Nefrología
al día

Capítulo 22

Dializadores y membranas de diálisis

Alejandro Martín Malo, ALM de Francisco

1. DIALIZADORES
2. TIPOS DE MEMBRANAS
2.1. Membranas celulósicas
2.2. Membranas sintéticas
3. DEFINICIONES Y PROPIEDADES DE LAS MEMBRANAS
3.1. Biocompatibilidad
3.2. Permeabilidad
3.3. Adsorción
3.4. Otros factores relacionados con las propiedades de las membranas
4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. DIALIZADORES

El dializador es la parte fundamental del sistema de depuración extracorpórea con hemodiálisis, siendo el compartimento donde se produce la eliminación de las toxinas urémicas retenidas y generadas por la insuficiencia renal crónica y la restauración de la homeostasis del medio interno, corrigiendo la acidosis y las alteraciones hidroelectrolíticas. El dializador se compone de una carcasa de recubrimiento, que contiene una membrana semipermeable que separa dos compartimentos bien diferenciados por donde circulan la sangre y el líquido de diálisis, respectivamente.

Los dializadores se pueden clasificar de acuerdo con su diseño geométrico y según la composición de la membrana.

En lo que respecta al diseño geométrico, se pueden dividir en dos tipos: placa y fibra hueca o capilar. La placa prácticamente ya no se utiliza y casi todos los dializadores son del tipo capilar. En el modelo capilar, la sangre circula por el interior de las fibras, que están colocadas como un haz a lo

largo del filtro, el cual permanece fijado a los extremos de la carcasa mediante unos anclajes. El líquido de diálisis circula en sentido opuesto, por la parte exterior de las fibras. La mayoría de los dializadores están diseñados para reducir al máximo las zonas de espacio muerto o de bajo flujo y evitar en lo posible la coagulación de la sangre o la acumulación de aire, que puede condicionar un descenso de la eficacia depuradora.

La principal ventaja que presenta el dializador capilar sobre las placas es el menor volumen sanguíneo de cebado. Además, no se modifica su capacidad de almacenamiento de sangre, al incrementar la presión transmembrana durante la diálisis, ya que su distensibilidad es mínima. Por otra parte, el dializador capilar permite una fácil reutilización, aunque actualmente esta modalidad está quedando restringida a unos pocos países; incluso está disminuyendo espectacularmente en Estados Unidos, donde tenía gran arraigo entre las Unidades de Diálisis para ahorrar costes. Las principales desventajas del dializador capilar son el mayor volumen de sangre residual al finalizar la sesión de diálisis y la necesidad de anclajes para fijar el haz de fibras a la carcasa. Actualmente se están introduciendo algunas modificaciones estructurales, tanto en la entrada de sangre como en la del líquido de diálisis, para incrementar su eficiencia depuradora.

La parte fundamental del dializador es la membrana de diálisis.

2. TIPOS DE MEMBRANAS

Las membranas son generalmente polímeros (repetición de monómeros idénticos). Las membrana se pueden clasificar, teniendo en cuenta su composición, en celulósicas, celulósicas modificadas y sintéticas, aunque actualmente se tiende a definirlas en relación con sus características y propiedades. En este sentido, se han agrupado de acuerdo con su grado de biocompatibilidad, permeabilidad, eficacia depuradora, distribución simétrica o asimétrica según la distribución y el tamaño de los poros, polaridad, y propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas. La clasificación más utilizada en la clínica atiende a su composición, grado de permeabilidad y biocompatibilidad **(tabla 1).**

2.1. Membranas celulósicas

Están compuestas de cadenas de polisacáridos con grupos hidroxilo libres, que contribuyen a su hidrofilicidad y bioincompatibilidad. El prototipo son las de **cuprofán.** La sustitución de los grupos hidroxilo mejora su biocompatibilidad. En las membranas de **hemofán** se sustituye el 1% de los grupos hidroxilo por radicales aminoterciarios (tiene mayores requerimientos de heparina). En las de **acetato de celulosa** se sustituye el 75-80% de los grupos hidroxilo por radicales de acetato. La de **triacetato de celulosa**

Tabla 1
Membranas de diálisis

- **Composición del material**
  Celulósicas
  – Celulósica no modificada *(low-flux)*
  (p. ej., cuprofán, acetato de celulosa, cuproamonio rayón)
  – Celulósica modificada/regenerada *(low-flux)*
  (p. ej., hemofán)
  – Celulósica modificada/regenerada *(high-flux)*
  (p. ej., triacetato de celulosa)
  – Recubiertas de vitamina E
  Sintéticas
  – Baja permeabilidad *(low-flux)*
  (p. ej., policarbonato, polisulfona LF, poliamida LF)
  – Alta permeablidad *(high-flux)*
  (p. ej., polisulfona, poliamida, polimetilmetacrilato [PMMA], poliestersulfona, poliariletersulfona, poliacrilonitrilo, helixona, AN69 ST, etc.)

- **Biocompatibilidad**

- **Permeabilidad** (según el coeficiente de ultrafiltración [K_{UF}])
  – Alta: >20 ml/h/mmHg
  – Intermedia: 12-20 ml/h/mmHg
  – Baja: <10-12 ml/h/mmHg

tiene casi completamente sustituidos todos los grupos hidroxilo y es la única membrana de este grupo que puede tener alta permeabilidad.

2.2. Membranas sintéticas

Este tipo de membranas posee una matriz esponjosa central que les confiere la resistencia, recubierta por dos películas porosas. Las propiedades del transporte difusivo vienen determinadas por esta matriz esponjosa, mientras que las del transporte convectivo se corresponden con las películas que las recubren, y pueden ser hidrofílicas o hidrofóbicas. Dentro del grupo de las hidrofóbicas hay algunas (de polisulfona o polimetilmetacrilato) que pueden ser de alta y baja permeabilidad. Las membranas sintéticas hidrofílicas (policarbonato y etilenvinilalcohol [EVAL]) tienen baja trombogenicidad, por lo que teóricamente requieren menos heparina.

3. DEFINICIONES Y PROPIEDADES DE LAS MEMBRANAS

Las membranas tienen una serie de características estructurales que les confieren unas propiedades concretas en lo que respecta a su eficacia depuradora.

- **Hidrofilia:** capacidad de absorber agua. Las membranas pueden interaccionar con las células y proteínas activando el complemento. En general, cuanto más hidrofílica es una membrana, mayor es su trasporte difusivo y menor su biocompatibilidad.
- **Hidrofobia:** incapacidad de interaccionar con el agua. Las membranas adsorben proteínas, son más porosas, tienen un elevado coeficiente de ultrafiltración y son más biocompatibles.
- **Polaridad:** carga eléctrica de superficie. Es en parte responsable del fenómeno difusivo. La carga eléctrica o potencial de superficie de todas las membranas es negativa, con variaciones: la AN69 tiene un potencial de superficie de –100 mV y la polisulfona de –20 mV. Las membranas con fuerte carga eléctrica negativa en su superficie (de poliacrilonitrilo [PAN], y específicamente la AN69) aumentan la generación de bradicinina, pudiendo inducir reacciones anafilactoides graves en pacientes que toman inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Para evitar esta potencial complicación, se ha modificado el diseño del dializador con el modelo AN69 ST.
- **Membrana simétrica y homogénea:** de espesor homogéneo, presenta una densidad y tamaño de poro uniforme, siendo la permeabilidad inversamente proporcional al espesor. Son membranas simétricas todas las celulósicas y las membranas de EVAL y AN69.
- **Membrana asimétrica:** presenta diferentes distribuciones de densidad y tamaño de poro entre las dos películas de recubrimiento y la matriz esponjosa. Son membranas asimétricas las de poliamida, PMMA, polisulfona, poliestersulfona y policarbonato.

La composición y las propiedades mencionadas permiten clasificar las membranas de acuerdo con su biocompatibilidad, permeabilidad y capacidad de adsorción.

3.1. Biocompatibilidad

El contacto de la sangre con los componentes del circuito extracorpóreo de diálisis produce una respuesta inflamatoria organizada. Un producto es más biocompatible cuanto menor es la magnitud de estas reacciones adversas.

Como parámetros de biocompatibilidad, las alteraciones agudas inducidas por la interacción de la sangre con la membrana de diálisis se describen en la **tabla 2.** En el momento presente la biocompatibilidad de las membranas de diálisis está perdiendo interés y se está prestando mayor atención a su grado de permeabilidad.

Los dos mecanismos principales que modulan la biocompatibilidad son la transformación de las proteínas plasmáticas y la activación de las células sanguíneas.

Tabla 2
Fenómenos agudos de interacción de la sangre con la membrana

- Activación de la vía alterna del complemento
  - Generación de anafilatoxinas C3a y C5a
  - Complejo terminal del complemento C5b-9
- Alteración de los neutrófilos
- Activación plaquetaria
  - Agregación plaquetaria
  - Tromboxano
  - Prostaglandinas
  - Glucoproteína IIb-IIa
- Activación del sistema de coagulación
  - Activación del factor XIIa-calicreína-cinina
- Activación de la fibrinólisis
  - Incremento del antígeno del tPA
- Incremento de citocinas
  - Interleucinas 1, 2, 6, factor de necrosis tumoral
  - Antagonistas de los receptores de la interleucina 1
  - Expresión de receptores de interleucina 2
- Activación de basófilos y mastocitos
  - Liberación de histamina
  - Leucotrienos de SRA-A
- Activación de monocitos
  - Incremento de interleucina 1
  - Incremento de factor de necrosis tumoral α
- Activación de linfocitos
  - Aumento de la síntesis de β_2-microglobulina
  - Disminución de los receptores de interleucina 2
  - Disminución de la expresión de HLA
- Alteración de linfocitos agresores naturales *(natural killer)*
- Incremento de ROS
- Apotosis celular. Otros

HLA: antígeno leucocitario humano; ROS: especies reactivas de oxígeno; SRA-A: sustancia de reacción lenta a la anafilaxia; tPA: activador tisular del plasminógeno.

3.1.1. Activación del complemento

La activación de la vía alterna se atribuye a la estructura polisacárida de la membrana, y en concreto a los grupos hidroxilo. Como resultado de esta activación se induce la liberación de anafilatoxinas (C3a, C5a) y de otros productos biológicamente activos (C3b, iC3b, C5b-C9). El pico máximo de C5a ocurre a los 15 minutos de iniciada la hemodiálisis, con un descenso paulatino de sus niveles hasta los 90 minutos.

La activación del complemento alcanza su máxima intensidad con el cuprofán; un nivel intermedio con el policarbonato, el EVAL, el PMMA y triacetato de celu-

losa, y mínima elevación con el PAN, la AN69 ST, la polisulfona y la poliamida. La membrana de AN69 tiene gran capacidad de adsorción del complemento.

La activación del complemento produce activación y modulación de los leucocitos periféricos, liberación de β_2-microglobulina por las células mononucleares de sangre periférica y producción de interleucina 1 (IL-1) por los **monocitos.**

3.1.2. Leucopenia-neutropenia

Al inicio de la diálisis se produce una **leucopenia** transitoria debida a **leucoagregación pulmonar,** que se correlaciona temporalmente con la activación del complemento. El número de neutrófilos disminuye a los 2-5 minutos, alcanza un máximo a los 15-20 minutos y revierte a los 60 minutos, y al final de la diálisis se observa un rebote, que alcanza aproximadamente a un 130% de los que había prediálisis.

El grado de leucopenia, preferentemente neutropenia, está íntimamente relacionado con el tipo de membrana. Cuando los pacientes se dializan con membranas celulósicas modificadas y polímeros sintéticos la leucopenia es menor que con el cuproán, y es mínima con las membranas sintéticas de alta permeabilidad.

3.1.3. Moléculas de adhesión

La leucopenia se ha relacionado con alteraciones de los receptores de superficie de los neutrófilos. Cuando se utilizan membranas biocompatibles no se producen cambios en los receptores de superficie granulocitarios, no se activa el complemento y no se produce neutropenia.

3.1.4. Activación celular. Liberación de citocinas

Durante el procedimiento de la diálisis se ha observado una importante activación de leucocitos, monocitos, linfocitos agresores naturales y linfocitos T.

La **activación de monocitos** induce liberación de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral [TNF]), que son agentes con una potente actividad proinflamatoria, catabólica e inmunorreguladora. Se ha observado en pacientes dializados niveles aumentados de IL-1, IL-6 y TNF-α.

3.1.5. Sistema de la coagulación

La activación de la vía intrínseca de la coagulación, representada fundamentalmente por el factor XII (Hageman), cininógeno de alto peso molecular (HWMK), precalicreína, calicreína y factor XI, se produce durante la interacción de la sangre con la membrana de diálisis. La calicreína actúa sobre el HWMK e induce la generación de la bradicinina, un péptido vasoactivo. Además, se ha descrito una mayor activación plaquetaria durante la hemodiálisis, que es de menor intensidad con membranas biocompatibles

de alta permeabilidad. Actualmente, se recomienda utilizar membranas con menor capacidad trombogénica para las diálisis que requieren nula o escasas dosis de heparina.

3.1.6. Fibrinólisis

Las membranas celulósicas incrementan más la actividad fibrinolítica que las sintéticas, por la liberación del activador tisular del plasminógeno.

3.2. Permeabilidad (v. cap. 17)

La permeabilidad al agua y a los solutos es una de las principales características que permiten la clasificación de las membranas.

Permeabilidad al agua: la permeabilidad viene determinada por el coeficiente de ultrafiltración (K_{UF}), considerándose de baja permeabilidad (bajo flujo) cuando el K_{UF} es inferior a 10-12 ml/h/mmHg y de alta (alto flujo) cuando es superior a 20 ml/h/mmHg, existiendo membranas de permeabilidad intermedia. Es frecuente encontrar en el mercado membranas con la misma composición y diferente grado de permeabilidad. En el momento presente se están desarrollando dializadores con una elevada permeabilidad, denominados *super-flux,* para intentar la eliminación de moléculas de alto peso molecular. El principal inconveniente de esta alta permeabilidad es la posibilidad de eliminar solutos no deseados, como la albúmina. En el momento presente tienen aplicaciones clínicas concretas, como la eliminación de cadenas ligeras.

Permeabilidad a los solutos: otra forma de clasificar los dializadores es según su eficacia depuradora (K_oA), y pueden ser de eficacia baja (<400), moderada (400-700) o alta (>700). El K_oA está modulado por la porosidad y el espesor de la membrana y es dependiente del tamaño del soluto, del flujo de sangre y del líquido de diálisis. Las pequeñas moléculas (hasta 500 daltons) se depuran con facilidad por mecanismo difusivo y, en general, con cualquier tipo de membrana. La eficacia convectiva de las membranas sintéticas es muy superior a la de las celulósicas, motivo por el que logran una mejor depuración de las moléculas medianas (peso molecular de 500-5.000 daltons) y de proteínas de bajo peso molecular (β_2-microglobulina). Para incrementar la eficacia depuradora de la diálisis se puede incrementar el flujo de sangre y de líquido de diálisis, aumentar la superficie de la membrana, incrementar la duración y/o la frecuencia de la sesión. Para conseguir una mayor eficacia se ha reducido el espesor de las fibras (hasta 5 µm las célulosas simétricas y <90 µm las sintéticas asimétricas), en general el K_{UF} y el K_oA son inversamente proporcionales al espesor de la membrana. Actualmente se están diseñando nuevos modelos de dializadores que permitan optimizar su rendimiento.

En los últimos años han aparecido trabajos que sugieren un mejor pronóstico para los pacientes que se dializan con membranas de alta permeabilidad

en comparación con las de baja permeabilidad. Existe gran controversia sobre el potencial coste-beneficio de los dializadores de alta permeabilidad, con respecto a los de baja permeabilidad en los siguientes aspectos:

- **Dislipidemia.** Trabajos recientes sugieren una mejoría del perfil de lipoproteínas empleando membranas de alta permeabilidad. En un estudio prospectivo aleatorizado cruzado se ha demostrado el efecto tanto de la permeabilidad como de la composición de la membrana sobre la dislipidemia, observándose una reducción de la LDL-oxidada, un indicador de estrés oxidativo.
- **Amiloidosis asociada a la diálisis.** Se ha observado una menor prevalencia de síndrome del túnel carpiano y mejoría de dolores articulares en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad. Se considera que empleando membranas celulósicas de baja permeabilidad, además de tener una depuración casi nula de β_2-microglobulina, se incrementa su síntesis y liberación, favoreciendo la polimerización de la β_2-microglobulina en fibrilla amiloide.
- **Anemia.** No se ha demostrado de forma contundente que mejore la función de los hematíes, ni que usando diferentes tipos de membranas los requerimientos de eritropoyetina sean menores.
- **Mayor conservación de la función renal residual.** Se ha postulado que el empleo de membranas biocompatibles de alta permeabilidad puede retrasar la pérdida de función renal residual en enfermedades glomerulares no diabéticas.
- **Respuesta inflamatoria crónica.** Hay un nexo entre permeabilidad y biocompatibilidad de la membrana y la respuesta de fase aguda, con incremento de producción de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF) y apoptosis celular. Este proceso inflamatorio es un conocido mediador de lesión tisular y vascular, y en parte podría explicar la aceleración del proceso arterioscleró tico descrita en el enfermo en diálisis. Aunque esta respuesta inflamatoria es menor empleando membranas de alta permeabilidad, no está demostrado que su uso prevenga la rápida progresión de la lesión vascular en estos enfermos.
- **Morbilidad y mortalidad.** En lo referente a la mortalidad, hay múltiples estudios que sugieren una mayor tasa de supervivencia cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Un estudio controlado y aleatorizado realizado en Estados Unidos, el estudio HEMO, no observó ninguna superioridad de las de alto flujo en comparación con las de bajo flujo. Sin embargo, este trabajo ha sido muy criticado por haber incluido pacientes prevalentes, previamente dializados en más de un 60% con alto flujo, por la reutilización de los dializadores, la limitación en la duración de la sesión de diálisis y la potencial selección de los pacientes en lo que respecta a la edad y el índice de masa corporal. Además, en los análisis secundarios de este estudio se ha objetivado un potencial beneficio del alto flujo en relación con los eventos cardiovasculares y una mayor supervivencia para los pacientes que llevan

más de 3,7 años en diálisis. Curiosamente, hay datos más positivos derivados de los análisis secundarios del estudio HEMO respecto a que los pacientes dializados con membranas de alto flujo presentan una menor tasa de mortalidad cardiovascular, de desarrollo de accidentes vasculares cerebrales y de hospitalización. Un subanálisis reciente del estudio HEMO describe que la β_2-microglobulina es un marcador indirecto de mortalidad, lo que representa una auténtica paradoja, ya que esta sustancia, con un peso molecular de 11.900 daltons, no se puede eliminar con una membrana de baja permeabilidad.

Un estudio europeo, el MPOstudy (Membrane Permeability Outcome Study), realizado en pacientes incidentes, sin reutilización de los dializadores, con un amplio número de sujetos evaluados durante un largo período de tiempo, ha demostrado que el uso de membranas con alta permeabilidad puede reducir la mortalidad en los pacientes con un nivel de albúmina inferior a 4 g/dl y en los diabéticos independientemente de los niveles séricos de albúmina. Sin embargo, no se han observado efectos beneficiosos en los pacientes incidentes con cifras de albúmina superior a 4 g/dl, lo que parece indicar que en una población de bajo riesgo el efecto de la membrana no es muy relevante. Actualmente, hay una tendencia a nivel mundial a utilizar membranas de alta permeabilidad.

3.3. Adsorción (v. cap. 17)

Una propiedad poco estudiada, pero muy interesante, es la capacidad de adsorción intrínseca de cada membrana, que permite la eliminación adicional de algunas toxinas urémicas. Generalmente, las membranas sintéticas son las que tienen una mayor capacidad de adsorción, destacando las de polimetilmetacrilato, polisulfona, poliamida y poliacrilonitrilo. Sin embargo, el grado de adsorción de los dializadores tiene poca repercusión clínica, debido a la reducida superficie de la membrana y su alta capacidad de saturación en los primeros minutos de la diálisis. Se ha descrito una alta tasa de adsorción para algunos péptidos, endotoxinas, citocinas y β_2-microglobulina.

3.4. Otros factores relacionados con las propiedades de las membranas

- **Esterilización:** otro aspecto que tener en cuenta es el modo de esterilización de los dializadores, que puede ser de tres tipos: con óxido de etileno, radiación gamma y vapor. Hasta hace muy poco tiempo, la esterilización por óxido de etileno era la más utilizada, ya que es la más económica y la más sencilla de realizar, prácticamente aplicable a todo tipo de membranas, con mínima alteración de la estructura del material utilizado. Su principal inconveniente es que exige un cebado más cuidadoso antes de su utilización y la posibilidad de presentar reacciones

anafilactoides graves que, aunque poco frecuentes, pueden ser letales, lo que está restringiendo su uso. La radiación gamma es muy poco utilizada, por su potencial capacidad de alterar la estructura de la membrana y su alto coste. La esterilización por vapor se está extendiendo cada vez más para evitar las posibles complicaciones del óxido de etileno, por ser un proceso relativamente sencillo y tener un coste económico menor que el de la radiación gamma. Su único inconveniente es que, debido a las altas temperaturas requeridas para realizarla, no puede utilizarse en todos los tipos de membranas, ya que en algunos casos puede modificar su permeabilidad.

- **Temperatura del líquido de diálisis:** se ha descrito una menor activación del complemento al descender la temperatura del líquido de diálisis.
- **Reutilización:** cuando se reutilizan los dializadores se observa menor activación del complemento y neutropenia. Este fenómeno se atribuye a la capa proteica que se deposita sobre la superficie del dializador, haciéndolo más biocompatible.
- **Contaminación del líquido de diálisis** (v. cap. 19): uno de los más conocidos estimulantes de la IL-1 son las **endotoxinas,** que pueden estar presentes en el líquido de diálisis contaminado. Ésta puede ser una consecuencia negativa del uso de las membranas de alta permeabilidad, que favorecen la posibilidad de retrofiltración (v. cap. 17).

En el momento presente se están realizando estudios con dializadores recubiertos con vitamina E para valorar si su potencial efecto antioxidante puede desempeñar un papel en la reducción de la aterosclerosis y las complicaciones cardiovasculares. Los resultados obtenidos son aún muy preliminares, pero muy atractivos. Se han documentado efectos favorables, como una reducción en el estrés oxidativo y en la liberación de IL-6 por los monocitos, una mejoría de la disfunción endotelial y de la reología de los hematíes circulantes, un descenso en los requerimientos de eritropoyetina y, lo que es más importante, una reducción del engrosamiento de la capa íntima media de las carótidas y del índice de calcificación aórtico. Persiste aún la controversia sobre los potenciales efectos beneficiosos de estos dializadores.

Recientemente se ha diseñado un nuevo dializador, que ha sido modificado para optimizar la eliminación de toxinas urémicas con un amplio espectro de tamaño molecular. Este nuevo dializador integra una avanzada tecnología de hemodiafiltración *online* intermedia, dentro de un simple dializador capilar, con un asequible coste económico. Cambios estructurales en las cabeceras del dializador permiten la infusión de gran cantidad de líquido de reposición después de una primera fase de posdilución y antes de una segunda fase de predilución. Los resultados *in vivo* son muy preliminares y se precisan estudios controlados para su evaluación definitiva.

En resumen, aunque se ha acumulado abundante información científica sobre los efectos inducidos por el contacto de la sangre con el material de diálisis, sus consecuencias a largo plazo aún no están definitivamente establecidas. Con la información disponible es recomendable utilizar **membranas de alta permeabilidad** (en concreto, en los pacientes con niveles de albúmina sérica < 4,0 g/dl y/o diabéticos), esterilizadas por vapor o radiación gamma, y el uso de agua ultrapura. Aunque este tema sigue siendo controvertido, actualmente la principal razón para no utilizar este tipo de membranas es la económica.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chene G, Azar R, Cano N, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45:565-7.
- 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.
- Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum B2 – microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO Study. J Am Soc Nephrol 2006;17:546–55.
- Cheung AK, Greene T. Effect of membrane permeability on survival. J Am Soc Nephrol 2009;20:506-12.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002;347:2010-9.
- Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. Kidney Int 2002;80:115-20.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009;20:645-54.
- Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, Rodriguez-Benot A, Soriano S, Rodriguez M, et al. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. J Am Soc Nephrol 2000;11: 936-42.
- Meert N, Eloot S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. Nephrol Dial Transplant 2009;24:562-70.
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. Nephrol Dialysis Transplant 2007;22(Suppl. 2):ii5-21.