto flujo con la HDF-OL.</p> <p><b>Diseño</b> Estudio de cohortes.</p> <p><b>Seguimiento</b> 3+12 meses.</p>	<p><b>N</b> 78</p> <p><b>Características</b> HD-AF (n=44): edad: 68,5 (55,0 a 75,5); hombres: 54,6%; DM: 20,5%; caucásicos 75% caucásicos; meses en tto: 47,5 (10,5 a 97). HDF-OL (n=34): edad: 67,5 años (63,5,0 a 80,0); hombres: 55,9%; DM: 27,3%; caucásicos: 67,6% caucásicos; meses en tto: 45,5 (12,5 a 84).</p>	<p><b>Intervención</b> HD-AF: Fresenius 4008; temperatura 35,0°; 3 sesiones/semana; duración media sesión 4,16±0,07 h.</p> <p><b>Comparación</b> HDF-OL: Fresenius 4008; líquido substitución 65 a 85 ml/min; temperatura 36, 0°; 3 sesiones/semana; duración media sesión 4,02±0,07 h.</p> <p><b>Dos comparaciones:</b> C1. Entre cohortes HDF-OL vs. HD-AF. C2. Intra-cohorte: pacientes en HD-AF que pasan a HDF-OL.</p>			<p>(+) Comparación inter e intra grupos. (-) No presenta los datos claramente tabulados.</p> <p><b>Conflicto de interés</b> Ver financiación.</p> <p><b>Financiación</b> Royal Free NHS Trust &amp; Fresenius.</p>
<p><b>Vilar 2009 – UK</b></p>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HDF-OL con la HD convencional de alto flujo.</p> <p><b>Diseño</b> Cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Seguimiento</b> 60 meses.</p>	<p><b>N</b> 858</p> <p><b>Características</b> <i>Criterio Inclusión:</i> al menos &gt;3 meses tto diálisis. <i>HD-AF (n=626):</i> edad 64,2±13,9; hombres: 62,6%; DM: 26,5%. <i>HDF-OL (n=232):</i> edad 53,1±15,7; hombres 83,2%; DM25,9%.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL.</p> <p><b>Comparación</b> HD-AF.</p>			<p>(+) periodo de seguimiento largo. (-) estudio retrospectivo, datos de tolerancia no tabulados, los pacientes del grupo HDF-OL son significativamente más jóvenes (p&lt;0,001); con menos enfermedad Vascular periférica y malignidad (p&lt;0,002); grupo por conveniencia (predominantemente HD o HDF).</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> No hay.</p> <p><b>Financiación</b> No se indica.</p>

.../...

.../...

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/ comparación	Resultados HDF vs. tto convencional	Conclusiones	Calidad
<b>Muñoz 2006 - Galdakao</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar efectividad y seguridad pre y post introducción de la HDF-OL durante 4 años.</p> <p><b>Diseño</b> Estudio observacional prospectivo, diseño antes-después.</p> <p><b>Seguimiento</b> 6 meses tto HD-AF + 4 años tto HDF.</p>	<p><b>N</b> 31 pacientes, 2.325 sesiones pre y pos intervención.</p> <p><b>Características</b> <b>Criterio Inclusión:</b> HDF-OL indicada en pacientes que precisan incremento dosis; en largo tiempo en HD; con síndrome residual; poca tolerancia; control calcio/potasio.</p> <p>Edad: 60,7±16,1; hombres n=21; en tto HD: 5,97±5,73 años.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL: Fresenius 4008S; membrana polisulfona alto flujo Fresenius HF80; tiempo medio sesión: 208.</p> <p><b>Comparación</b> HD-AF: membrana polisulfona de alto flujo.</p>			<p>(+) diseño antes-después que compara mismos pacientes, nº de sesiones elevado.</p> <p>(-) muestra pequeña, incluye pacientes seleccionados, alta pérdida al seguimiento por trasplante y fallecimiento. Resultados no tabulados. Los propios pacientes actúan como control y puede haber diferencias a lo largo de 6 meses.</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> No se indica.</p> <p><b>Financiación</b> No se indica.</p>

.../...

.../...

Estudio (país)	Diseño y seguimiento	Intervención/ comparación	N y características de la población	Medidas de resultado de interés analizadas
<b>Maduell 2013 – ESHOL, España (Cataluña)</b>	ECA multicéntrico, media seguimiento 1,91 ± 1,10 años (0,84 a 3).	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis no indicado; dializadores FX60 y FX80 (Fresenius), Poliflux 170H, 210H y Arylane H9 (Gambro® AB); reemplazo mínimo 18 l/sesión; duración sesión (media): 236 minutos.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis no indicado; dializadores FX60 y FX80 (Fresenius); Poliflux 170H, 210H y Arylane H9 (Gambro® AB); 8% dializadores de bajo flujo; duración sesión (media): 234 minutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=456): edad: 64,5±14; hombres: 69,5%; DM: 22,8%; meses en HD: 47,4±55.</li> <li>HD-AF (n=450): edad: 66,3±14; hombres: 64,2%; DM: 27,1%; meses en HD: 50,3±71.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad todas las causas</li> <li>Mortalidad cardiovascular</li> <li>Mortalidad por infección</li> <li>Hospitalización</li> <li>Tensión arterial</li> <li>Nutrición</li> <li>Anemia</li> </ul>
<b>Ok 2013 – Turkish OL-HDF, Turquía</b>	ECA multicéntrico, 24 meses.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008S; dializadores FX60 o FX80 (Fresenius); reemplazo mínimo 15 l/sesión; duración sesión 240 minutos.</li> <li>HD-AF: HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius 4008S; dializadores FX60 o FX80 (Fresenius); duración sesión 240 minutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL (n=391): edad 56,4±13,0; mujeres 40,4% DM 36,3%; meses en HD: 57,1±43,2.</li> <li>HD-AF (n=391): edad 56,5±14,9; mujeres 41,9% DM 33,2%; meses en HD: 58,7±46,1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad</li> </ul>
<b>Schiffli 2007, Alemania</b>	Ensayo abierto cruzado aleatorizado, 48 meses: 24 meses en cada tto.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL: monitor de diálisis Fresenius MTS 4008 H; dializador Diasate (Fresenius); líquido de sustitución 4,5 l/h; 3 sesiones/ semana; duración 4 a 5h.</li> <li>HD-AF: monitor de diálisis Fresenius MTS 4008; dializador Fresenius F6 con membranas polisulfona de bajo flujo; temperatura 36,5° a 37,5°; 3 sesiones/ semana; duración 4 a 5h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDF-OL/HD-AF (n=38): edad 63 (9); hombres/mujeres: 22/16; DM n=7; meses en HD: 25 (9 a 280)</li> <li>HD-AF/HDF-OL: (n=38): edad 59 (10); hombres/mujeres: 20/18; DM n=8; meses en HD: 28 (9 a 259).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutrición</li> <li>Anemia (respuesta a EPO)</li> <li>Calidad de vida</li> </ul>

### 3.2. Efectividad

Tabla 3.2.1. Resumen de los ECA

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
<b>Maduell 2013 – ESHOL</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar el efecto de la HDF-OL sobre la HD convencional de alto flujo.</p> <p><b>Diseño</b> ECA multicéntrico.</p>	<p><b>N</b> 906</p> <p><b>Características</b> Edad 65,4±14; hombres: 66,9%; DM 24,9%; tiempo en diálisis 48,8±64 meses. No hay diferencias entre ambos grupos.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL</p> <p><b>Comparación</b> HD convencional de alto flujo.</p>	<p>Mortalidad por todas las causas HR 0,70; IC 95%: 0,53-0,92; p=0,001.</p> <p>Mortalidad CV HR 0,67; IC 95% 0,44-1,02; p=0,06. El peso de este resultado recae principalmente en la reducción por ictus HR 0,38 (IC 95% 0,16-0,93; p=0,03).</p> <p>Mortalidad por infección HR 0,45 (IC 95% 0,21-0,96; p=0,03).</p> <p>NNT = se precisa tratar a 8 pacientes con HDF-OL para prevenir una muerte/año.</p>	<p>La HDF-OL reduce significativamente la mortalidad por todas las causas, mortalidad CV y por infección con respecto a HD-AF.</p>	<p>(+) ECA, N elevado (906 pacientes), (-) No queda bien reflejado el conflicto de intereses. Aunque no hay diferencias significativas entre grupos, los pacientes en HDF-OL tienden a ser más jóvenes, hay menor % con DM, importante pérdida al seguimiento en ambos grupos, 286 y 265 respectivamente.</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> Indica que no hay, pero está subvencionado por Fresenius.</p> <p><b>Financiación</b> Soc. Catalana de Nefrologia, Fresenius y Gambro®.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>
<b>Ok 2013 – Turkish OL-HDF</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HDF-OL con la HD convencional de alto flujo, incluyendo las complicaciones intradialíticas.</p> <p><b>Diseño</b> ECA.</p>	<p><b>N</b> 782</p> <p><b>Características</b> Edad media 56,5±13,9; 41,1% mujeres; DM 34,7%; 26,4% duración media diálisis 57,9±44,6 meses; TA controlada 84%; fármacos antihipertensivos 13%.</p>	<p><b>Intervención</b> HDF-OL.</p> <p><b>Comparación</b> HD convencional de alto flujo.</p>	<p>Variable resultado compuesta (mortalidad global y CV) no presenta diferencias significativas entre grupos. Supervivencia libre de eventos años 36 meses 77,6% en HDF-OL vs 74,8% HD-AF p=0,28. HR 0,82 (IC 95% 0,59-1,16) p=0,28. Mortalidad global HR:0,79 (IC 95% 0,55-1,14) p= 0,21. Mortalidad CV HR 0,72 (IC 95% 0,45-1,13) p=0,15.</p> <p><b>Análisis post-hoc según volumen de sustitución:</b> HDF-OL volumen sustitución &gt; 17,4 l por sesión (n=195) presenta menor mortalidad global y CV que HD-AF: HR 0,54 (IC 95% 0,31-0,93) p=0,02; HR 0,29; IC 95%: 0,12-0,65; p=0,003.</p>	<p><b>Conclusiones:</b> Los resultados apoyan la posibilidad de que HDF-OL con mayor volumen de sustitución proporcione mayor supervivencia que HD-AF.</p>	<p><b>Conflicto de intereses</b> Varios autores son miembros del comité o empleados de Fresenius. NI el financiador ni Fresenius toman parte en el diseño, análisis, colección de datos, etc.</p> <p><b>Financiación</b> European Nephrology and Dialysis Institute. El estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius.</p> <p><b>Poca potencia estadística.</b> Limitación metodológica de análisis post-hoc.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>

....

.../...

Estudio	Objetivo y diseño	Participantes	Intervención/ comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
<b>Schiffli 2007, Munich</b>	<p><b>Objetivo</b> Comparar la HD convencional de alto flujo con la HDF-OL.</p> <p><b>Diseño</b> Ensayo cruzado no aleatorizado.</p> <p><b>Seguimiento</b> 48 meses: 24 meses en cada tto.</p>	<p><b>N</b> 76</p> <p><b>Características</b> 42 hombres; edad 32 a 78 años; HD convencional <math>\geq 6</math> meses.</p>	<p><b>Intervención</b> HD-AF; Fresenius MTS 4008; membranas polisulfona de bajo flujo Fresenius F6; temperatura 36,5° a 37,5°; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</p> <p><b>Comparación</b> HDF-OL; Fresenius MTS 4008 H; líquido de sustitución 4,5 l/h; 3 sesiones/semana; duración 4 a 5h.</p>	<p>Tensión arterial: no presentó variaciones significativas a lo largo de tratamiento ni en comparación con los valores previos (TA media pre-tratamiento: 142/84 mmHg; grupo HD-AF 138/81 mmHg; HDF-OL 137/82 mmHg).</p> <p>Calidad de vida: semejante percepción de calidad de vida entre grupos.</p> <p>Mejoría de síntomas físicos con HDF-OL 3.8 (0.3) vs 4.8 (0.3) <math>p &lt; 0.05</math>.</p> <p>Anemia: la dosis de EPO no difiere entre HDF-OL y HD-AF.</p> <p>Nutrición: no diferencias entre HDF-OL y HD-AF.</p>	<p>No se detectan diferencias significativas entre ambos tratamientos en las variables analizadas.</p>	<p>(+) Aleatorizado, seguimiento 48 meses, 24 en cada modalidad de intervención. (-) No ciego, muestra pequeña, aleatorización con una moneda.</p> <p><b>Conflicto de intereses</b> No indicado.</p> <p><b>Financiación</b> No indicado.</p> <p><b>Calidad</b> Ver tabla 3.2.2.</p>

Tabla 3.2.2. Riesgo de sesgo de los ECA

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores Todos los desenlaces	Datos de resultado incompletos Todos los desenlaces	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
<p><b>Maduell 2013 – ESHOL, España (Cataluña) (ECA)</b></p>	<p><b>Bajo riesgo</b> «Los pacientes fueron aleatorizados 1:1» «un generador aleatorio computarizado central fue empleado para asignar pacientes a cada grupo de estudio y la aleatorización se estratificó por centro.»</p>	<p><b>Riesgo poco claro</b> No explicado.</p>	<p><b>Alto riesgo</b> Estudio abierto.</p>	<p><b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (191/456 en HDF-OL y de 164/450 en HD-AF). Pérdida similar en ambos estudios, en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis».</p>	<p><b>Alto riesgo</b> No se reportan todos los resultados de los desenlaces mencionados en el protocolo.</p>	<p><b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> En el estudio se indica que no hay conflicto de intereses, pero el estudio está subvencionado por Fresenius y Gambro®.</p>
<p><b>Ok 2013 – Turkish OL-HDF, Turquía (ECA)</b></p>	<p><b>Bajo riesgo</b> Aleatorización centralizado 1:1.</p>	<p><b>Riesgo poco claro</b> No explicado.</p>	<p><b>Alto riesgo</b> Estudio abierto.</p>	<p><b>Riesgo poco claro</b> Elevado número de pérdidas al seguimiento (220/391 en HDF-OL y 228/391 en HD-AF completaron el estudio). Pérdida similar en ambos estudios, motivos explicados. Usan «intention-to-treat analysis».</p>	<p><b>Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos y los datos están tabulados.</p>	<p><b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> Varios autores son miembros del comité o empleados de Fresenius y el estudio se lleva a cabo en unidades de diálisis de Fresenius. No obstante Fresenius no toma parte en el diseño, análisis o colección de datos.</p>
<p><b>Schiffi 2007, Alemania (Ensayo cruzado aleatorizado)</b></p>	<p><b>Bajo riesgo</b> Aleatorización mediante lanzamiento de moneda.</p>	<p><b>Riesgo poco claro</b> No explicado.</p>	<p><b>Alto riesgo</b> Sin cegamiento.</p>	<p><b>Bajo riesgo</b> Pocas pérdidas (3/38 en grupo HDF-OL/ HD-AF y 4/38 en grupo HD-AF/ HDF-OL)</p>	<p><b>Riesgo poco claro/Bajo riesgo</b> Se reportan todos los desenlaces elegidos, pero los datos no están tabulados.</p>	<p><b>Alto riesgo/ riesgo poco claro</b> No se indica si hay conflicto de intereses quien financia el estudio.</p>

# Anexo X.4. Características de los ECA

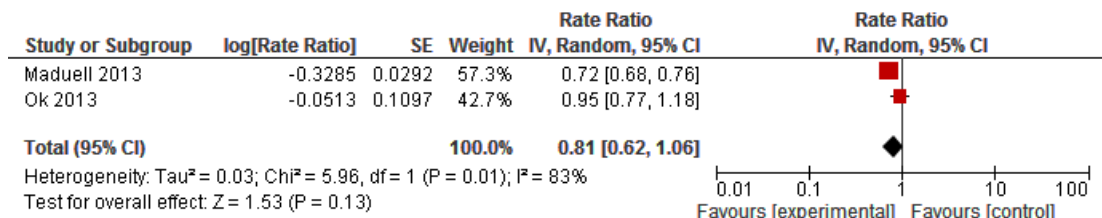
Tabla 4.1. Datos de la ECA

Estudio	HDF-OL	HD-AF	Valor de p
<b>Desenlace: Mortalidad</b>			
• Maduell 2013	85 (9,8 eventos/pac/año)	122 (14,1 eventos/100 pac/año)	P=0,01
• Ok 2013	65 (16,6%)	52 (13,3%)	
<b>Desenlace: Mortalidad cardiovascular</b>			
• Maduell 2013	37 (4,3 eventos/pac/año)	55 (6,3 eventos/pac/año)	P=0,6
• Ok 2013	32 (8,1%)	44 (11,2%)	
<b>Desenlace: Mortalidad por infección</b>			
• Maduell 2013	10 (1,2 eventos/pac/año)	17 (2,0 eventos/pac/año)	P=0,18
• Ok 2013	14	13	
<b>Desenlace: Hospitalización por cualquier motivo</b>			
Maduell 2013	317 (36,7 eventos/pac/año)	412 (47,5 eventos/pac/año)	P=0,001
<b>Desenlace: Velocidad media de crecimiento en niños</b>			
• Sin estudios			
<b>Desenlace: Anemia</b>			
• Maduell 2013	Sin datos	Sin datos	
• Schiffl 2007	Hgb 10,5 (0,3 g/dl) Dosis EPO 66 (12)	Hgb 10,4 (0,2 g/dl) Dosis EPO 69 (12)	P<0,05
<b>Desenlace: Control tensión arterial</b>			
• Maduell 2013	Sin datos	Sin datos	
<b>Desenlace: Nutrición</b>			
• Maduell 2013	Sin datos	Sin datos	
• Schiffl 2007	Albumina (g/dl) 12 meses 3,6 (0,1) Albumina (g/dl) 24 meses 3,8 (0,2)	Albumina (g/dl) 12 meses 3,9 (0,2) Albumina (g/dl) 3,9 (0,3)	p<0,05 p<0,05
<b>Desenlace: Calidad de vida</b>			
Dimensión forma física			
• Schiffl 2007	3,8 (0,3)	4,8 (0,3)	p<0,05
<b>Desenlace: Amiloidosis</b>			
• Sin estudios			

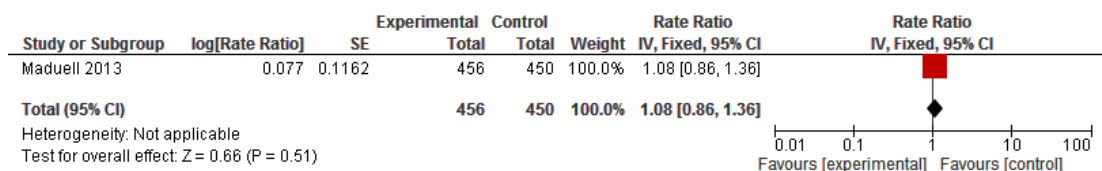


## Anexo X.5. Forest plots

### Análisis 1. ECA - episodios de hipotensión



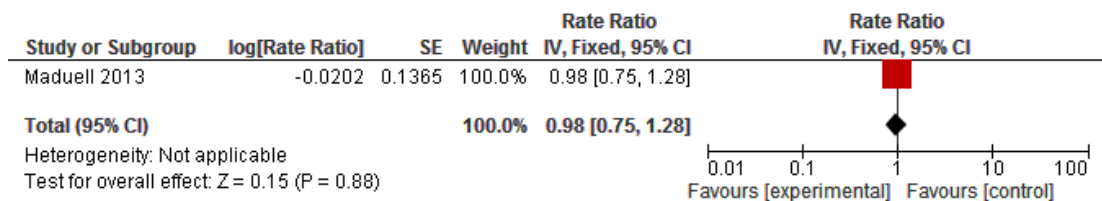
### Análisis 2. ECA - arritmias



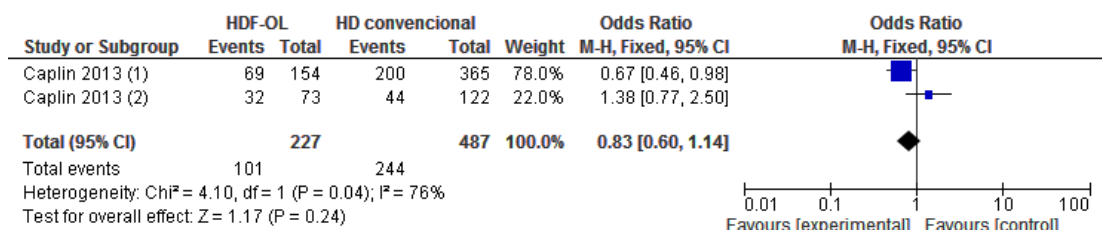
### Análisis 3. ECA - uso de fármacos antihipertensivos



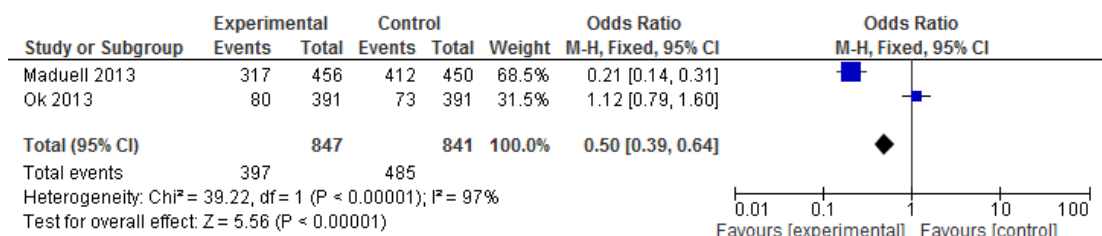
### Análisis 4. ECA - dolor torácico



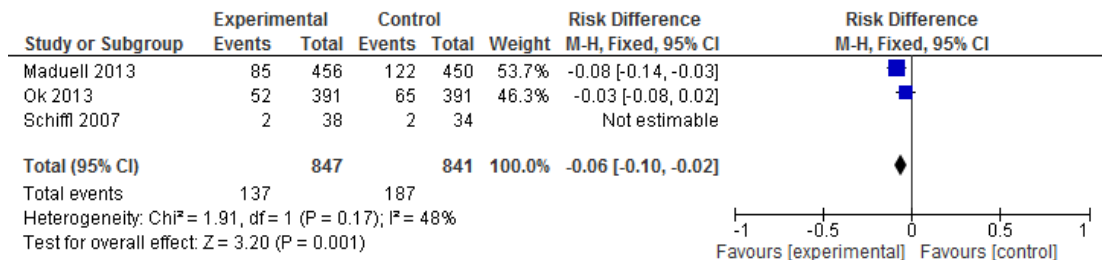
## Análisis 5. Estudios observacionales - calambres



## Análisis 6. ECA - hospitalización por cualquier causa



## Análisis 7. ECA - mortalidad por cualquier causa



## Análisis 8. ECA - calidad de vida

