

Hemodiafiltración on line

Francesc Maduell¹, José Jesus Broseta¹

¹ Hospital Clínic, Barcelona

Actualizado el 12 de agosto de 2023

Palabras clave: Convección, Técnicas de hemodialisis

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Francesc Maduell, José Jesus Broseta. Hemodiafiltración on line. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2023 Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/articulo/hemodiafiltracion-en-linea/>

CONTENIDO

Introducción	1
Características técnicas de la HDF en línea	2
Descripción de la técnica	2
Desinfección	4
Monitorización	5
Experiencia clínica	5
Referencias bibliográficas	9

Introducción

El transporte convectivo en diálisis permite una mayor eliminación de solutos de mediano y alto peso molecular, cuya pérdida por difusión es tanto más difícil cuanto mayor es el tamaño de la molécula. La eliminación de solutos por convección es lo que más se acerca a al funcionamiento fisiológico del glomérulo renal, donde su eliminación se realiza principalmente por ultrafiltración.

La hemofiltración es un procedimiento en el que se extraen grandes cantidades de agua y solutos únicamente por transporte convectivo, lo que da lugar a una elevada eliminación de medianas y grandes moléculas. Sin embargo, la ausencia de transporte difusivo origina una eliminación relativamente baja de toxinas de bajo peso molecular. Esta limitación, junto con el elevado coste de los líquidos de reposición, han dado lugar a que su empleo en el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica haya casi desaparecido. En cambio, la hemodiafiltración (HDF), como combinación de hemodiálisis de alto flujo y hemofiltración, es capaz de sumar las ventajas de ambos procedimientos, proporcionando una alta eficacia depurativa de moléculas de pequeño, mediano y gran tamaño [1] [2].

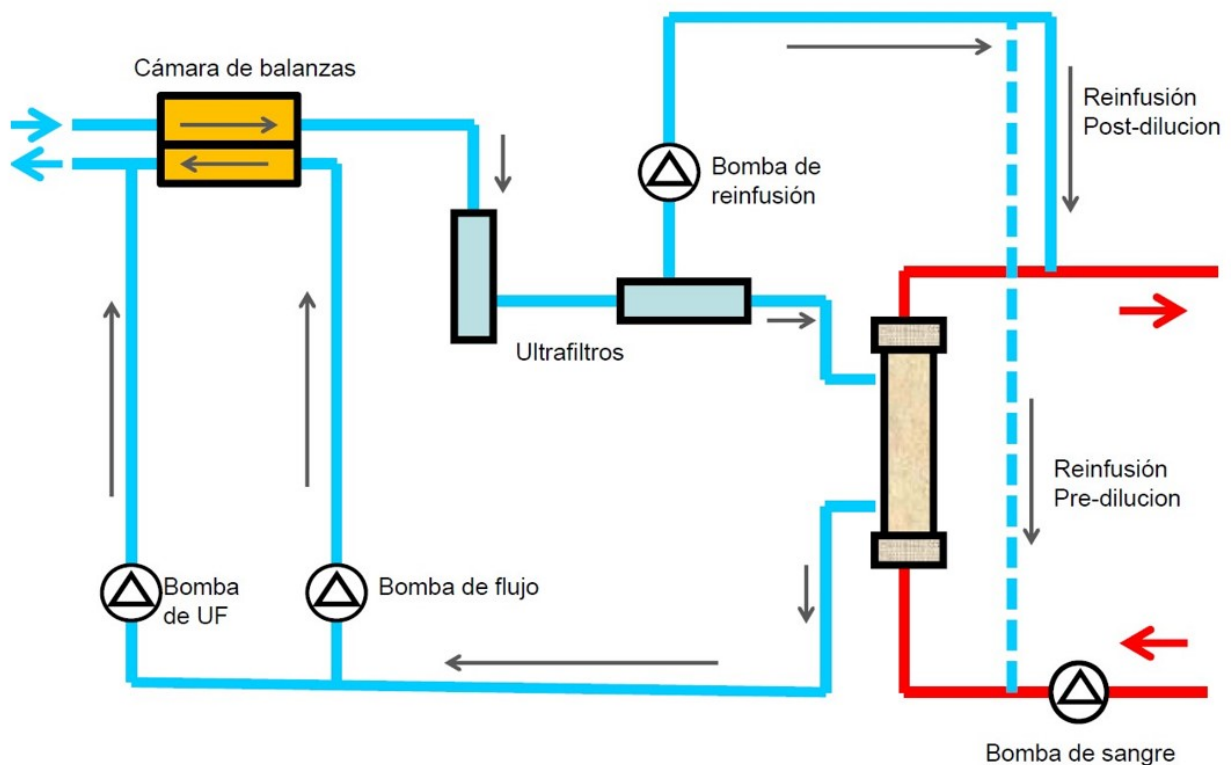
Los primeros resultados con HDF se describieron en 1978 [3]. La mayor limitación de esta técnica estaba en el elevado coste de los líquidos de sustitución. Este inconveniente se resolvió con la HDF en línea, en la que el líquido de reposición se obtiene a partir de un proceso de ultrafiltración del propio líquido de diálisis a través de una membrana de alta permeabilidad y gran capacidad de adsorción de endotoxinas. De este modo, se obtiene un líquido de reinfusión con un bajo coste de producción y una adecuada calidad para su infusión directa en el circuito sanguíneo. Los primeros resultados con HDF en línea fueron publicados de forma preliminar por Canaud en 1987 [4] y desde entonces, se han producido importantes avances técnicos, que han permitido aumentar el transporte convectivo [5].

Características técnicas de la HDF en línea

Descripción de la técnica

La HDF en línea es una técnica que proporciona una gran cantidad de transporte convectivo y en la que el líquido de sustitución se produce de forma simultánea a partir del propio líquido de diálisis. Para ello, son necesarios agua ultrapura, un monitor adecuado que permita generar líquido de reinfusión con garantía de esterilidad y un dializador de alto flujo. La (Figura 1) representa esquemáticamente los distintos componentes del tratamiento.

Figura 1. Esquema de la Hemodiafiltración en línea



El líquido de diálisis se elabora a expensas de un suministro de agua ultrapura, con la que se diluyen el concentrado de ácido y el bicarbonato en polvo. Las características de los sistemas de tratamiento de agua en las unidades de hemodiálisis son ampliamente detalladas en otro tema de esta obra (Ver: Calidad del líquido de diálisis en NAD). En resumen, el líquido de diálisis debe ser estéril y el recuento de endotoxinas debe ser $<0,03$ UE/ml.

Los monitores preparados para HDF en línea incluyen varios ultrafiltros en el circuito hidráulico, de modo que el líquido de diálisis sufre un proceso de ultrafiltración en varias fases, por lo que finalmente lo que se obtiene es líquido de diálisis ultrapuro. Además, las membranas de los ultrafiltros tienen una gran capacidad de adsorción de endotoxinas [6], por lo que, tras el proceso de filtración y adsorción, el líquido resultante presenta garantías de esterilidad [7], incluso en casos en los que el líquido pueda estar previamente contaminado [8] [9].

Parte de este líquido resultante se dirige hacia el dializador, donde se producen los mecanismos de ultrafiltración y difusión, y otra parte es dirigida hacia la reinfusión. Como la capacidad de las membranas de los ultrafiltros para adsorber endotoxinas está limitada en el tiempo, es necesario proceder al cambio de los mismos de forma periódica, según las indicaciones del fabricante.

La disposición de los ultrafiltros dentro del circuito hidráulico de los monitores varía en función del fabricante, de modo que algunos monitores tienen dos ultrafiltros en el circuito de líquido de diálisis y otros tienen uno en la entrada de agua y otro en el líquido. En algún caso, el fabricante ha incluido un pequeño ultrafiltro desechable, incorporado en el circuito de reinfusión, lo que encarece ligeramente el tratamiento.

La reinfusión puede realizarse antes (sistema predilucional) o después del dializador (sistema postdilucional). El sistema postdilucional es el más ampliamente utilizado y el más eficiente [10]. La ultrafiltración se lleva a cabo en una primera fase, con lo que se produce una hemoconcentración intradializador, con aumento del hematocrito y la concentración de proteínas, lo que origina un aumento de la viscosidad sanguínea y de la presión transmembrana necesaria para alcanzar la tasa de ultrafiltración establecida. Además, la mayor concentración proteica puede aumentar el depósito de proteínas en la membrana ("protein cake"), lo que puede disminuir el coeficiente de permeabilidad de esta, dificultando el transporte difusivo de pequeños solutos. El sistema predilucional incorpora el líquido de reinfusión antes del dializador, con lo que disminuyen las concentraciones de células y solutos. La dilución de células y proteínas da lugar a una menor viscosidad y con ello, a una mejor reología dentro del dializador, mientras que la menor concentración de solutos por hemodilución disminuye su eficacia [11] [12]. En resumen, siempre que sea posible, el sistema postdilucional debe ser la primera opción.

El monitor está preparado para realizar una ultrafiltración en el dializador equivalente a la suma de la ganancia de peso intradiálisis que se desea eliminar y el volumen que se pretende reinfundir al paciente, que puede oscilar aproximadamente entre un 25% y un 35% del flujo de sangre obtenido. Esta variación está en función de las características del paciente, de modo que, cuanto mayor sean los niveles de hemoglobina y proteínas, menor será el porcentaje de reinfusión. El ajuste debe realizarse de forma individualizada para cada caso. Un objetivo ex-

cesivamente alto puede ocasionar una hemoconcentración excesiva dentro del dializador, que puede acabar coagulándose. No obstante, recientes avances tecnológicos en los monitores permiten que la tasa de reinfusión se haga de forma automática.

Una alternativa reciente es un dializador diseñado para realizar mid-dilución o dilución intermedia, donde la sangre entra por el haz central de las fibras capilares y regresa por los capilares periféricos, realizándose la reinfusión del líquido de reposición al final del dializador, a mitad del camino entre la ida y el regreso de la sangre. Por tanto, en la primera fase, se produce una HDF postdilucional y en la segunda, una HDF predilucional [13] [14].

En el momento actual, están en fase de desarrollo monitores que permiten sistemas mixtos, capaces de combinar simultáneamente infusión pre y postdilución en función de los cambios en la presión transmembrana, de modo que cuanto más aumenta, mayor es la tasa de reinfusión predilucional. Aunque ya han sido publicados resultados preliminares [15] [16] [17], el software definitivo no ha sido incorporado a los monitores.

El circuito hidráulico del monitor incluye una cámara de balanzas que asegura que no se van a producir desequilibrios entre el volumen ultrafiltrado y el volumen reinfundido, que podrían ocasionar accidentes hemodinámicos severos.

El flujo de líquido de diálisis recomendado es de 400-500 ml/min más el volumen de sustitución, aunque algunos monitores incluyen sistemas automáticos de ajuste de este, que permiten flujos más bajos.

Los dializadores para HDF en línea deben estar fabricados con membranas biocompatibles, de alta permeabilidad hidráulica, preferentemente con coeficientes superiores a 40 ml/hora/mmHg. La nueva generación de dializadores ha aumentado el diámetro interno de las fibras capilares a >200 µm para disminuir la resistencia interna y, por tanto, conseguir aumentar el volumen convectivo. Inicialmente los dializadores de triacetato de celulosa y los de polimetilmetacrilato (PMMA), con gran capacidad de adsorción, no eran los más idóneos para este tipo de tratamiento convectivo; no obstante, la nueva generación de dializadores de triacetato de celulosa asimétricos [18] y los de PMMA serie NF han demostrado también buenos resultados con HDF postdilucional [19].

Desinfección

Después de cada sesión de tratamiento, debe realizarse un lavado y desinfección del monitor, empleando una solución desincrustante con gran capacidad bactericida. Para ello, se utiliza una mezcla de peróxido de hidrogeno y ácidos acético y peracético. Cuando el monitor se deja de utilizar durante un tiempo, es recomendable hacer alguna desinfección periódica para evitar la formación de biofilm bacteriano. El hallazgo ocasional de cultivos con más de 1000 UFC/ml se asocia con frecuencia a la formación de un biofilm bacteriano [20].

Monitorización

Las características bacteriológicas y el recuento de endotoxinas del agua suministrada y del líquido de diálisis deben comprobarse periódicamente, al menos una vez al mes, asegurando que cumplen los mínimos establecidos en la normas [21]. Además, se recomienda una esterilización del anillo de recirculación de agua tratada al menos una vez al semestre.

Una vez realizada la desinfección, es preciso asegurar la ausencia de restos del líquido desinfectante, para lo que se debe emplear un test colorimétrico manual, que habitualmente es suministrado por el fabricante. Esta comprobación debe realizarse antes de cada sesión.

Por otro lado, previo al inicio de cada tratamiento, el monitor realiza de forma automática un test de integridad de las membranas de los ultrafiltros, someténdolas a altas presiones. Sin esta confirmación, la sesión de HDF en línea no puede dar comienzo.

Experiencia clínica

La HDF en línea se ha considerado eficaz en determinadas indicaciones específicas como hiperfosforemia, desnutrición, inflamación, insomnio, síndrome de piernas inquietas, polineuropatía, anemia, prurito y dolor articular; además, puede prevenir la amiloidosis asociada a diálisis y las complicaciones infecciosas, así como mejorar la tolerancia hemodinámica.

Hiperfosforemia: La HDF en línea mejora la eliminación de fósforo por lo que se podría considerar como una opción para mejorar el tratamiento de la hiperfosforemia. En este sentido, si bien algunos autores han demostrado que el tratamiento con HDF en línea consigue mejor depuración del fósforo que la HD convencional [22] [23] [24], otros no han demostrado diferencias en los niveles séricos entre HD de alto flujo y HDF en línea [25].

Desnutrición. La anorexia en pacientes urémicos se ha relacionado con la acumulación de sustancias urémicas. En ratas urémicas, Anderstam y cols. [26] aislaron e identificaron toxinas en el rango de 1000-5000 Da en el plasma urémico, que suprimían el apetito de forma nivel-dependiente. La leptina (PM 16000 Da), habitualmente elevada en pacientes en diálisis, tiene un efecto anorexígeno [27], por lo que su mayor eliminación con HDF puede contribuir a un aumento del apetito.

Anemia. La HDF en línea puede mejorar la respuesta a la eritropoyetina como resultado de la depuración de moléculas medias y de gran tamaño que pueden inhibir la eritropoyesis. Series cortas de pacientes han demostrado que la HDF en línea puede mejorar la anemia o reducir la dosis de eritropoyetina [9] [28] [29] [30], aunque otros autores no han podido confirmar estas observaciones [11] [25] [31] [32]. Un estudio prospectivo y cruzado para HDF en línea y HD convencional demuestra una mejoría de la anemia cuando los pacientes están en HDF [33].

Inflamación. Algunos estudios prospectivos, en series cortas de pacientes, han logrado demostrar que el transporte convectivo puede disminuir la actividad de células proinflamatorias, la expresión de citoquinas proinflamatorias y atenuar la disfunción endotelial con respecto a la HD de alto flujo [34] [35]. Recientemente, un estudio aleatorizado con reducido número de pa-

cientes compara HDF en línea frente a HD de alto flujo, demostrando que la HDF previene el desarrollo de disfunción endotelial y de rigidez arterial [36]. Todos estos hallazgos podrían modular en parte los resultados de supervivencia a largo plazo.

Complicaciones infecciosas. Los pacientes urémicos tienen un riesgo significativo de complicaciones infecciosas. De hecho, estas complicaciones son la primera causa de hospitalización y la segunda de muerte en pacientes de hemodiálisis. Varias proteínas inhibitoras de los granulocitos están presentes en los pacientes urémicos, pudiendo contribuir a la alta incidencia de complicaciones infecciosas. Las proteínas inhibitoras de degranulación I (DIP I) y las proteínas inhibitoras de los granulocitos (GIP II) inhiben in vitro la captación de glucosa y la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. El factor D del complemento disminuye el aclaramiento de inmunocomplejos e inhibe la degranulación de los granulocitos. Todas estas toxinas urémicas se eliminan mejor con HDF con alto volumen convectivo [31] [37]. El estudio ESHOL, prospectivo y aleatorizado, ha confirmado esta hipótesis, demostrando que los pacientes tratados con HDF en línea tienen una reducción en la mortalidad infecciosa de un 55% con respecto a los pacientes en HD [25].

Dolor articular. Maeda y cols. [38] observaron un aumento significativo en la amplitud del movimiento del brazo y mejoría del dolor de la articulación del hombro en 30 pacientes después de que el tratamiento sustitutivo renal se cambiara de hemodiálisis a HDF en línea (30 L de volumen convectivo). Las observaciones clínicas de Kim y cols. [39] apoyan la hipótesis de que las sustancias relacionadas con el dolor articular pueden tener un tamaño molecular mayor que la β 2-microglobulina y podrían ser eliminadas más fácilmente con mayor transporte convectivo. Estos autores investigaron la relación entre la mejoría del dolor articular y el patrón de depuración de proteínas de menor peso molecular, observando índices más altos de depuración de α 1-microglobulina y α 1-glicoproteína ácida con HDF en línea que con hemodiálisis de alto flujo. Sato y cols. [40] también observaron una disminución del dolor articular y mejoras significativas en la amplitud de los movimientos de aducción y abducción de las extremidades superiores cuando cambiaron a seis pacientes que recibían hemodiálisis a HDF en línea.

Amiloidosis relacionada con la diálisis. En los pacientes tratados con HD durante más de cinco años aparece progresivamente una amiloidosis, fundamentalmente osteoarticular, por depósito de fibrillas de β 2-microglobulina. Usando datos del registro japonés de pacientes en diálisis, Nakai y cols. [41] investigaron en 1196 pacientes qué modalidad de tratamiento sustitutivo renal era más eficaz para el tratamiento de la amiloidosis relacionada con la diálisis. Tomando como valor de referencia la hemodiálisis de bajo flujo, el riesgo de padecer síndrome del túnel carpiano se reducía un 51% para los pacientes que utilizaban hemodiálisis de alto flujo, mientras que en el caso de HDF en línea fue de un 99%.

Tolerancia hemodinámica. Los tratamientos convectivos se caracterizan por proporcionar una mayor estabilidad cardiovascular, reduciendo la hipotensión intradiálisis [32], incluso en pacientes de alto riesgo cardiovascular [42][43]. Un estudio multicéntrico italiano aleatorizó a 146 pacientes en HD en 3 grupos, (HD, hemofiltración y HDF), demostrando que los pacientes con alto transporte convectivo, tanto en hemofiltración como en HDF, presentan una menor frecuencia de eventos de hipotensión intradiálisis [44].

Complicaciones neurológicas. El insomnio, la irritabilidad, el síndrome de piernas inquietas, la polineuropatía o el prurito pueden ser debidos a la acumulación de moléculas de mediano o gran tamaño. La HDF en línea con alto volumen de sustitución mejora estos síntomas debido a una mejor depuración [45] [46].

Efecto sobre la supervivencia. La superioridad de cualquier técnica viene a confirmarse cuando se demuestra una disminución de la mortalidad con respecto a otras técnicas de referencia.

Los primeros estudios en los que se comparaban diferentes técnicas de HDF, principalmente con menos de 15 litros de transporte convectivo, no encontraron diferencias significativas con respecto a HD convencional [47].

Santoro y cols. publicaron un estudio aleatorizado mostrando que los pacientes que recibieron hemofiltración tenían una mejor supervivencia que el grupo de hemodiálisis. Las principales limitaciones de este estudio fueron el reducido número de pacientes incluidos (n= 64) y que estaba limitado a un solo centro [48].

Varios estudios multicéntricos, observacionales y de gran tamaño, ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad, mostraron una reducción de la mortalidad para los pacientes que recibían HDF con más de 15 litros de líquido de reinfusión [5] [32] [49]. Más recientemente, el estudio observacional prospectivo RISCAVID mostró que los pacientes que recibían HDF en línea tenían menor mortalidad que los pacientes que recibían HDF con bolsas de reposición y la reducción era aún más significativa respecto a los que recibían HD [50].

Posteriormente se publicaron tres estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y con gran número de pacientes, con el objetivo principal de valorar la mortalidad en HDF en línea frente a HD de alto o bajo flujo.

El estudio CONTRAST incluyó 714 pacientes, que fueron aleatorizados para tratamiento con HDF en línea frente a HD de bajo flujo durante un promedio de 3 años (entre 3 meses y 7 años). Los autores no encontraron diferencias en la mortalidad global de los pacientes, ni en eventos cardiovasculares. Sin embargo, en un análisis secundario, cuando se seleccionó el tercil de pacientes en HDF con mayor volumen de reinfusión (>22 litros), la mortalidad era significativamente menor que en el grupo de pacientes en HD [51].

El estudio turco de HDF incluyó 782 pacientes, que se aleatorizaron para tratamiento durante 2 años con HDF en línea frente a HD de alto flujo. En el análisis primario, la mortalidad global y cardiovascular, la tasa de hospitalización y la aparición de eventos cardiovasculares no fue diferente entre los dos tipos de tratamiento. Los autores realizaron también un análisis secundario, dividiendo a los pacientes en HDF en dos subgrupos, en función de si el volumen de reinfusión era mayor o menor de la mediana, estimada en 17,4 litros. Como en el estudio anterior, los pacientes que recibían el mayor volumen de reinfusión mostraron una mejor supervivencia global y cardiovascular. En el análisis de Cox, ajustado para distintas variables, la mortalidad global de este subgrupo de pacientes se redujo en un 46% y la mortalidad cardiovascular lo hizo en un 71% [52].

El estudio ESHOL [25] incluyó un total de 906 pacientes, aleatorizados para recibir HDF en línea o HD. El seguimiento fue de 3 años; en el grupo de HD, el 92% de los pacientes estaban con membranas de alta permeabilidad; y en el grupo en HDF, la mediana del volumen de reinfusión a lo largo del estudio oscila entre 21 y 22 litros, con un transporte convectivo total entre 23 y 24 litros. En el análisis primario mostró, por primera vez en la literatura, que los pacientes asignados al grupo de HDF en línea presentaron una reducción del 30% en la mortalidad global, un 33% en la mortalidad cardiovascular y un 55% en la mortalidad de causa infecciosa. En el análisis secundario, al igual que los estudios anteriores, la mortalidad global se redujo hasta un 40% y 45% en los dos terciles de pacientes que recibieron mayor transporte convectivo (23-25 L y >25 L, respectivamente). Este estudio observó una mejor estabilidad hemodinámica intradiálisis y una menor tasa de hospitalización en este mismo grupo, confirmando los resultados obtenidos por el estudio italiano [44]. Este estudio censuró los pacientes que abandonaron el tratamiento (principalmente por recibir trasplante renal) y en el reanálisis de los resultados sin censurar los pacientes confirmó los resultados mostrando que los pacientes en HDF en línea presentaron una reducción del 24% en la mortalidad global [53].

La Sociedad Europea de Nefrología (ERA) creó un grupo de trabajo sobre técnicas convectivas, el EUDIAL Group, que publicó un primer artículo sobre la definición actual de hemodiafiltración y dosis convectiva [54]. La HDF on-line debe reunir los siguientes requisitos: el dializador utilizado debe tener un CUF > 20 mL/h/mmHg/m² y un coeficiente de cribado para β_2 -microglobulina superior a 0,6. En infusión postdilucional, el volumen convectivo debe ser superior al 20% de la sangre procesada, (p.e. con un Qb 400 ml/min y Td 4 h, la sangre procesada sería 96 L y el volumen convectivo debería ser superior a 19.2 L). También se cuestiona mostrar el volumen convectivo normalizado al tamaño corporal.

Aunque la mayor supervivencia como análisis primario sólo pudo confirmarse en el estudio ESHOL, dos metaanálisis que incluían los tres principales estudios aleatorizados [55][56] confirmaron estos resultados tanto en mortalidad global como en cardiovascular. Los resultados del análisis secundario de los tres estudios avalan la recomendación de utilizar la HDF en línea de alta eficacia (>20-22 litros de reinfusión).

En 2023, diez años después de la publicación del estudio ESHOL, se ha publicado el estudio CONVINCe, estudio aleatorizado multicéntrico, que incluyó un total de 1360 pacientes, aleatorizados para recibir HDF en línea o HD, con una mediana de seguimiento de 30 meses. Este estudio pretendía convencer definitivamente de la superioridad de la HDF postdilucional de alto volumen sobre la HD, por lo que, a tenor de la experiencia de los estudios aleatorizados previos, los pacientes incluidos debían conseguir un volumen convectivo superior o igual a 23 litros (media de 25.2 L). Los resultados obtenidos confirmaron los resultados del estudio ESHOL, los pacientes asignados al grupo de HDF en línea presentaron una reducción del 23% en la mortalidad global, HR 0.77 (IC 0.65–0.93). También observaron una reducción del 24% en la mortalidad no cardiovascular y un 31% en la mortalidad de causa infecciosa (incluyendo los pacientes con COVID) [57].

Los registros nacionales franceses (REIN) y los de Australia y Nueva Zelanda también han mostrado que la hemodiafiltración postdilucional se asocia con una reducción de mortalidad global, cardiovascular y no cardiovascular [58][59]. Posteriormente, el registro Argentino de

diálisis crónica en el 2019, así como resultados de Colombia [60] y Rusia [61], también mostraron reducción de la mortalidad. La HDF predilucional es usada comúnmente en Japón, ya que utilizan flujos de sangre muy bajos y también se ha asociado con una reducción de la mortalidad comparada con hemodiálisis [62].

Todos los estudios comentados hasta el momento se referían a pacientes prevalentes. Se han publicado 4 artículos en pacientes incidentes en los cuales la HDF online postdilucional con altos volúmenes de reposición reduce el riesgo de mortalidad entre un 24 y un 75% [63-66] y uno de ellos mostró también reducción de mortalidad cardiovascular [66].

Con todo ello, en el momento actual disponemos de la suficiente evidencia científica para considerar la HDF en línea como la primera opción de tratamiento para pacientes en hemodiálisis y, por tanto, debería ser considerado como el tratamiento estándar convencional de la actualidad. [67].

Referencias bibliográficas

1. Clark WR, Gao D: Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 (Suppl 1): S41-S47.
2. Henderson LW, Clark WR, Cheung AK: Quantification of middle molecular weight solute removal in dialysis. *Semin Dial* 2001;14 (4):294-299.
3. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs* 1978;2(2):150-3.
4. Canaud B, Nguyen QV, Argiles A, Polito C, Polascheoo HD, Mion C. Hemodiafiltration using dialysate as substitution fluid. *Artif Organs*. 1987;11(2):188-90.
5. 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;69:2087-2093.
6. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R, Ritz E, Urbaschek B. No evidence for endotoxin transfer across high flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol*. 1987;27(6):278-82.
7. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(6):883-8
8. Frinak S, Polaschegg HD, Levin NW, Pohlod DJ, Dumler F, Saravolatz LD. Filtration of dialysate using an on-line dialysate filter. *Int J Artif Organs*.1991;14(11):691-7.
9. 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
10. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Müller W. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs*. 1997;20(2):81-90
11. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S: On-line haemodiafiltration versus low-flux hemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 1): S43-S48.

12. Maduell F, García H, Hdez-Jaras J, Calvo C, Navarro V: Comparación de la infusión predilucional versus postdilucional en HDF en línea. *Nefrología* 1998;18 (Suppl 3):49.
13. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Sereni L, Wratten M. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):2000-5.
14. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):349-56.
15. Pedrini L, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F: Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58(5):2155-2165.
16. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, Mercieri A, Ruggiero P, Zerbi S, Feliciani A, Riva A. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):573-9
17. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int*. 2003;64(4):1505-13
18. Maduell F, Ojeda R, Arias Guillén M, Fontseré N, Vera M, Rodas L, Gómez M, Huablocho KP, Esquivel F, Mori PD, Hoffmann V, Ugalde J, Rico N. Una nueva generación de triacetato de celulosa adecuado para hemodiafiltración on-line. *Nefrología* 38: 161-168, 2018
19. Maduell F, Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Hermida-Lama E, Rodas LM, Gómez M, Arias-Guillén M, Fontseré N, Vera M, Rico N. Evaluation and comparison of polysulfone TS-UL and PMMA NF-U dialyzers versus expanded hemodialysis and postdilution hemodiafiltration. *Artif Organs*, 45: E317-E323, 2021
20. Man NK, Degremont A, Darbord JC, Collet M, Vaillant P. Evidence of bacterial biofilm in tubing from hydraulic pathway of hemodialysis system. *Artif Organs*. 1998;22(7):596-600.
21. Pérez García R, González Parra E, Ceballos F, Escallada Coteró R, Gómez-Reino MI, Martín-Rabadán P, Pérez García A, Ramírez Chamond R, Sobrino PE, Solozábal C; Spanish Society of Nephrology. Guidelines for quality management of dialysis solutions. *Nefrología*. 2004;24 Suppl 2:1-42.
22. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K: Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;52:152-159.
23. Lornoy W, De Meester JD, Becauss I, Billioud JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge: Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:47-53.
24. Davenport A, Gardner C, Delaney M on behalf of the 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: 897–901

25. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):487-97.
26. Anderstam B, Mamoun A, Södersten P, Berström J: Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;7 (11):2453-2460.
27. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M: Increased plasma leptin concentrations in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850.
28. 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;20:357-363.
29. Osawa S, Sakuraba N, Yamamoto H, Hisajima S. Clinical evaluation of HDF: Especially effects on EPO administration in HDF patients. *Clin Pharmacol Ther* 1997;7:1159-1162.
30. Maduell F, Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero D, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-1207.
31. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-2350.
32. 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.
33. 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.
34. Carracedo J, Merino A, Nogueras 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;17(8):2315-21.
35. Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, Martín-Malo A, Tetta C, Aljama P. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int.* 2007;72(1):108-13.

36. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C, Iacob M, Martin L, Renet S, Vendeville C, Godin M, Thuillez C, Le Roy F. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov 27. [Epub ahead of print]
37. Haag-Weber M, Cohen G, Hörl WH: Clinical significance of granulocyte-inhibiting proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 1):15-16.
38. Maeda K, Kobayakawa H, Fujita Y, Takai I, Morita H, Emoto Y, Miyazaki T, Shinzato T: Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large-pore membrane for shoulder joint pain in long-term dialysis patients. *Artif Organs* 1990;14 (5):321-327.
39. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T: Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 1996; 2 (Suppl 1): S183-S186.
40. Sato T, Koga N: Centalized on-line hemodiafiltration system purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs* 1998;22 (4):285-290.
41. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, Kikuchi K, Shinzato T, Sanaka T, Akiba T: Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese Dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4, Suppl 1):S212-S216.
43. 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;18:1616-1622.
44. 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 ; 21: 1798-807
45. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Rempert A, Novak M: Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571-577.
46. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M: Is pruritus in chronic uremia patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001;31:181-193.
47. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 : 437-447.
48. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, Fusaroli M, Piazza V, Rapanà R, Strippoli GF. The effect of on-line high flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:507-518
49. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto, Chang MP, Ponce P, Richards N, Tetta C, Vaslaky. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70:1524.

50. 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 replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2337-43.
51. 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;23(6):1087-96
52. 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;28(1):192-202.
53. F. Maduell, F. Moreso, J Mora-Macià, M. Pons, R. Ramos, J. Carreras, J. Soler, F. Torres. Reanálisis del estudio ESHOL: mortalidad por todas las causas considerando riesgos de competición y tiempo-dependientes para trasplante renal. *Nefrologia* 2016;36: 156-163.
54. Tattersall J.E, Ward R.A. on behalf the EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant* 2013; 22: 542-550.
55. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jun; 63(6): 954-67.
56. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al.; EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis.
57. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al, for the CONVINCe Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med*. 2023 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2304820
58. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Urena Torres P, de Cornelissen F, Edet S, Béchade C, Vigneau C, Drüeke T, Jacquelinet C, Stengel B; REIN Registry. Hemodiafiltration versus hemodialysis and survival in patients with ESRD: The French renal epidemiology and information network (REIN) registry. *Am J Kidney Dis*. 2015;68:247-55.
59. See EJ, Hedley J, Agar JW, Hawley CM, Johnson DW, Kelly PJ, Lee VW, Mac K, Polkinghorne KR, Rabindranath KS, Sud K, Webster AC. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: A cohort study using the Australia and New
60. Valderrama LA, L. Barrera, EJ Cantor, J. Muñoz, J. Arango, C Tobon, B Canaud. Mortality in High-Flux Hemodialysis vs. High-Volume Hemodiafiltration in Colombian Clinical Practice: A Propensity Score Matching Study. *Kidney Dial* 2: 209-220, 2022

-
61. Neri L, Gurevich K, Zarya Y, Plavinskij S, Bellocchio F, Stuard S, Barbieri C, Canaud B. Practice Patterns and Outcomes of Online Hemodiafiltration: A Real-World Evidence Study in a Russian Dialysis Network. *Blood Purif* 50: 309–318, 2021
62. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95(4):929–938
63. Imamović G, Hrva-ević R, Kapun S, et al: Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1191–1200.
64. Siriopol D, Canaud B, Stuard S, et al: New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 294–301.
65. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, et al: Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron* 2015; 129: 179–188.
66. Maduell F, Varas J, Ramos R, Martín-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, Moreso F, Canaud B, Stuard S, Gauly A, Aljama P, Merello JI. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol* 2017;46(4):288–297.
67. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should «conventional» be redefined? *Semin Dial.* 31:625–632, 2018
-