

Convección *versus* difusión: ¿ha llegado el momento del cambio?

J.L. Teruel Briones

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología 2009;29(6):594-603.

INTRODUCCIÓN

En la historia de la hemodiálisis hay ejemplos de avances técnicos que sustituyeron a procedimientos previos. El control volumétrico de la ultrafiltración, la utilización de bicarbonato en el líquido de diálisis y las membranas sintéticas conllevaron el abandono de los sistemas de ultrafiltración por gradiente de presión, del baño de acetato y de las membranas de celulosa. Los criterios que justificaron los cambios no fueron siempre los mismos: la implantación de las novedades técnicas en los dos primeros casos no se realizó por la evidencia científica proporcionada por estudios de investigación, sino porque la experiencia clínica confirmó la mayor precisión del control volumétrico de ultrafiltración y la mejor tolerancia a la sesión de diálisis con el baño de bicarbonato. Por el contrario, el abandono progresivo de las membranas de celulosa fue una consecuencia de las investigaciones que demostraron que las membranas sintéticas inducían una menor reacción inflamatoria y tenían un efecto favorable sobre la incidencia y gravedad de la amiloidosis por depósito de beta-2-microglobulina. En la actualidad estamos asistiendo al auge de técnicas de diálisis en las que predomina el principio de convección sobre el de difusión y el debate que se plantea es si ha llegado el momento de la sustitución de la hemodiálisis tradicional por los procedimientos convectivos.

La utilización de la convección en vez de la difusión como principal mecanismo de depuración renal no es una propuesta actual. La técnica convectiva pura (la hemofiltración) es un procedimiento tan antiguo como la hemodiálisis. Posteriormente surgieron técnicas convectivas mixtas en sus diversas variedades (hemodiafiltración, biofiltración, PFD, AFB). Ninguna de ellas llegó a representar una verdadera alternativa al tratamiento convencional por su complejidad, mayor coste y ausencia de resultados que mostraran una evidente ventaja clínica. La producción de un baño de diálisis estéril (baño ultrapuro) capaz de ser utilizado como líquido de reposición intravenosa en las técnicas convectivas (convección

«on-line») fue el gran avance técnico que solucionó parte de los inconvenientes previos y renovó el interés por estos procedimientos. La convección «on-line» permite obtener grandes volúmenes de ultrafiltración de forma sencilla y con una disminución considerable del precio.

De las diversas técnicas convectivas que incorporaron la infusión del baño de diálisis, es la hemodiafiltración «on-line» la que ha adquirido una mayor relevancia tanto por su progresiva expansión como por el número de publicaciones científicas que genera. Revisiones generales y comentarios editoriales recientes afirman que la hemodiafiltración «on-line» es una técnica segura, que proporciona mayor eficacia depurativa y mejores resultados clínicos a un coste no muy superior a la hemodiálisis¹⁻⁹. Una encuesta reciente dirigida a profesionales de la diálisis indica que para los nefrólogos europeos la hemodiafiltración «on-line» es el mejor procedimiento de diálisis existente en la actualidad¹⁰.

Con datos procedentes de trabajos publicados, ¿hay criterio suficiente para plantear la sustitución de la hemodiálisis por las técnicas convectivas y especialmente por la hemodiafiltración «on-line» como modalidad más representativa?

PROBLEMAS METODOLÓGICOS EN ESTUDIOS COMPARATIVOS

Muchos de los estudios referidos a las técnicas convectivas tienen aspectos metodológicos que hay que tener en cuenta en el momento de valorar los resultados.

Las técnicas convectivas «on-line» utilizan una membrana biocompatible de alto flujo y un baño de diálisis ultrapuro. La biocompatibilidad y la permeabilidad de la membrana tienen una influencia determinante en la concentración plasmática de beta-2-microglobulina¹¹⁻¹⁶, en el desencadenamiento de los fenómenos inflamatorios inducidos por la diálisis^{15,17-20} y en la aparición de complicaciones clínicas por amiloidosis del enfermo dializado²¹⁻²⁷, siendo controvertidos sus posibles efectos beneficiosos sobre anemia, nutrición y mortali-

Correspondencia: José Luis Teruel Briones
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
jteruel.hrc@salud.madrid.org

dad^{12,14,15,25,28-34}. El baño de diálisis ultrapuro se ha relacionado con acciones favorables sobre la anemia³⁵⁻⁴¹, nutrición^{35,40,42,43}, inflamación^{36,38-42,44,45}, estrés oxidativo^{45,46}, reducción de los niveles de beta-2-microglobulina^{38,43,45}, prevalencia de la amiloidosis relacionada con la diálisis^{26,47,48}, y morbilidad cardiovascular⁴⁴. Muchos de estos efectos beneficiosos se describen en enfermos tratados con técnicas convectivas y es difícil determinar si deben atribuirse a la calidad de la membrana, a la pureza del baño de diálisis o a la propia convección. Para poder valorar la influencia de la convección, la técnica de hemodiálisis con la que se compare debe realizarse en idénticas condiciones de calidad del baño y membrana. Y, por supuesto, con igualdad de superficie del dializador, flujo arterial y flujo del baño de diálisis.

Otro aspecto a tener en cuenta es la ausencia de grupo control en muchos estudios observacionales, especialmente los que analizan los datos antes y después del cambio de técnica. La mejoría de resultados por el «efecto ensayo» es un sesgo a tener en cuenta en este tipo de trabajos. Hay dos ejemplos sobre la importancia del grupo control: el trabajo de Locatelli sobre permeabilidad de membrana y anemia¹⁴ y el de Ward sobre hemodiafiltración y concentración sérica de beta-2-microglobulina⁴⁹. Las conclusiones de ambos estudios hubieran sido totalmente diferentes de no haberse utilizado un grupo control.

Por último, hay que resaltar la cautela con la que deben ser analizados los resultados de los estudios no aleatorizados. La técnica convectiva, especialmente en la variante posdilucional, precisa un flujo de sangre adecuado que condiciona el criterio de selección de enfermos. El hecho de constituir un tratamiento alternativo al habitual conlleva la tendencia a no aplicar dicho procedimiento a enfermos en los que se presuponga un mal pronóstico a corto plazo, sobre todo en los períodos iniciales en los que se pretende adquirir experiencia con esta técnica. El sesgo de selección condicionado por el acceso vascular y la presunción pronóstica es inherente a todo estudio no aleatorizado.

A pesar de todas las limitaciones anteriores, ¿se puede asegurar con las publicaciones existentes que los resultados clínicos obtenidos con las técnicas convectivas «on-line» son claramente superiores a los conseguidos con la hemodiálisis?

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE CONVECCIÓN: REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se han publicado dos revisiones sistemáticas que analizan este tópico. La revisión de Rabindranath, et al incluye sólo ensayos clínicos aleatorizados y controlados; se analizaron inicialmente 18 estudios con 588 enfermos⁵⁰ y posteriormente se amplió a 20 estudios con 657 enfermos⁵¹. La revisión de Varela y Ruano incluye, además, estudios observacionales de cohorte, pero excluye todos los estudios con

menos de 20 enfermos; el apartado referente a técnicas convectivas es un análisis de los datos de 17 trabajos, siete de los cuales están también incluidos en la revisión de Rabindranath, et al, con un total de 1.489 enfermos⁵². Los autores de ambas revisiones sistemáticas concluyen que no es posible demostrar que las técnicas convectivas aporten ventajas en aspectos clínicos relevantes como mortalidad, morbilidad, tolerancia a la diálisis o calidad de vida. Resaltan también las deficiencias metodológicas de muchos estudios y la necesidad de realizar ensayos clínicos de mayor calidad para alcanzar conclusiones definitivas.

Resumiremos a continuación los datos más importantes, incluyendo publicaciones posteriores y aspectos que no han sido considerados en las dos revisiones sistemáticas previas.

Mortalidad

Dos nuevos ensayos clínicos aleatorizados y controlados analizan la mortalidad. En el primero de ellos no se observó diferencia entre la hemodiafiltración «on-line» y la hemodiálisis de alto flujo⁵³. El segundo constató una mejor supervivencia en el grupo tratado con hemodiafiltración «on-line» con respecto al grupo tratado con hemodiálisis de bajo flujo⁵⁴; los propios autores y el comentario editorial correspondiente⁵⁵ reconocen las limitaciones del estudio por el pequeño número de enfermos y el alto índice de abandonos.

La influencia de la técnica convectiva sobre la mortalidad ha sido objeto de análisis en cuatro estudios observacionales realizados a partir de diferentes registros de enfermos⁵⁶⁻⁵⁹. Mientras que en el primero de ellos no hubo diferencias estadísticamente significativas, en los otros tres estudios la mortalidad fue menor en el grupo tratado con hemodiafiltración «on-line». Los datos sobre mortalidad de estos estudios observacionales, no aleatorizados, deben ser analizados con cautela por el sesgo de selección anteriormente citado.

Resultados de datos clínicos y analíticos

En la tabla 1 se presentan las conclusiones de 47 estudios comparativos. Al analizar las características de la técnica de hemodiálisis hay que resaltar que en 21 la membrana es de bajo flujo, en 17 el dializador tiene menos superficie, en ocho el flujo arterial es menor y en 19 el baño de diálisis no es ultrapuro. Sólo en 12 estudios estos cuatro parámetros son similares con ambas técnicas. Dieciséis de estos trabajos corresponden a estudios observacionales en los que se analizan los efectos del cambio de técnica, sin grupo control. A pesar de estas limitaciones metodológicas que suponen un sesgo a favor de las técnicas convectivas, los resultados no muestran una clara ventaja sobre la hemodiálisis en la mayoría de parámetros analizados.

Tabla 1. Estudios comparativos entre técnicas convectivas y hemodiálisis

Objetivo analizado	Estudios en los que se objetiva un beneficio con la técnica convectiva	Estudios en los que no se objetiva diferencia con la hemodiálisis
Tolerancia hemodinámica	9 (citas 53, 54, 60-62, 64-67)	10 (citas 12, 68-76)
Morbilidad (tasa de hospitalizaciones)	2 (cita 62, 68)	5 (citas 12, 54, 60, 69, 77)
Control de la hipertensión arterial	1 (cita 63)	8 (citas 49, 60, 64, 67, 68, 69, 74, 78)
Anemia	6 (citas 65, 75, 79-82)	11 (citas 49, 53, 66, 67, 69, 74, 77, 83-85, 88)
Nutrición	3 (citas 54, 67, 86)	12 (citas 12, 53, 62, 64, 66, 68, 69, 74, 77, 78, 81, 82)
Inflamación	8 (citas 59, 75, 87-92)	9 (citas 74, 77, 78, 82, 85, 93-95, 142)
Oxidación	5 (citas 75, 92, 96-98)	3 (citas 78, 79, 99)
Daño endotelial	2 (citas 84, 100)	2 (citas 78, 101)

Estudios iniciales objetivaron una mejor tolerancia hemodinámica; posteriormente se demostró que se debía a la mayor pérdida de calor inducida por la convección sin observarse diferencias cuando se comparaba con la hemodiálisis fría o con biocontrol de temperatura^{70-72,76}.

Donde se detectan más datos a favor de la convección es en los trabajos que estudian el comportamiento de diversos marcadores de inflamación y oxidación, cuya trascendencia clínica está por determinar.

Eficacia de la diálisis

Las técnicas convectivas no aportan un incremento relevante de la eliminación de pequeñas moléculas con respecto a la hemodiálisis, siempre que se mantengan constantes el resto de las variables que intervienen en aclaramiento de las mismas^{102,103}. Es en la eliminación de medianas y grandes moléculas donde la convección es más eficaz. Su mayor capacidad depurativa, reflejada en las tasas de aclaramiento o de reducción de la concentración plasmática posterior al tratamiento, ha sido objetivada con numerosas moléculas^{49,69,103-107}, pero no siempre suele acompañarse de un descenso de las concentraciones sanguíneas.

La molécula más estudiada es la beta-2-microglobulina. Publicaciones recientes observan una relación entre su concentración plasmática y mortalidad¹⁰⁸⁻¹¹⁰. En la tabla 2 se exponen los resultados de 24 trabajos que permiten analizar la evolución de la concentración de beta-2-microglobulina con diferentes técnicas convectivas. Puede comprobarse que en la

mayoría de los estudios no hay diferencias con la hemodiálisis realizada con membrana de alto flujo.

Seguridad

La seguridad de las técnicas convectivas queda aparentemente garantizada por la ausencia de publicaciones que describan peores resultados clínicos con las mismas. Sin embargo, hay algunos aspectos a tener en cuenta.

La pérdida de proteínas y aminoácidos es mayor¹¹⁸⁻¹²¹. En la tabla 3 se exponen los datos de 23 trabajos en los que se puede estudiar la evolución de la concentración plasmática de albúmina tras el inicio del tratamiento convectivo. Como puede constatarse, la tendencia es a la disminución, generalmente leve, de la concentración de albúmina.

La infusión directa del baño de diálisis al torrente circulatorio plantea algunos interrogantes sobre la seguridad de la técnica y sus consecuencias a largo plazo. El agua ultrapura contiene gran variedad de oligoelementos¹²⁵ que, una vez infundidos en la sangre, se unen a las proteínas del plasma y son de difícil eliminación. El posible efecto de su acumulación progresiva está por determinar^{126,127}. Además, es imprescindible garantizar la esterilidad de la solución infundida. La contaminación del filtro de endotoxinas o del circuito hidráulico posterior al mismo provocaría la infusión de un baño no estéril hasta el cambio del filtro o la realización de los controles habituales de endotoxinas. También hay que tener en cuenta que el baño de diálisis puede contener otros productos de contaminación bacteriana que no son detectados con los

Tabla 2. Influencia de la técnica convectiva sobre la concentración plasmática de beta-2-microglobulina

Técnica convectiva	Técnica de hemodiálisis	N.º de estudios	Menor concentración de beta-2-microglobulina con técnica convectiva
HDF de bajo volumen	Bajo flujo	1 (cita 111)	1 (cita 111)
HDF de bajo volumen	Alto flujo	1 (cita 12)	0
HDF-OL	Bajo flujo	5 (citas 69, 75, 89, 112, 142)	3 (citas 69 ^a , 75 ^b , 142)
HDF-OL	Alto flujo	13 (citas 49, 53, 66, 67, 68, 82, 88, 90, 113-116, 142)	4 (citas 53, 67, 113, 116)
HF-OL	Bajo flujo	2 (citas 54, 78)	2 (citas 54 ^a , 78 ^a)
HF-OL	Alto flujo	1 (cita 61)	0
PFD-OL	Alto flujo	2 (citas 74, 85)	0

^aLa superficie de la membrana era menor con la técnica de hemodiálisis.

^bEstudio secuencial aleatorizado con dos grupos paralelos. Grupo A: HD *HDF-OL; grupo B: HDF-OL*HD. La concentración de beta-2-microglobulina es menor con la técnica convectiva en el grupo B pero no en el grupo A.

HDF: hemodiafiltración convencional; HDF-OL: hemodiafiltración «on-line»; HF-OL: hemofiltración «on-line»; PFD-OL: *Paired Filtration Dialysis on-line*. La clasificación según volumen y flujo se ha realizado de acuerdo a las definiciones de la Guía Española de Centros de Diálisis¹⁷.

tests de endotoxinas^{128,129}, que atraviesan los filtros de protección^{130,131} y que son capaces de inducir y mantener la respuesta inflamatoria *in vitro*^{130,132}. Estos restos bacterianos son transferidos directamente al torrente sanguíneo durante las técnicas convectivas «on-line», aunque hasta el momento no se ha comprobado que sean capaces de provocar respuesta inflamatoria *in vivo*.

Se puede alegar que la hemodiálisis con dializadores de alto flujo conlleva un fenómeno de retrofiltración y que tanto los oligoelementos del baño de diálisis como los posibles restos bacterianos pueden alcanzar el compartimento sanguíneo. Pero no hay que olvidar que el revestimiento de la membrana del dializador por proteínas de la sangre representa un límite a la transferencia de productos contaminantes procedentes del baño de diálisis a través del dializador¹³³⁻¹³⁵.

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA

Para aclarar alguno de estos interrogantes, se están realizando cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan los resultados de la hemodiafiltración «on-line» con la hemodiálisis convencional (tabla 4). Llama la atención que en dos de ellos la membrana utilizada en la hemodiálisis convencional sea de baja permeabilidad. Los resultados de estos estudios ayudarán a dilucidar aspectos de la controversia actual. De momento sólo se conocen datos, recientemente publicados, de uno de ellos (Estudio CONTRAST): la hemodiafiltración «on-line» provoca una activación plaquetaria más intensa y prolongada que la hemodiálisis; la trascendencia clínica de este hallazgo está por determinarse¹⁴¹.

Tabla 3. Evolución de la concentración de albúmina tras el inicio del tratamiento convectivo

	Número de estudios	Con significación estadística
Aumento $\geq 0,1$ g/dl	2 (cita 89, 142)	-
Descenso $\geq 0,1$ g/dl	12 (citas 12, 57, 59, 69, 77, 78, 81, 85, 94, 122-124)	4 (citas 77, 122-124)
Variación $< 0,1$ g/dl	9 (citas 54, 66, 67, 74, 75, 80, 84, 88, 90)	-

Tabla 4. Ensayos clínicos en marcha con hemodiafiltración «on-line»

Estudio	Grupo control	Objetivo primario
Estudio italiano (cita 136)	Hemodiálisis de bajo flujo	Estabilidad hemodinámica y control de presión arterial
Estudio francés (cita 137)	Hemodiálisis de alto flujo	Estabilidad hemodinámica, morbilidad cardiovascular y mortalidad
Estudio CONTRAST (cita 138)	Hemodiálisis de bajo flujo	Morbilidad cardiovascular y mortalidad
Estudio turco (cita 139)	Hemodiálisis de alto flujo	Morbilidad cardiovascular y mortalidad
Estudio ESHOL (cita 140)	Hemodiálisis (mayoría de alto flujo)	Mortalidad

CONCLUSIONES

Podemos concluir que las técnicas de diálisis basadas en la convección son procedimientos con aspectos interesantes, pero que hasta el momento no han podido demostrar una evidente superioridad clínica sobre la hemodiálisis con membrana biocompatible de alta permeabilidad y líquido ultrapuro. La seguridad está avalada por la ausencia de publicaciones que muestren peores resultados, aunque quedan algunos interrogantes por aclarar. Hasta la publicación de los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando, habrá que utilizar las técnicas de convección según la propia experiencia o el deseo de adquirirla, y las disponibilidades de cada centro. El momento del cambio todavía no ha llegado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Passlick-Deetjen J, Pohlmeier R. On-line hemodiafiltration. Gold standard or top therapy? *Contrib Nephrol* 2002;137:201-11.
2. Ledebro I. Convective dialysis therapies, current status and perspective. *Ther Apher Dial* 2005;9:223-7.
3. Maduell F. Hemodiafiltration. *Hemodial Int* 2005;9:47-55.
4. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: What do we need now? *Hemodial Int* 2006;10(Suppl 1):S5-S12.
5. Van Laecke S, De Wilde K, Vanholder R. Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006;30:579-85.
6. Pozzoni P, Di Filippo S, Manzoni C, Locatelli F. The relevance of convection in clinical practice: A critical review of the literature. *Hemodial Int* 2006;10(Suppl 1):S33-S38.

CONCEPTOS CLAVE

1. Las técnicas de convección «on-line» aportan ventajas teóricas por su mayor capacidad depurativa sobre medianas y grandes moléculas.
2. Muchos de los estudios comparativos tienen problemas metodológicos con sesgos a favor de las técnicas convectivas. A pesar de ello los resultados de los que se dispone no muestran ventajas clínicas relevantes sobre la hemodiálisis de alto flujo y baño ultrapuro.
3. La seguridad de estas técnicas parece confirmada por la ausencia de publicaciones con efectos secundarios o con resultados clínicos inferiores a los obtenidos con hemodiálisis, pero hay interrogantes que la experiencia debe aclarar.
4. Por el momento, la utilización de las técnicas convectivas «on-line» debe realizarse en función de los deseos del equipo médico, de las disponibilidades de cada centro y de la voluntad del paciente.

7. Kooman JP, Van der Sande FM, Beerenhout CM, Leunissen KM. On-line filtration therapies: Emerging horizons. *Blood Purif* 2006;24:159-62.
8. Van der Weerd NC, Penne EL, Van den Dorpel MA, Grooteman MPC, Nube MJ, Bots ML, et al. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:438-43.
9. Canaud B, Chenine L, Henriot D, Leray H. Online hemodiafiltration: a multipurpose therapy for improving quality of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2008;161:191-8.
10. Ledebro I, Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus* 2008;6:403-8.
11. Grupo de Trabajo del Estudio Multicéntrico Español: Estudio Multicéntrico Español en diálisis corta con membrana de AN 69. *Nefrología* 1990;10(Supl 3):100-13.
12. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, LaGreca G, et al, and The Italian Cooperative Dialysis Study Group. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int*. 1996;50:1293-1302.
13. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF 3rd. The effect of membrane biocompatibility on plasma β 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:472-8.
14. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, Pedrini L, Agliata S, Lucchi L, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1399-1409.
15. Merello Godino JJ, Rentero R, Orlandini G, Marcelli D, Ronco C. Results from Euclid (European Clinical Dialysis Database): Impact of shifting treatment modality. *Int J Artif Org* 2002;25:1049-60.
16. Traut M, Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, Stein G, Wolf G. Increased binding of β 2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced β 2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood Purif* 2007;25:432-40.
17. Zaoui PM, Stone WJ, Hakim RM. Effects of dialysis membranes on β 2-microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int* 1990;38:962-8.
18. Schoels M, Jahn B, Hug F, Deppisch R, Ritz E, Hansch GM. Stimulation of mononuclear cells by contact with cuprophane membranes: further increase of β 2-microglobulin synthesis by activated late complement components. *Am J Kidney Dis* 1993;21:394-9.
19. Canivet E, Lavaud S, Wong T, Guenounou M, Willemin JC, Potron G, et al. Cuprophan but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:41-6.
20. Ismail N. Biochemical mechanisms involved in blood-hemodialysis membrane interactions. UpToDate 2009. www.uptodate.com
21. Kessler M, Netter P, Maheut H, Wolf C, Prenat E, Huu TC, et al. Highly permeable and biocompatible membranes and prevalence of dialysis-associated arthropathy. *Lancet* 1991;337:1092-3.
22. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jarmart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991;39:1012-9.
23. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffli H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996;16:484-8.
24. Van Ypersele de Strihou. Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 62):S101-S104.
25. Koda Y, Nishi SI, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:1096-1101.
26. Schiffli H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: Effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:840-5.
27. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1): S212-S216.
28. Lidsay RM, Spanner E, Heidenheim P, Kortas C, Blake PG. PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int* 1993;43(Suppl 41):S268-S273.
29. Villaverde M, Pérez García R, Verde E, López Gómez JM, Jofré R, Junco E, et al. La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* 1999;19:161-7.
30. Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
31. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251-63.
32. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chêne G, Cano N, Canaud B, et al; French Study Group for Nutrition in Dialysis. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:565-71.
33. Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, Takahashi Y, Higashi T, Yamazaki S, et al; J-DOPPS Research Group. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c100-108.
34. Locatelli F, Martín-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-54.
35. Masakane I, Matsunaga T, Yabuki S, Ishizaki M, Imai H, Tomoike H. Ultrapure dialysate has beneficial effects on β 2-microglobulin, hematocrit and serum albumin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:A218.
36. Sitter T, Bergner A, Schiffli H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207-11.
37. Matsuhashi N, Yoshioka T. Endotoxin-free dialysate improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;92:601-4.
38. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, Matsushita Y, Matsuoka K, Miyazu R, et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22(Suppl 2):26-9.
39. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, Chien CC, Hsiao TG, Sun TH, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients-a prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004;17:693-700.

40. Rahmati MA, Homel P, Hoenich NA, Levin R, Kaysen GA, Levin NW. The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. *Int J Artif Organs* 2004;27:723-27.
41. Molina M, Navarro MJ, Palacios ME, De Gracia MC, García Hernández MA, Ríos Moreno F, et al. Importancia del líquido de diálisis ultrapuro en la respuesta al tratamiento de la anemia renal con darbepoetina en el paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 2007;27:196-201.
42. Schiffli H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1863-9.
43. Ouseph R, Jones S, Dhananjaya N, Ward RA. Use of ultrafiltered dialysate is associated with improvements in haemodialysis-associated morbidity in patients treated with reused dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2269-75.
44. Lederer SR, Schiffli H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002;91:452-5.
45. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of β 2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005;23:311-6.
46. Izuhara Y, Miyata T, Saito K, Ishikawa N, Kakuta T, Nangaku M, et al. Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of «carbonyl stress». *Am J Kidney Dis* 2004;43:1024-9.
47. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991;14:681-5.
48. Kleophas W, Haastert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, Van Enderdt G. Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3118-25.
49. 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;11:2344-50.
50. Rabindranath KS, Strippoli GFM, Roderick P, Wallace SA, MacLeod AM, Daly C. Comparison of Hemodialysis, Hemofiltration, and Acetate-Free Biofiltration for ESRD: Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-47.
51. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD006258.
52. Varela Lema L, Ruano Raviña A. Effectiveness and safety of different hemodialysis modalities: a review. *J Nephrol* 2007;20:525-42.
53. Schiffli H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res* 2007;12:26-33.
54. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, et al. 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;52:507-18.
55. Depner TA. «Artificial» hemodialysis versus «natural» hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2008;52:403-6.
56. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D for the Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999;55:286-93.
57. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
58. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524.
59. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al., on behalf of the RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2337-43.
60. Movilli E, Camerini C, Zein H, D'Avolio G, Sandrini M, Strada A, et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1996;27:541-7.
61. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, Bostrom M, Asproni E, Ferrara M, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 1997;15:169-81.
62. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:955-61.
63. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebro I, Boström M, et al. Pre-dilution haemofiltration-the Sardinian multicentre studies: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 2):55-9.
64. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebro I, Cossu M, et al. Predilution haemofiltration-the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1207-13.
65. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Renal Failure* 2001;23:193-206.
66. Muñoz R, Gallardo I, Valladares E, Saracho R, Martínez I, Ocharan J, et al. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodial Int* 2006;10(Suppl 1):S28-S32.
67. Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: A three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial* 2009;13:56-62.
68. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long term longitudinal study. *Kidney Int* 1992;41:1035-40.
69. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 1):43-8.
70. Van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KML. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1916-20.

71. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1616-22.
72. Beerenhout C, Kooman JP, Claessens P, Van der Sande FM, Leunissen KM. Thermal effects of different dialysis techniques and blood pump speeds: an in vitro study. *J Nephrol* 2003;16:552-7.
73. Beerenhout C, Dejagere T, Van der Sande FM, Bekers O, Leunissen KM, Kooman JP. Hemodynamics and electrolyte balance: A comparison between on-line predilution hemofiltration and hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2354-9.
74. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Panocchia N, Faneli FR, et al. Switch from bicarbonate to hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate: Effects on nutritional status, microinflammation, and β 2-microglobulin. *Artif Organs* 2005;29:259-63.
75. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: Stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24:163-73.
76. Karamperis N, Jensen D, Sloth E, Jensen JD. Comparison of predilution hemodiafiltration and low-flux hemodialysis at temperature controlled conditions using high calcium-ion concentration in the replacement and dialysis fluid. *Clin Nephrol* 2007;67:230-9.
77. Ortega O, Sánchez M, Gracia C, Gallar P, Herrero JC, Ortiz M, et al. On-line hemodiafiltration does not offer clinical advantages in hemodialysis patients under strict volume control. World Congress of Nephrology, Milan, May 22-26, 2009. Abstract 545. www.wcn2009.org
78. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SGJ, Bekers O, Menheere P, Hover L, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1155-63.
79. Eiselt J, Racek J, Opatrny K Jr. The effect of hemodialysis and acetate-free biofiltration on anemia. *Int J Artif Organs* 2000;23:173-80.
80. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002;20:349-56.
81. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002;20:357-63.
82. Gomis A, Herrero JA, Coronel F, Cigarran S, Martín R, Delgado J, et al. Predilution online haemodiafiltration vs high-flux haemodialysis. 18 months follow-up. World Congress of Nephrology, Milan, May 22-26, 2009. Abstract 2609. www.wcn2009.org
83. Basile C, Giordano R, Montanaro A, De Maio P, De Padova F, Marangi AN, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anemia of haemodialysis patients. A prospective cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1914-9.
84. Malyszko JS, Malyszko J, Hryszko T, Kozminski P, Pawlak K, Mysliwiec M. Markers of endothelial damage in patients on hemodialysis and hemodiafiltration. *J Nephrol* 2006;19:150-4.
85. Coll E, Pérez García R, Martín de Francisco AL, Galcerán J, García Osuna R, Martín Malo A, et al. PHF on-line sin acetato: cómo mejorar la hiperacetatemia y la tolerancia hemodinámica. *Nefrología* 2009;29:156-62.
86. Savica V, Ciolino F, Monardo P, Mallamace A, Savica R, Santoro D, et al. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr* 2006;16:237-40.
87. Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, Okada K, Soma M, Fukuda N, et al. A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial* 2004;8:460-7.
88. Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Carretero D, Berdud Y, Ramirez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14⁺CD16⁺ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-21.
89. 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.
90. Aires I, Matias P, Gil C, Jorge C, Ferreira A. On-line haemodiafiltration with high volume substitution fluid: long-term efficacy and security. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:286-7.
91. Kuo HL, Chou CY, Liu YL, Yang YF, Huang CC, Lin HH. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Ren Fail* 2008;30:796-800.
92. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, Sideris V, Takouli L, Anogiati A, et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 2008;28:949-57.
93. Vaslaki L, Weber C, Mitteregger R, Falkenhagen D. Cytokine induction in patients undergoing regular online hemodiafiltration treatment. *Artif Organs* 2000;24:514-8.
94. Vaslaki L, Berta K, Major L, Weber V, Weber C, Wojke R, et al. On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: Results from a multicenter cross-over study. *Artificial Organs* 2005;29:406-12.
95. Panichi V, Rizza GM, Taccola D, Paoletti S, Mantuano E, Migliori M, et al. C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. *Biomed Pharmacother* 2006;60:14-7.
96. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:524-31.
97. 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.
98. González-Diez B, Cavia M, Torres G, Abaigar P, Muñoz P. Effect of a hemodiafiltration session with on-line regeneration of the ultrafiltrate on oxidative stress. Comparative study with conventional hemodialysis with polysulfone. *Blood Purif* 2008;26:505-10.
99. Gerdeman A, Wagner Z, Solf A, Bahner U, Heidland A, Vienken J, et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1045-9.
100. Ramírez R, Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Álvarez-Lara MA,

- Rodríguez M, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007;72:108-13.
101. Kalousová M, Kielstein JT, Hodková M, Zima T, Dusilová-Sulková S, Martens-Lobenhoffer J, et al. No benefit of hemodiafiltration over hemodialysis in lowering elevated levels of asymmetric dimethylarginine in ESRD patients. *Blood Purif* 2006;24:439-44.
 102. Maduell F. Eficacia depurativa de medianas y grandes moléculas en diferentes modalidades de hemodiálisis. *Nefrología* 2005; 25(Supl 2):15-8.
 103. Maduell F, Sánchez-Canel JJ, Blasco JA, Navarro V, Rius A, Torregrosa E, et al. Depuración de grandes moléculas. Mas allá de la β 2-microglobulin. *Nefrología* 2006;26:469-75.
 104. Lornoy W, Beaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of β 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 1):49-54.
 105. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, García D, Simón V, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:582-9.
 106. Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V, Acquistapace I, Gaggi R, Ferramosca E, et al. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol* 2005;149:107-14.
 107. Kanter J, Puerta Carretero M, Pérez García R, López Gómez JM, Jofré R, Rodríguez Benítez P. Hemodiafiltración en línea secuencial (HDF-OL-S): una nueva opción terapéutica. *Nefrología* 2008;4: 433-8.
 108. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum beta-2-microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 546-55.
 109. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, Yan G, Allon M, Delmez J, et al.; HEMO Study Group: Association between serum beta-2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:69-77.
 110. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum β 2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:571-7.
 111. Malberti F, Surian M, Farina M, Vitelli E, Mandolfo S, Guri L, et al. Effect of hemodialysis and hemodiafiltration on uremic neuropathy. *Blood Purif* 1991;9:285-95.
 112. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebó I, Ganadu M, Ferrara M, et al., and Sardinian Study Group on Hemofiltration on-line. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004;17:414-22.
 113. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis Beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2001;19:301-7.
 114. Fry AC, Singh DK, Chandna SM, Farrington K. Relative importance of residual function and convection in determining beta-2-microglobulin levels in high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration. *Blood Purif* 2007;25:295-302.
 115. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Klein B, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Serum levels of beta-trace protein and its association to diuresis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:309-14.
 116. Gascó J, Mascarós V, Iñigo V, Bernabeu R, Bibiloni M, Fortuny R. β 2-microglobulin kinetics in high-efficiency haemodiafiltration. World Congress of Nephrology, Milan, May 22-26, 2009. Abstract 3262. www.wcn2009.org
 117. Alcázar R, Maduell F, Martí A. Reconocimiento de las distintas modalidades de hemodiálisis. En: Guías de Centros de Hemodiálisis. *Nefrología* 2006;26(Supl 8):22-33.
 118. Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:651-4.
 119. Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B, Nothdurft A, Lemke HD. Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES HF800 with conventional high-flux membranes during on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2382-6.
 120. Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A, Lang DA, Bowry SK. Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration: the β 2-microglobulin/albumin relationship. *Clin Nephrol* 2004;62:21-8.
 121. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, Mercieri A, Ruggiero P, Zerbi S, et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006;69:573-9.
 122. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A, et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: A prospective crossover study. *Artif Organs* 2002;26:169-80.
 123. Ferramosca E, Mancini E, Corazza L, Varasani M, Santoro A, On Behalf of the MICS Trial Investigators: Mid Dilution Italian Clinical Survey (MICS): Preliminary results. World Congress of Nephrology, Milan, May 22-26, 2009. Abstract 3344. www.wcn2009.org
 124. Oliveira L, Castro R, Fructuoso M, Prata C, Morgado T. Hemodiafiltration on line: resultados a largo plazo. *Nefrología* 2009. En prensa.
 125. Pérez García R, González Parra E, Ceballos F, Escallada Coteró R, Gómez-Reino MI, Martín-Rabadán P, et al. Guía de Gestión de Calidad del Líquido de Diálisis. *Nefrología* 2004;24(Supl II):1-42.
 126. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 2):2-8.
 127. Ward RA. Dialysis water as a determinant of the adequacy of dialysis. *Semin Nephrol* 2005;25:102-11.
 128. Schindler R. Inflammation and dialysate quality. *Hemodial Int* 2006;10(Suppl 1):S56-S59.
 129. Glorieux G, Schepers E, Schindler R, Lemke HD, Verbeke F, Dhondt A, et al. A novel bio-assay increases the detection yield of microbiological impurity of dialysis fluid, in comparison to the LAL-test. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:548-54.
 130. Navarro MD, Carracedo J, Ramírez R, Madueño JA, Merino A, Rodríguez M, et al. Bacterial DNA prolongs the survival of inflamed mononuclear cells in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3580-5.
 131. Handelman GJ, Megdal PA, Handelman SK. Bacterial DNA in water and dialysate: Detection and significance for patient outcomes. *Blood Purif* 2009;27:81-5.

132. Merino A, Nogueras S, García-Maceira T, Rodríguez M, Martín-Malo A, Ramírez R, et al. Bacterial DNA and endothelial damage in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 3635-42.
133. Lonnemann G, Schindler R, Lufft V, Mahiout A, Shaldon S, Koch KM. The role of plasma coating on the permeation of cytokine-inducing substances through dialyser membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:207-11.
134. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 2):21-30.
135. Tielemans C. Are standards for dialysate purity in hemodialysis insufficiently strict? *Semin Dial* 2001;14:328-9.
136. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, Di Filippo S, Feriani M, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii50-vii54.
137. Canaud B, Morena M, Jausson I, Cristol JP. Clinical tolerance of on-line HDF and impact on morbidity and cardiovascular risk factors in ESRD patients of 65 and more years old. Project supported by a French National Grant from Health Ministry (PHRC national), 2004.
138. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, Van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ, et al. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005;18:47-51.
139. Turkish HDF Study. Comparison of post-dilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411177>
140. ESHOL. A randomized study to evaluate survival in patients undergoing on-line hemodiafiltration (ESHOL). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00694031>.
141. Gritters-van den Oever M, Grooteman MP, Bartels PC, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Schoorl M, Ter Wee PM, Nubé MJ: Post-dilution haemodiafiltration and low-flux haemodialysis have dissimilar effects on platelets: a side study of CONTRAST. *Nephrol Dial Transplant* 2009; Jun26. (Epub ahead of print).
142. Moon SJ, Kim DK, Chang JH, Kim CH, Kim HW, Park SY, et al. The impact of dialysis modality on skin hyperpigmentation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 2803-9.