

Revisión

Hemodiafiltración con reinfusión endógena del ultrafiltrado (HFR): hacia una diálisis convectiva, difusiva y adsortiva

Pablo Molina^{a,*}, Marian Goicoechea^b, Emma Huarte^c, Francisco Maduell^d,
Alejandro Valero^a y Alejandro Martín-Malo^e

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Dr. Peset. Universitat de València, FISABIO, Valencia, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital de San Pedro, Logroño, España

^d Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Red Nacional de Investigación en Nefrología (REDinREN), Instituto de Salud Carlos III, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Adsorción
Hemodiafiltración con reinfusión
endógena del ultrafiltrado
Hemodiálisis
HFR
Toxinas urémicas ligadas a
proteínas

R E S U M E N

La hemodiafiltración con reinfusión endógena del ultrafiltrado (HFR) es una técnica de diálisis caracterizada por un cartucho de resina con poder adsorbente que combina los mecanismos difusión, convección y adsorción en un solo esquema terapéutico. Después de cerca de 20 años de experiencia clínica con HFR, el presente artículo revisa la evidencia acumulada con esta técnica, planteando si la adición de la adsorción, como tercer mecanismo depurativo, debería ser el siguiente paso en el tratamiento de los pacientes en hemodiálisis. La HFR, a pesar de producir una extensa eliminación de toxinas urémicas, ha demostrado reducir la pérdida de nutrientes y componentes fisiológicos durante la sesión de diálisis frente a la hemodiafiltración *on-line*, mitigando el estado inflamatorio y el estrés oxidativo en esta población. Además de su facilidad de uso, la técnica también es altamente biocompatible y puede utilizarse en situaciones de un acceso vascular comprometido. En base a estas observaciones, la HFR parece ser una técnica especialmente útil para pacientes con elevada comorbilidad, incluyendo aquellos con fragilidad, desnutrición o enfermedad cardiovascular. En esta revisión, como panel de consenso de nefrólogos con experiencia clínica en HFR, examinamos la literatura existente y resumimos nuestros puntos de vista sobre cómo usar esta técnica, qué perfil de paciente puede ser más adecuado para la HFR, y cómo prescribir y monitorizar de manera práctica esta modalidad de diálisis.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.molina-vila@uv.es (P. Molina).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.06.012>

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Hemodiafiltration with endogenous reinfusion of the regenerated ultrafiltrate (HFR): Towards a convective, diffusive, and adsorptive dialysis

A B S T R A C T

Keywords:

Adsorption
Hemodiafiltration with endogenous reinfusion of ultrafiltrate
Hemodialysis
HFR
Protein-bound uremic toxins

Hemodiafiltration with endogenous reinfusion of the ultrafiltrate (HFR) is a dialysis technique characterized by a resin cartridge with adsorptive properties that combines the mechanisms of diffusion, convection, and adsorption in a single therapeutic regimen. After nearly 20 years of clinical experience with HFR, this article reviews the accumulated evidence with this technique, considering whether adsorption reduction, as a third purification mechanism, should be the next step in the treatment of hemodialysis patients. HFR, beyond producing an extensive removal of uremic toxins, has demonstrated to reduce the loss of nutrients and other physiological components during the dialysis session as compared to online hemodiafiltration, ameliorating the inflammatory state and oxidative stress in this population. In addition to its ease of use, the technique is also highly biocompatible and can be used in patients with a compromised vascular access. Based on these observations, HFR appears to be an especially useful therapy for high-comorbidity patients, including those with frailty, malnutrition, or cardiovascular disease. In this review, we, as a consensus panel of nephrologists experienced with HFR, survey existing literature and summarize our views on when to use this technique, which patients may be best suited for HFR, and how to effectively prescribe and monitor this modality of dialysis in daily clinical practice.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

El objetivo último de la diálisis es aumentar la supervivencia de las personas en terapia renal sustitutiva, mejorando su calidad de vida y minimizando las complicaciones relacionadas con la propia técnica de diálisis¹. Para lograr este objetivo, las prescripciones de diálisis se han modificado en las últimas décadas, mejorando la biocompatibilidad de las membranas de diálisis y aumentando la eficacia de la eliminación de solutos urémicos de pequeño y mediano peso molecular mediante una optimización de la difusión y la convección. Pese a que la hemodiafiltración en línea (HDF-OL) con alto volumen convectivo han supuesto sin duda un avance en la reducción de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis (HD)^{2,3}, la calidad de vida y la supervivencia de la población en diálisis siguen siendo bajas^{4,5}.

¿Hemos alcanzado la máxima eficiencia de diálisis que podemos obtener manipulando únicamente el tamaño de los poros? Tiempo para la adsorción

Aunque el desarrollo de membranas de alto flujo –incluyendo aquellas de «cut-off» medio– ha mejorado el aclaramiento de moléculas medias⁶, las moléculas que superan los 70 kDa no son eliminables mediante filtración o difusión^{7,8}. Del mismo modo, el aclaramiento dialítico de p-cresol sulfafo (pCS), y otras toxinas urémicas ligadas a proteínas (PBUTs, *protein-bound uremic toxins*), es deficiente con el tratamiento difusivo y está limitado con la HDF-OL⁹, y solo unos pocos estudios han explorado cómo mejorar su eliminación mediante otras terapias extracorpóreas¹⁰⁻¹⁴. Este dato es de especial relevancia, dado que las PBUTs guardan una gran correlación con las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad

renal crónica (ERC) en HD^{11-13,15,16}, primera causa de muerte en esta población^{17,18}. Llegados a este punto, parece muy difícil mejorar la depuración de las toxinas urémicas mediante la simple manipulación del tamaño de los poros sin pagar el precio de una mayor pérdida de albúmina y otras sustancias beneficiosas, como aminoácidos, vitaminas, hormonas y factores de crecimiento y de la coagulación^{7,19}. En este contexto, la adsorción, basada en la separación de masas por un agente sólido denominado sorbente²⁰, podría ser una interesante estrategia para eliminar PBUTs y moléculas más grandes que el límite impuesto por el «tamaño de la albúmina»^{7,8,15,21}.

Adsorción: ¿qué técnicas hay disponibles?

Más allá de la capacidad de adsorción de algunas membranas como las de polimetilmetacrilato (PMMA)²²⁻²⁴, las dos técnicas propiamente adsorptivas disponibles para los pacientes con ERC en HD son la hemoperfusión (HP) y la HDF con regeneración en línea del ultrafiltrado (HFR, *Hemo-Filtrate-Reinfusion*)^{7,25,26}. Aunque ambas técnicas utilizan un cartucho con un material adsorbente, la HP requiere que el sorbente sea altamente biocompatible, ya que existe un contacto directo del adsorbente con las células sanguíneas, lo que ha limitado históricamente su uso²⁶⁻²⁸. Por el contrario, la HFR utiliza un dializador con doble cámara más un cartucho adsorptivo (fig. 1), donde el propio líquido ultrafiltrado del paciente es regenerado y posteriormente reinfundido a la sangre del paciente, evitando el contacto directo entre las células sanguíneas y el material adsorbente, superando así los problemas de tolerabilidad y coagulación sanguínea observados inicialmente con la HP²⁹.

La presente revisión tiene como doble objetivo analizar, sintetizar y discutir la evidencia acumulada en los últimos años con el uso de la HFR, y en segundo lugar, como panel

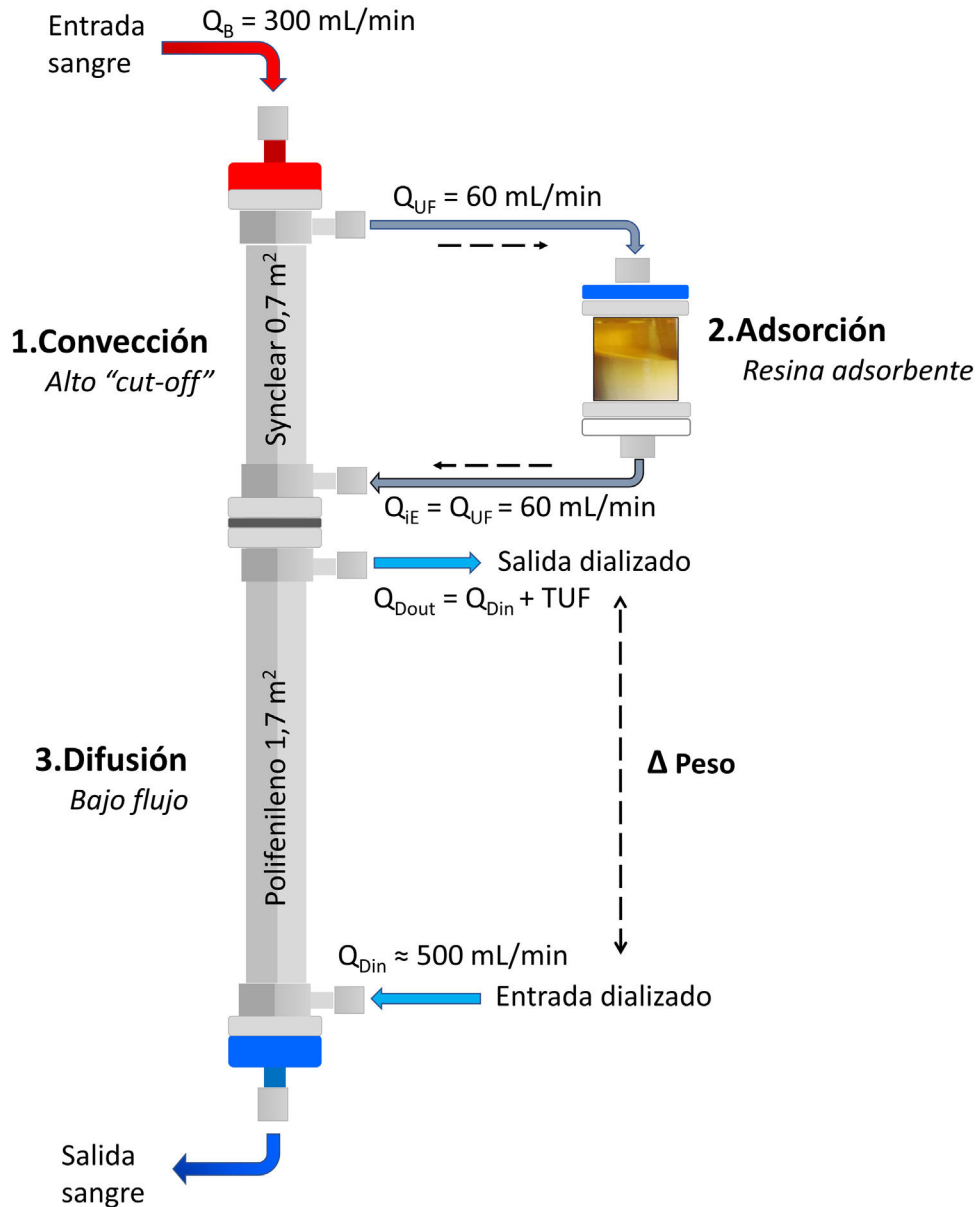


Figura 1 – Esquema de HFR-supra. Adaptado de: Wratten y Ghezzi²⁹ y de Donati et al.³⁰. Δ Peso: balance de peso intradiálisis; Q_B : flujo de sangre; Q_{Din} : flujo de entrada del dializado; Q_{Dout} : flujo de salida del dializado; Q_{iE} : flujo de reinfusión endógena; Q_{UF} : flujo del ultrafiltrado (agua plasmática).

de consenso de nefrólogos con experiencia clínica con esta modalidad de diálisis, resumir nuestros puntos de vista acerca del cómo usar esta técnica y para qué perfil de pacientes está especialmente indicada, ofreciendo al clínico una visión práctica a la hora de prescribir y monitorizar esta técnica en su actividad asistencial.

Qué es y cómo funciona la HFR

Concepto de HFR: combinando difusión, convección y adsorción

La HFR es una terapia de reemplazo renal que utiliza un dializador de doble cámara más un cartucho adsorvente,

combinando en un solo esquema terapéutico los mecanismos de convección, adsorción y difusión (fig. 1)⁷. En una primera fase, la sangre pasa por un dializador de muy alta permeabilidad donde es ultrafiltrada mediante un gradiente de presión (fase convectiva), generándose un ultrafiltrado endógeno (o agua plasmática) que luego se regenera al pasar por el cartucho (fase adsorvente) donde un adsorbente (carbón o resina) retiene diferentes toxinas y citoquinas. En esta etapa de convección/adsorción no hay una pérdida neta de fluidos ni de albúmina, siendo el ultrafiltrado limpio reinfundido a la sangre para ser sometido a HD convencional. La regeneración de grandes volúmenes de plasma ultrafiltrado obtenidos en el primer filtro de HFR permite tratar un gran volumen de agua plasmática, y al mismo tiempo, posibilita el retorno de muchas

Tabla 1 – Características y evolución histórica de las distintas modalidades de HFR⁴⁰

Fibra	HFR convencional (2000)			HFR-supra (2010)		
	HF Polifenileno HF	Sorbente Estireno divinil benceno (Selecta Plus [®])	HD Polifenileno LF	HF Synclear 0,2	Sorbente Estireno divinil benceno (Suprasorb [®])	HD Polifenileno LF
Superficie (m ²)	0,7	600 m ² /g	1,3/1,7	0,7	600 m ² /g	1,3/1,7
Punto de corte (KDa)	35		10	45		10
K uf (ml/h*mmHg)	36		10/13	39		10/13
Volumen (ml)		43			80	
Coef. Cribado Inulina	1			1		
Coef cribado B2m	0,98			1		
Coef cribado albúmina	0,012			0,2		

La HFR convencional surgió a partir del año 2000 al sustituir el sorbente exclusivamente de carbón utilizado en la HDF con difusión y convección separadas (PFD, *Paired Filtration-Dialysis*), por un cartucho con mayor capacidad adsorptiva (Selecta Plus[®], Bellco). Dicho cartucho contenía dos materiales adsorbentes: partículas esféricas blancas de resina macroporosa e insoluble (20 ml) y carbón activado sin recubrimiento (240 ml)³⁶. Debido a la naturaleza ultrafiltrada del fluido regenerado, la HFR permitió en su origen el uso de adsorbentes de carbón en una «forma no recubierta», de mayor capacidad adsorptiva, superando los problemas de bioincompatibilidad y coagulación sanguínea observados inicialmente con la HP, que precisaba el uso de carbones en forma «recubierta», más biocompatibles, pero con una menor capacidad de adsorción²⁵. La resina, de naturaleza no iónica e hidrofóbica, permitió la adsorción de solutos de mediano y alto peso molecular, incluyendo β 2-m, citoquinas proinflamatorias, y productos de glicación avanzada (AGEs, *Advanced Glycation End-products*); mientras que el carbón era capaz de adsorber creatinina y ácido úrico y otros solutos de bajo peso molecular³⁶⁻³⁹. Finalmente, desde mediados de 2010 disponemos de una nueva técnica mejorada de HFR, denominada HFR-supra, en la que la membrana convectiva de polifenileno de alto flujo (con un «cut-off» de 35 kDa) ha sido sustituida por una membrana de super alto flujo (Synclear 0,2[®], Bellco/Medtronic), con un «cut-off» > 55 kDa y un coeficiente de cribado de albúmina de 0,2 (similar al de los filtros de alto «cut-off»)⁴⁰, y en la que se utiliza un nuevo cartucho (Suprasorb[®], Bellco/Medtronic), que contiene el doble de resina que el cartucho Selecta[®] utilizado en la HFR convencional⁴¹, mejorando aún más la capacidad convectiva y adsorptiva de la técnica⁴²⁻⁴⁶.

sustancias beneficiosas como hormonas, pequeños péptidos y muchas vitaminas²⁵. La sangre con el ultrafiltrado limpio pasa entonces por un filtro de baja permeabilidad (fase difusiva) que permite la eliminación de pequeñas moléculas, así como la ultrafiltración necesaria para conseguir un adecuado balance hídrico en el paciente³⁰.

Evolución histórica de la HFR

La HFR surgió a partir de la HDF con difusión y convección separadas (PFD, *Paired Filtration-Dialysis*) que utilizaba un filtro de doble cámara hidráulicamente separadas y de distinta permeabilidad³¹, al cual se le añadió un cartucho adsorbente de carbón^{32,33}. Desde el primer momento, HFR demostró ser una técnica bien tolerada y altamente biocompatible, con una menor respuesta inflamatoria y con capacidad de depurar medianas moléculas como la β 2-microglobulina (β 2-m)^{34,35}. El desarrollo de la HFR fue un proceso complejo que sufrió numerosos cambios evolutivos para encontrar un adecuado adsorbente que retuviera una amplia variedad de mediadores y que, al mismo tiempo, fuera apto para el tratamiento extracorpóreo, siendo HFR-supra la versión más eficaz y actual (tabla 1)³⁶⁻⁴⁶.

Mecanismo de ultrafiltración y reinfusión endógena

La reinfusión endógena, característica exclusiva de la HFR, ha permitido incrementar progresivamente la permeabilidad de la membrana utilizada en esta primera fase convectiva más allá del límite impuesto para albúmina (tabla 1)^{22,40,47-49}, dado que la resina no adsorbe la albúmina presente en el ultrafiltrado, y será, por tanto, reinfundida en la sangre del paciente

(fig. 1). HFR-supra utiliza en esta primera fase convectiva una membrana de 0,7 m² de superficie de superalto flujo (Synclear 0,2[®], Bellco/Medtronic), caracterizado por un «cut-off» alto (> 55.000 Da), muy superior al de las otras membranas de alto flujo habitualmente utilizadas en HDF-OL y con un coeficiente de cribado que se asemeja mucho más al del glomérulo (fig. 2)⁴⁰. En comparación con la membrana de polifenileno de alto flujo utilizado en HFR tradicional, el ultrafiltrado contiene concentraciones significativamente más elevadas de moléculas de peso medio-alto (que podrán ser posteriormente adsorbidas) como la IL-6 (24.700 Da) o la α 1-glicoproteína (43.500 Da) y, obviamente, albúmina (66.500 Da)^{22,48,49}. El ultrafiltrado es conducido desde este hemofiltro a una resina de estireno neutro de 80 g con un área de adsorción de 35.000 m²⁵⁰.

Mecanismo adsorptivo. ¿Cómo funciona y qué solutos retiene la resina?

El cartucho de la HFR-supra consta de una resina estirénica hidrofóbica con unos gránulos o perlas de un diámetro de partícula único de aproximadamente 100 μ m y poros internos que miden entre 20 y 50 Å (macroporos). La naturaleza química de la resina, sumada a su gran superficie adsorbente en relación con su volumen (aproximadamente 700 m²/g de resina), le confiere una alta capacidad para adsorber diversas toxinas urémicas en el rango de moléculas de peso molecular medio y alto, incluyendo β 2-m, homocisteína, hormona paratiroidea, FGF23 y diversas citoquinas, como IL-6, TNF-alfa y TGF-alfa^{20,36,41-44,51-53}. Pequeñas moléculas como la creatinina y el ácido úrico son también retenidos en el cartucho, mientras que la urea, el fósforo y el potasio son reinfundidos

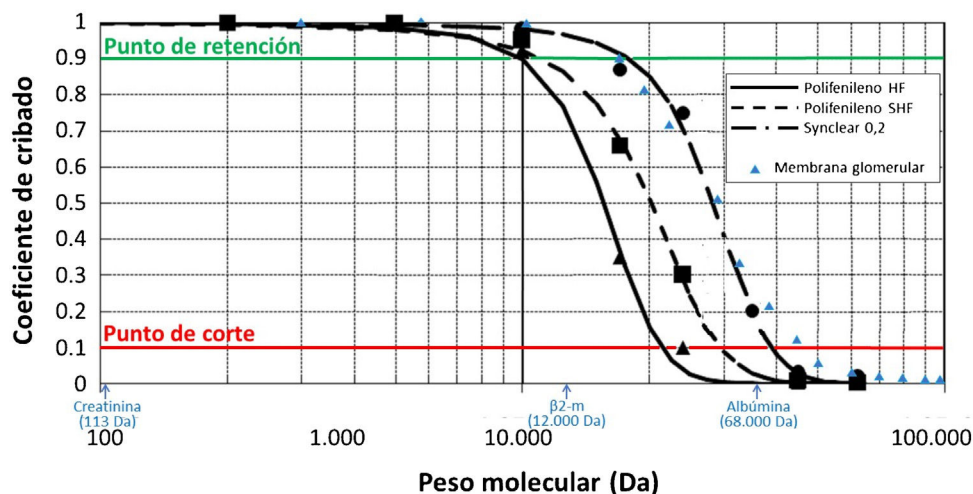


Figura 2 – Representación esquemática de las curvas de cribado de las distintas membranas utilizadas en HFR (Polifenileno HF, Polifenileno SHF, Synclair 0,2). Los puntos de la curva en los que el coeficiente de cribado es de 0,1 y 0,9 para un determinado peso molecular determinan en cada membrana el punto de corte («cut-off») y el punto de retención («retention onset»), respectivamente. Mientras que el punto de corte refleja el peso molecular a partir del cual el 90% de los solutos va a quedar retenido, el punto de retención señala el peso molecular a partir del cual se va a retener más de un 10% de los solutos. Como puede verse en la gráfica, Synclair 0,2 difiere mucho de Polifenileno HF y SHF tanto en su «retention onset» como en su «cut-off». Esto se traduce en un mayor coeficiente de cribado de la membrana Synclair y, por tanto, en un mayor aclaramiento de sustancias de mediano peso molecular y de toxinas ligadas a proteínas, una vez pasen a través de la resina. Adaptado de: Grandi et al.⁴⁰, Boschetti-de-Fierro et al.⁹⁸ y de García-Prieto et al.⁹⁹ Los datos referidos a la membrana glomerular (triángulos en azul) se han añadido para su comparación según los datos recogidos por Axelsson et al.¹⁰⁰ β2-m: β2-microglobulina.

sin cambios en el ultrafiltrado regenerado, siendo posteriormente dializados en el filtro difusivo. De igual modo, el calcio, el bicarbonato, la albúmina y diversos oligoelementos como manganeso, selenio o zinc no se modifican a su paso por la resina²⁵.

La adsorción es un fenómeno fisicoquímico que consiste en la interacción de una molécula con la superficie de la resina mediante atracciones hidrofóbicas, electrostáticas o iónicas⁵⁴. Aunque ninguna teoría para predecir la adsorción ha sido universalmente aceptada, existen diversos factores que influyen en la capacidad adsorptiva de la resina, como la densidad de empaque del adsorbente, la longitud y el diámetro interior del cartucho, o la distancia entre los gránulos, cuya discusión va más allá del alcance de este manuscrito, y que han sido recientemente revisados^{7,55}. Sin embargo, sí es de interés para el clínico entender que la cinética final del transporte adsorptivo depende de la concentración inicial del soluto y, especialmente, del flujo del ultrafiltrado (Q_{UF}) a través del cartucho. Mientras que algunas moléculas tienen una buena adsorción en un amplio rango de Q_{UF} , otras pueden tener una importante disminución en su adsorción a medida que aumenta el Q_{UF} a través del cartucho, al disminuir el tiempo de interacción entre la resina y el agua plasmática, y por tanto, la eficacia adsorptiva de la técnica⁵⁵. A fin de optimizar el mecanismo adsorptivo, en la HFR-supra se recomienda un Q_{UF} de alrededor de 60-70 ml/min, lo que se traduce en aproximadamente 14-17 l de volumen de reinfusión endógena en una sesión típica de 4 h⁵⁰. El monitor de diálisis FlexyaTM (Bellco/Medtronic) que realiza la HFR tiene un programa de software que automáticamente determina el mejor Q_{UF} basado inicialmente en la velocidad

lineal máxima (el caudal que proporciona la mejor adsorción). El monitor también determina automáticamente el hematocrito del paciente y la presión transmembrana para ajustar el Q_{UF} según estos parámetros, de manera que el Q_{UF} suele ser mayor al inicio de la sesión de diálisis que al final^{29,50}.

Reinfusión endógena y difusión

Después de la adsorción, el ultrafiltrado libre de toxinas es reinfundido a la sangre del paciente que, a su vez, pasa por la segunda cámara del filtro, donde tendrá lugar una HD convencional (fig. 1). Se trata de un filtro de 1,7 m² de superficie de polifenileno de bajo flujo ($K_{uf} = 13$ ml/h/mmHg) donde tiene lugar la eliminación de pequeñas moléculas y la corrección de la acidosis metabólica mediante mecanismo difusivo⁴⁷. Es a este nivel donde además se produce mediante ultrafiltración el balance hídrico neto de la técnica para alcanzar el peso seco objetivo del paciente^{29,47,50}.

Características diferenciales de la HFR respecto a la HDF-OL

Aunque ambas técnicas combinan la difusión y la convección con el fin de mejorar la depuración de medianas y grandes moléculas, existen destacables diferencias entre ambas técnicas más allá de la capacidad adsorptiva asociada a la HFR (tabla 2). En primer lugar, la doble cámara del filtro HFR permite la separación completa de la convección y de la difusión⁷, de manera que el mismo volumen de ultrafiltrado obtenido en la primera cámara se devuelve como líquido de sustitución al

Tabla 2 – Características diferenciales entre la HFR y la HDF-OL

Características	HFR	HDF-OL	Comentarios
Resina adsortiva	Presente	Ausente	- HFR combina convección, adsorción y difusión en un solo esquema terapéutico, permitiendo la eliminación de toxinas que superan el umbral de la albúmina - La ausencia de contacto directo entre las células sanguíneas y la resina asegura una excelente biocompatibilidad de la HFR
Localización de la convección y la difusión	Secuencial	Simultánea	- Al separar la convección de la difusión, en la HFR desaparece el riesgo de retrofiltración
Tipo de reinfusión	Endógena	Exógena	- La HFR no requiere la preparación e infusión en línea de agua de diálisis de alta pureza porque permite la producción de un ultrafiltrado endógeno que se desintoxica a través de una resina adsorbente. Esto permite que el agua plasmática ultrafiltrada se reinfunda entre los dos filtros, lo que supone un circuito de ultrafiltración cerrado donde el líquido de reinfusión que se utiliza es endógeno - La regeneración de grandes volúmenes de plasma ultrafiltrado obtenidos en el primer filtro de HFR permite tratar un gran volumen de agua plasmática, y al mismo tiempo, posibilita el retorno de muchas sustancias beneficiosas como aminoácidos, pequeños péptidos, hormonas y vitaminas
Requerimientos microbiológicos del agua de diálisis	Agua pura.	Agua ultrapura.	
Pérdida de nutrientes por el ultrafiltrado	Menor	Mayor	- El rendimiento de la HFR está optimizado con un flujo de reinfusión (= flujo de ultrafiltración) de 60-70 ml/min, dado que flujos mayores disminuirían el tiempo de interacción entre la resina y el agua plasmática, comprometiendo la eficacia adsortiva de la técnica - El rendimiento de la HDF-OL depende del flujo de infusión, que a su vez depende del flujo sanguíneo, con una fracción de filtración habitualmente del 25 al 35% (en una sesión de 4 horas, el flujo sanguíneo requerido es al menos de 350 ml/min)
Volumen convectivo objetivo (l por sesión)	≈ 15	> 21-23	- La HFR puede proporcionar una eliminación más adecuada de moléculas de peso molecular medio/alto independientemente de la calidad del acceso vascular
Q de reinfusión (ml/min)	60-70	85-150	
Q sanguíneo requerido (ml/min)	> 250	> 350	
Consumo de agua	Menor	Mayor	

circuito de sangre justo antes de la segunda cámara del filtro, lo que permite un menor consumo de agua de diálisis y un nulo riesgo de retrofiltración²⁵. En segundo lugar, la regeneración del ultrafiltrado tras su paso por el cartucho adsorbente minimiza el riesgo de pérdida de albúmina y otros nutrientes descrita con la HDF-OL^{56,57}. En tercer lugar, en la HFR el volumen de reinfusión que se administra es de unos 15 l por sesión⁵⁰, mientras que en la HDF-OL el objetivo convectivo es de al menos 21-23 l por sesión en posdilución⁵⁸, siendo este último un objetivo poco factible en pacientes con un acceso vascular subóptimo⁵⁸⁻⁶⁰. Por último, mientras que el rendimiento de la HDF-OL se beneficia de un incremento del flujo de infusión (Q_I) mediante el aumento del Q_B ⁶¹, en el caso de la HFR el aumento excesivo del Q_{UF} endógeno facilitado por un aumento del Q_B puede ser contraproducente al disminuir la eficacia adsorbente de la técnica^{44,55,62,63}. En conclusión, la HFR permite una eliminación más adecuada de las moléculas de peso molecular medio que la HDF-OL en pacientes comórbidos con un acceso vascular limitado que no alcanzan un alto volumen convectivo^{50,59}.

Beneficios clínicos descritos con HFR

Eliminación de toxinas con HFR

Diferentes estudios han demostrado la capacidad de la HFR para eliminar un amplio espectro de toxinas urémicas, incluidas las PBUTs (tabla 3). Esquivias-Motta et al.⁴⁵ realizaron un

ensayo aleatorizado y cruzado que comparó la HDF-OL y la HFR en 17 pacientes en HD sin inflamación. En un esquema secuencial de HDF-OL y HFR de 8 semanas de duración, se midieron toxinas urémicas y 13 marcadores de inflamación, disfunción endotelial y estrés oxidativo, siendo cada paciente control de sí mismo. La HFR mostró una mayor reducción de indoxil-sulfato (IS) que la HDF-OL. Riccio et al.⁴⁴ en 12 pacientes inflamados definidos con un nivel de PCR mayor de 3 mg/l, mostraron que el cartucho adsorbente retenía pCS un 53% respecto al 35% con HD. En otro estudio realizado en China con 37 pacientes⁶³, una sesión de HFR en pacientes en HDF-OL suponía una reducción media de pCS e IS en un 40,9% y 43,6%, respectivamente. En otros estudios obtienen resultados variables dependiendo del diseño y población incluida⁵⁰.

Una de las aplicaciones más estudiadas en relación con la HFR es su capacidad de depurar las cadenas ligeras, cuya precipitación a nivel tubular produce daño renal agudo en el mieloma múltiple. Mientras que los actuales tratamientos quimioterápicos disminuyen la producción de las cadenas ligeras, cuya vida media va desde horas a varios días, la eliminación de la circulación de dichas cadenas constituye un tratamiento coadyuvante en estos pacientes. Técnicas como la plasmaféresis o el uso de dializadores de alto «cut-off» (45-60 Kd) se han utilizado a lo largo de los últimos años, sin haber demostrado en diferentes ensayos aleatorizados disminuir el daño renal en pacientes con mieloma⁶⁴⁻⁶⁸. Ambas técnicas requieren suplementación de albúmina, y la plasmaféresis se debe asociar además a HD lo que implica un alto coste. En 2010, Testa et al.⁶⁹ demostraron que la HFR-supra eliminaba cadenas ligeras. En

Tabla 3 – Estudios clínicos con HFR-supra

País	Referencia	Año	Nº pacientes/nº centros	Comparador	Principales resultados
<i>Toxinas urémicas</i>					
Italia	Murgia et al. ⁷⁰	2022	13/1	HFR-supra vs. HD estándar	Mejoría del pronóstico de MM y fracaso renal agudo
China	Chen et al. ⁶³	2020	37/1	HFR-supra vs. HD estándar	Disminución de B2 microglobulina, p-cresol e indoxil-sulfato. IL-6 y PCR no se modificaron
España	Pendón-Ruiz de Mier et al. ⁴³	2020	9/1	HFR-supra vs. HD estándar en pacientes con MM	Los niveles séricos de kappa y lambda se redujeron en un 57% y 33%, respectivamente; el 33% de los pacientes recuperó la función renal, y el 44% requirió diálisis de mantenimiento
Italia	Riccio et al. ⁴⁴	2014	12/11	HFR-supra vs. HDF-OL en pacientes inflamados	Aumento de adsorción de IL-6 y p-cresol en el cartucho de resina de HFR-supra
<i>Inflamación y estrés oxidativo</i>					
Italia	Donati et al. ⁵⁰	2022	9/1	HFR-supra vs. HDF-OL	Reducción significativa de FGF23 con ambas técnicas. IL-6 no se modifica. Disminución significativa de TNF- α y TGF- α con HFR-supra, no se modifica IL-8
España	Esquivias-Motta et al. ⁴⁵	2017	17/1	HFR-supra vs. HDF-OL en pacientes no inflamados	Disminución de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo
Italia	Palleschi et al. ⁷⁶	2016	41/19	HFR-supra vs. HDF-OL	Disminución de marcadores de estrés oxidativo
España	González-Diez et al. ³⁹	2014	40/multicéntrico	HFR-supra vs. HD estándar en pacientes con ferritina < 600 μ g/l	Disminución de marcadores de estrés oxidativo
Italia	Calò et al. ⁸⁴	2010	14/6	HFR-supra vs. HD estándar en no inflamados	Disminución de marcadores de estrés oxidativo
<i>Anemia</i>					
Italia	Tessitore et al. ⁶²	2018	28/1	HFR-supra vs. HD de bajo y alto flujo	Disminución significativa de hepcidina
Italia	Bolasco et al. ⁷⁴	2011	30/14	HFR-supra vs. HD estándar en pacientes no inflamados	Aumento de hemoglobina y disminución de requerimientos de AEE
<i>Nutrición y pérdidas de albúmina</i>					
Italia	Borrelli et al. ⁷²	2014	24/8	HFR-supra en pacientes inflamados	Disminución de marcadores inflamatorios, con aumento de niveles de albúmina y no pérdida de aminoácidos
Italia	Borrelli et al. ⁸²	2010	48/10	HFR-supra vs. HD estándar	No pérdida de aminoácidos
<i>Calidad de vida</i>					
Italia	Scaparrotta et al. ⁷⁸	2021	1/1	HFR-supra vs. HD estándar	Mejoría del prurito y calidad de vida en un paciente portador de trasplante hepático
Italia	Solano et al. ⁹⁰	2015	1/1	HFR-supra vs. HD estándar	Mejoría de la calidad de vida en un paciente con nefritis lúpica
Italia	Borrelli et al. ⁷⁷	2016	114/18	HFR-supra vs. HD estándar	Mejoría del componente físico de calidad de vida

un reciente estudio español⁴³, en 9 pacientes con fracaso renal agudo secundario a mieloma múltiple y tratados con HFR, los niveles séricos de kappa y lambda se redujeron en un 57% y 33%, respectivamente, manteniéndose estables los niveles de albúmina sérica; el 33% de los pacientes recuperó la función renal, el 22% falleció durante el primer año y el 44% requirió diálisis de mantenimiento. En otro estudio italiano que incluyó 13 pacientes con mieloma y fallo renal⁷⁰, la tasa media de reducción al final del ciclo con HFR-supra fue del 85% para cadenas kappas y del 40% para las lambdas; el 46% de los pacientes mostraron una recuperación parcial de la función renal dentro del tercer mes, permaneciendo en diálisis el 38%. Se desconoce sin embargo el efecto de la HFR en la histología renal, principal parámetro pronóstico en la afectación renal del mieloma⁷¹.

Biocompatibilidad: efecto en la inflamación y estrés oxidativo

La HFR es una técnica de diálisis altamente biocompatible que, a pesar de producir una extensa eliminación de toxinas urémicas, minimiza la pérdida de nutrientes y la respuesta inflamatoria durante el tratamiento. El cartucho de resina sintética es capaz de absorber citoquinas y otras toxinas urémicas, mientras que permite pasar nutrientes y antioxidantes, como aminoácidos y vitaminas, con la consiguiente disminución de la inflamación y el estrés oxidativo. Estas características sugieren el uso de HFR en pacientes en HD afectados por inflamación crónica manifiesta e idiopática. Borrelli et al.⁷² así lo corroboraron en un estudio multicéntrico en 24 pacientes inflamados con niveles de PCR > 5 mg/dl

ylbúmina <4 mg/dl, que tras 8 meses de tratamiento con HFR mostraron un descenso significativo de PCR del 35%, un aumento del 14% en los niveles de albúmina, y una disminución de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF α , sin modificaciones en los niveles de aminoácidos ramificados. La capacidad del cartucho HFR para adsorber IL-6 ha sido confirmada por Riccio et al.⁴⁴, proponiendo esta técnica como una nueva estrategia para disminuir la inflamación sistémica en pacientes dializados. Aunque la mayoría de los estudios realizados han comparado HD de bajo o alto flujo con HFR, hay algunos con HDF-OL. En un ensayo cruzado y aleatorizado, Esquivias-Motta et al.⁴⁵ demostraron una mayor disminución de los niveles de IL-6 con HFR frente a la HDF-OL. En un estudio realizado en China en 37 pacientes en HDF-OL, se observó, tras una única sesión de HFR, una disminución de TNF- α del 28,1%, mientras que las concentraciones de IL-6 y PCR se mantuvieron sin cambios⁶³. En relación con el estado inflamatorio de los pacientes en HD, la respuesta al tratamiento de la anemia con agentes eritropoyéticos (AAEE) y feroterapia ha sido también explorada con HFR, donde su efecto sobre la hepcidina parece tener un papel crucial⁷³. Aunque la hepcidina tiene un bajo PM de 2,8 kD y se puede eliminar fácilmente mediante HD convencional, algunos estudios pequeños muestran una mayor disminución de hepcidina con HFR respecto a la HD, con un descenso en los requerimientos de AAEE^{62,74}.

Más allá de su efecto favorable sobre el estado inflamatorio de los pacientes en HD, diferentes trabajos avalan la capacidad antioxidante de la HFR, al objetivar una disminución leve de parámetros de estrés oxidativo como los niveles de LDL-oxidada, superóxido bismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, y hemoperoxidasa con HFR. González-Diez et al.³⁹ realizaron un estudio multicéntrico para valorar parámetros de estrés oxidativo en 40 pacientes con ferritina menor de 600 μ g/l y diuresis residual <300 ml/día, disminuyendo significativamente los niveles de capacidad antioxidante total y peróxido bismutasa tras 12 meses en HFR. La superioridad respecto a la HDF-OL también ha sido probada en algunos trabajos, donde se objetiva una disminución significativa de la mayoría de los parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo⁴⁵. En conclusión, el cambio de HD a HFR en la mayoría de los estudios publicados (tabla 3) permitió una mejoría de la inflamación con una disminución significativa de los niveles séricos de PCR, IL-6, IL-1 y TNF y un aumento significativo de albúmina y prealbúmina. Si estos efectos favorables pueden modificar los resultados clínicos de estos pacientes de alto riesgo, debe ser confirmado por estudios *ad-hoc* bien diseñados, diferenciando pacientes inflamados de los que no están y comparando HFR con HDF-OL.

Estado nutricional

La HFR, a pesar de aumentar la eliminación de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios, minimiza la pérdida de nutrientes como aminoácidos y vitaminas respecto a la HD de alto flujo y la HDF-OL, que asocian una pérdida de aminoácidos de 4-5 g/por sesión⁷⁵. Se ha comprobado en pequeños estudios que la eliminación de aminoácidos tanto esenciales como ramificados es menor con HFR que con HDF libre de acetato, probablemente por la ausencia de adsorción de aminoácidos por el cartucho y por la reinfusión endógena del plasma⁶⁷.

En otro pequeño estudio aleatorizado se objetivó una menor pérdida de vitamina C en 41 pacientes que utilizaron la técnica de HFR⁷⁶, mientras que varios estudios han demostrado una menor pérdida de albúmina asociada a la HFR en comparación con HDF-OL^{44,45,63}. La menor pérdida de aminoácidos, vitaminas y albúmina postula a la HFR como una técnica de gran utilidad en pacientes malnutridos y con requerimientos de suplementos nutricionales.

Calidad de vida y supervivencia

Aunque positiva, la evidencia sobre el efecto beneficioso de la HFR en la calidad de vida es únicamente observacional. En un estudio transversal italiano que incluyó 114 pacientes de 18 hospitales, se comparó la calidad de vida de 57 pacientes en diálisis convencional y 57 en HFR, sin diferencias basales en cuanto a edad, permanencia en diálisis, comorbilidad y capacidad funcional estimada mediante el índice de Barthel⁷⁷. Los pacientes tratados por HFR mostraron mejor puntuación del componente físico del SF-36 y particularmente en los componentes de funcionamiento físico y actividades diarias, mientras que no existieron diferencias en la puntuación del componente mental. En otro pequeño estudio se sugiere que la HFR podría aliviar el prurito asociado a la ERC⁷⁸, síntoma que incide de una manera negativa en la calidad de vida⁷⁹. Carecemos de estudios que hayan comparado de manera específica la mortalidad asociada a la HFR respecto a otras modalidades de HD⁸⁰, por lo que todavía se desconoce si los beneficios anteriormente comentados de la técnica sobre el estado inflamatorio y nutricional de los pacientes se pueden traducir en una mayor supervivencia.

Consideraciones prácticas para la HFR

A quién prescribir HFR: indicaciones y objetivos clínicos

Si bien podemos indicar la HFR en cualquier tipo de pacientes, al ser considerada una técnica superior en biocompatibilidad, depuración de toxinas urémicas y preservación del estado nutricional, hay circunstancias concretas y pacientes con necesidades específicas en los que esta técnica estaría especialmente indicada y que deben tenerse en cuenta a fin de prescribir una terapia de diálisis lo más individualizada posible centrada en el paciente (tabla 4).

- Pacientes en diálisis con inflamación crónica. La HFR permite paliar el estado inflamatorio crónico y por ende sus consecuencias, siendo especialmente útil en pacientes, con catéteres centrales de hemodiálisis, portadores de injertos renales no funcionantes, con procesos infecciosos crónicos de bajo grado (dentarios u otros), neoplasias, etc.^{45,81}.
- Pacientes en diálisis crónica con desgaste proteico-energético (DPE). Además del beneficio indirecto en el estado nutricional por mejoría del entorno inflamatorio, una menor pérdida de componentes fisiológicos como vitaminas, Aas, albúmina, etc., de la HFR frente a otras técnicas de diálisis^{29,76,82}, garantiza una mejor preservación del estado nutricional de los pacientes respecto a otras técnicas de

Tabla 4 – Circunstancias especialmente indicadas para la HFR

Indicación	Ejemplos
Pacientes en diálisis con inflamación crónica	- Uso de catéter central como acceso vascular - Portador de injerto renal no funcionante - Infecciones crónicas de bajo grado (p.ej., periodontitis, bronquiectasias, etc.) - Enfermedades autoinmunes, conectivopatías - Neoplasias
Pacientes con desgaste energético-proteico	- Media en los niveles de albúmina <3,5 g/dl o prealbúmina <20 mg/dl, durante los últimos 3 meses - Creatinina sérica <8 mg/dl durante los últimos 3 meses - Pérdida de peso superior al 10-20% del peso habitual o ideal, respectivamente - Índice de masa corporal <18,5 kg/m ² - Valoración global subjetiva con desnutrición moderada-severa (categoría B o C) - Ingesta calórica disminuida (<30 kcal/kg/d) - Ingesta proteica disminuida (<1,0 g/kg/d) - Diagnóstico documentado de trastorno gastrointestinal (p.ej., gastroparesia, síndrome de malabsorción)
Pacientes con alta comorbilidad	- Enfermedad cardiovascular avanzada - Larga permanencia en terapia renal sustitutiva - Fragilidad - Sarcopenia
Hemodiafiltración en ausencia de agua ultrapura.	- Situaciones de menor calidad microbiológica del agua osmotizada - Uso de osmotizadores portátiles (p.ej., diálisis en unidades de pacientes críticos; diálisis de pacientes aislados: COVID, colonización por <i>C. difficile</i> , <i>S. aureus</i> vancomicina resistente; etc.)
Pacientes en HDF con acceso vascular subóptimo	- Uso de catéter central como acceso vascular - Fístulas arteriovenosas con aterosclerosis de arteria nutricia
Pacientes jóvenes sin expectativa de trasplante	- Hipersensibilizados por transfusiones o trasplantes previos - Comorbilidades que contraindican el trasplante (antecedentes de neoplasia, cardiopatía isquémica, etc.)
Pacientes con riñón de mieloma Otras indicaciones	- Fracaso renal agudo secundario a depósito de cadenas ligeras - Fracaso renal agudo secundario a rabdomiólisis - Enfermedad inflamatoria intestinal - Porfiria cutánea tarda - Lupus eritematoso sistémico - Intoxicación por nevirapina en el tratamiento del VIH

diálisis. En este escenario, la HFR se contemplaría como la técnica de diálisis óptima para pacientes en riesgo de desnutrición o desnutridos, sobre todo si están recibiendo nutrición parenteral intradiálisis (NPID) por la menor pérdida de los nutrientes administrados (reinfusión endógena del ultrafiltrado), como sí ocurre en otras técnicas conectivas de diálisis⁸³.

- Pacientes con alta comorbilidad. Son candidatos a esta técnica pacientes frágiles, con enfermedad cardiovascular avanzada, etc., que precisan mejorar la capacidad funcional y disminuir la progresión acelerada de la aterosclerosis, la cardiopatía o la sarcopenia^{29,84,85}, todo ello con el doble objetivo de mejorar la supervivencia con la mejor calidad de vida posible.
- Pacientes en HDF sin disposición de agua ultrapura o con acceso vascular subóptimo. Tal y como hemos descrito previamente, la HFR es la única técnica de HDF disponible en situaciones de menor calidad microbiológica del agua de diálisis, en pacientes cuyo acceso vascular solo permite alcanzar un Qb de 250-300 ml/min (p.ej., pacientes portadores de catéter venoso central)^{50,59}.
- Pacientes jóvenes sin expectativa de trasplante. Incluiría pacientes con alta tasa de sensibilización por trasplantes previos, antecedentes de neoplasia, cardiopatía isquémica, etc., que hacen poco probable su inclusión a corto plazo en programa de trasplante.

- Pacientes con riñón de mieloma y fracaso renal agudo. La HFR permite eliminar cadenas ligeras libres con alta eficacia sin las pérdidas mencionadas de albúmina observada con las técnicas tradicionales, a menor costo y con buenos resultados^{41,43,86,87}.
- Uso puntual en otros procesos clínicos. Se han reportado en la literatura casos en los que la HFR podría ser útil en diferentes situaciones, incluyendo la eliminación de mioglobina en el fracaso renal agudo secundario a rabdomiólisis³⁰, la enfermedad inflamatoria intestinal⁸⁸, la porfiria cutánea tarda⁸⁹, la emisión clínico-analítica en paciente con lupus⁹⁰, o la intoxicación por nevirapina en el tratamiento del VIH⁹¹.

Cómo prescribir HFR

Tras seleccionar la modalidad de HFR a utilizar (siendo HFR-supra de elección por su mayor permeabilidad del filtro convectivo y su mayor cantidad de resina adsorbente), debemos establecer los parámetros habituales del monitor:

- o Qb: 300-350 ml/min, para un flujo máximo de ultrafiltrado de 70 ml/min, que permita un tiempo suficiente de contacto del ultrafiltrado con el sorbente para adecuar la capacidad adsorbente de la técnica.
- o Qd: 500 ml/min.

- Baño de diálisis y heparinización según características del paciente.
- Tiempo recomendado: mínimo de 4 h a fin de optimizar el tratamiento.

Monitorización del paciente durante el tratamiento con HFR. ¿Cómo determinar el éxito clínico con HFR?

La HFR no precisa de ninguna monitorización especial fuera de la práctica clínica habitual. El éxito clínico con HFR vendrá dado por la mejoría y/o normalización de los parámetros clínico-analíticos, los beneficios en la tolerancia del procedimiento, en la calidad de vida y en la morbimortalidad del paciente previamente comentados^{77,78}.

Ajuste de medicación en HFR-supra

Aunque no existen datos específicos en la literatura, es muy probable que la HFR precise de un ajuste de dosis de numerosos fármacos, tal y como ocurre con otras técnicas convectivas y adsorptivas^{92,93}. En pacientes críticos, han descrito una alta adsorción de piperacilina y vancomicina mediante adsorción por filtración de plasma acoplado, un tipo de terapia continua de reemplazo renal que utiliza el mismo sorbente que la HFR con un volumen de 140 ml⁹². Aquellos fármacos dentro del rango de peso molecular medio, con baja unión a proteínas y con carga neutra o positiva son en los que especialmente se puede observar una mayor depuración durante las técnicas convectivas en comparación con la HD convencional⁹³. A la espera de estudios que analicen el efecto de la HFR sobre antibióticos y otros fármacos, un enfoque práctico es administrar dichos fármacos después del tratamiento de diálisis y realizar monitorizaciones plasmáticas periódicas⁹⁴.

Barreras potenciales para la HFR. Consideraciones económicas

El uso de HFR, al utilizar una resina con capacidad adsorptiva, está asociado a un mayor coste, siendo esta la principal barrera que ha tenido históricamente esta técnica para generalizar su uso. Sin embargo, incluso considerando los costos más elevados de la HFR frente a HDF-OL (unos 50 €/sesión vs. 25 €/sesión, respectivamente)⁵⁰, debe subrayarse que la HFR permite ofrecer ventajas tanto económicas (menor consumo de agua, ausencia de necesidad –aunque recomendable de agua ultrapura) como clínicas. Como hemos comentado previamente, varios ensayos clínicos a pequeña escala han demostrado que la HFR puede eliminar más eficazmente moléculas de tamaño mediano y grande, así como PBUTs, respecto a las técnicas de diálisis actuales, incluyendo la HDF-OL, con mayor biocompatibilidad y sin necesidad de un óptimo acceso vascular. Tenemos también evidencia observacional de que, en comparación con la HD estándar, la HFR podría reducir la incidencia de eventos cardiovasculares, mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Todos estos efectos podrían suponer un aumento potencial en los años de vida ajustados a la calidad para los pacientes que reciben HFR en comparación con otras técnicas de diálisis, que serían suficientes para

justificar el costo adicional, tal y como ha sido descrito con otras técnicas adsorptivas⁹⁵.

Orientación para futuras investigaciones

A pesar de las potenciales ventajas de la HFR sobre la HD de alto flujo y la HDF-OL con alto transporte convectivo, esta técnica podría beneficiarse de mejoras en el diseño de los prototipos actualmente disponibles. Una de las limitaciones de la HFR es el escaso efecto sinérgico entre las fases adsorptiva y difusiva que tiene la técnica para la eliminación de algunas toxinas. Así, por ejemplo, la depuración de medianas y grandes moléculas como la β 2-m (11.800 Da), la mioglobina (17.200 Da) o las cadenas ligeras kappa (22.500 Da) y lambda (45.000 Da) se produce exclusivamente mediante adsorción, dado que la baja permeabilidad de la membrana empleada durante la fase difusiva previene su eliminación a este nivel⁶³. Para incrementar la capacidad depurativa de la HFR, el primer escalón ha sido sustituir esta membrana difusiva de baja por una de alta permeabilidad, dando lugar a la denominada HFR de alto flujo (HFR-H)⁴⁶. Los resultados preliminares disponibles obtenidos con este cambio, pendientes de su publicación definitiva, son muy interesantes ya que permiten incrementar la eliminación de toxinas urémicas de mediano y alto peso molecular, con una mejoría de otros parámetros biológicos relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la senescencia. Otra posibilidad sería sustituir el filtro difusivo por una membrana de medio «cut-off» o incluso realizar modificaciones en el monitor de diálisis que permitiesen la realización de una HDF-OL, aunque esta variante podría resultar técnicamente más compleja. Por último, la optimización de la resina podría ser una alternativa muy interesante para mejorar aún más los resultados obtenidos con la HFR. Además del efecto adsorptivo que tiene el carbón activado para la depuración de las PBUTs y que ha sido recientemente detallado⁹⁶, trabajos basados en la nanotecnología demuestran como las estructuras metal-orgánicas (MOFs, *Metal-Organic Frameworks*) pueden ser potencialmente aplicadas también en la depuración por adsorción. Los MOFs son polímeros constituidos por ligandos orgánicos polidentados unidos a iones metálicos que forman redes altamente porosas. En un trabajo reciente, se ha descrito como uno de estos MOFs, el nanoZIF-8, consigue una alta eliminación de pCS e IS⁹⁷. Estos prometedores resultados abren la puerta al desarrollo en un futuro próximo de nuevos métodos adsorptivos para el sistema de la HFR. Por último, son necesarios estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, con un adecuado número de pacientes seguidos a largo plazo, que establezcan la potencial ventaja de la HFR-supra sobre las otras modalidades de diálisis en lo que respecta a mortalidad, tasa de hospitalización, comorbilidad y calidad de vida.

Conclusiones

En los últimos años, paralelamente al aumento de los beneficios clínicos y de supervivencia que hemos obtenido con el uso generalizado de la HDF-OL respecto a la HD convencional, también hemos asistido a un cambio en el perfil de los pacientes en diálisis que son cada vez más mayores y con más

comorbilidades, y continúan teniendo problemas asociados con la inflamación, el estrés oxidativo y el exceso de morbilidad cardiovascular. Ante esta situación, las terapias de reemplazo renal deben aspirar a ofrecer un tratamiento que no solo esté dirigido a prolongar la supervivencia, sino más bien a mejorar la calidad de vida. En este contexto, la HFR representa una respuesta biotecnológica que ofrece un compromiso entre la optimización de la eliminación de toxinas y la eventual pérdida de sustancias fisiológicas beneficiosas. En resumen, la HFR es un procedimiento altamente biocompatible, con buena tolerancia clínica y estabilidad cardiovascular, en el que la convección se separa de la difusión, lo que elimina el riesgo potencial de retrofiltración. La regeneración de altos volúmenes de ultrafiltrado de plasma mediante una resina adsorptiva permite la eliminación de manera efectiva de toxinas urémicas de tamaño molecular medio y PBUTs, sin pérdida de albúmina y otras sustancias beneficiosas, evitando los riesgos asociados con la infusión de fluidos exógenos y la necesidad de un óptimo acceso vascular. Además de su facilidad de uso, la HFR se asocia a una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo, con potenciales ventajas para pacientes frágiles y con altos niveles de comorbilidad. A pesar de estos datos alentadores, son necesarios estudios adicionales a largo plazo que confirmen estos hallazgos y permitan posicionar adecuadamente el papel de la HFR dentro de las técnicas de reemplazo renal actualmente disponibles para los pacientes en diálisis.

Puntos clave

- La HFR es una técnica de diálisis caracterizada por un cartucho de resina con poder adsorbente que combina los mecanismos de difusión, convección y adsorción en un solo esquema terapéutico.
- La regeneración de altos volúmenes de ultrafiltrado de plasma mediante una resina adsorptiva permite la eliminación de manera efectiva de toxinas urémicas de tamaño molecular medio y PBUTs, sin pérdida de albúmina y otras sustancias beneficiosas, evitando los riesgos asociados con la infusión de fluidos exógenos y la necesidad de un óptimo acceso vascular.
- El uso de HFR se asocia a una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo respecto a la HD convencional y la HDF en línea.
- La HFR es un procedimiento altamente biocompatible, con buena tolerancia clínica y hemodinámica, siendo una técnica especialmente indicada para pacientes de elevada comorbilidad cardiovascular, frágiles o desnitrados.

Conflicto de intereses

Pablo Molina: honorarios por conferencias de Abbott, Baxter, Fresenius-Kabi, Palex y Vifor Pharma; consultorías de Baxter, Fresenius-Kabi, Palex y Vifor Pharma, así como becas de viaje de Palex y Vifor Pharma.

Marian Goicoechea: honorarios por asesoría o ponencia de Medtronic, Astra-Zeneca, Vifor-CSL y Astellas

Emma Huarte: honorarios por conferencias de Abbott, Baxter, Astra-Zeneca.

Francisco Maduell: honorarios por asesoría o ponencia de Amgen, Baxter, Fresenius Medical Care, Medtronic, Nipro y Vifor.

Alejandro Valero: sin conflictos de interés.

Alejandro Martín Malo: ha recibido honorarios como consultor o ponente de Astellas, Astra-Zeneca, Diaverum, Medtronic y Vifor-Pharma

Agradecimientos

Los autores queremos dar las gracias al personal de enfermería de todas nuestras Unidades de Diálisis por su impagable dedicación a los pacientes en terapia renal sustitutiva. Los autores también agradecen a D. Federico García Lorente y a D. Riccardo Barini su ayuda en la redacción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcalde-Bezhold G, Alcázar-Arroyo R, Angoso-de-Guzmán M, Arenas MD, Arias-Guillén M, Arribas-Cobo P, et al. *Nefrología* (English Ed). 2021;41 Suppl 1:1-77
[https://doi.org/10.1016/S2013-2514\(22\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S2013-2514(22)00042-6)
2. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al., CONVINCe Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med*. 2023, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2304820>. Epub ahead of print. PMID:37326323.
3. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al., ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487-97, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080875>. Epub 2013 Feb 14 Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2014 May;25(5):1130. PMID:23411788; PMCID: PMC3582206.
4. You AS, Kalantar SS, Norris KC, Peralta RA, Narasaki Y, Fischman R, et al. Dialysis symptom index burden and symptom clusters in a prospective cohort of dialysis patients. *J Nephrol*. 2022;35:1427-36
<https://doi.org/10.1007/s40620-022-01313-0>
5. Huijben JA, Kramer A, Kerschbaum J, de Meester J, Collart F, Arévalo OLR, et al. Increasing numbers and improved overall survival of patients on kidney replacement therapy over the last decade in Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022:gfac165, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac165>. Epub ahead of print. PMID:35974693.
6. Maduell F, Broseta JJ. Hemodiafiltration (HDF) versus expanded hemodialysis (HDx). *Semin Dial*. 2022;35:436-9, <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.13071>. Epub 2022 Mar 16 PMID:35293638.
7. Florens N, Guebre-Egziabher F, Juillard L. Reconsidering adsorption in hemodialysis: is it just an epiphenomenon? A narrative review. *J Nephrol*. 2022;35:33-41, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-021-00993-4>. Epub 2021 Apr 10 PMID:33837932.
8. Bowry SK, Kotanko P, Himmele R, Tao X, Anger M. The membrane perspective of uraemic toxins: which ones should, or can, be removed? *Clin Kidney J*. 2021;14 Suppl.

- 4:i17–31, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab202>. PMID:34987783; PMCID: PMC8711755.
9. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:278–85, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.04.033>. PMID:15264186.
 10. De Loor H, Meijers BK, Meyer TW, Bammens B, Verbeke K, Dehaen W, et al. Sodium octanoate to reverse indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate albumin binding in uremic and normal serum during sample preparation followed by fluorescence liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2009;1216:4684–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.04.015>. Epub 2009 Apr 14 PMID:19394619.
 11. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357:1316–25, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071313>. PMID:17898101.
 12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041031>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 18 (4) 4. PMID:15385656.
 13. Depner T, Himmelfarb J. Uremic retention solutes: the free and the bound. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:675–6, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007010071>. Epub 2007 Feb 14 PMID:17301188.
 14. Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Sci Rep.* 2015;5:14381, <http://dx.doi.org/10.1038/srep14381>. PMID:26395517; PMCID: PMC4585768.
 15. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel).* 2018;10:33, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins10010033>. PMID:29316724; PMCID: PMC5793120.
 16. Meijers BK, De Loor H, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1932–8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02940509>. Epub 2009 Oct 15 PMID:19833905; PMCID: PMC2798868.
 17. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290:697–701, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197403282901301>. PMID:4813742.
 18. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9 12 Suppl:S16–23. PMID:11443763.
 19. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covit A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD006258, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006258.pub2>. PMID:25993563.
 20. Clark WR, Ferrari F, La Manna G, Ronco C. Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application. *Contrib Nephrol.* 2017;190:43–57, <http://dx.doi.org/10.1159/000468911>. Epub 2017 May 23 PMID:28535518.
 21. Lee S, Sirich TL, Meyer TW. Improving Clearance for Renal Replacement Therapy. *Kidney360.* 2021;2:1188–95, <http://dx.doi.org/10.34067/KID.0002922021>. PMID:35355887; PMCID: PMC8786098.
 22. Bonomini M, Siroli V, Pieroni L, Felaco P, Amoroso L, Urbani A. Proteomic Investigations into Hemodialysis Therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16:29508–21, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226189>. PMID:26690416; PMCID: PMC4691132.
 23. Molina P, Peiró J, Martínez-Gómez MA, Vizcaíno B, Esteller C, González-Moya M, et al. Combining diffusion, convection and absorption: a pilot study of polymethylmethacrylate versus polysulfone membranes in the removal of p-cresyl sulfate by postdilution on-line hemodiafiltration. *Kidney Dial.* 2021;1:121–34.
 24. Torii Y, Yamada S, Yajima M, Sugata T. Polymethylmethacrylate Membrane Dialyzer: Historic but Modern. *Blood Purif.* 2022;20:1–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000526996>. Epub ahead of print. PMID:36265445.
 25. De Francisco AL, Piñera C, Heras M, Rodrigo E, Fernandez Fresnedo G, Ruiz JC, et al. Hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion. *Blood Purif.* 2000;18:231–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000014422>. PMID:10859426.
 26. Chen SJ, Jiang GR, Shan JP, Lu W, Huang HD, Ji G, et al. Combination of maintenance hemodialysis with hemoperfusion: a safe and effective model of artificial kidney. *Int J Artif Organs.* 2011;34:339–47, <http://dx.doi.org/10.5301/IJAO.2011.7748>. PMID:21534244.
 27. Zhang Y, Mei CL, Rong S, Liu YY, Xiao GQ, Shao YH, et al. Effect of the Combination of Hemodialysis and Hemoperfusion on Clearing Advanced Glycation End Products: A Prospective, Randomized, Two-Stage Crossover Trial in Patients Under Maintenance Hemodialysis. *Blood Purif.* 2015;40:127–32, <http://dx.doi.org/10.1159/000376604>. PMID:26160062.
 28. Li WH, Yin YM, Chen H, Wang XD, Yun H, Li H, et al. Curative effect of neutral macroporous resin hemoperfusion on treating hemodialysis patients with refractory uremic pruritus. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6160, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006160>. PMID:28328802; PMCID: PMC5371439.
 29. Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol.* 2007;158:94–102, <http://dx.doi.org/10.1159/000107239>. PMID:17684347.
 30. Donati G, Cappuccilli M, Di Filippo F, Nicoletti S, Ruggeri M, Scrivo A, et al. The Use of Supra-Hemodiafiltration in Traumatic Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial.* 2021;11:26–35, <http://dx.doi.org/10.1159/000507424>. PMID:33708797; PMCID: PMC7923720.
 31. Ghezzi PM, Sanz-Moreno C, Gervasio R, Nigrelli S, Botella J. Technical requirements for rapid high-efficiency therapy in uremic patients. Paired filtration-dialysis (PFD) with a two-chamber technique. *ASAIO Trans.* 1987;33:546–50. PMID:3675986.
 32. Ghezzi PM, Botella J, Sartoris AM, Gervasio R, Diez C. Use of the ultrafiltrate obtained in two-chamber (PFD) hemodiafiltration as replacement fluid. *Experimental ex vivo and in vitro study.* *Int J Artif Organs.* 1991;14:327–34. PMID:1885239.
 33. Ghezzi PM, Gervasio R, Tessore V, Sartoris AM, Botella J. Hemodiafiltration without replacement fluid. An experimental study. *ASAIO J.* 1992;38:61–5, <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-199201000-00015>. PMID:1554919.
 34. Arese M, Cristol JP, Bosc JY, Bussolino F, Wratten ML, Tetta C, et al. Removal of constitutive and inducible nitric oxide synthase-active compounds in a modified hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: the contribution of convection and diffusion. *Int J Artif Organs.* 1996;19:704–11. PMID:9029246.
 35. De Francisco AL, Botella J, Escallada R, Hernandez J, Martin Malo A, Perez Garcia R, et al. Haemodiafiltration with sorbent-regenerated ultrafiltrate as replacement fluid: a

- multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:528-34, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/12.3.528>. PMID:9075136.
36. De Nitti C, Giordano R, Gervasio R, Castellano G, Podio V, Sereni L, et al. Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performances, safety and flow distribution. *Int J Artif Organs*. 2001;24:765-76.
37. 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:756-62, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi189>. Epub 2005 Nov 22 PMID:16303780.
38. Calò LA, Naso A, Carraro G, Wratten ML, Pagnin E, Bertipaglia L, et al. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1413-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl783>. Epub 2007 Jan 20 PMID:17237480.
39. González-Diez B, Cavia M, Torres G, Abaigar P, Camarero V, Muñoz P. The effects of 1-year treatment with a haemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR) dialysis on biomarkers of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Mol Biol Rep*. 2012;39:629-34, <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-011-0780-8>. Epub 2011 May 21 PMID:21603859.
40. Grandi F, Bolasco P, Palladino G, Sereni L, Caiazza M, Atti M, et al. Adsorption in Extracorporeal Blood Purification: How to Enhance Solutes Removal Beyond Diffusion and Convection. *Hemodialysis [Internet]*. 2013. <https://doi.org/10.5772/52272>
41. Gil Carballeira I, Fort Ros J, Ramos Sánchez R. Extracorporeal depuration technique as treatment of acute kidney injury related to multiple myeloma. *Ther Apher Dial*. 2013;17:351-2, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12009>. Epub 2013 Feb 17 PMID:23735155.
42. Pendón-Ruiz de Mier MV, Alvarez-Lara MA, Ojeda-López R, Martín-Malo A, Carracedo J, Caballero-Villarraso J, et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia*. 2013;33:788-96, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12176>. PMID:24241366.
43. Pendón-Ruiz de Mier MV, Ojeda R, Álvarez-Lara MA, Navas A, Alonso C, Caballero-Villarraso J, et al. Hemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration reduces free light chains without albumin loss in multiple myeloma patients. *BMC Nephrol*. 2020;21:227, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-020-01885-8>. PMID:32539688; PMCID: PMC7294666.
44. Riccio E, Cataldi M, Minco M, Argentino G, Russo R, Brancaccio S, et al. Evidence that p-cresol and IL-6 are adsorbed by the HFR cartridge: towards a new strategy to decrease systemic inflammation in dialyzed patients? *PLoS One*. 2014;9:e95811, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095811>. PMID:24755610; PMCID: PMC3995921.
45. Esquivias-Motta E, Martín-Malo A, Buendia P, Álvarez-Lara MA, Soriano S, Crespo R, et al. Hemodiafiltration With Endogenous Reinfusion Improved Microinflammation and Endothelial Damage Compared With Online-Hemodiafiltration: A Hypothesis Generating Study. *Artif Organs*. 2017;41:88-98, <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12704>. Epub 2016 May 16 PMID:27182679.
46. Molina P, Valero A, Vizcaíno B, González-Moya M, García-Valdelvira M, Montesa M, et al. MO646: Effect of a High-Flux Dialyzer Applied to HFR Supra on the Removal of Large Uraemic Toxins in Haemodialysis Patients: Results from a Randomized Controlled Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37 Suppl. 3, gfac077.006 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac077.006>
47. Aucella F. Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) [Hemodiafiltration with endogenous reinfusion]. *G Ital Nefrol*. 2012;29 Suppl. 55:S72-82. PMID:22723147.
48. Monari E, Cuoghi A, Bellei E, Bergamini S, Caiazza M, Aucella F, et al. Proteomic analysis of protein extraction during hemofiltration with on-line endogenous reinfusion (HFR) using different polysulphone membranes. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25:2691-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-014-5290-5>. Epub 2014 Jul 30 Erratum in: *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Mar;26(3):140. multiple author names corrected. PMID:25074835.
49. Cuoghi A, Caiazza M, Monari E, Bellei E, Bergamini S, Sereni L, et al. New horizon in dialysis depuration: Characterization of a polysulfone membrane able to break the 'albumin wall'. *J Biomater Appl*. 2015;29:1363-71, <http://dx.doi.org/10.1177/0885328214565651>. Epub 2014 Dec 26 PMID:25542733.
50. Donati G, Angeletti A, Cappuccilli M, Donadei C, Guglielmo C, Scrivo A, et al. Efficacy of Supra-HFR in Removing FGF23 and Cytokines: A Single Session Analysis. *In Vivo*. 2022;36:1769-76, <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12890>. PMID:35738602; PMCID: PMC9301447.
51. Marinez de Francisco AL, Ghezzi PM, Brendolan A, Fiorini F, La Greca G, Ronco C, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S66-71, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07608.x>. PMID:10936801.
52. Splendiani G, De Angelis S, Tullio T, Ferranini M, Dessì MR, Pastore A, et al. Selective adsorption of homocysteine using an HFR-ON LINE technique. *Artif Organs*. 2004;28:592-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00053.x>. PMID:15153154.
53. Winchester JF, Ronco C. Sorbent augmented hemodialysis systems: are we there yet? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:209-11, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008080899>. Epub 2009 Jan 7 PMID:19129310.
54. Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*. 2022;26:135, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04009-w>. PMID:35549999; PMCID: PMC9097563.
55. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif*. 2003;21:409-16, <http://dx.doi.org/10.1159/000073444>. PMID:14586184.
56. Ward RA, Beck W, Bernardo AA, Alves FC, Stenvinkel P, Lindholm B. Hypoalbuminemia: a price worth paying for improved dialytic removal of middle-molecular-weight uremic toxins? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:901-7, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy236>. PMID:30102329.
57. Ragazzoni E, Carpani P, Agliata S, Ciranna G, Cusinato S, Albini M, et al. HFR vs HDF on-line: valutazione della perdita aminoacidica plasmatica [HFR vs HDF-ON line: plasmatic amino acids loss evaluation]. *G Ital Nefrol*. 2004;21 Suppl 30:S85-90. PMID:15747313.
58. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al., 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;31:978-84, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv349>. Epub 2015 Oct 22 PMID:26492924.
59. Davenport A. Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by

- Postdilution Online Hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2016;40:1121–7, <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12709>. Epub 2016 May 26 PMID:27230700.
60. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:683–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx277>. PMID:29040687; PMCID: PMC5888924.
 61. Penne EL, van Berkel T, van der Weerd NC, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Optimizing haemodiafiltration: tools, strategy and remaining questions. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3579–81, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp333>. Epub 2009 Jul 13 PMID:19596741.
 62. Tessitore N, Poli A, Bedogna V, Corazza L, Campostrini N, Atti M, et al. A single dialysis session of hemodiafiltration with sorbent-regenerated endogenous ultrafiltrate reinfusion (HFR) removes hepcidin more efficiently than bicarbonate hemodialysis: a new approach to containing hepcidin burden in dialysis patients? *J Nephrol*. 2018;31:297–306, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0383-0>. Epub 2017 Mar 28 PMID:28353202.
 63. Chen X, Shen B, Cao X, Xiang F, Zou J, Ding X. Acute effect of one session of hemodiafiltration with endogenous reinfusion on uremic toxins and inflammatory mediators. *Int J Artif Organs*. 2020;43:437–43, <http://dx.doi.org/10.1177/0391398819899102>. Epub 2020 Jan 16 PMID:31942823.
 64. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*. 1988;33:1175–80.
 65. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1990;150:863–9.
 66. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:777–84.
 67. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al., for the MYRE Study Group. Effect of high-cut-off hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. *JAMA*. 2017;318:2099–110.
 68. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2019;6:e217–28.
 69. Testa A, Dejoie T, Lecarr D, Wratten M, Sereni L, Renaux JL. Reduction of Free immunoglobulin light chains using adsorption properties of hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Blood Purif*. 2010;30:34–6.
 70. Murgia S, Quattrocchio G, Forneris G, Pozzato M, Fenoglio R, Ferro M, et al. Management of acute kidney injury in frail patients with biopsy-proven cast nephropathy: a combined approach with chemotherapy plus Supra-hemodiafiltration with post-adsorption endogenous reinfusion. *J Nephrol*. 2022;35:1243–9.
 71. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Ecotiere L, LeBlanc R, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020;135:1833–46.
 72. Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L, De Simone E, De Simone W, Zito B, et al. Effect of hemodiafiltration with endogenous reinfusion on overt idiopathic chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients: a multicenter longitudinal study. *Hemodial Int*. 2014;18:758–66.
 73. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implication for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:726–41.
 74. Bolasco PG, Ghezzi PM, Serra A, Corazza L, Murtas S, Mascia M, et al. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion with and without acetate-free dialysis solutions: effect on ESA requirement. *Blood Purif*. 2011;31:235–42.
 75. Murtas S, Aquilani R, Iadarola P, Deiana ML, Secci R, Cadeddu M, et al. Differences and Effects of Metabolic Fate of Individual Amino Acid Loss in High-Efficiency Hemodialysis and Hemodiafiltration. *J Ren Nutr*. 2020;30:440–51, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2019.12.003>. Epub 2020 Apr 14 PMID:32303413.
 76. Palleschi S, Ghezzi PM, Palladino G, Rossi B, Ganadu M, Casu D, et al. Vitamins (A, C and E) and oxidative status of hemodialysis patients treated with HFR and HFR-Supra. A multicenter, randomized, cross-over study. *BMC Nephrol*. 2016;17:120.
 77. Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L, De Simone W, De Simone E, Zito B. Quality of life of hemodialysis patients in Central and Southern Italy: cross-sectional comparison between Hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR) and bicarbonate Hemodialysis. *G Ital Nefrol*. 2016;33.
 78. Scaparrotta G, Gobbi L, Calò LA. Switching to HFR Supra resolved refractory itch and quality of life in a chronic dialysis with liver transplant patient. *Artificial Organs*. 2021;45:320–1.
 79. Molina P, Ojeda R, Blanco A, Alcalde G, Prieto-Velasco M, Aresté N, et al. Etiopatogenia del prurito asociado a la enfermedad renal crónica: recomponiendo las piezas del puzle. *Nefrología*. 2023;43:48–62.
 80. Cernaro V, Tripepi G, Visconti L, Lacquaniti A, Montalto G, Romeo A, et al., Workgroup of the Sicilian Registry of Nephrology, Dialysis, Transplantation. Convective Dialysis Reduces Mortality Risk: Results From a Large Observational, Population-Based Analysis. *Ther Apher Dial*. 2018; 22:457–68.
 81. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33 Suppl. 3:35–40.
 82. Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, Iodice C, De Paola A, et al. Intradialytic changes of plasma amino acid levels: effect of hemodiafiltration with endogenous reinfusion versus acetate-free biofiltration. *Blood Purif*. 2010;30:166–71.
 83. Liu Y, Xiao X, Qin DP, Tan RS, Zhong XS, Zhou DY, et al. Comparison of Intradialytic Parenteral Nutrition with Glucose or Amino Acid Mixtures in Maintenance Hemodialysis Patients. *Nutrients*. 2016;8:220, <http://dx.doi.org/10.3390/nu8060220>. PMID:27271658; PMCID: PMC4924157.
 84. Calò LA, Naso A, Davis PA, Pagnin E, Corradini R, Tommasi A, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate: effect on heme-oxygenase-1 and inducible subunit of nitric oxide synthase and implication for oxidative stress and inflammation. *Artif Organs*. 2011;35:183–7.
 85. Pérez-Escobar M, Herrera-Cruz N, Pérez-Escobar E. Síndrome de malnutrición, inflamación y aterosclerosis en la insuficiencia renal crónica terminal. *Rev Arch Méd Camagüey*. 2017;21:409–21.
 86. Li Cavoli G, Passanante S, Schillaci O, Servillo F, Zagarrigo C, Li Cavoli TV, et al. Haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the removal of free light chains in multiple myeloma and acute kidney injury. *Nefrología (Engl Ed)*. 2018;38:337–8. English, Spanish.

87. Coelho I, Ferreira H, Chuva T, Paiva A, Maximino J. Extracorporeal light chains removal - What role does this play in 2020? *Port J Nephrol Hypert.* 2021;34.
88. Monzón T, Valga F, Henríquez F, Alonso F, Parodis Y, Hillebrand S, et al. Use HFR-supra for inflammatory bowel disease: A case report. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021;41:710-1.
89. Monzón T, Parodis Y, Valga F, Henríquez F, Antón P, Prez G. Use HFR-supra for porphyria cutanea tarda treatment in hemodialysis patient. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39:216-8.
90. Solano FG, Bellei E, Cuoghi A, Caiazza M, Bruni F. Radical improvement of signs and symptoms in systemic lupus erythematosus when treated with hemodiafiltration with endogenous reinfusion dialysis. *Case Rep Nephrol Dial.* 2015;5:106-12.
91. Hougardy JM, Husson C, Mackie NE, Van Vooren JP, Gastaldello K, Nortier JL, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate for severe nevirapine intoxication in a HIV-infected patient. *AIDS.* 2012;26:653-5.
92. Zandvliet AS, Touw DJ, Penne EL. Medication and Hemodiafiltration. En: Nubé M, Grooteman M, Blankestijn P, editors. *Hemodiafiltration.* Springer: Cham; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23332-1_24
93. Page M, Cohen S, Ber CE, Allaouchiche B, Kellum JA, Rimmel, T. In vivo antibiotic removal during coupled plasma filtration adsorption: a retrospective study. *ASAIO J.* 2014;60:70-5.
94. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1254-63, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05150418>. Epub 2018 Jul 24 PMID:30042221; PMCID: PMC6086693.
95. Wang H, Jin H, Cheng W, Qin X, Luo Y, Liu X, et al. Cost-effectiveness analysis of hemodialysis plus hemoperfusion versus hemodialysis alone in adult patients with end-stage renal disease in China. *Ann Transl Med.* 2021;9:1133, <http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1100>. PMID:34430574; PMCID: PMC8350641.
96. Lee S, Sirich TL, Blanco IJ, Plummer NS, Meyer TW. Removal of Uremic Solutes from Dialysate by Activated Carbon. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:1168-75, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01610222>. Epub 2022 Jul 14 PMID:35835518; PMCID: PMC9435996.
97. Guerrero F, Pulido V, Hamad S, Aljama P, Martín-Malo A, Carrillo-Carrión C. Incorporating zeolitic-imidazolate framework-8 nanoparticles into kidney scaffolds: a first step towards innovative renal therapies. *Nanoscale.* 2022;14:17543-9, <http://dx.doi.org/10.1039/d2nr04246k>. PMID:36421023.
98. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs.* 2013;36:455-63, <http://dx.doi.org/10.5301/ijao.5000220>. Epub 2013 May 10 PMID:23661558.
99. García-Prieto A, de Sequera Ortíz P. Hemodiálisis extendida. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/329>.
100. Axelsson J, Mahmutovic I, Rippe A, Rippe B. Loss of size selectivity of the glomerular filtration barrier in rats following laparotomy and muscle trauma. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F577-82, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00246.2009>. Epub 2009 Jul 8 PMID:19587143.