



EL FORO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (celebrado en Zaragoza, XXXI Congreso Nacional SEN)

Diálisis adecuada

F. Maduell

Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón.

CASO CLÍNICO

Varón de 67 años de edad, con antecedentes de amigdalectomía a los 11 años e HTA desde los 38 años. En programa regular de hemodiálisis desde hace 6 años por IRCT secundaria probablemente a nefropatía isquémica. Presenta desde hace más de seis meses un cuadro de deterioro del estado general, astenia, anorexia y pérdida de 5 kg de peso en los últimos 12 meses. Medicación: Carbonato cálcico 6 g/d, enalapril 20 mg/d, complejo vitaminado y ácido fólico.

Exploración física: Peso 57, Talla 162 cm, IMC 21,7 kg/m², TA 170/100 mmHg, FC 72 ppm, Temperatura 36,3 °C. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no masas ni visceromegalias. No edemas en EEII.

Análítica: Hemograma 6.200 leucocitos (fórmula normal), Hto 33,2%, Hb 11,1 g/dl, plaquetas 193.000. Glucosa 102 mg/dl, urea 116 mg/dl, creatinina 7,2 mg/dl, sodio 139 mmol/l, potasio 6 mmol/l, cloro 100 mmol/l, bicarbonato 21,2 mmol/l, calcio 9,3 mg/dl, fósforo 6,3 mg/dl, PTHi 125 pg/ml, FA 200 UI/l, Proteínas totales 6,7 g/dl, albúmina 3,6 g/dl (proteinograma normal). Colesterol 153 mg/dl, HDL 35 mg/dl, triglicéridos 142 mg/dl, β_2m 42 mg/l, PCR 11 mg/l.

Rx tórax: cardiomegalia. ECG: HVI. Ecografía abdominal: riñones disminuidos de tamaño y resto normal. TAC toraco-abdominal: riñones disminuidos de tamaño, calcificaciones en aorta abdominal e ilíacas. Gastroscoopia y colonoscopia normales.

Pauta de diálisis: tres sesiones/semana, QB 350 ml/min, Qd 500 ml/min, Td 210 min, dializador de hemofán de 1,6 m². Kt/V 1,21 (Kt/Ve 1,03), PRU

68,1%, TAC 36, PCRn 0,82 g/kg/d. Tratamiento EPO 9.000 UI/semana, peso seco 57 kg.

Se decidió cambiar la pauta de tratamiento dialítico: Qb 400 ml/min, Qd 750 ml/min, Td 240 min, polisulfona alta permeabilidad de 1,8 m², HDF con 6 l de reposición, 4 sesiones/semana y monitor equipado con filtro para conseguir líquido de diálisis ultrapuro. Modelo cinético urea: Kt/V 1,73 (Kt/Ve 1,51), PRU 79,3%, PCRn 1,04 g/kg/d, TAC 32 mg/dl. A los 3 meses presentó mejoría del estado general (astenia, ejercicio físico y estado de ánimo) y aumento del apetito con incremento de peso en 1,5 kg. TA 141/79 mmHg. Analítica: Hto 38%, Hb 12,6 g/l (EPO 6.000 UI/sem), potasio 5,5 mEq/l, bicarbonato 22 mEq/l, calcio 9,5 md/dl, fósforo 5,1 mg/dl, PTHi 115 pg/ml, PT 7,3 g/dl, Alb 3,9 g/dl, colesterol total 172, β_2m 27 mg/l, PCR 5 mg/l.

DISCUSIÓN

El caso que acabamos de presentar se trata de un enfermo en programa de hemodiálisis que presenta un deterioro lento y progresivo del estado general, pérdida de peso, desnutrición e HTA. Sin encontrar una causa orgánica concreta el paciente mejora con cambios en el tratamiento dialítico, es decir, con una diálisis más adecuada a la que recibía previamente.

Como se puede observar han sido muchos los cambios introducidos en su pauta de diálisis: 1) Dosis de diálisis (Kt/V 1,2 a 1,7). 2) Tiempo de diálisis (3,5 a 4 horas). 3) Frecuencia de diálisis (de 3 a 4 sesiones/semana). 4) Membrana de diálisis (de dializador de celulosa de baja permeabilidad a un dializador sintético de alta permeabilidad). 5) Tratamiento convectivo (de HD a HDF con 6 litros de reposición). 6) Líquido de diálisis ultrapuro.

La repercusión clínica de estos cambios en el tratamiento sustitutivo renal evidenció una mejoría en el estado general; en la anemia, aumento Hto (33 a 38%) con menores requerimientos de EPO; sobre el control

Correspondencia: Dr. Francisco Maduell Canals
Servicio de Nefrología
Hospital General de Castellón
Av. Benicasim s/n
12004 Castellón

de la HTA, normalización de las cifras de TA prediálisis (170/100 a 141/79 mmHg); control de la fosforemia, disminución de los niveles prediálisis de fósforo (6,3 a 5,1); mejoría del estado nutricional y/o nutrición-inflamación, ganancia de peso, aumento de la ingesta proteica, aumento de los niveles prediálisis de albúmina y disminución de la proteína C reactiva; Disminución de los niveles prediálisis de β_2m (42 a 27 mg/l).

El nefrólogo es la persona que indica el tratamiento dialítico y prescribe la pauta. ¿Cuál es la pauta de diálisis adecuada? Aunque la evolución y progresión de la diálisis ha sido positiva en sus más de 40 años de tratamiento crónico, todavía no se sabe con certeza cuál debe ser la dosis de diálisis, el tiempo, la frecuencia, el tipo de membrana, el valor de la convección y/o la utilización de líquido de diálisis ultrapuro. Estos van a ser los puntos más importantes a tratar en la discusión, así como aspectos clínicos como la anemia, fosforemia, nutrición e inflamación, HTA, toxinas urémicas, moléculas medias-grandes y supervivencia.

Diálisis Adecuada

En 1971 De Palma¹ definió la diálisis adecuada como aquel tratamiento renal sustitutivo que permita al paciente estar rehabilitado, como una razonable dieta, fabrique sangre, mantenga cifras de TA normales y prevenga la progresión de la neuropatía. En 1983 Lindsay y cols.² definieron la diálisis adecuada como el tratamiento sustitutivo renal que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente, consiga una buena tolerancia, mejore la calidad de vida y prolongue la supervivencia de los pacientes. En 1992 Charra y cols.³ la definieron como el prerrequisito básico para asegurar una supervivencia óptima en los pacientes con insuficiencia renal terminal.

Desde un punto de vista más práctico y objetivo, la diálisis adecuada incluye la valoración y seguimiento de los siguientes aspectos: mortalidad, dosis de diálisis, hiperpotasemia, acidosis, hiperfosforemia y metabolismo calcio-fósforo, anemia, HTA, peso seco, estado nutricional, tolerancia intra e interdiálisis, depuración de toxinas urémicas, biocompatibilidad, comorbilidad, estado psicosocial y calidad de vida. Es muy importante la valoración global del paciente y la individualización del tratamiento⁴.

Mortalidad

Según el Informe de Diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonó-

micos⁵ correspondientes al año 1999, la letalidad de los pacientes en hemodiálisis es del 13%. La principal causa de mortalidad ha sido la cardiovascular (45%), seguidas de infecciosa (15%), no filiadas (15%) y neoplasia (6%). El 19% restante estaría en otras causas (hepática, gastrointestinal, accidentes, psicológica/social y otras). La mortalidad en hemodiálisis, además de la edad, la diabetes u otra comorbilidad, ha sido relacionada con los niveles de albúmina⁶⁻⁷, la anemia⁸, la HTA⁹⁻¹⁰, la fosforemia y el producto calcio-fósforo¹¹, la dosis de diálisis¹² y la PCR¹³⁻¹⁴.

Dosis de diálisis

Desde el inicio de la hemodiálisis se intentó buscar un método cuantitativo para la valoración y prescripción de dicho tratamiento. El análisis de la velocidad de conducción nerviosa, los estudios electroencefalográficos o el índice de diálisis según la teoría del metro cuadrado-hora, índice de Scribner, fueron los primeros propuestos¹⁵⁻¹⁷. Posteriormente se consideró la urea como un buen marcador de diálisis por ser una sustancia fácilmente medible, acumulable en insuficiencia renal y eliminable por la hemodiálisis. Solo faltaba comprobar si la urea era representativa de otras moléculas potencialmente tóxicas de mayor peso molecular y si presentaba una correlación con la evolución clínica.

El *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS)¹⁸⁻¹⁹, fue el primer estudio que relacionó la cinética de la urea con la evolución clínica de los pacientes determinando unos niveles mínimos de toxicidad o dosificación de diálisis. En este estudio prospectivo de 160 pacientes comprobaron que el grupo de enfermos con menor concentración promedio de urea (TAC) tenía mejor estado nutricional (PCR) y una menor morbi-mortalidad. Un posterior reanálisis de los resultados por Gotch y Sargent²⁰, en 1985, les llevó a expresar la dosis de diálisis como Kt/V, observando que un Kt/V > 0,8 se asociaba a una mejor evolución clínica.

A partir de los resultados del NCDS, el modelo cinético de la urea (MCU) tuvo una gran aceptación y difusión internacional, utilizándose como medida estándar para monitorizar e individualizar la terapéutica dialítica por ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible. El MCU proporciona una triple información: a) Niveles de toxicidad urémica mediante el TAC (*time average concentration*) o concentración media de urea o BUN. b) El estado nutricional mediante la valoración del PCR (*protein catabolic rate*), normalizado para el peso corporal (nPCR), equivalente si el paciente está en estado de

equilibrio a la ingesta proteica. c) La cuantificación de la dosis de diálisis mediante el índice de diálisis o Kt/V o el porcentaje de reducción de la urea (PRU). Se han descrito varias fórmulas para el cálculo del Kt/V²¹⁻²⁷ y los resultados difieren considerablemente de un método a otro. En el momento actual parece haber un acuerdo en utilizar un solo Kt/V monocompartimental, la fórmula de Daugirdas de 2ª generación²¹, que toma en consideración la generación de urea intradiálisis y la ganancia de peso interdiálisis. El PRU es el método más simple que se puede utilizar. Sin embargo, el PRU no toma en consideración la contribución de la ultrafiltración ni la generación de urea intradiálisis por lo que hace que sea un método más impreciso. Recientemente ha sido publicada una fórmula para el cálculo del PRU que incluye la ultrafiltración y la generación de urea intradiálisis²⁸.

El modelo cinético de la urea asume un modelo monocompartimental. Sin embargo, la extracción rápida de urea durante la hemodiálisis crea desequilibrios intercompartimentales de forma que al final de la misma se produce un aumento brusco de la urea, llamado efecto rebote, como expresión del reequilibrio. Este equilibrio se alcanza a los 45 minutos de finalizar la diálisis²⁹ e incluye fenómenos como recirculación del acceso vascular, recirculación cardiopulmonar y el desequilibrio intercompartimental³⁰⁻³². Los avances tecnológicos han modificado la hemodiálisis hacia modalidades de tratamiento de mayor eficacia y han puesto de manifiesto el comportamiento bicompartimental de la cinética de la urea. El cálculo del Kt/V evitando el efecto rebote, bicompartimental o equilibrado (Kt/Ve), exige que la extracción final de urea se realice a los 30-60 minutos de finalizar la misma lo que hace que sea poco práctico. Esta preocupación llevó a varios autores a realizar estudios y desarrollar fórmulas para la estimación del Kt/V corregido para el rebote sin que el paciente deba esperar más tiempo: Smye y cols.³³, Daugirdas y cols.³⁴, Maduell y cols.³⁵⁻³⁶ y Tattersall y cols.³⁷

La dosis de diálisis es un buen marcador de diálisis adecuada y no es un factor aislado sino que ha sido relacionada con la corrección de la anemia^{8,38}, con el estado nutricional³⁹⁻⁴¹, con el control de la HTA¹⁰ y, lo que es más importante, con la supervivencia global en diálisis^{7,12}. Se ha atribuido a la dosis de diálisis la principal causa de la mayor mortalidad de los enfermos de USA en comparación con Europa o Japón⁴².

Han sido publicados varios estudios evidenciando la relación entre dosis de diálisis y mortalidad. En 1993 Owen y cols.⁶, en un corte transversal de 13.473 pacientes, observaron como el riesgo relati-

vo (RR) de muerte disminuía progresivamente con un incremento en el PRU de un 45 a un 70%. En 1994 Collins y cols.⁴³, en un corte de 1.773 pacientes, observaron como el RR de muerte disminuía progresivamente con un incremento del Kt/V de menos de 1 a 1,4. En 1996 Held y cols.¹², en un estudio multicéntrico americano de 2.311 pacientes, observaron que el quintil con Kt/V < 0,9 tenía un 20% más probabilidad de fallecer con respecto al quintil de referencia con Kt/V 1,06-1,16, mientras que el quintil con Kt/V mayor de 1,33 el riesgo disminuía un 29%. Por cada 0,1 unidad de Kt/V se reduce la mortalidad en un 7%. En este mismo estudio, Bloembergen y cols.⁴⁴ observaron que una dosis más baja de diálisis aumentaba el riesgo de mortalidad por cualquier causa sugiriendo la hipótesis que la dosis baja de diálisis promueve la aterosclerosis, la infección y la malnutrición. Hakim y cols.⁷ en un estudio observacional a cuatro años, incrementaron el Kt/V de 0,82 en 1988 a 1,33 en 1991 con una reducción de la mortalidad anual de un 22 a un 9%. Parker y cols.⁴⁵ incrementaron el Kt/V de 1,18 a 1,46 disminuyendo la mortalidad anual de un 23 a un 18%. Yang y cols.⁴⁶, en un estudio observacional de 337 pacientes, observaron que la mortalidad bruta anual disminuyó de un 16 a un 13 y a un 8% con el incremento del Kt/V de 1,3 a 1,5 y 1,7 respectivamente.

Los mejores resultados publicados de supervivencia son los del grupo de Tassin en Francia³, 445 pacientes con diálisis de 8 horas de duración y un Kt/V de 1,7 (Daugirdas monocompartimental 2ª generación). Es una dosis realmente elevada y aún tiene mayor significación si tenemos en consideración que la pauta de diálisis era de baja eficacia (acetato, cuprofan de 1 m², QB 200-250 ml/min, QD 350-500 ml/min) y el Kt/Ve era de 1,6. Los autores atribuyen estos excelentes resultados al buen control del peso seco y de la HTA (normotensión sin apenas uso de fármacos antihipertensivos) que permite esta diálisis de 8 horas y por tanto una disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no podemos ignorar que la dosis administrada a estos enfermos era muy superior a los tratamientos habituales y a los estudios multicéntricos publicados. El NCDS²⁰, el Estudio multicéntrico español⁴⁷ o el Estudio multicéntrico americano¹² tenían un Kt/V promedio de 0,97, 1,14 y 1,07 respectivamente. Diferencia que se magnifica si comparamos el Kt/Ve 0,84, 0,97 y 0,95.

Las recomendaciones actuales de dosis de diálisis, según el Estudio multicéntrico americano, son un Kt/V igual o superior a 1,3 y/o un PRU del 70%¹². Según la guía práctica para hemodiálisis (DOQI) de la «National Kidney Foundation» recomienda un Kt/V mínimo de 1,2 y/o un PRU del 65%⁴⁸. Para

una adecuada comparación entre los tipos de hemodiálisis —baja, media o alta eficacia— deberíamos utilizar el Kt/Ve. Las recomendaciones de Kt/V de 1,3 o un PRU del 70% serían equivalentes a un Kt/Ve de 1,1 o un PRUe del 64% respectivamente³⁵. Hay que tener presente que la dosis óptima de diálisis, aquella que por encima de la cuál no se evidencia mejoría clínica, no ha sido establecida todavía. En este sentido, esta en curso el estudio HEMO⁴⁹⁻⁵⁰ que compara un grupo con un Kt/V de 1,25 o, mejor todavía Kt/Ve 1,05 con otro grupo con un Kt/V de 1,65 o Kt/Ve 1,45.

En la Unidad de diálisis del Hospital General de Castellón⁵¹ hemos incrementado la dosis de hemodiálisis progresivamente en los últimos siete años, Kt/V de 1,21 (enero 1995) a 1,91 (junio 2001) o referido como Kt/Ve de 1,01 a 1,65. También hubo cambios en Tassin y en una publicación de 1998, utilizando fibras capilares y bicarbonato se incrementó el Kt/V de 1,70 a 1,98⁵². En USA han incrementado el PRU de un 62,7% (17.141 pacientes) en el año 1993 a un 68% (15.197 pacientes) en 1997.

Seguimiento de la dosis de hemodiálisis

Valorada la importancia de la dosis de diálisis, no debemos olvidar que anualmente se realizan tan sólo determinaciones mensuales, bimensuales o trimestrales para calcular la dosis de diálisis extrapolando el resultado de estas 4, 6 ó 12 sesiones a todo lo que ocurre en las 156 sesiones anuales. La guía clínica DOQI recomienda calcular la dosis mensual como mínimo⁴⁸. En cada proceso de hemodiálisis intervienen múltiples factores que pueden influir en la eficacia dialítica por lo que parece lógico que se hayan creado sistemas de control que cuantifiquen en cada sesión y en tiempo real la dosis que el paciente recibe.

Los primeros biosensores en cuantificar la dosis de hemodiálisis fueron los llamados monitores de urea, que determinan las variaciones de concentración de urea en el líquido de diálisis⁵³⁻⁵⁴ y en técnicas de PFD en el ultrafiltrado del plasma⁵⁵⁻⁵⁶. Son monitores de fácil utilización, no precisan muestras sanguíneas y permiten el seguimiento de la dosis de diálisis en tiempo real. El principal inconveniente de estos monitores es que precisan consumo de reactivos para la medición y por tanto un incremento en el coste total del proceso. Posteriormente se creó otro dispositivo que mide de forma no invasiva, utilizando las propias sondas de conductividad de las máquinas, la dializancia iónica efectiva que es equivalente al aclaramiento de urea y permite calcular

el Kt/V o dosis de diálisis⁵⁷⁻⁵⁹. Las principales ventajas de este biosensor son que está incorporado al monitor de diálisis, no supone sobrecarga de trabajo ni coste adicional. Parece razonable que la próxima generación de máquinas de hemodiálisis incorporen estos dispositivos y permitan conocer la dosis de diálisis que se administra en cada sesión y comprobar que el tratamiento administrado sea igual o superior al tratamiento prescrito⁶⁰.

Tiempo de diálisis

No hay trabajos en la literatura actual que demuestren claramente el posible beneficio del tiempo de diálisis independientemente de la dosis. Para este fin se debería diseñar estudios multicéntricos, randomizados y prospectivos que comparen diferencias de tiempo manteniendo una misma dosis, corregida para el rebote, de diálisis. Es muy difícil separar la dosis del tiempo de diálisis^{6, 61-65}.

En la mayoría de trabajos publicados⁶⁶, un mayor tiempo de diálisis se asocia a una mayor supervivencia aunque siempre asociados a una mayor dosis. Gotch y cols.⁶⁷ observaron que la mayor supervivencia a 4 años se obtenía con la diálisis de mayor tiempo (Tassin) y de menor tiempo (sus pacientes de San Francisco, 2,5 horas), seguidos por los publicados por la EDTA, Australia, Japón y USA. En 1994, el Estudio Cooperativo Español de diálisis adecuada⁶⁸, en 2.282 pacientes, no observaron diferencias en la tasa de morbilidad entre un grupo de hemodiálisis con Td 216 min y un grupo de HDF (Td 186 min) manteniendo cifras de TAC, Kt/V y PCRn similares.

No obstante, es de suponer que las diálisis con mayor duración tienen una serie de ventajas. Facilitan conseguir una mayor dosis dialítica, es beneficiosa para la depuración de toxinas de transporte intercompartimental más lento, necesaria en pacientes con excesiva ganancia de peso o inestabilidad cardiovascular y permite alcanzar mejor el peso seco.

¿Cuál debería ser el Td? El necesario para conseguir la dosis prescrita, la cual ha ido lenta y progresivamente aumentando. En Castellón, con el fin de conseguir una mayor dosis, hemos aumentado el tiempo de las sesiones de 190 a 250 minutos en siete años.

Identificación de las toxinas urémicas. Medición de otros solutos

Durante muchos años se ha intentado definir la causa específica de cada uno de los síntomas de la

uremia y asociarlos a alguna toxina que se acumula en el organismo. El cálculo de la dosis de diálisis está basado en la urea, una molécula de pequeño tamaño, distribuida en el volumen de agua corporal total, que no es tóxica para el organismo, pero es una sustancia de determinación sencilla, accesible y reproducible. Sin embargo se han identificado y definido otros tipos de solutos que tienen un impacto biológico de toxicidad y un patrón de depuración diferente a la urea (tabla I). Sería muy interesante encontrar una molécula representante para cada uno de estos grupos de sustancias con un patrón de depuración distinto.

Clásicamente se han clasificado las toxinas urémicas por su tamaño o peso molecular: pequeñas moléculas (< 500 Da); moléculas medias (500-5.000 Da); y grandes moléculas (> 5.000 Da).

Depner TA⁶⁹⁻⁷⁰ clasifica las toxinas urémicas en base al coeficiente de transferencia de masa intercompartimental (Kc). Se considera la urea como una molécula de rápido Kc, calculado de 500-800 ml/min/1,76 m². Depner propugna la búsqueda de un marcador de solutos de bajo Kc, de aproximadamente 100 ml/min, que sería capaz de reflejar las ventajas de técnicas continuas como la diálisis peritoneal. La depuración de estas sustancias dependen del esquema de tratamiento y se benefician tanto del tiempo de diálisis como, en mayor medida, de la frecuencia de diálisis. Es importante dis-

tinguir entre solutos de bajo Kc y moléculas medias-grandes. Las moléculas medias-grandes son de difícil depuración mientras que los solutos de bajo Kc pueden dializarse bien aunque difundan lentamente entre compartimentos.

Vanholder y cols.⁷¹⁻⁷⁴ han estudiado un grupo de sustancias tóxicas que se acumulan en la uremia denominadas moléculas pequeñas unidas a proteínas. Estas moléculas interfieren con varias funciones biológicas lo que sugiere su contribución en el síndrome urémico. Se ha relacionado el CMPF (Ácido 3-carboxi-4-metil-5-propil-2-furanpropiónico), 140 Da, con anomalías neurológicas; el indoxil sulfato, 251 Da, con la progresión de la esclerosis glomerular; el ácido hipúrico, 179 Da, con la resistencia a la insulina; la homocisteína, 135 Da, como factor de riesgo cardiovascular; y el P-cresol, 108 Da, con la inhibición de la respuesta leucocitaria. Su cinética y patrón de eliminación es muy diferente al clásico de la urea. Su depuración con diálisis convencional o diálisis de alto flujo es insatisfactoria. Se deben buscar técnicas de depuración alternativas capaces de depurar estas sustancias.

Otras sustancias, también de bajo PM y no unidas a proteínas, tienen una depuración distinta a la urea o la creatinina: la xantina, la hipoxantina y el fósforo⁷⁵. El fósforo, 98 Da, es difícil de depurar con una diálisis convencional de 3 sesiones por semana de 4 horas de duración con una ingesta proteica adecuada. Sin embargo, en hemodiálisis diaria nocturna los niveles de fósforo son fácilmente controlables e incluso se pueden suspender los quelantes⁷⁶. Por tanto, se podría utilizar los niveles prediálisis de fósforo como otro marcador de diálisis adecuada. Sin embargo, al igual que con la urea, si hay malnutrición podríamos encontrarnos con el círculo vicioso de anorexia, hipofosfatemia y reducción de la dosis de diálisis si sólo nos guiásemos por este marcador. Se trata de moléculas pequeñas, con un Kc más lento y multicompartmentales que gracias a un mayor tiempo y/o frecuencia se pueden depurar adecuadamente.

El control del calcio y el fósforo es uno de los objetivos a alcanzar en la diálisis adecuada. Es esencial para la prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal. Block y cols.¹¹ han asociado la fosforemia superior a 6,5 mg/dl y el producto calcio-fósforo superior a 72 a un mayor riesgo de mortalidad. En un análisis posterior, los mismos autores⁷⁷ resaltan la importancia del control de estos solutos con el fin de prevenir o frenar las calcificaciones arteriales y la aterosclerosis. Recomiendan mantener unos niveles del producto calcio-fósforo inferior a 55 y niveles de fosforemia entre 2,5 y 5,5 mg/dl. En nuestra Unidad de diálisis con el incremento de la dosis y

Tabla I. Tóxicas urémicas

Pequeñas moléculas		Moléculas medias	
Urea	60 D	Iohexol	821 D
Metilguanidina	73 D	Vitamina B ₁₂	1355 D
Putrescina	88 D	B-endorfina	3465 D
Fenol	94 D	ANF	3080 D
Fosfato	96 D	Endotelina	4283 D
P-cresol	108 D	Inulina	5200 D
Creatinina	113 D	Osteocalcina	5800 D
Homocisteína	135 D	AGE	2000 a 6000 D
Hipoxantina	136 D		
Xantina	152 D		
		Grandes moléculas	
A. Urico	168 D	Adrenomedulina	6000 D
A. guanidinosuccinico	175 D	CIP	8500 D
A. Ascórbico	176 D	PTH	9424 D
A. hipúrico	179 D	β ₂ -microglobulina	11818 D
Mio-inositol	180 D	Procalcitonina	13000 D
A. Hidroxihipúrico	195 D	GIP II	14400 D
Espermina	202 D	Cistatina C	13300 D
ADMA/SDMA	202 D	Prot Cel Clara	15800 D
CMPF	140 D	Leptina	16000 D
Pseudouridina	244 D	Mioglobina	17200 D
Sulfato indoxil	251 D	Prolactina	23000 D
Pentosidina (AGE)	379 D	Factor D del Comp	23500 D
		GIP I	28000 D
		Alfa1 microglob.	33000 D

del tiempo de diálisis hemos disminuido los niveles prediálisis de fósforo de 5,7 a 4,2 mg/dl en los últimos siete años.

Frecuencia de diálisis

Habitualmente y mayoritariamente la frecuencia de tratamiento es de tres sesiones semanales, esquema que ha sido aceptado y generalizado desde el punto de vista práctico y de su relación coste-beneficio. No obstante, se ha reabierto un debate sobre la frecuencia de la hemodiálisis a raíz de los buenos resultados publicados con hemodiálisis diaria⁷⁸⁻⁸³. Una mayor frecuencia de diálisis es más fisiológica ya que disminuye la fluctuación de líquidos, solutos y electrolitos al acortarse el período interdiálisis. Aunque son pocos estudios y con un número reducido de pacientes, presentan excelentes resultados clínicos.

Diálisis a días alternos o 4 sesiones semanales. Desde 1978, en Lecce (Italia), realizaron un estudio prospectivo con un esquema de diálisis de 4 sesiones semanales o a días alternos en el que se incluyeron 224 pacientes. El objetivo principal era evitar un período interdiálisis superior a 48 horas. Tiempo máximo 3 horas, Qb superior a 300 ml/min, Kt/V semanal entre 4 y 5,3, dializadores entre 1,4 y 2,1 m² de superficie, sintéticos (inicialmente celulósicos) y la dieta era libre. Si el paciente pesaba menos de 60 kg y la superficie corporal era inferior a 1,55 m² se realizaron diálisis a días alternos y si superaban dichas cifras, 4 sesiones por semana. Los resultados fueron publicados por Mastrangelo y cols. en 1998⁸⁰. Buena tolerancia y estabilidad hemodinámica, menos de un 7% de episodios de hipotensión. Se controlaron el 85% de los pacientes con HTA utilizando medicación el 39%. El hematocrito incremento del 25,7% con HD estándar a 31,1% con el cambio de esquema (no utilizaban EPO). La supervivencia de los accesos vasculares fue superior a pesar del mayor número de punciones. Los parámetros nutricionales de los pacientes (albúmina, transferrina, PCRn) fueron excelentes en la mayoría de los pacientes. Los resultados de supervivencia fueron muy interesantes. 69 pacientes (30%) fallecieron durante los 17 años de seguimiento. La supervivencia a los 10 años fue del 60% y a los 15 del 48% que corresponde a una mortalidad bruta anual inferior al 2%. Estos resultados solo son superados por el grupo de Tassin aunque los pacientes de Lecce eran más viejos y con una mayor comorbilidad. Esta experiencia podría ser fácil de implantar desde el punto de vista práctico y de aceptación por los pacientes.

Las experiencias iniciales con diálisis diaria constan desde 1967 en Los Ángeles (5 sesiones/sem), 1972 en Bologna (5 sesiones/sem) y 1975 en Nueva York (7 sesiones/sem) con buenos resultados clínicos (síntomas urémicos, anemia, HTA, albúmina, velocidad de conducción nerviosa y mejor conservación de la fístula) aunque fueron abandonadas por problemas técnicos y por falta de una apropiada retribución económica⁸⁴⁻⁸⁶. Experiencias continuadas en diálisis diaria constan desde 1982, con 6-7 sesiones/sem de 1,5-2,5 horas de duración en Perugia y Catanzaro; y desde 1994, en Toronto, donde se realizan diálisis diaria nocturna en domicilio (6-7 sesiones/sem de 8 horas de duración).

Buoncristiani y cols.⁷⁸, en Perugia, han incluido a más de 50 pacientes en programa de hemodiálisis diaria desde 1982. Inicialmente con 7 sesiones/sem de 90 minutos con dializadores sintéticos y a partir de 1992 seis sesiones de 120-150 minutos. Los resultados iniciales publicados en 1988 evidenciaron buena tolerancia (menos episodios de hipotensión, calambres, cefaleas y astenia), el hematocrito incrementó del 27 al 32% (era pre-EPO), el control de la HTA mejoró (de 157/92 a 132/83 mmHg), el peso seco subió de 67 a 71,5 kg, los valores prediálisis de moléculas medias disminuyeron y se objetivó mejoría en la velocidad de conducción nerviosa, bienestar general, capacidad física y mental y actividad sexual. En estudios posteriores han observado una disminución de la HVI (de 60 mm de diámetro diastólico del VI con tratamiento convencional disminuyó a 53 mm con diálisis diaria) y una disminución de los AGEs⁸⁷⁻⁸⁸.

Pinciaroli y cols.⁸¹⁻⁸², en Cantanzaro, han incluido 22 pacientes en programa de hemodiálisis diaria (6-7 sesiones/sem de 1,5-2 h), desde 1985 a 1998 con resultados satisfactorios. El hematocrito incrementó de 24,7% a 32,9% en 12 meses y a 37,8% en el último control. El control de la HTA mejoró, de 174/94 a 141/82 mmHg a los 12 meses y 141/81 en el último control. La albúmina sérica incrementó de 3,5 a 4,26 g/dl a los 12 meses y a 4,63 en el último control. Objetivaron una regresión de la HVI, diámetro diastólico del VI de 56 mm al inicio a 49 mm en el último control, diámetro sistólico del VI de 37,6 mm a 31,2 mm y el grosor de la pared posterior del VI de 11 a 8,7 mm. Cuestionarios sobre calidad de vida, función sexual en hombres, y recuperación del ciclo menstrual en mujeres evidenciaron mejoría. Por último observaron una mejoría en los niveles hormonales (T3, T4, calcitonina, PTH, ACTH, cortisol, prolactina, insulina, LH, FSH, estrógenos y testosterona).

Woods y cols.⁸⁹ recogen la experiencia de 72 pacientes de 9 centros europeos observando mejoría

de la anemia, del control de la HTA, de los niveles prediálisis de albúmina (3,88 a 4,35 g/dl), mejoría del acceso vascular, disminución del uso de fármacos (antihipertensivos, EPO y quelantes), menor número de hospitalizaciones y una buena supervivencia (93%) a los 2 años.

La diálisis diaria domiciliaria nocturna es la otra alternativa y tiene entidad propia gracias a la experiencia de Toronto financiada por el gobierno canadiense. Pierratos y cols.⁸³, han incluido a 37 pacientes desde 1994, en esquema de 6-7 sesiones/sem de 6 a 12 horas, domiciliaria, nocturna, Qb 180-400 ml/min, Qd 100-700 ml/min y polisulfona de 1,2-1,4 m². Los resultados publicados a los 5 años de seguimiento evidenciaron mejoría de la anemia (Hb de 10,1 a 11,1 mg/dl) con un descenso del 45% de la dosis de EPO, un excelente control de la HTA con tan solo 3 pacientes precisaron medicación, aumento del apetito, aumento de peso en algunos pacientes aunque la experiencia no fue uniforme y por último se objetivó una mejoría en la calidad de vida. En otros estudios publicados observaron el excelente control de la fosforemia sin uso de quelantes⁷⁶ y mejoría del síndrome de apnea-sueño⁹⁰.

La diálisis diaria ha sido motivo de numerosos editoriales y números monográficos en diferentes prestigiosas revistas nefrológicas con alguno de los siguientes comentarios o titulares: «No hay duda de la superioridad médica de la diálisis diaria respecto al esquema clásico. No hay obstáculos, logísticos o económicos, para ampliar la aplicación de esta diálisis superior» Kjellstrand⁹¹; «En búsqueda de la hemodiálisis ideal, ¿Es la diálisis frecuente y prolongada la respuesta?» Raj y cols.⁹²; «Diálisis diaria: ¿Es la opción razonable para el próximo milenio?» Tardowski⁹³; «Si la diálisis diaria es la respuesta, ¿Cuál es el problema?» Retting⁹⁴.

Cuando hay variaciones en la frecuencia de diálisis, la dosis es más difícil de comparar. El Kt/V semanal, que sería una forma sencilla, no nos sirve ya que sabemos que una diálisis más frecuente es más eficaz (fig. 1). Las recomendaciones del DOQI para hemodiálisis convencional son de un Kt/V semanal de 3,6 mientras que éste disminuye a 2,0 cuando se emplea una técnica continua como la DPCA, basándose en la experiencia clínica de los nefrólogos tratando a miles de pacientes durante más de 20 años. El camino desde el Kt/V de 3,6 para tres sesiones/semana a un Kt/V de 2,0 para una técnica continua (DPCA) incluye las variaciones de frecuencia de 4, 5, 6 y 7 sesiones por semana.

Varios autores han realizado propuestas para cuantificar y correlacionar las diálisis de mayor frecuencia. Han buscado equivalencias entre una dosis semanal en relación a la frecuencia o han propues-

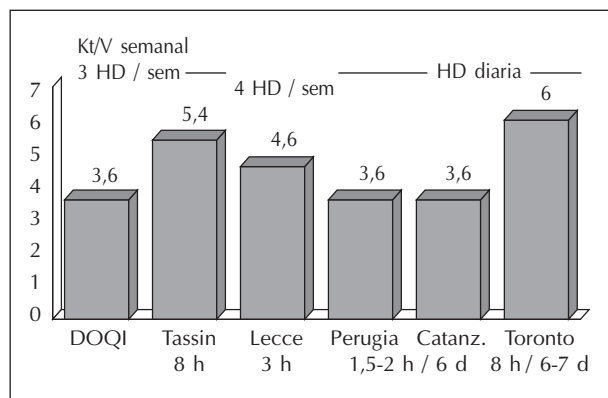


Fig. 1.—Comparación del Kt/V semanal entre las recomendaciones de las guías clínicas DOQI y experiencias de grupos con buenos resultados clínicos.

to una medida universal de aclaramiento independiente de la frecuencia de diálisis.

Depner, basado en la hipótesis de la concentración pico⁹⁵⁻⁹⁶, propone el Kt/V requerido para mantener un mismo TAC, observando que para mantener un TAC constante, la dosis semanal que se debe proporcionar se puede disminuir conforme se aumenta la frecuencia del número de sesiones⁹⁷. Como ha sido comentado anteriormente⁶⁹, Depner toma en consideración los solutos por su Kc, observando que los solutos con un Kc infinito (p. ej.: la urea distribuida en un solo compartimento) se benefician ligeramente del incremento de la frecuencia; un soluto con un Kc de 500 ml/min (p. ej.: la urea bicompartmental) requiere menos Kt/V semanal en relación a la mayor frecuencia (Kt/V semanal de 3,6 en tres sesiones equivaldría a 3,2, 3,0 ó 2,9 en cuatro, cinco o seis sesiones respectivamente). Por último, en un hipotético soluto con un Kc de 100 ml/min, el Kt/V semanal de 3,6 en tres sesiones equivaldría a 2,8, 2,4 ó 2,2 en cuatro, cinco o seis sesiones respectivamente, resaltando la importancia del incremento de la frecuencia en la depuración de solutos con un Kc más lento⁹⁸.

Casino y cols.⁹⁹ proponen el EKR (ml/min), aclaramiento renal equivalente de urea continuo. Sería un nuevo parámetro del MCU, el EKR sería igual al cociente entre la generación de urea y el TAC. También se podría calcular a partir del TAC y el PCRn. Se trata de dar la cantidad de diálisis necesaria para mantener unos niveles de TAC constantes. Es un parámetro sencillo al que se le puede añadir el aclaramiento residual de urea. Un EKR 13 ml/min correspondería a la dosis mínima recomendada por el DOQI (Kt/V semanal de 3,6 en tres sesiones), (tabla II).

Tabla II. Comparación de diferentes experiencias de hemodiálisis según la dosis de diálisis continua (independientemente de la frecuencia).

	EKR (ml/min)	Kt/Vstd
DOQI	13	2.0
Tassin	17	2.4
Lecce	16	2.5
Perugia	14	2.5
Toronto	22	3.6

EKR: Aclaramiento renal continuo (Casino y López, referencia 99).
Kt/Vstd = Kt/V estándar (Gotch, referencia 100).

Gotch¹⁰⁰, basado en los dos conceptos previos, propone el K estándar (Kstd), aclaramiento equivalente en equilibrio. Al igual que Casino, el Kstd sería el cociente entre la generación de urea y la concentración media de urea (en vez del TAC que propone Casino, Gotch utiliza la media de los valores pico de urea prediálisis de la semana). Asimismo, Gotch prefiere expresarlo como un Kt/V estándar, Kt/Vstd, equivalente a un Kt/V renal continuo. La recomendación mínima del DOQI de Kt/V 3,6 semanal equivale a un Kt/V estándar de 2, que se mantendría constante a pesar de que se incrementase la frecuencia. La expresión de la dosis de diálisis como el Kt/V estándar ofrece la expresión más universal de efectividad de la diálisis intermitente independiente de la frecuencia y podría ser considerada equivalente para todas las formas de función renal incluyendo el aclaramiento del riñón nativo (tabla II).

Por último, Kenley¹⁰¹, buscando equivalencias, ha construido unos gráficos en los que incluye la frecuencia de diálisis, el Kt/V semanal y el TAD (*Time average deviation*), una media de las desviaciones pico con respecto al TAC¹⁰². En dichos gráficos sitúa varias experiencias clínicas publicadas, correlacionando la dosis semanal con la frecuencia. Empíricamente, según su criterio, identifica los mejores resultados de diálisis adecuada y sugiere las zonas de optimización de diálisis respecto a una diálisis subóptima o una diálisis excesiva para la relación coste-beneficio. Las dosis propuesta de diálisis óptima estarían aproximadamente entre un Kt/V semanal de 5,0-6,0, 4,5-5,5, 3,5-4,5, 2,5-3,5 y 1,5-2,5 para unas frecuencias de 3, 4, 5, 6 y 7 sesiones/semana respectivamente (fig. 2).

Clark y cols.¹⁰³ realizaron un interesante estudio en el cual cuantificaron la depuración de solutos en relación a la estrategia de diálisis incluyendo el tiempo (100, 240 y 480 min) y la frecuencia (3, 5 y 7 sesiones/semana). La HD era simulada en un mode-

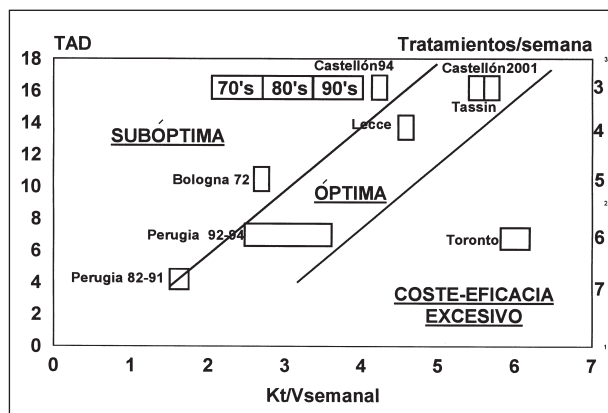


Fig. 2.—Valoración de la dosis de diálisis de distintas experiencias según el gráfico propuesto por Kenley (referencia 101) que incluye tanto la dosis como la frecuencia de diálisis.

lo bicompartimental y volumen variable. La generación de urea, Cr y β_2m fueron 6,25, 1 y 0,17 mg/min respectivamente y se infundió 0,2 mg/min de vancomicina (1.448 Da) y 0,3 mg/dl de inulina (5.200 Da) como marcadores de MM. Se utilizó un Kc de 600, 275, 125, 90 y 40 para la urea, Cr, vancomicina, inulina y β_2m , respectivamente. El volumen de distribución para la urea, Cr y vancomicina fue de 40 litros y para la inulina y la β_2m de 13,3 l (volumen extracelular). Se calculó para cada soluto el TAC y el EKR para cada régimen de tratamiento. La depuración de moléculas pequeñas se benefició principalmente del K y ligeramente de la frecuencia mientras que las MM y MG se benefician del tiempo y de la frecuencia. Aunque es un estudio con HD simulada, es un modelo práctico para la comprensión de muchos de los conceptos tratados (PM, MM-MG, G, Kc, Kt/V, TAC, rebote, EKR, tiempo, frecuencia).

Anemia

La corrección de la anemia ha sido relacionada con la morbi-mortalidad. Ma y cols.¹⁰⁴ en un estudio de más de 96.000 pacientes en hemodiálisis refieren que los pacientes con Hto de < 27% y entre 27-30% tenían un riesgo de muerte de un 51 y 20% respectivamente con respecto a un grupo basal (Hto 30-33%); el grupo con Hto entre 33-36% el riesgo relativo de muerte disminuyó un 10%. Harnet y cols.¹⁰⁵ cuantificaron que por cada g/dl de descenso de la hemoglobina el riesgo relativo de mortalidad aumenta un 25%. Varios estudios¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ han observado que la corrección de la anemia mediante EPO disminuye la HVI (reducción de la masa de VI

entre un 16-34%) y por tanto el riesgo de muerte. Sin embargo hay que tener presente el estudio de Besarab y cols. (110), multicéntrico, prospectivo y randomizado en 1.233 enfermos diagnosticados de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, en el que observaron que el grupo con Hto normal (42%) tenían mayor mortalidad que el grupo de Hto bajo (30%) concluyendo que incrementar el Hto hasta valores normales puede ser peligroso en enfermos cardiopatas.

Se ha descrito que una mayor dosis de diálisis favorece una mayor respuesta a la eritropoyetina. Ifudu y cols.¹¹¹ incrementaron el PRU de 61 al 72% durante 6 semanas observando un incremento del Hto del 28 al 32% mientras que el grupo control sin modificaciones en la dosis el Hto no varió. Este trabajo fue criticado ya que al incremento de dosis del grupo estudio se cambió a la vez el dializador (de celulósico a sintético). En estudios posteriores¹¹²⁻¹¹³, estos mismos autores, han confirmado estos resultados iniciales. En el 2000, en un estudio retrospectivo de 309 pacientes¹¹³, observaron como al incrementar la dosis de diálisis el Hto incrementó de 35% (primer cuartil de PRU) a 36, 36,7 y 37,5% (segundo, tercer y cuarto cuartil de PRU, respectivamente). Destacan que las guías DOQI no mencionan el factor de la dosis de diálisis en la corrección de la anemia. Movilli y cols.¹¹⁴, en 68 pacientes estables en HD con membranas celulósicas encontraron una correlación inversa entre el Kt/V y la dosis de EPO.

Charra y cols.³ con diálisis de 8 horas (Kt/V 1,7) presentan un excelente control de la anemia con mínimas dosis de EPO. La diálisis más frecuente o diaria⁷⁸⁻⁸³, como ya se ha comentado, presenta excelentes resultados en este mismo sentido.

Algunos estudios sugieren que la utilización de membranas de alto flujo consiguen una mayor corrección de la anemia en los enfermos en hemodiálisis. Eschbach JW¹¹⁵ sugiere una mayor respuesta a la EPO por una mayor eliminación de moléculas medias. Algunas de estas moléculas medias son capaces de inhibir la eritropoyesis¹¹⁶. Otro factor de falta de respuesta a la EPO es la inflamación y esta descrita la correlación positiva entre dosis de eritropoyetina y niveles de PCR¹¹⁷⁻¹¹⁸. Villaverde y cols.¹¹⁹ observaron en 31 pacientes un descenso del 14% en la dosis de eritropoyetina al cambiar de una membrana celulósica a una polisulfona de alta permeabilidad.

En el H. General de Castellón hemos constatado en los últimos siete años un incremento del hematocrito 32 a 39%. La dosis inicial de EPO era de 5.500 U/semana con un descenso de la misma hasta 4.500 U en los primeros años para volver a los valores iniciales actualmente.

HTA

La HTA es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Un elevado porcentaje de los pacientes en hemodiálisis no tienen bien controlada la HTA a pesar de tomar medicación antihipertensiva lo que favorece al desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda¹²⁰⁻¹²³.

Los excelentes resultados de supervivencia en Tassin han sido atribuidos en gran parte al control de la HTA^{3, 124}. Consiguen normalizar la TA gracias a la normalización del peso seco, a la gran dosis de diálisis, a la dieta sin sal (< 5 g/d) y sin apenas utilizar fármacos. Asimismo, la frecuencia de hemodiálisis ha sido un factor determinante para el control de la HTA. Tanto las diálisis de 4 ó 5 sesiones semanales como la diálisis diaria consiguen normalizar las cifras de TA con un mínimo empleo de fármacos⁷⁸⁻⁸³.

Scribner¹²⁵ y Mailloux¹²⁶ destacan la importancia de una dieta hiposódica y adecuación del peso seco para controlar la HTA en los pacientes en hemodiálisis, restando importancia a la utilización de medicación antihipertensiva. Krautzig y cols.¹²⁷ observaron una disminución en las cifras de presión arterial disminuyendo la concentración de sodio en el baño de diálisis junto con una restricción en la ingesta de sal (menos de 6 g/día). Kooman y cols.¹²⁸ sólo disminuyendo el sodio del baño sin modificar la dieta no apreciaron diferencias en el control de la HTA reforzando la importancia de la dieta hiposódica. Özkahya y cols.¹²⁹ controlaron a 67 hipertensos en hemodiálisis también sin fármacos (excepto tres con enalapril) con una restricción en la ingesta de sal inferior a 100 mmol/d que se acompañó de una reducción en la ganancia de peso interdiálisis, de 2,9 a 1,8 kg. Maduell y cols.¹³⁰ observaron que disminuyendo la ingesta de sal en 3 g descendieron las cifras de TAM en 5 mmHg y la ganancia de peso interdiálisis en 0,5 kg.

En el Hospital General de Castellón en los últimos siete años, las cifras de TAM han pasado de 108 a 97 mmHg, con una reducción de la medicación antihipertensiva de un 48 a un 19% de los pacientes.

Nutrición

La malnutrición proteico-calórica es uno de los principales factores que afectan la morbi-mortalidad de los pacientes en diálisis. Se recomienda una dieta que incluya una ingesta proteica igual o superior a 1,2 g/kg/d y calórica de 30 kcal/kg/d¹³¹. Las causas de anorexia en hemodiálisis son bien conocidas: restricción dietética, diálisis inadecuada (toxicidad uré-

mica), inestabilidad cardiovascular (intolerancia a la diálisis), náuseas, vómitos, fatiga postdiálisis, sobrehidratación en el período interdiálisis, además de infección, inflamación y enfermedades subyacentes¹³².

El inadecuado aclaramiento de solutos contribuye a la malnutrición. Los pacientes con IRC reducen espontáneamente su ingesta aunque se les permita una dieta libre¹³³. Normalmente el inicio de la diálisis se acompaña de una mejoría del estado general, desaparición de náuseas y vómitos, aumento del apetito e incremento de peso. La anorexia en los pacientes en hemodiálisis puede deberse a una depuración ineficaz de otros solutos de mayor peso molecular. Anderstam y cols.¹³⁴ aislaron y caracterizaron factores en el plasma urémico que suprimen el apetito; una fracción entre 1.000-5.000 daltons, que cuando se inyectaba en el peritoneo de ratas suprimía el apetito de manera dosis dependiente. Otro soluto es la leptina, una hormona peptídica de 16.000 daltons que suprime el apetito, y está elevada en los pacientes con IRC¹³⁵. La administración de leptina recombinante en monos disminuía la ingesta de comida e incrementaba el gasto de energía¹³⁶. La anorexia en los pacientes en hemodiálisis puede deberse a una depuración ineficaz de leptina¹³⁷⁻¹³⁹.

La dosis de diálisis parece jugar un papel importante en la anorexia. En el NCDS¹⁴⁰ se observó un grupo con TAC alto y PCRn bajo sugiriendo la relación entre infradiálisis y anorexia. Lindsay y Spanner⁴⁰ hipotetizaron que el PCRn era dependiente de la dosis y del tipo de diálisis, estableciendo una correlación entre Kt/V y PCRn. Esta correlación ha sido confirmada por Bergström y cols.¹⁴¹, por un estudio cohorte de 6.500 pacientes en Francia¹⁴² y por Marcus y cols.¹⁴³. En 1995, Nolph y cols.¹⁴⁴ propusieron que las prescripciones de diálisis deberían establecerse para proporcionar un Kt/V semanal de urea que por encima del mismo no se modificase el apetito o la ingesta proteica; este Kt/V semanal estaría alrededor de 6.

Otros autores han correlacionado la dosis de diálisis con un incremento de los niveles de albúmina. Acchiardo y cols. (145) observaron en 416 pacientes un incremento de la albúmina de 3,2 a 3,8 g/dl cuando se pasó de un Kt/V de 1,09 a 1,44. Hakim y cols.⁷ en un estudio prospectivo de 4 años en 130 pacientes, incrementaron intencionadamente el Kt/V, de 0,82 a 1,33, resultando una mejoría de los niveles de albúmina, transferrina y de PCRn. Marcus y cols.¹⁴³ con un incremento del Kt/V de 1,4 a 1,7 la albúmina incrementó de 3,78 a 3,94 g/dl. Sin embargo Owen y cols.⁶, Kaysen y cols.¹⁴⁶, Canaud y cols.¹⁴², Combe y cols.¹⁴⁷ y Maduell y cols.⁵¹ no encontraron correlación entre el incremento de las dosis de diálisis y las variaciones en el PCRn o los niveles de albúmina.

Desde 1999 Lowrie y cols.¹⁴⁸ proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad recomendando un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los hombres. Según resultados de un estudio de 3.009 pacientes¹⁴⁹ observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pacientes en quintiles según el PRU mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt. Los autores atribuyeron este aumento de la mortalidad en el quintil de PRU más elevado no a una excesiva dosis de diálisis sino que identificaba a un grupo de pacientes con malnutrición. Cuando se utiliza el Kt no se toma en consideración el V y la dosis se ciñe exclusivamente al aclaramiento del dializador y al tiempo. En este mismo sentido los trabajos de Kopple y cols.¹⁵⁰, Fleischmann y cols.¹⁵¹ y Wolfe y cols.¹⁵² comprobaron que los pacientes con los percentiles de peso/talla, IMC y peso corporal más bajos presentaban una mayor morbi-mortalidad.

La frecuencia de diálisis influye positivamente sobre el apetito y la nutrición. Entre las causas de anorexia descritas, el incremento de frecuencia mejora la restricción dietética (dieta más libre), la dosis de diálisis (mejora depuración de toxinas urémicas de Kc lento y MM), la inestabilidad cardiovascular (mejor tolerancia), la fatiga postdiálisis y evidentemente la sobrehidratación en el período postdiálisis. Prácticamente todos los trabajos publicados de diálisis de mayor frecuencia presentan incremento de la albúmina y del peso seco aunque no todos alcanzan significación estadística⁷⁸⁻⁸⁶. Recientemente, Galland y cols.¹⁵³, duplicaron la frecuencia de las sesiones de diálisis (de 3 a 6 sesiones/sem), disminuyeron el tiempo a la mitad (de 4-5 h a 2-2,5 h) y mantuvieron el resto de parámetros de diálisis; el peso seco de los 10 pacientes estudiados incremento más de un kg a los tres meses y 2,7 kg a los doce meses.

Hoy en día se sabe que existen dos tipos de malnutrición. Una relacionada con una baja ingesta calórica y otra con la inflamación. Los niveles de albúmina han sido un potente marcador de mortalidad en la población de diálisis. En un principio era un marcador de malnutrición aunque actualmente se considera un marcador de nutrición e inflamación. Una baja ingesta calórica-proteica causa niveles bajos de albúmina y la inflamación, mediada por la IL1, IL6 y el TNF, por una parte disminuye la síntesis de albúmina y transferrina en el hígado; y por otra parte aumenta los reactantes de fase aguda como la PCR, SAA, ferritina, haptoglobina¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

Potentes e independientes factores predictores de mortalidad cardiovascular son los bajos niveles de albúmina y altos niveles de PCR todos ellos modu-

lados por la IL-6¹⁵⁶. Kaysen y cols.¹⁴⁶ encontraron que las altas concentraciones de los reactantes de fase aguda tenían mayor impacto en la albúmina sérica que una baja ingesta proteica. Esto sugiere que la actividad de los reactantes de fase aguda son un importante predictor de mortalidad independiente de los factores nutricionales. Bergström y cols.¹³ encontraron que la PCR era el predictor más potente de los niveles de albúmina sérica y era mejor predictor de mortalidad en el primer año de hemodiálisis que la propia albúmina. Otros autores también han encontrado relación entre la PCR, albúmina y morbimortalidad en pacientes en hemodiálisis^{14, 117, 157-159}. A los factores clásicos de riesgo cardiovascular, la uremia *per se* ha sido considerada un estado inflamatorio crónico y la técnica de hemodiálisis *per se* contribuye a este estado inflamatorio provocando disfunción endotelial e inflamación que aceleran la aterosclerosis y aumentan la mortalidad cardiovascular¹⁶⁰.

Los pacientes en hemodiálisis presentan defectos en la inmunidad que se traduce en una mayor susceptibilidad a las infecciones que son la primera causa de hospitalización y la segunda causa de mortalidad¹⁶¹. Este defecto inmunitario está relacionado con la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), que ya están elevadas en la uremia pero que pueden verse incrementadas por el procedimiento dialítico¹⁶²⁻¹⁶³. Kimmel y cols.¹⁶⁴ relacionan altos niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-13, TNF) con una mayor mortalidad y que los parámetros inmunológicos que reflejan una mejora de la función de las células T (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12 y CH50) se asocian con una mayor supervivencia.

El tipo de acceso vascular o la reparación de los mismos pueden ser una causa de inflamación por infección clínica no reconocida. Kaysen y cols.¹⁴⁶ observaron que los pacientes con catéteres permanentes tenían una concentración de albúmina más baja y el doble de PCR que los pacientes con FAV interna. Los pacientes con prótesis de PTFE estaban en una situación intermedia. Ayus y cols.¹⁶⁵ estudiaron 20 pacientes con injerto trombosado con fiebre y/o sepsis sin foco infeccioso aparente, evidenciando infección del acceso trombosado en 15 pacientes. Fishbane y cols.¹⁶⁶ estudiaron 20 pacientes con PCR elevada, baja albúmina y resistencia a la EPO, cinco de los cuales tenían injertos no funcionantes que una vez operados, presentaron una mejoría de los niveles de PCR, albúmina y se redujeron las necesidades de EPO. La infección silente puede ser una causa no reconocida de inflamación sistémica.

Membrana de diálisis

Desde hace unos quince años, con la implantación del control de ultrafiltración en los monitores y la utilización de dializadores sintéticos, más biocompatibles y con poros de mayor tamaño, se realizan diálisis de alto flujo o de alta permeabilidad.

Han sido publicados varios estudios sugiriendo que el empleo de membranas sintéticas mejora la supervivencia. En 1992 Hornberger y cols.¹⁶⁷, en un estudio retrospectivo de 253 pacientes en un centro, observaron que el riesgo relativo de muerte era un 76% inferior en los pacientes que utilizaron membranas sintéticas con respecto al grupo de referencia con membranas celulósicas. En 1996 Hakim y cols.¹⁶⁸, en un estudio multicéntrico americano de 2.410 pacientes, observaron que el riesgo relativo de muerte disminuía un 20% en los pacientes que utilizaban membranas celulósicas modificadas o sintéticas con respecto al grupo de membrana celulósica no modificada. En 1997 Koda y cols.¹⁶⁹, en un estudio retrospectivo no controlado, valoraron durante 25 años la evolución de 819 pacientes en un hospital japonés, resultando que la mortalidad de los pacientes con membranas sintéticas era un 39% inferior respecto al grupo de membranas celulósicas. En 1999 Locatelli y cols.¹⁷⁰, en 6.444 pacientes del registro Lombardo, apreciaron que los pacientes dializados con membranas sintéticas tenían un 10% menos probabilidad de fallecer con respecto al grupo de membranas celulósicas, aunque no se alcanzó significación. En 1999 Bloembergen y cols.¹⁷¹, en un estudio multicéntrico americano de 7.119 pacientes en 523 centros, analizaron 1.255 exitus observando que el riesgo de mortalidad por causas cardíacas o infecciosas disminuía en los pacientes dializados con membranas celulósicas modificadas o sintéticas con respecto a los que utilizaban celulosas no modificadas sugiriendo que la membrana celulósica promueve la aterosclerosis, la infección y la malnutrición.

En 1999 Leypoldt y cols.¹⁷², en un estudio retrospectivo multicéntrico de 1.771 pacientes, valoraron la capacidad depurativa de MM de los dializadores utilizando la vitamina B₁₂ como marcador. La vitamina B₁₂, referencia habitual de los aclaramientos *in vitro* de moléculas medias, no sirve en los estudios *in vivo* por su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas¹⁷³. Con el K *in vitro* de la vitamina B₁₂ facilitados por los fabricantes (más de 20 dializadores) se calculaba un Kt/V de vitamina B₁₂ (el cociente entre el K de la vitamina B₁₂ y el K de la urea se multiplicaba por el Kt/V de la urea). La conclusión del estudio fue que por cada 10% de incremento de Kt/V de vitamina B₁₂ resultaba en un 5% menos ries-

go de mortalidad para un mismo Kt/V de urea. Asimismo Woods y cols.¹⁷⁴, en un estudio retrospectivo de 715 pacientes todos ellos dializados con polisulfona, compararon un grupo de bajo flujo (n = 252, edad 41 años y 1,5% diabéticos) con uno de alto flujo (n = 463, edad 47 años y 15% diabéticos). La supervivencia a los 5 años fue del 85%, observando una mejor supervivencia en el grupo de alto flujo (90%) respecto al grupo de bajo flujo (60%).

Las membranas de alta permeabilidad mejoran el perfil lipídico. Goldberg y cols. observaron el efecto beneficioso de utilizar membranas de alto flujo al disminuir los triglicéridos y aumentar el HDL-colesterol¹⁷⁵⁻¹⁷⁶. Según refieren estos autores esto se consigue por una mejora en la depuración de una molécula media-alta, un inhibidor de la lipoprotein lipasa (LPL), más que por una mejor biocompatibilidad.

Dada la trascendencia de estos resultados desde el punto de vista clínico y económico, para despejar dudas metodológicas y demostrar definitivamente lo que parece evidente, en la actualidad están en curso dos estudios prospectivos multicéntricos, aleatorizados con el objetivo principal de testar si la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis es mejor cuando se utilizan dializadores de alta permeabilidad con respecto a los que emplean dializadores de baja permeabilidad. En USA, está en curso el estudio HEMO (49,177), en el que se aleatorizó la membrana (alta o baja permeabilidad) y la dosis de diálisis (Kt/V 1,25 o Kt/V 1,65). En Europa, en 1999 se inició el estudio MPO¹⁷⁸, en el cual los pacientes que inician hemodiálisis simplemente se les asignó aleatoriamente un dializador de baja o alta permeabilidad con un mínimo de dosis de diálisis, Kt/V 1,2.

Si los resultados de los estudios sobre mortalidad en la utilización de membranas sintéticas pueden ser discutidos, existen menos dudas en cuanto a que el empleo de membranas sintéticas mejora o retrasa la aparición de la amiloidosis relacionada con la diálisis. La β_2m se acumula en los enfermos en diálisis y solo los dializadores sintéticos son capaces de depurarla parcialmente por tratarse de una molécula grande de 11.800 daltons. En el estudio referido de Koda y cols.¹⁶⁹, valoraron durante 25 años la aparición del síndrome del túnel carpiano (STC) en 819 pacientes de un hospital, resultando que la aparición del STC en los pacientes con membranas sintéticas era un 53% inferior respecto al grupo de membranas celulósicas. En 1998 Koda y cols.¹⁷⁹ compararon los resultados evolutivos entre Tassin (445 pacientes entre 1968-1990, alta supervivencia y uso exclusivo de membranas celulósicas) con los de su hospital de Shinraku (819 pacientes entre 1966-1994, alta supervivencia y uso de membranas

celulósicas y sintéticas), observando que el STC en los pacientes de Shinraku aparecía dos años más tarde y en unos porcentajes muy inferiores a los de Tassin, a los 19 años el 97% de los pacientes de Tassin fueron diagnosticados del STC por un 51% de los pacientes japoneses. En el registro Lombardo, Locatelli y cols.¹⁷⁰ publicaron que los pacientes dializados con membranas sintéticas tenían un 41% menos probabilidad del STC con respecto al grupo de membranas celulósicas. Schiff y cols.¹⁸⁰ observaron, en 79 pacientes dializados durante un mínimo de 10 años, que el 72% de los pacientes dializados con membranas celulósicas presentaban STC, por un 41% en los pacientes dializados con dializadores intermedios (PMMA o polisulfona de baja permeabilidad) y solo un 27% cuando utilizaban membranas sintéticas.

La insuficiencia renal, al igual que la diabetes, se caracteriza por elevados niveles de productos finales de la glicosilación no-enzimática (AGEs). Los AGEs modifican estructural y funcionalmente las proteínas contribuyendo a la toxicidad urémica¹⁸¹⁻¹⁸³. El aumento de los AGEs resulta del acúmulo en el plasma urémico de sus precursores llamados carbonilos. Un marcador de este estrés carbonílico es la pentosidina¹⁸¹. El papel patogénico del estrés carbonílico ha sido relacionado con la amiloidosis de diálisis¹⁸⁴ y con complicaciones vasculares por aterosclerosis¹⁸⁵. La amiloidosis en diálisis se desarrolla en dos fases: en la primera hay depósitos de β_2 -microglobulina que no están rodeados de macrófagos ni hay evidencia de destrucción ósea. En la segunda fase aparece sintomatología clínica, artralgias, síndrome del túnel carpiano y hay evidencia radiológica de quistes óseos. En esta fase hay depósitos de β_2 -microglobulina rodeados de macrófagos y destrucción ósea. Parece que para pasar de una fase a otra es necesaria una modificación química de la β_2 -microglobulina por los productos finales del estrés carbonílico (AGEs)¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Tratamientos convectivos

La convección ha demostrado jugar un papel importante en la depuración de toxinas urémicas. Las técnicas de hemodiafiltración (HDF) parecen ofrecernos la forma óptima de tratamiento extracorpóreo en los pacientes en diálisis. Utilizan dializadores biocompatibles de alto flujo, proporcionan el mayor aclaramiento por unidad de superficie tanto para pequeñas, medianas como grandes moléculas combinando los procesos de difusión y convección¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

En el momento actual es difícil interpretar cual es la importancia de la convección como factor inde-

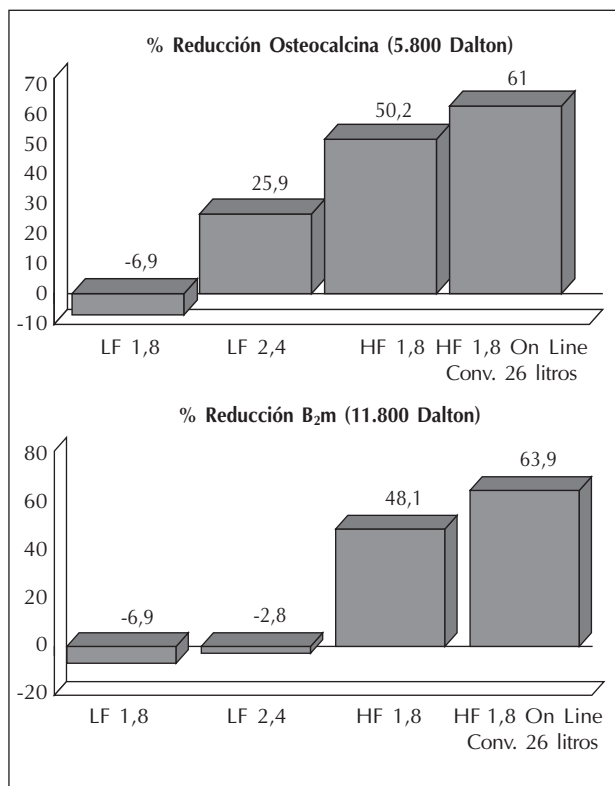


Fig. 3.—Comparación de los porcentajes de reducción de osteocalcina y de β_2 -microglobulina según modalidad de diálisis (LF 1,8: dializador de bajo flujo y superficie 1,8 m², LF 2,4: bajo flujo y 2,4 m², HF 1,8: alto flujo y 1,8 m², HF 1,8 en línea: alto flujo, 1,8 m² de superficie y HDF de 26 litros de reposición). N= 47, QB 400 ml/min, QD 800 ml/min, Td 249 min.

pendiente. La mayoría de modalidades de HDF incluyen una convección entre 3-9 litros por sesión y más recientemente con la HDF en línea se consiguen volúmenes de reposición superiores a 20 litros. Sin embargo este tipo de técnicas se han utilizado en la mayoría de los casos con el objetivo de disminuir el tiempo de diálisis en vez de sumar las ventajas de la convección. Hacen falta estudios multicéntricos, aleatorizados, con un número elevado de pacientes para valorar las propiedades beneficiosas de la convección.

En los últimos años han sido publicados varios trabajos demostrando el poder de la convección en la depuración de toxinas urémicas en relación directa con su tamaño molecular. En 1999, Maduell y cols.¹⁹² valoraron la influencia del Qb (300, 400 ó 500 ml/min) y de la convección (Qi 25, 100 ó 150 ml/min) en la depuración de solutos. La depuración de pequeñas moléculas (urea) se beneficiaron del incremento del Qb y ligeramente de la convección;

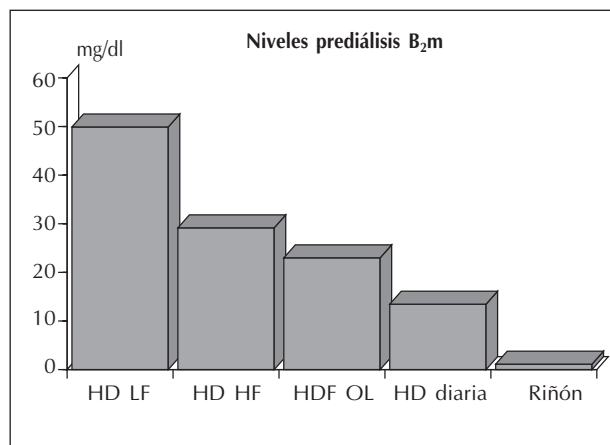


Fig. 4.—Reducción de los niveles prediálisis de β_2 m según modalidades de diálisis. (HD LF: hemodiálisis de bajo flujo, HD HF: hemodiálisis de alto flujo, HDF OL: hemodiafiltración en línea, HD diaria domiciliaria nocturna y riñón sano.)

mientras que la depuración de grandes moléculas (β_2 m) solo mejoró con la convección independientemente de las variaciones del Qb. Ahrenholz y cols. (193), en un estudio *in vitro*, comparan en 3 pacientes una hemodiálisis sin reinfusión con una HDF en línea con un flujo de reinfusión de 85 ml/min observando un incremento en el K de vitamina B₁₂ de 107 a 169 ml/min (59%) y de inulina de 56 a 128 ml/min (229%).

Maduell y cols.¹⁹⁴ valoraron la depuración de osteocalcina (5.800 Da) como marcador de MM y la β_2 m como marcador de moléculas grandes observando que algunos dializadores de bajo flujo depuran ligeramente la osteocalcina y nada la β_2 m; mientras que los dializadores de alto flujo depuran en una sesión de diálisis de 240 min el 50% de osteocalcina y el 48% de β_2 m, incrementando a un 61 y un 64% respectivamente cuando se utilizaba una convección de 26 litros (fig. 3). Es importante que la reducción de la β_2 m durante la diálisis se acompañe de disminución de los niveles prediálisis. Sabemos que el volumen de distribución de la β_2 m es bajo, un 15-20% del peso corporal que corresponde al volumen extracelular^{103, 192}, por lo que al finalizar la diálisis hay un efecto rebote que retorna la β_2 m a los niveles previos. Sabemos que en los pacientes en programa crónico sin función renal residual los niveles prediálisis de β_2 m disminuyen con dializadores de alta permeabilidad, con convección y con frecuencia de diálisis (fig. 4). Los niveles prediálisis de β_2 m más bajos publicados son los del grupo canadiense con diálisis diaria domiciliaria nocturna que partiendo de niveles de 27,2 mg/dl con

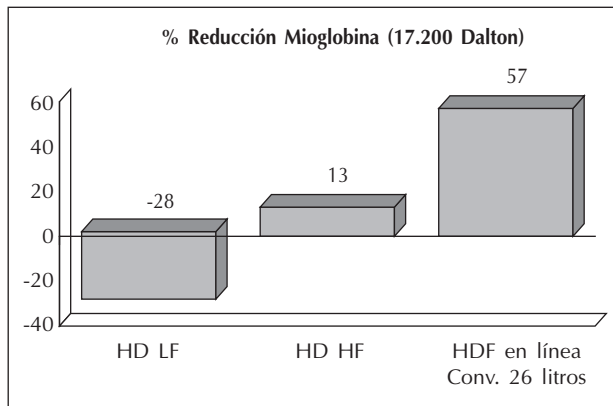


Fig. 5.—Comparación de los porcentajes de reducción de mioglobina según modalidad de diálisis (HD LF: hemodiálisis de bajo flujo, HD HF: hemodiálisis de alto flujo y HDF en línea). N= 21, Dializador: polisulfona de alto o bajo flujo de 1,8 m², QB 420 ml/min, QD 800 ml/min, Td 245 min.

tres sesiones semanales se reducen a 13,7 mg/dl a los nueve meses y se mantienen estables¹⁹⁵. La β_2m ha sido considerada como un posible factor de adecuación ya que es una toxina urémica grande, relacionada con la amiloidosis en diálisis y precisa dializadores de alta permeabilidad¹⁹⁶.

Coyne y cols.¹⁹⁷ observaron que la leptina (16.000 Dalton) solo se depuró con el cambio de dializadores de bajo flujo a alto flujo, que con un aclaramiento de 50 ml/min disminuyeron los niveles prediálisis de 140 a 99 μ g/l a los doce meses. Lepenies y cols.¹⁹⁸ compararon la depuración de leptina en modalidades de HD bajo flujo, HD alto flujo, HDF (10 litros), HF (18 litros) observando que el porcentaje de reducción de la leptina a los 240 minutos fue de un -42, 7, 31 y 56% respectivamente. En un estudio reciente, Maduell y cols. (datos no publicados) calcularon la depuración de mioglobina (17.200 Dalton) en modalidades de HD bajo flujo, HD alto flujo, HDF en línea (26,4 litros), obteniendo una reducción a las 4 horas de un -28, 13 y 57% respectivamente (fig. 5). Ward y cols.¹⁹⁹ estudiaron la depuración del factor D del complemento (23.500 D) en HD alto flujo y HDF en línea observando que con 21 litros de convección con HDF se conseguía un 33% (-2% con HD alto flujo) de reducción del factor D, así como reducir los niveles prediálisis un 21% a los 12 meses (13% HD alto flujo).

Estos estudios resaltan la importancia de la convección en la depuración de sustancias con elevado peso molecular y en la tabla III se sugiere la combinación de los procesos de difusión y con-

Tabla III. Depuración de toxinas urémicas en relación a su peso molecular. Importancia de los procesos de difusión y convección así como de la frecuencia.

PM (Dalton)	Flujo	Difusión	Convección	Frecuencia
< 500	Bajo	++++		+
500 - 5.000	Bajo	+++	+	++
5.000 - 15.000	Alto	+	++	+++
> 15.000	Alto		++++	++++

vección, y de la frecuencia para conseguir la mejor depuración de solutos en relación a su peso molecular.

Líquido de diálisis ultrapuro

La utilización de líquido de diálisis ultrapuro, libre de endotoxinas y pirógenos ha demostrado efectos beneficiosos para los pacientes en hemodiálisis. Este es un requisito adicional que debemos alcanzar para acercarnos un paso más a la diálisis adecuada. Partiendo de la base de que se dispone de un tratamiento de agua en buenas condiciones y que se realizan controles pertinentes que garanticen los estándares de calidad para la pureza química; conseguir un líquido de diálisis ultrapuro consiste en intercalar entre el líquido de diálisis y el dializador un filtro, normalmente de polisulfona o poliamida, capaz de atrapar las posibles endotoxinas y pirógenos. Estos filtros no son de un solo uso sino que sirven para unas 50-100 sesiones y por tanto el coste que conlleva no es muy elevado. Se define como líquido de diálisis ultrapuro²⁰⁰ aquel líquido de diálisis que se va a poner en contacto con la sangre del paciente con menos de 0,1 UFC/ml y menos de 0,03 UE/ml (unidades de endotoxinas).

Varios autores han observado que fragmentos de endotoxinas y otros productos bacterianos pueden atravesar las membranas de diálisis tanto de alta como de baja permeabilidad²⁰¹⁻²⁰⁵. Pérez-García y cols.²⁰⁶ proponen una monitorización lógica de contaminación bacteriana del líquido de diálisis realizando cultivos, detección de endotoxinas, medición de citoquinas, determinación de reactantes de fase aguda y valorando la presencia de signos y síntomas clínicos.

El líquido de diálisis ultrapuro ha sido relacionado con la amiloidosis. Kleophas y cols.²⁰⁷, en un estudio retrospectivo de 399 pacientes en hemodiálisis durante más de diez años, observaron que los

pacientes que se dializaban con líquido ultrapuro presentaron síndrome del tunel carpiano un 7% con respecto a un 38% del grupo control con diálisis convencional. Resultados prácticamente idénticos han sido publicados por Baz y cols.²⁰⁸.

El líquido de diálisis ultrapuro ha sido relacionado con la respuesta a la eritropoyetina. Sitter y cols.²⁰⁹, en un estudio prospectivo de 30 pacientes, randomizó al 50% el uso de un líquido de diálisis ultrapuro o convencional, observando a los doce meses una disminución significativa de las necesidades de eritropoyetina (niveles de PCR e IL-6 más bajos) en el grupo de líquido ultrapuro.

Por último, la calidad del líquido de diálisis se ha relacionado con el estado de inmunodeficiencia²¹⁰ y el estado nutricional. Schiffel y cols.²¹¹, en un estudio prospectivo de 48 pacientes, randomizó al 50% el uso de un líquido de diálisis ultrapuro o convencional, observando a los doce meses un aumento del peso seco (72,1 a 76,3 kg, $p < 0,05$), de los niveles de albúmina (3,6 a 3,9 g/dl, $p < 0,05$) y de la ingesta proteica (PCRn 1,0 a 1,3 g/kg/d, sin alcanzar significación estadística) en el grupo de líquido de diálisis ultrapuro sin apreciarse cambios en el grupo que se mantuvo con líquido de diálisis convencional.

Comparto plenamente la opinión de Ward TA²¹² de que existe la suficiente evidencia para utilizar la tecnología apropiada para proporcionar líquido de diálisis ultrapuro; siendo éste un objetivo deseable y alcanzable.

Síndrome residual

Gracias a la diálisis, enfermos que habrían muerto por uremia, sobreviven y padecen varios grados de una enfermedad de alto riesgo vital que no existía previamente a la que Depner denomina Síndrome Residual²¹³. Este incluye malnutrición, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, serositis, empeoramiento de la reactividad vascular, hipotermia y alteraciones psicológicas como la falta de atención o concentración. La explicación molecular o bioquímica de este aumento de riesgo de muerte no está completamente dilucidada. Aunque algunos pacientes han sobrevivido tres décadas o más con diálisis, los índices de mortalidad y hospitalización permanecen elevados y el grado de rehabilitación esta lejos de ser el óptimo. El tratamiento dialítico actual es incapaz de abolir el síndrome urémico. Pacientes que consideramos dializados aceptablemente presentan síndrome residual expresado como mayor susceptibilidad a infecciones, disminución de consumo de oxígeno durante el ejercicio, menor capa-

Tabla IV. Causas del Síndrome Residual (Depner TA: Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 14: 246-251, 2001)

1. Acúmulo de solutos dializables incompletamente depurados.
2. Acúmulo de grandes moléculas difíciles de eliminar.
3. Acúmulo de pequeñas moléculas unidas a proteínas.
4. Fenómenos indirectos como carbamitación de proteínas, calcificación tisular, efectos tóxicos del imbalance hormonal.
5. Efecto tóxico de la diálisis propiamente.

cidad de resistencia, trastornos del sueño o de la capacidad de concentración, depresión y un mayor riesgo a presentar complicaciones cardiovasculares. El síndrome residual ha sido atribuido a una incompleta depuración de toxinas o a fenómenos indirectos como el acúmulo de calcio o efectos hormonales tóxicos (tabla IV). Las experiencias con diálisis más frecuentes nos han puesto en evidencia las limitaciones de las pautas actuales en hemodiálisis. La mayoría del bienestar experimentado por pacientes con dosis elevadas de diálisis y mayor frecuencia sugieren que muchos de los síntomas del síndrome residual pueden ser explicados por un acúmulo de solutos dializables que son incompletamente depurados. Depner en un análisis teórico de la cinética de los solutos⁹⁷, sugiere que la diálisis con tres sesiones semanales no es capaz de resolver el síndrome residual y es necesaria una diálisis más frecuente.

El caso clínico presentado puede corresponder a un síndrome residual. Aunque el paciente se dializaba aceptablemente según los criterios actuales, presentaba un deterioro del estado general no justificable por una causa orgánica sobreañadida. Con el incremento de la dosis y la frecuencia de diálisis el paciente mejoró probablemente por la corrección de algunas de las causas del síndrome residual.

CONCLUSIONES

Con respecto a las recomendaciones de hemodiálisis actuales, hay que dar más dosis de diálisis y lo más fraccionada posible. Conseguir que el período interdiálisis sea inferior a 48 horas, puede ser el primer paso hacia una diálisis de mayor frecuencia. Hay que utilizar membranas de alta permeabilidad, lo más biocompatibles y a la máxima convección posible. Utilizar líquido de diálisis ultrapuro debe ser un objetivo prioritario a corto plazo. Al indiscutible valor del

modelo cinético de la urea como marcador de diálisis adecuada, se deben buscar y utilizar otros marcadores de adecuación (solutos con un Kc más lento, pequeñas moléculas unidas a proteínas, moléculas medias-grandes y moléculas que se depuran con elevada convección). Por último, se deberían unir esfuerzos entre la Administración sanitaria, la industria farmacéutica y los nefrólogos para conseguir hacer realidad las evidencias actuales de diálisis adecuada.

PREGUNTAS

Dr. Francisco Valdés (Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña)

¿Cuál puede ser el impacto del tiempo que el paciente pueda haber pasado con un aclaramiento muy bajo? En otras palabras, uno de los factores que más interviene en la mortalidad en los pacientes en diálisis son los cuidados prediálisis y el tiempo de iniciación de diálisis. Muchos de estos pacientes pasan durante mucho tiempo con una función residual mucho menor que los aclaramientos que se consideran óptimos una vez en diálisis, lo que influye en aspectos nutricionales e inflamatorios. Y otra pregunta muy breve ¿Cómo se podría aprovechar la función renal residual de estos pacientes que inician diálisis, con aclaramientos relativamente altos, mediante dosis incremental como en la diálisis peritoneal?

Dr. Maduell: Los cuidados prediálisis juegan un papel crucial en la evolución posterior del paciente en programa de diálisis. Varios estudios han mostrado que la remisión tardía de pacientes con insuficiencia renal crónica a nefrología, y consecuentemente la falta de cuidados prediálisis, se ha asociado a un inicio de diálisis de forma urgente o no programada, comienzo de diálisis en condiciones del paciente no óptimas, incremento de los costos y una mayor morbi-mortalidad²¹⁴⁻²¹⁶. Es muy importante realizar una actuación precoz sobre los factores modificables en prediálisis: factores de riesgo cardiovascular, tratamiento precoz de la anemia y enfermedad ósea renal, información sobre las modalidades de tratamiento así como la preparación con suficiente antelación de un adecuado acceso vascular para hemodiálisis o catéter peritoneal para un inicio de diálisis en el momento apropiado. Todo ello logrará, sin duda alguna, una mejor evolución y pronóstico del paciente una vez iniciado el programa de diálisis.

En cuanto a la función renal residual, quizá los que nos dedicamos a la hemodiálisis no le damos tanta importancia probablemente porque con esta modalidad es más difícil mantenerla. Algunos traba-

jos apuntan que utilizando dializadores de alta permeabilidad podemos mantener una mayor diuresis residual pero estos resultados no son definitivos al respecto. Shemin y cols.²¹⁷, en un estudio observacional de 114 pacientes, resaltan la función renal residual como un factor adicional de supervivencia en los pacientes en hemodiálisis.

Dr. José Carlos Rodríguez Pérez (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas de Gran Canaria)

Según lo presentado, los esquemas clásicos de hemodiálisis no parecen ser los más adecuados. Mantenemos un período interdiálisis de fin de semana de 72 horas que parece excesivo. Nuestra actitud ha sido incrementar el flujo de sangre y del líquido de diálisis, la superficie del dializador y posteriormente parece que hemos recuperado un mayor tiempo. Desde el punto de vista práctico ¿De qué forma puede hacerse factible una diálisis de mayor frecuencia?

Dr. Maduell: Efectivamente, gracias a los avances tecnológicos en hemodiálisis, a lo largo de los años hemos mejorado el tratamiento dialítico y progresivamente se ha incrementado la dosis de diálisis tanto para pequeñas como para grandes moléculas. Sin embargo, también hemos aprendido que con tres sesiones semanales todavía estamos lejos de sustituir al riñón nativo que funciona 24 horas todos los días. Los excelentes resultados clínicos obtenidos con diálisis más frecuentes y el mejor conocimiento cinético de la depuración de las toxinas urémicas en relación a la frecuencia ha hecho que consideremos seriamente esta posibilidad. Desde el punto de vista práctico hay dificultades logísticas. Una solución sencilla de implantar sería la diálisis a días alternos, evita un período superior a 48 horas, incrementa una sesión de diálisis cada dos semanas aunque requiere la apertura de las unidades de diálisis los domingos. Otra posibilidad muy interesante sería la de diálisis diaria reduciendo el tiempo a la mitad o algo inferior, lo que significa dializar las mismas horas semanales o alguna menos, con el doble de frecuencia.

Dr. Alberto Martínez Castela (Hospital de Bellvitge, Hospitalet, Barcelona)

El problema de muchos de los aspectos que se han propuesto nos llevan al final a una cuestión de simple coste-eficacia. Todas las medidas propuestas, y todas son correctas, nos llevan a incrementar el coste en la base de todo lo que estamos haciendo con los pacientes en hemodiálisis. De acuerdo que,

seguramente al final, nos lo vamos a ahorrar en todos los beneficios que vamos a producir en morbi-mortalidad, pero el coste inicial está ahí. ¿Cómo conjugar lo que queremos hacer bien en la clínica con los problemas económicos que tenemos actualmente para mejorar toda la asistencia al paciente concretamente en hemodiálisis?

Dr. Maduell: La respuesta está en la valoración conjunta y en la visión de futuro del problema. Los americanos son muy dados a cuantificar costes. En primer lugar han observado que la diálisis inadecuada implica una mayor morbilidad (hospitalizaciones) y, por tanto, un mayor coste. Cada disminución de 0,1 de Kt/V supone un gasto medio de 940 dólares por morbilidad²¹⁸. Se han realizado cálculos del coste global de los pacientes en diálisis diaria. Si el coste anual de un paciente en diálisis estándar en centro es de 68.400 dólares, en diálisis diaria en centro sería de 60.800 y nocturna domiciliaria de 57.700 dólares. El coste de la diálisis incrementaría de 18.900 dólares en hemodiálisis convencional a 23.100 en diálisis diaria en centro. Este sobrecoste se compensaría en el gasto en las hospitalizaciones (de 23.500 a 13.400 dólares), el consumo de EPO (de 5.600 a 3.300 dólares) y medicación antihipertensiva (de 400 a 200 dólares)²¹⁹. Lockridge y cols.²²⁰, observan una reducción en el número de días de ingreso, de 31 a 3 ingresos por paciente-año, que compensan el sobrecoste que supone la diálisis nocturna domiciliaria. Otro de las medidas propuestas es la de la utilización de un filtro para conseguir líquido de diálisis ultrapuro lo que significa también un sobrecoste inicial inferior a 0,6 € por sesión pero del que obtendremos un rendimiento económico a corto plazo por ahorro de eritropoyetina y a medio plazo por disminución de morbilidad.

Desde mi punto de vista, es muy importante que los nefrólogos, como médicos, y basados en la amplia literatura actual, sepamos transmitir a los gestores sanitarios los beneficios de estas inversiones iniciales.

Dr. Carlos Gómez Alamillo (Hospital San Millán, Logroño)

¿Tenía algún problema el paciente en el acceso vascular que fuera el causante del síndrome residual? En muchas unidades no podemos mantener una vida media adecuada de las fístulas y por lo tanto tampoco flujos adecuados. ¿Cómo incide todo esto sobre la diálisis adecuada y que flujos serían precisos para realizar estas técnicas de diálisis?

Dr. Maduell: Este paciente en concreto no tenía ningún problema en el acceso vascular, disponía de una FAV interna en buenas condiciones y con buen flujo. Estamos de acuerdo que el acceso vascular es el primer requisito, un factor indispensable, para conseguir una diálisis adecuada. Ninguno de los avances en hemodiálisis sirve para nada si no se dispone de un acceso vascular en condiciones. Todos tenemos un porcentaje no despreciable de enfermos con problemas de acceso vascular y que requiere un esfuerzo personal para buscar una solución multidisciplinar, en la medida de lo posible, con el cirujano vascular y el radiólogo vascular intervencionista. Y debemos preocuparnos no solo del acceso vascular funcionando o disfuncionante sino también del no funcionante. El Dr. Ayus nos ha presentado en este congreso como el material sintético de los accesos no funcionantes puede convertirse en un foco de infección o inflamación crónica. El acceso vascular debería ser considerado como una urgencia para los pacientes en hemodiálisis por las consecuencias clínicas y económicas que depara la pérdida o la disfunción del mismo. En cuanto al flujo de sangre necesario soy partidario de utilizar un mínimo 400 ml/min ya que en primer lugar nos da la garantía de que estamos trabajando con un buen acceso vascular y ante cualquier circunstancia que no nos permita conseguir estos flujos nos alertará que estamos ante una FAV disfuncionante. Y en segundo lugar, con mayores flujos sanguíneos conseguiremos dosis de diálisis más elevadas y un mejor aprovechamiento de los avances en los dializadores, mayor superficie y KoA, y de las técnicas de hemodiálisis.

Dr. Benito Maceira (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife)

Teniendo en cuenta la importancia que tiene el aumento de la frecuencia y del tiempo de diálisis; y de los problemas logísticos y económicos ¿No crees que la diálisis domiciliaria pudiera cubrir mejor estos objetivos? ¿En los trabajos presentados hay alguna experiencia de diálisis domiciliaria?

Dr. Maduell: El inicio de diálisis diaria puede ser un excelente motivo para reabrir los programas de hemodiálisis domiciliaria que actualmente es testimonial, siempre que se aplique una tecnología para el tratamiento del agua en domicilio. La diálisis domiciliaria evita los problemas logísticos y los trastornos y gastos del transporte. Sin embargo, no debemos olvidar que estamos dializando a una población muy envejecida y que en la mayoría de las ocasio-

nes no dispone de un acompañante o familiar en condiciones para ayudarlo. La mayoría de los grupos que iniciaron la diálisis diaria fue domiciliaria. En 1982 Buoncristiani y cols. inició diálisis corta diaria en domicilio que posteriormente fue seguida por otros autores y desde 1994 se está realizando la experiencia canadiense de diálisis larga diaria nocturna domiciliaria.

Dr. Gabriel de Arriba (Hospital General Universitario, Guadalajara).— En los estudios de diálisis de mayor frecuencia ¿Se ha analizado la supervivencia de los accesos vasculares?

Dr. Maduell: En el trabajo de Woods y cols.⁸⁹ se recoge la experiencia multicéntrica de 9 centros, 72 pacientes, observando una mejoría de la supervivencia del acceso vascular (de 0,28 a 0,05 eventos por paciente año, $p < 0,001$) a pesar del mayor número de punciones. También en el grupo de Lecce, con 4 sesiones por semana observaron una mayor supervivencia de las fístulas. Una explicación podría ser que la diálisis de mayor frecuencia es hemodinámicamente más estable tanto en el período intra como el postdialítico.

Dr. Alfonso Pérez García (Hospital General Universitario de Valencia).— Siguiendo en la línea del coste de la diálisis, en la experiencia canadiense reutilizan los dializadores ¿Los cálculos económicos de estos trabajos han sido efectuados con dializadores reutilizados?

Dr. Maduell: Sí, los dos trabajos de cálculos de costes comentados anteriormente²¹⁹⁻²²⁰ incluyen la reutilización de los dializadores y distinguen entre diálisis corta hospitalaria y larga domiciliaria. Las experiencias italianas y otras en Ronse (Bélgica), Utrech (Holanda) y Lyon (Francia) no reutilizan^{79,153,221}. Por regla general, en América del Norte habitualmente (85%) reutilizan los dializadores mientras que en Europa habitualmente no se reutilizan e incluso en muchos países esta prohibido. La no reutilización de los dializadores ha sido postulado como un factor positivo de mayor supervivencia de los pacientes. A pesar de todo, asumiendo que la diálisis diaria resultase algo más cara, en el momento actual existe suficiente evidencia clínica para asumir que es una diálisis mejor, más fisiológica, por la que se debe intentar dirigir esfuerzos en este sentido. Es previsible que con el incremento del uso de los dializadores de alta permeabilidad sus precios sean más competitivos.

Dr. Manuel García García (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell)

¿Cómo se debe valorar e incorporar la función renal residual en la cuantificación de la dosis de diálisis?

Dr. Maduell: La importancia de la función renal residual ha sido bien valorada por la diálisis peritoneal y el estudio CANUSA²²² muestra la relación de la conservación de la función renal residual con un menor riesgo de mortalidad en los pacientes en diálisis peritoneal. El potencial efecto beneficioso de la función renal residual es multifactorial, mayor excreción de sodio, agua, hidrogeniones y potasio que conlleva una menor ganancia de peso interdialisis, presión arterial y concentraciones de potasio; existe una mayor depuración de moléculas medias-grandes como se evidencia por unos niveles prediálisis de β_2m más bajos con respecto a los pacientes anúricos; y por último una mayor síntesis de eritropoyetina y vitamina D activa. En hemodiálisis es igualmente importante la conservación de la función renal residual y recientemente también se ha relacionado con el riesgo de mortalidad²¹⁷. La función renal residual debería calcularse mensualmente o cada vez que se calcule la dosis de diálisis. La forma ideal de añadir a la dosis de hemodiálisis (tratamiento intermitente) la función renal residual (depuración continua) sería mediante cálculos o fórmulas de depuración continua como el EKR propuesta por Casino y cols.⁹⁹ o el Kt/V estándar propuesto por Gotch¹⁰⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Palma JR: Adequacy hemodialysis schedule. *N Eng J Med* 285: 353-9, 1971.
2. Lindsay RM, Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 23 (Supl. 13): S42-S49, 1983.
3. Charra B, Calzavara E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy in dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-91, 1992.
4. Maduell F, Navarro V. Medida y control de la eficacia de la hemodiálisis. Diálisis adecuada. Monitorización continua de la hemodiálisis. Capítulo 10. En: Tratado de hemodiálisis. ed. Fernando Valderrábano. Barcelona, Editorial Médica Jims, 141-50, 1999.
5. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología* 21: 246-52, 2001.
6. Owen WF II, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-6, 1993.
7. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23: 661-9, 1994.

8. Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA: Death on hemodialysis: preventable or inevitable? Chapter 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, 121-141, 1994.
9. Burrowes DD, Lyons TA, Kafman AM, Levin NW: Improvement in serum albumin with adequate hemodialysis. *J Renal Nutr* 3: 171-6, 1993.
10. Salem MM, Bower J: Hypertension in hemodialysis population: any relation to one-year survival. *Am J Kidney Dis* 28: 737-40, 1996.
11. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-17, 1998.
12. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carrol CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-6, 1996.
13. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR: Elevated serum CRP is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6: 573 (Abstr), 1995.
14. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-58, 1999.
15. Kiley JE, Dorsey T, Rasmussen R, Lapp D: Electronic EEG frequency analysis for evaluation of urea. Proc 7th Ann Contractors Conference, *Dhen Publication*: 28-29, 1974.
16. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH: The genesis of square meter-hour hypothesis. *Trans. Am Soc Artif Intern Organs* 17: 81, 1971.
17. Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovich J, Scribner BH: Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int* 7 (Supl. 2): S23-S29, 1975.
18. Sargent JA: Control of dialysis by a single-pool model: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (Supl. 13): S19-S23, 1983.
19. Lowrie EG y Teehan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (Supl. 13): S113-S122, 1983.
20. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
21. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4: 1205-13, 1993.
22. Basile C, Casino F, López T: Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 15: 40-5, 1990.
23. Jindal KK, Manuel A, Goldstein MB: percent reduction of the blood urea during hemodialysis (PRU). A simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *Trans ASAIO* 33: 286-8, 1987.
24. Keshaviah PR, Hanson GI, Berkseth RO, Collins AJ: A simplified approach to monitoring in vivo therapy prescription. *Trans Am Soc Artif Organs* 34: 620-2, 1988.
25. Calzavara P, Vianello A, Da Porto A: Comparison between three mathematical models of Kt/V. *Int J Artif Organs* 11: 107-10, 1988.
26. Ijely GK, Raja RM: Simplified calculation of PCR and Kt/V. *Abs 24 th Annual meeting* 329, 1991.
27. Kerr PG, Argilés A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM: Accuracy of Kt/V estimations in high-flux haemodiafiltration using per cent reduction of urea: incorporation of urea rebound. *Nephrol Dial Transplant*: 149-53, 1993.
28. Cheng YL, Choi KS, Chau KF, Li CS, Yung CU, Yu AW, Wong KK: Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis* 37: 544-9, 2001.
29. Pedrini LA, Zerek S y Rasmy S: Causes kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34: 817-24, 1988.
30. Sherman RA: Recirculation revisited. *Semin Dial* 4: 221-3, 1991.
31. Schneditz D, Kaufman AM, Polaschegg HD, Levin NW, Daugirdas JT: Cardiopulmonary recirculation during hemodialysis. *Kidney Int* 42: 1450-6, 1992.
32. Schneditz D, van Stone JC, Daugirdas JT: A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling. *ASAIO J* 39: M573-M577, 1993.
33. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E: Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Nephron* 67: 24-9, 1994.
34. Daugirdas JT, Schneditz D: Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow. *ASAIO*, 41: 719-24, 1995.
35. Maduell F, García-Valdecasas J, García H, Hdez.-Jaras J, Sigüenza F, Pozo C, Giner R, Moll R, Garrigós E: Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1928-33, 1997.
36. Maduell F, García-Valdecasas J, García H, Giner R, Hernandez J, Pozo C, Sigüenza F, Moll R, Garrigós E: Urea reduction ratio considering urea rebound. *Nephron* 78: 143-8, 1998.
37. Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN and Farrington K: The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 50: 2094-102, 1996.
38. Ilstrup K, Hanson G, Shapiro W, Keshaviah P: Examining the foundations of urea kinetics. *Trans Am Soc Artif Organs* 31: 164-8, 1985.
39. Bergström J, Lindholm B: Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S39-S50, 1993.
40. Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim P, Kortas C, Blake PG: PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S268-S273, 1993.
41. Burrowes DD, Lyons TA, Kafman AM, Levin NW: Improvement in serum albumin with adequate hemodialysis. *J Renal Nutr* 3: 171-6, 1993.
42. Held PJ, Brunner F, Okada M, García JR, Port FK, Gaylin DS: Five year survival for end stage renal disease patients in the United States, Europe and Japan, 1982-1987. *Am J Kidney Dis* 15: 451-457, 1990.
43. Collins AJ, Ma JZ, Umens A, Keshaviah P: Urea index and other predictors of hemodialysis patients survival. *Am J Kidney Dis* 23: 272-82, 1994.
44. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, Wolfe RA, Pugh JA, Jones CA, Greer JW, Golper TA, Held PJ: Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 50: 557-65, 1996.
45. Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG: Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 670-80, 1994.
46. Yang CS, Chen SW, Chiang CH, Wang M, Peng SJ, Kan YT: Effects of increasing dialysis dose on serum albumin and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 380-6, 1996.
47. Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada: Influencia del modelo cinético de la urea en la prescripción de diálisis: un estudio comparativo de 2.703 pacientes. *Nefrología* 14: 78-86, 1994.
48. NKF-DOQI Hemodialysis Adequacy Work Group Memberchip. Guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 2): S22-S63, 1997.

49. Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, Agodoa LY, Daugirdas JT, Kusec JW, Levin NW, Schulman G: Hemodialysis (HEMO) study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 9: 24-33, 1996.
50. Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Keshaviah P, Levin NW, Shulman G: Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO pilot study. *Kidney Int* 52: 1395-405, 1997.
51. Maduell F: Dosis de hemodiálisis: Condición *sine qua non* de diálisis adecuada. *Nefrología* 19 (Supl. 4): 51-3, 1999.
52. Charra B, Laurent G, Chazot C, Jean G, Terrat JC, Vanel T: Hemodialysis trends in time, 1989 to 1998, independent of dose and outcome. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 4): S63-S70, 1998.
53. Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF: On-line monitoring of the delivery of the hemodialysis prescription. *Pediatr Nephrol* 9: S2-S8, 1995.
54. Sternby J, Olde B: Measuring dialysate urea- A new technology with many possibilities. *J Am Soc Nephrol* 7: 1526, 1996.
55. Ghezzi PM, Frigato G, Fantini GF: Theoretical model and first clinical results of paired filtration dialysis. *Life Support Syst* (Supl. 1): 271-5, 1983.
56. Santoro A, Tetta C, Mandolfo S, Arrigo S, Berti M, Colasanti G, D'Amico G, Imbasciati E, Mazzocchi C, Pacini G, Spongano M, Thomaseth K, Wratten ML, Zucchelli P: On-line urea kinetics in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1084-92, 1996.
57. Peticlerc T, Goux N, Reynier AL, Bene B: A model for non invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16: 585-91, 1993.
58. Steil H, Kaufman AM, Morris AT, Levin NW, Polaschegg HD: In vivo verification of an automatic non invasive system for real time Kt evaluation. *ASAIO* 39: M348-M352, 1993.
59. Peticlerc T, Bene B, Jacobs C, Jaudon MC, Goux N: Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 10: 212-6, 1995.
60. Maduell F, Navarro V, García H, Calvo C: Resultados del seguimiento de la dosis de hemodiálisis en tiempo real y en cada sesión. *Nefrología* 19: 532-537, 1999.
61. Collins A, Illstrup K, Hanson G, Berkesh R, Keshaviah P: Rapid high-efficiency hemodialysis. *Artif Organs* 10: 185-8, 1986.
62. Keshaviah P, Collins A: Rapid high efficiency bicarbonate hemodialysis. *ASAIO Trans* 23: 17-23, 1986.
63. Port FK: Treatment time for hemodialysis. What should it be? *ASAIO* 43: 225-7, 1997.
64. Kjellstrand CM: Duration and adequacy of dialysis. Overview: the science is easy, the ethic is difficult. *ASAIO* 43: 220-4, 1997.
65. Shohat J, Boner G: Adequacy of hemodialysis 1996. *Nephron* 76: 1-6, 1997.
66. Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, Pauly MV, Diamond LH: Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 265: 871-5, 1991.
67. Gotch FA, Sargent JA, Keen MA: Whither goest Kt/V? *Kidney Int* 58 (Supl. 76): S3-S18, 2000.
68. Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada: Evaluación de los parámetros de diálisis adecuada en hemodiálisis y en tres diferentes técnicas de hemodiafiltración. *Nefrología* 14: 482-8, 1994.
69. Depner TA: Is Kt/V urea a satisfactory measure for dosing the newer dialysis regimens? *Semin Dial* 14: 9-12, 2001.
70. Depner TA: Refinements and application of urea modeling. En: Depner TA (Ed.): Prescribing hemodialysis: a guide to urea modeling. Boston, Kluwer 167-94, 1991.
71. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S: Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol* 14: 205-18, 1994.
72. Vanholder R, De Smet R, Lesaffer G: p-Cresol: a toxin revealing many neglected but relevant aspects of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transpl* 14: 2813-5, 1999.
73. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt AM, Duym P, Vanholder R: Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transpl* 15: 50-7, 2000.
74. Vanholder R, De Smet R, Lameire N: Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int* 59 (Supl. 78): S266-S270, 2001.
75. Vanholder R, Dhondt AM, Biesen WV: Is Kt/V urea a satisfactory measure for dosing the newer dialysis regimens? *Semin Dial* 14: 12-4, 2001.
76. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-404, 1998.
77. Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hiperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-37, 2000.
78. Buoncrisiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaio M: Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. *Kidney Int* 33 (Supl. 24): S137-S140, 1988.
79. Hombrouckx R, Bogaert AM, Leroy F y cols.: Limitations for short dialysis are the indications for ultra short daily auto dialysis. *Trans ASAIO* 35: 503-5, 1989.
80. Mastrangelo F, Alfonso L, Napoli M, DeBlasi V, Russo F, Patrino P: Dialysis with increased frequency of sessions (Lecce dialysis). *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 139-47, 1998.
81. Pincialori AR: Results of daily hemodialysis in Catanzaro: 12 years experience with 22 patients treated for more than one year. *Home hemodial Int* 2: 12-7, 1998.
82. Pincialori AR: Hormonal changes in daily hemodialysis. *Semin Dial* 12: 455-61, 1999.
83. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R: Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9: 859-68, 1998.
84. DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH: A new automatic coil dialyzer system for «daily» dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 6: 26-34, 1969.
85. Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P: Daily-dialysis programme. Indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 9: 44-52, 1972. (Reprinted in *Nephrol Dial Transplant* 13: 2779-2778, 1998).
86. Louis B, Patel TG, Pinedo A, Snyder D, Gorfein P: Clinical experience with long-term 5 day-a-week hemodialysis. *Proc Dial Transplant Forum* 5: 58-60, 1975.
87. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, Buoncrisiani U: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 371-6, 2001.
88. Fagugli RM, Vanholder R, De Smet R, Selvi A, Antolini F, Lameire N, Floridi A, Buoncrisiani U: Advanced glycation end products: specific fluorescence changes of pentosidine-like compounds during short daily hemodialysis. *Int J Artif Organs* 24: 256-62, 2001.
89. Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncrisiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ: Clinical and biochemical correlates of starting «daily» hemodialysis. *Kidney Int* 55: 2467-76, 1999.
90. Hanly PJ, Pierratos A: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Eng J Med* 344: 102-7, 2001.

91. Kjellstrand CM, Ing T: Daily hemodialysis: history and revival of a superior dialysis method. *ASAIO* 44: 117-22, 1998
92. Raj DS, Charra B, Pierratos A, Work J: In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? *Am J Kidney Dis* 34: 597-610, 1999.
93. Twardowski ZJ: Daily dialysis: is this a reasonable option for the new millenium? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1321-4, 2001.
94. Rettig RA: If daily dialysis is the answer, what is the question? *Am J Kidney Dis* 37: 862-5, 2001.
95. Depner TA: Quantifying hemodialysis and peritoneal dialysis: examination of the peak concentration hypothesis. *Semin Dial* 7: 315-7, 1994.
96. Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC: The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Peritoneal Dial Int* 9: 257-60, 1989.
97. Depner TA: Benefits of more frequent dialysis: lower TAC at the same Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 20-4, 1998.
98. Depner TA: Why daily hemodialysis is better: solute kinetics. *Semin Dial* 12: 462-71, 1999.
99. Casino FG, López T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1574-81, 1996.
100. Gotch FA: The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 10-4, 1998.
100. Kenley RS: Tearing down the barriers to daiy home hemodialysis and achieving the highest value renal therapy through holistic product design. *Adv Renal Replace Ther* 3: 137-46, 1996.
102. Lopot F, Válek A: Time-averaged concentration - Time-averaged desviation: a new concept in mathematical assessment of dialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 3: 846-8, 1998.
103. Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription of effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10: 601-9, 1999.
104. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610-610, 1999.
105. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS: Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 25 (Supl. 1): S3-S7, 1995.
106. Silberberg JS, Racine N, Barre PE, Shiderman AD: Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6: 1-4, 1990.
107. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F, Jiménez-Mena M, Ortuño J: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 35: 280-7, 1991.
108. Martínez-Vea A, Bardaji A, García C, Ridao C, Richard C, Oliver JA: Long-term myocardial effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 19: 353-7, 1992.
109. MacDougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Gales GA, Williams JG: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 335: 489-93, 1990.
110. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Eng J Med* 339: 584-90, 1998.
111. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 334: 420-5, 1996.
112. Ifudu O, Friedman EA: Effect of increased hemodialysis dose on endogenous erythropoietin production in end-stage renal disease. *Nephron* 79: 50-4, 1998.
113. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, Friedman EA: Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis* 36: 1166-74, 2000.
114. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R: Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 111-4, 2001.
115. Eschbach JW: EPO treatment in dialysis. Which hematocrit target? Does dialysis quality influence dose? International Congress of Nephrology, *EDTA Madrid*. p. 90 (Abstr), 1995.
116. Kobayashi H, Ono T, Yamamoto N: Removal of high molecular weight substances with large-pore-size membrane (BK-F). *Kidney and Dialysis* 34: 154-7, 1997.
117. Owen F, Lowrie EG: C-Reactive Protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 627-36, 1998.
118. Barány Y, Divino JC, Berström J: High C-reactive protein is an strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 565-8, 1997.
119. Villaverde M, Pérez-García R, Verde E, López-Gómez JM, Jofré R, Junco E, Luño J: La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología*, 19: 161-7, 1999.
120. Vincenti F, Amend W, Abele J: The role of hypertension in hemodialysis associated atherosclerosis. *Am J Med* 68: 363-9, 1980.
121. Raine A, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrábano F: Report on management of renal failure in Europe, 199. *Nephrol Dial Transplant* 2 (Supl. 7): S7-S35, 1992.
122. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH: Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19: 453-9, 1992.
123. Salem MM: Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 26: 461-8, 1995.
124. Charra B, Calémard E, Laurent G: Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16: 35-44, 1996.
125. Scribner B H: Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients: yes or no? *Nephrol Dial Transplant* 14: 2599-601, 1999.
126. Mailloux LU: The overlooked role of salt restriction in dialysis patients. *Semin Dial* 13: 150-1, 2000.
127. Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S: Dietary salt restriction and reduction of dialyzate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 552-3, 1998.
128. Kooman JP, Hendriks EJM, van den Sande, Leumissen KML: Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (letter): 554, 2000.
129. Özkahya M, Töz H, Ünsal A, Özerkan F, Asci G, Gürgün C, Akçiçek F, Mees JD: Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 34: 218-21, 1999.
130. Maduell F, Navarro V: Valoración de la ingesta de sal en hemodiálisis. *Nefrología* 21: 71-7, 2001.

131. National Kidney Foundation: DOQI clinical practice guidelines or nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 2): S66-S70, 2001.
132. Ikizler TA, Himmelfarb J: Nutritional complications in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. In *Lameire N and Metha RL* (Ed.): *Complications of dialysis*. Marcel Dekker, Inc, New York, pp. 405-425, 2000.
133. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6: 1386-91, 1995.
134. Anderstam B, Mamoun A, Södersten P, Berström J: Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 7: 2453-60, 1996.
135. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M: Increased plasma leptin concentrations in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 847-50, 1997.
136. Haalas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM: Weight-reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269: 543-6, 1995.
137. Bergtrom J: Anorexia in dialysis patients. *Semin Nephrol* 12: 222-9, 1996.
138. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, Smith MA: Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 12: 2318-23, 1997.
139. Stenvinkel P, Lönnqvist F, Schalling M: Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1103-12, 1999.
140. Schoenfeld PY, Henry PR, Laird NM, Roxe DM: Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int* 23: 80-8, 1983.
141. Bergström J, Lindholm B: Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 43 (Supl. 40): 539-50, 1993.
142. Canaud B, Bosc JY, Vausseant, Leray-Moragues H, Leblanc M, Garred LJ, Mion C: Quantitation in hemodialysis: adequacy measurement revisited. *Semin Dial* 12: 370-5, 1999.
143. Marcus RG, Cohl E, Uribarri J: Protein intake seems to respond to increases in Kt/V despite baseline Kt/V greater than 1.2. *Am J Nephrol* 19: 500-4, 1999.
144. Nolph KD, Keshaviah P, Emerson P y cols.: A new approach to optimizing urea clearances in hemodialysis and CAPD. *ASOIO J* 41: 446-51, 1995.
145. Acchiardo SR, Moore L, Smith SO, Burk LB, Smith SJ, Will K: Increased dialysis prescription improved nutrition (Abstr). *J Am Soc Nephrol* 6: 571, 1995.
146. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA: Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 48: 510-6, 1995.
147. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Leverve X, Aparicio M (French Study Group for nutrition in dialysis): Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 2): S81-S88, 2001.
148. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF: The urea {clearance × dialysis time} product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56: 729-37, 1999.
149. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56: 1872-78, 1999.
150. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 1136-1148, 1999.
151. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 1560-7, 1999.
152. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LYC, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35: 80-88, 2000.
153. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Delawari E, Fouque D: Short daily hemodialysis and nutritional status. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 2): S95-S98, 2001.
154. Riella MC: Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response. *Kidney Int* 57: 1211-32, 2000.
155. Don BR, Kaysen GA: Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 13: 249-59, 2000.
156. Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J: Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 (Supl. 62): S53-S55, 1998.
157. Wizler TA, Wingard L, Harvell J, Shyr Y, Hakim M: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-1951, 1999.
158. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-60, 1999.
159. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok A, Kaysen G: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 467-76, 2000.
160. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59: 407-14, 2001.
161. Bloembergen WE, Port FK: Epidemiological perspective on infections in chronic dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 3: 201-207, 1996.
162. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Ureña P, Descamps-Latscha B: Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α . *Kidney Int* 37: 116-125, 1990.
163. Herbelin A, Ureña P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B: Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 39: 954-60, 1991.
164. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski, Veis J: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236-44, 1998.
165. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9: 1314-17, 1998.
166. Fishbane S, Maesaka JK: Occult nonfunctioning AV graft infection as a cause of refractory anemia and low serum albumin in hemodialysis patients (Abstr). *J Am Soc Nephrol* 10: 278-9, 1999.
167. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-37, 1992.
168. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50: 566-70, 1996.
169. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 1096-101, 1997.
170. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D and Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 55: 286-93, 1999.

171. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LYC, Port FK: Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 33: 1-10, 1999.
172. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJG, Agodoa LY, Port FK: Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33: 349-55, 1999.
173. Chandna SM, Tattersall JE, Nevett G, Tew CJ, O'Sullivan J, Greenwood RN, Farrington K: Low serum vitamin B₁₂ levels in chronic high-flux haemodialysis patients. *Nephron*: 75: 259-63, 1997.
174. Woods HF, Nandakumar M: Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 1): 36-42, 2000.
175. Seres DS, Strein GW, Hashim S, Goldberg IJ, Levin NW: Improvement in lipoprotein profiles during high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1409-15, 1993.
176. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes, Levin NW: High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 2): 104-107, 1996.
177. Depner TA, Beck G, Daugirdas JT, Kusec J, Eknoyan G: Lessons from hemodialysis (HEMO) study. An improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 33: 142-149, 1999.
178. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, La Greca G, Loureiro A, Martin-Malo A, Papadimitriou M, Vanholder R: The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 12: 85-8, 1999.
179. Koda Y: Influence of high-flux biocompatible membrane on carpal tunnel syndrome and mortality. *Am J Kidney Dis* 32: 340-343, 1998.
180. Schiffl H, Fischer R, Lang SM, Mangel E: Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 15: 840-5, 2000.
181. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Saito A, Jadoul M, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C: Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 9: 2349-56, 1998.
182. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in non-enzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of «carbonyl stress» in long term uremic complications. *Kidney Int* 55: 389-99, 1999.
183. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yan G Z, Skolnik M, Delaney V, Friedman EA: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325: 836-42, 1991.
184. Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H: Involvement of β_2 microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 93: 521-8, 1994.
185. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-911, 1999.
186. Argilés A, Mourad G, Kerr PG, Garcia M, Collin B, Demaille JG: Cells surrounding haemodialysis-associated amyloid deposits are mainly macrophages. *Nephrol Dial Transplant* 9: 662-7, 1994.
187. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T: β_2 microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92: 1244-52, 1993.
188. Miyata T, Taneda S, Kawai R, Ueda Y, Horiuchi S, Hara M, Maeda K, Monnier VM: Identification of pentosidine as a native structure for advanced glycation end products in β_2 microglobulin-containing amyloid fibrils in patients with dialysis-related amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 2353-8, 1996.
189. Ronco C: Hemofiltration and hemodiafiltration. In Bosch JP and Stein JH (Ed.): Hemodialysis: high-efficiency treatments. Churchill Livingstone, New York, pp. 119-33, 1993.
190. Baldamus CA, Pollok M: Ultrafiltration and hemofiltration: practical applications. En: Maher (Ed.): Replacement of renal function by dialysis. 3rd ed. Kluwer, Boston, pp. 327-39, 1989.
191. Canaud B, Kerr P, Argilés A, Flavie JL, Stec F, Mion C: Is hemodiafiltration the dialysis modality of choice for the next decade?. *Kidney Int* 43: 296-9, 1993.
192. Maduell F, García H, Hdez.-Jaras J, Calvo C, Navarro V: Depuración de solutos en la hemodiafiltración en línea. Influencia del flujo de sangre y de infusión. *Nefrología* 19: 31-38, 1999.
193. Ahrenholz P, Winkler E, Ramlow W, Tiess M, Müller W: On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 20: 81-90, 1997.
194. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, García D, Simón V: La osteocalcina como marcador in vivo de moléculas medias en hemodiálisis (Abstr). *Nefrología* 21: 31, 2001.
195. Raj DSC, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A: β_2 -Microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 58-64, 2000.
196. Macía M, Navarro JF: β_2 -microglobulina en hemodiálisis: un factor de adecuación. *Nefrología* 20: 299-301, 2000.
197. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Andreain I, Landt M: High flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32: 1031-5, 1998.
198. Lepenies J, Stahl C, Ludat K, Frei U, Schindler: Elimination of leptin by different extracorporeal treatment modalities (Abstr). *Nephrol Dial Transplant* 15: A220, 2000.
199. 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* 11: 2344-50, 2000.
200. Ledebro I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 23: 37-43, 1999.
201. Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, Pusineri C, Kazatchkine MD, Haeffner-Cavaillon N: Induction of IL-1 during hemodialysis: transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int* 38: 1089-94, 1990.
202. Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B, Floege J, Schulze M, Colton CK, Koch KM, Shaldon S: Permeability of dialyzer membranes to TNF α -inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 42: 61-68, 1992.
203. Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringoir S: Endotoxin transfer through dialysis membranes: small- versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant* 7: 333-9, 1992.
204. Pérez-García R, Anaya F, Chisvert J, Valderrábano F: Association of high-flux dialysers and bacterial contamination of dialysate induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2164-6, 1995.
205. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R: Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J Am Soc Nephrol* 7: 883-8, 1996.
206. Pérez-García R, Rodríguez-Benítez P: Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant* 15: 760-4, 2000.
207. Kleophas W, Haastert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, van Endert G: Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3118-25, 1998.

F. MADUELL

208. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, Purgus R, Olmer M, Reynier JP, Berland Y: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 14: 681-5, 1991.
209. Sitter T, Bergner A, Schiff H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-11, 2000.
210. Descamps-Latscha B, Herbelin A: Long-term dialysis and cellular immunity: a critical survey. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S135-S142, 1993.
211. Schiff H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1863-1869, 2001.
212. Ward RA: Ultrapure dialysate: A desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Semin Dial* 13: 378-80, 2000.
213. Depner TA: Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 14: 246-51, 2001.
214. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Pereira BJC: Pre-End-Stage renal care in the United States: a state of disrepair. *J Am Soc Nephrol* 9: S44-S54, 1998.
215. Levin A: Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl.3): 8-13, 2000.
216. Khan IH, Catto GRD, Edward N, MacLeod AM. Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *Quart J Med* 87: 559-64, 1994.
217. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 85-90, 2001.
218. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC: Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 37: 1223-31, 2001.
219. Mohr PE, Neumann PJ, Franco SJ, Marainen J, Lockridge R, Ting G: The case for daily dialysis: its impact on costs and quality of life. *Am J Kidney Dis* 37: 777-89, 2001.
220. Lockridge R, Anderson HK, Coffey LT, Craft VW: Nightly home hemodialysis in Lynchburg, Virginia: economic and logistic considerations. *Semin Dial* 12: 440-7, 1999.
221. Kooistra MP, Vos PF: Daily home hemodialysis: towards a more physiological treatment of patients with ESRD. *Semin Dial* 12: 424-30, 1999.
222. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR (CANUSA): Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7: 198-207, 1996.