



# Factores en la eliminación de fósforo en hemodiálisis

P. Gallar, M. Ortiz, O. Ortega, I. Rodríguez, V. Seijas, A. Carreño, A. Oliet y A. Vigil

Servicio de Nefrología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

## RESUMEN

La elevación de los niveles plasmáticos de fósforo se asocia a tasas elevadas de mortalidad en los pacientes en diálisis. La eliminación de fósforo con la hemodiálisis es limitada, debido a la localización intracelular del mismo. La superficie de la membrana del dializador, el tiempo y la frecuencia de la diálisis influyen claramente en su eliminación. El objetivo de este trabajo es analizar la influencia en la eliminación de fósforo de los factores relacionados con la sesión de hemodiálisis: El fósforo plasmático (Pp), la duración de la sesión, la superficie del dializador, la permeabilidad de la membrana, la naturaleza del acceso vascular, el flujo de sangre en la primera hora, el volumen de sangre depurado (L), la ultrafiltración, el KT/V de urea y la técnica de hemodiafiltración on-line.

**Métodos:** Se seleccionaron 108 pacientes en hemodiálisis. El 78% disponía de FAVI y 22% de catéter tunelizado. La membrana del dializador fue de polisulfona de alta permeabilidad en 31 (30%) y de permeabilidad media en 77 (70%). La superficie del dializador fue: 1,7 m<sup>2</sup>: 17 (16%); 1,8 m<sup>2</sup>: 77 (71%); 2,1 m<sup>2</sup>: 14 (13%). Flujo del líquido de diálisis: 500 ml/min: 55 pacientes; 700 ml/min: 53 pacientes. Duración de la sesión: 4,14 ± 0,41 (Rango 3,5-5 horas). El 85% se dializaban entre 4 y 5 horas.

Se realizó un corte transversal en el que se determinó la eliminación de fósforo en una sesión de mitad de semana simultáneamente a la realización del KT/V de urea (Bicompartimental). En la misma sesión se determinó la eliminación de fósforo (MPO4), utilizando la fórmula:  $MPO4 = 0,1 t-17 + 50 Cds 60 + 11 Cb 60 (1)$ . Se analizó su relación con los parámetros señalados anteriormente. En un segundo tiempo, a 63 pacientes se les modificó únicamente la permeabilidad del dializador cambiando los de alta a media permeabilidad y viceversa de modo que cada uno era su propio control. La MPO4 se calculó y comparó en ambas situaciones. En 16 pacientes en los que tuvimos tecnología para realizar hemodiafiltración on-line, se comparó la eliminación de fósforo con hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración on-line con la misma membrana y hemodiafiltración on-line con la membrana Helixona de 2,1 m<sup>2</sup> de superficie.

**Resultados:** La eliminación de fósforo (MPO4) guarda una buena correlación con los niveles plasmáticos del mismo ( $p = 0,01$ ), con los litros de sangre depurados ( $p = 0,01$ ) y con la existencia de una fistula ( $p = 0,05$ ), pero no observamos relación con la duración de la sesión, con el flujo del líquido de diálisis, con el KT/V de urea ni con la ultrafiltración o la superficie de la membrana del dializador en nuestro caso. Fue de 700 ± 170 mg / sesión con membrana de alta permeabilidad y de 640 ± 180 mg / sesión con membrana de media permeabilidad ( $p = 0,280$ ). Al modificar la permeabilidad de la membrana siendo el paciente su propio con-

## FACTORES QUE INFLUYEN LA ELIMINACIÓN DE FÓSFORO

trol, tampoco hubo diferencias en la eliminación. La MPO4 es de  $720 \pm 190$  mg/tratamiento en los pacientes que disponen de una FAVI y de  $620 \pm 180$  mg /tratamiento en los pacientes que disponen de un catéter ( $p = 0,023$ ). Las diferencias en los pacientes con FAVI o catéter se deben fundamentalmente al flujo de sangre tanto en la 1ª hora de diálisis como al total de litros depurados ( $p = 0,001$ ). Sin embargo al realizar un análisis multivariante, son los niveles de fósforo plasmático y los litros de sangre depurada los que predicen la eliminación de fósforo. En los pacientes en que se pudo realizar hemofiltración on-line, la eliminación de fósforo fue de  $725 \pm 202$  mg/sesión de HD de alto flujo,  $733 \pm 280$  mg/ sesión de hemodiafiltración con reposición de 18L postdilución ( $p = 0,383$ ) y de  $759 \pm 199$  mg/sesión con hemodiafiltración con membrana de helixona de  $2,1 \text{ m}^2$  ( $p = 0,057$ ). **En conclusión** en nuestra experiencia, en la depuración de fósforo en un sesión de diálisis intervienen además del fósforo plasmático, la cantidad de sangre depurada que es en general superior cuando el acceso vascular es una FAVI. Otros factores como la duración de la sesión y la superficie del dializador eran muy homogéneos y no han podido por tanto mostrar diferencias. La ultrafiltración, el flujo del líquido de diálisis, la permeabilidad de la membrana o la técnica de hemodiafiltración on-line no la incrementa de forma significativa.

Palabras clave: **Depuración de fósforo. Hemodiálisis.**

## FACTORS WHICH INFLUENCE PHOSPHORUS REMOVAL IN HEMODIALYSIS

### SUMMARY

**Background:** The sustained elevation of phosphorous among patients with end-stage renal failure is associated with elevated mortality rates. Phosphate binding agents are usually necessary to control serum phosphate levels. Phosphate removal during dialysis is limited largely due to the intracellular location of most inorganic phosphorous. The membrane surface, the frequency and the duration of therapy have proved to be very important factors in the serum phosphate control.

**The aim** of our work is to investigate the influence on phosphate removal of factors that normally participate in the haemodialysis session: Plasma phosphate level (Php), treatment duration, membrane surface, high or low-flux membranes, the vascular access, dialysate flux, the volume of blood passing through the dialyzer (L) in each dialysis session and the blood flow during the first hour of dialysis. On 16 patients, we also had the possibility of comparing phosphate removal with  $1.8 \text{ m}^2$  high-flux haemodialysis,  $1.8 \text{ m}^2$  on-line hemodiafiltration and the on-line technique with the new Helixone dialyzer Fresenius Fx100®.

**Methods:** 108 haemodialysis patients, 62% men, 38% women aged 21-82 years ( $61 \pm 14$ ; mean  $\pm$  sem), were selected for the study. Mean treatment time  $4.14 \pm 0.41$  hours (range 3.5-5 hours). The vascular access was an arterio-venous fistula in eighty five (78%) and a double lumen tunnelled catheter 23 (22%). Patients were studied under their normal every day conditions. High-flux membrane was used by 31 (30%) patients and low-flux membrane by 77 (70%). Membrane surface was:  $1.7 \text{ m}^2$ : 17 (16%);  $1.8 \text{ m}^2$ : 77 (71%);  $2,1 \text{ m}^2$ : 14 (13%). Dialysate flux was: 500 ml/min 55 patients; 700 ml/min 53 patients.

In 16 out of 108 patients we had the possibility of using on-line hemodiafiltration with ultrapure bicarbonate-buffered dialysate. Phosphate mass removal (MPO4) was calculated using the formula:  $MPO4 = 0.1 t - 17 + 50 C_{d60} + 11 C_{b60}$  (1), where  $t$  is treatment time in minutes,  $C_{d60}$  and  $C_{b60}$  are phosphate concentrations in dialysate and plasma measured at 60 min from the beginning of hemodialysis in mg/dl, and MPO4 is the estimated phosphate removed in mg/treatment.

**Results:** We found a good correlation between phosphate removal and serum phosphate levels ( $p = 0.01$ ), the volume of blood (L) that passed the dialyzer in each session ( $r = 0.01$ ) and the AV fistula as vascular access ( $p = 0.05$ ), but not with the membrane surface,  $KT/V$ , the dialysate flux, the ultra filtration or treatment duration. Phosphate removal was  $640 \pm 180$  mg/session with low-flux membrane and  $700 \pm 170$  mg/session with high-flux membrane ( $p = 0.280$ ). The MPO4 was  $720 \pm 190$  mg/treatment in patients with a AV fistula and  $620 \pm 180$  in patients with a tunnelled catheter ( $p = 0.023$ ). On-line technique did not increase the MPO4 ( $733 \pm 280$  mg,  $p = 0.383$ ). The on-line technique with the new dialyzer (Fresenius Fx100), increased the phosphate removal to  $759 \pm 199$  mg/session ( $p = 0.057$ ). On multivariate analysis, plasma phosphate and the volume of blood that passed the dialyzer in each session predicted phosphate removal.

**Conclusion:** Phosphate removal during dialysis is influenced by Plasma phosphate levels and the volume of blood that passed the dialyzer. Uniformity on time and membrane surface could explain the absence of influence in our case. The ultra filtration, dialysate flux, membrane permeability or on-line hemodiafiltration does not influence the phosphate removal. The new membrane helixone with  $2,1$  m<sup>2</sup> (Fresenius Fx100) increases phosphate removal probably because the membrane surface is higher.

Key words: **Phosphate removal. Hemodialysis.**

## INTRODUCCIÓN

La retención de fósforo es un hecho precoz en el seno de la insuficiencia renal crónica (IRC) y está íntimamente ligada al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario<sup>2</sup>. Es además el principal determinante de la elevación del producto calcio-fósforo que conduce al desarrollo de calcificaciones metastásicas y en su grado más severo, al cuadro de calcifilaxis<sup>3,4</sup>.

A nivel vascular, la sobrecarga de fósforo en los pacientes con IRC actúa estimulando el depósito acelerado de calcio sobre la célula muscular lisa de la pared<sup>5</sup>. Desde un punto de vista epidemiológico, la hiperfosforemia mantenida asocia a tasas elevadas de mortalidad<sup>6</sup>, en relación con calcificaciones coronarias<sup>7</sup>, hipertensión arterial (HTA) e hipertrofia ventricular izquierda<sup>8,9</sup>.

El control de los niveles plasmáticos de fósforo en un paciente con IRC debe abordarse a tres niveles: Dieta pobre en fósforo, quelantes de la absorción intestinal del mismo y el proceso de diálisis.

La eliminación de fósforo durante una sesión de hemodiálisis está limitada en gran parte por la localización intracelular de la mayoría del fósforo inorgánico. Las cantidades eliminadas, bien por tres sesiones semanales de hemodiálisis (2.400 mg/semana) o por la diálisis peritoneal (2.100-2.800 mg/semana) están lejos de los 800-1.200 mg diarios ingeridos en la dieta por los pacientes<sup>10,11</sup>.

Entre los factores que influyen en la eliminación de fósforo durante el proceso de la hemodiálisis, son

clásicos tanto los niveles plasmáticos del mismo así como la superficie de la membrana del dializador<sup>12</sup>. Sin embargo, la frecuencia y la duración de la sesión de diálisis parecen ser hoy por hoy los factores más importantes<sup>10-13</sup>. Por razones obvias, es difícil la implantación generalizada de ambos.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la influencia en la eliminación de fósforo de los factores relacionados con la sesión de hemodiálisis: El fósforo plasmático (Pp), la duración de la sesión, la superficie del dializador, la permeabilidad de la membrana, la naturaleza del acceso vascular, flujo de sangre en la primera hora, el volumen de sangre depurado (L), la ultrafiltración y la técnica de hemodiafiltración on-line.

## MÉTODOS

### Pacientes

Una cohorte de 108 pacientes en HD 62% hombres, 38% mujeres de 21-82 años ( $61 \pm 14$ , media  $\pm$  DE) fueron seleccionados para un estudio transversal. Los pacientes se estudiaron bajo sus condiciones habituales. Setenta y cinco (78%) disponían de un fístula arteriovenosa (FAVI) y 23 (22%) de un catéter tunelizado de doble luz. La membrana utilizada fue: polisulfona de alta permeabilidad (Coeficiente de ultrafiltración: 55 ml/h.mmHg): 31 (30%); polisulfona de permeabilidad media (Coeficiente de ultrafiltración 11,1 ml/h.mmHg): 77 (70%). La superficie del diali-

zador era: de 1,7 m<sup>2</sup>: 17 pacientes (16%); de 1,8 m<sup>2</sup>: 77 pacientes (71%); de 2,1 m<sup>2</sup>: 14 (13%). El flujo del líquido de diálisis era de 500 ml/min en 55 pacientes y de 700 ml/min en 53. En todos los casos, el buffer utilizado fue el bicarbonato. La duración de la sesión de diálisis fue de  $4,14 \pm 0,41$  horas (rango 3,5-5 horas). Únicamente 15 pacientes se dializaban menos de 4 horas; 48 (44%) lo hacían 4 horas y 45 (41%) se dializaban entre 4 y 5 horas.

### Diseño del estudio

1. En una sesión de diálisis de mitad de semana se determinó el KT/V de urea (Modelo bicompartimental). En la misma sesión se determinó la eliminación de fósforo (MPO<sub>4</sub>), utilizando la fórmula:  $MPO_4 = 0,1 t^{-17} + 50 C_{60} + 11 C_b 60^1$ , donde t es el tiempo de tratamiento en minutos, C<sub>60</sub> y C<sub>b</sub> 60 son las concentraciones de fósforo en líquido de diálisis y en sangre en los primeros 60 minutos de la diálisis en mg/dl, y MPO<sub>4</sub> es el fósforo depurado por tratamiento en mg/tratamiento. Se analizó la MPO<sub>4</sub> en relación con los niveles plasmáticos de fósforo, el tiempo de diálisis y la superficie del dializador, la ultrafiltración, el KT/V de urea, la permeabilidad de la membrana, el tipo de acceso vascular, así como con el flujo de sangre en la 1ª hora, los litros de sangre depurada y el flujo del líquido de diálisis. Los niveles de Pp se analizaron en relación al peso, a la edad y a algunos parámetros nutricionales (Albúmina plasmática, prealbúmina, y transferrina). Se analizó la relación del MPO<sub>4</sub> de fósforo con el KT/V de urea.

2. En un segundo tiempo, a 63 pacientes se les modificó únicamente la permeabilidad del dializador cambiando los de alta a media permeabilidad y viceversa de modo que cada uno era su propio control. La MPO<sub>4</sub> se calculó y comparó en ambas situaciones.

3. En 16 pacientes dispusimos de tecnología para poder realizar hemodiafiltración on-line. En este grupo se comparó la MPO<sub>4</sub> con HD convencional de alto flujo con superficie del dializador de polisulfona de 1,8 m<sup>2</sup>, Hemodiafiltración on-line con reposición de 18 L postdilución y el mismo dializador y finalmente hemodiafiltración on-line con el mismo líquido de reposición, utilizando la membrana helixona de 2,1 m<sup>2</sup> de superficie (Fresenius Fx100), que teóricamente aporta una mejor depuración de fósforo<sup>14,15</sup>.

### Bioquímica

El plasma se separó por centrifugación en la primera hora tras la extracción. El fósforo en el líquido

de diálisis se determinó en una muestra del mismo extraída en la 1ª hora de diálisis. El método para la determinación del fósforo inorgánico está basado en la reacción del fósforo con amonio molibdato para formar amoniofosfomolibdato sin reducción. Al añadir un acelerador (Roche), los resultados son más precisos. El análisis se realiza con Hitachi 717.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. El test de la t de Student se ha utilizado para analizar las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas y el test de la t de Student para muestras pareadas, cuando cada paciente era su propio control. Para relacionar variables cuantitativas se ha utilizado la regresión simple. Los resultados se han considerado significativos si la probabilidad de un error de tipo I es inferior a 0,05.

Se ha realizando un análisis multivariante, introduciendo en el modelo únicamente aquellas variables que en el análisis univariante guardan relación con la eliminación de fósforo. El análisis se ha realizado por pasos hacia atrás, con un estudio de multicolinealidad.

### RESULTADOS

La eliminación de fósforo (MPO<sub>4</sub>) guarda una buena correlación con los niveles plasmáticos del mismo ( $p = 0,01$ ) (fig. 1), con los litros de sangre depurada ( $p = 0,01$ ) (fig. 2) y con la existencia de una FAVI como acceso vascular ( $p = 0,05$ ), pero no observamos relación con la duración de la sesión, con la superficie de la membrana del dializador, con el KT/V de urea, con el flujo de sangre en la 1ª hora, con el flujo del líquido de diálisis, con el calcio plasmático ni con la ultra filtración. Los niveles plasmáticos de fósforo tienen una correlación inversa con la edad ( $p = 0,05$ ), pero no con otros parámetros nutricionales (Prealbumina, transferrina o albúmina).

La MPO<sub>4</sub> es de  $720 \pm 190$  mg/ tratamiento en los pacientes que disponen de una FAVI y de  $620 \pm 180$  mg/tratamiento en los pacientes que disponen de un catéter ( $p = 0,023$ ). Al analizar las diferencias en los pacientes con FAVI o catéter (tabla I), parece que estas se deben fundamentalmente al flujo de sangre tanto en la 1ª hora de diálisis como al total de litros depurados.

En los pacientes con membrana de alta permeabilidad, la eliminación de fósforo fue de  $700 \pm 170$

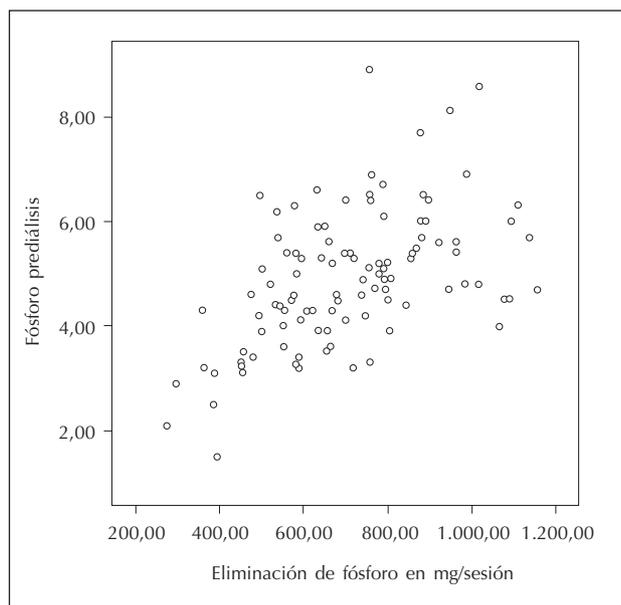


Fig. 1.—Eliminación de fósforo en relación al fósforo plasmático (mg/dl).

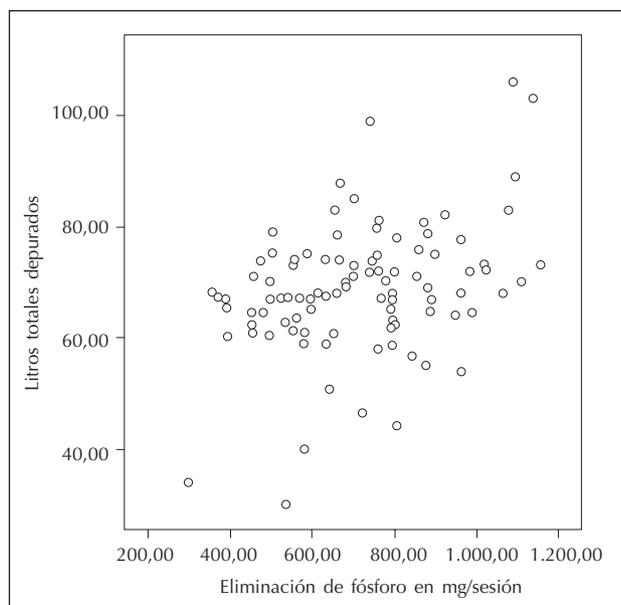


Fig. 2.—Eliminación de fósforo en relación al volumen de sangre depurada (L).

mg/sesión frente a los  $640 \pm 180$  mg/sesión con membrana de media permeabilidad ( $p = 0,280$ ). Al modificar la permeabilidad de la membrana siendo el paciente su propio control, tampoco se objetivaron diferencias en su eliminación ( $p = 0,259$ ).

En el análisis multivariante, las variables predictoras de la eliminación de fósforo son el fósforo plasmático, los litros de sangre depurados y la FAVI. Esta última desaparece cuando se hace un estudio de multicolinealidad.

En los pacientes en que se pudo realizar hemofiltración on-line, la eliminación de fósforo fue de  $725 \pm 202$  mg/sesión de HD de alto flujo,  $733 \pm 280$  mg/sesión de hemodiafiltración con reposición de 18 l postdilución ( $p = 0,383$ ) y de  $759 \pm 199$  mg/sesión con hemodiafiltración con membrana de helixona de  $2,1 \text{ m}^2$  ( $p = 0,057$ ).

## DISCUSIÓN

De entre los factores que participan en el proceso de depuración del fósforo, además de los niveles plasmáticos del mismo, parece que son la frecuencia<sup>12</sup> y la duración de la sesión de diálisis<sup>13</sup> los más importantes. Hoy se sabe que una diálisis lenta y larga (24 horas/semana), es decir, el factor tiempo, guarda relación con una excelente supervivencia de los pacientes incluso si tienen asociados factores de comorbilidad<sup>16</sup>. También es conocido que la hiperfosforemia se asocia con mayor mortalidad<sup>6</sup>, y que los niveles séricos de fósforo pueden ser controlados sin necesidad de quelantes en pacientes en hemodiálisis nocturna diaria<sup>17</sup>. Nosotros hemos encontrado correlación entre la eliminación de fósforo y los niveles plasmáticos del mismo pero no la hemos encontramos con la duración de la sesión de diálisis, probablemente porque el tiempo de diálisis era muy similar (el 85% de los pacientes se dializaban entre 4 y 5 horas). La localización del fósforo en el espacio intracelular<sup>18</sup> y su cinética de eliminación a lo largo de la diálisis pueden explicar la razón por la que las diálisis largas y frecuentes mejoran su depuración y también, la ausencia de correlación de la eliminación de fósforo con el KT/V de urea en la experiencia de algunos autores<sup>1,19</sup> y en la nuestra propia.

Jindal y cols.<sup>20</sup> ya demostraron que el aumento de la superficie de la membrana del dializador aumentaba la depuración de fósforo aunque otros autores han observado que el incremento es limitado por encima de  $2 \text{ m}^2$  de superficie<sup>21</sup>. En nuestra serie, el 84% de los pacientes se han dializado con una superficie entre  $1,8$  y  $2,1 \text{ m}^2$ , es decir, muy homogénea, lo que puede explicar la ausencia de relación con la eliminación de fósforo. Al igual que en nuestra experiencia, otros autores no han encontrado sin embargo evidencia de que las membranas de alta permeabilidad la aumenten de un modo clínicamente relevante<sup>16</sup>. Algunos trabajos han encontrado

**Tabla I.** Características de los pacientes según el acceso vascular

	Fístula AV	Catéter	p-valor
Edad	60,90 ± 14,99	64,21 ± 14,01	0,329
Peso (kg)	64,80 ± 11,58	59,58 ± 11,02	0,074
Eliminación de fósforo	720 ± 190 mg/Tto.	620 ± 180 mg/Tto.	0,023
Superficie de membrana	1,82 ± 0,10	1,80 ± 0,10	0,270
Duración sesión (horas)	4,12 ± 0,36	4,21 ± 0,56	0,474
KT/V urea	1,50 ± 0,19	1,46 ± 0,22	0,570
Litros depurados/sesión	70,00 ± 10,00	58,00 ± 12	0,001
Flujo de sangre (ml/min)	313,20 ± 26,26	274,61 ± 35,96	0,002
Flujo líquido (ml/min)	605,88 ± 100,41	569,56 ± 97,39	0,124
Fósforo plasma (mg/dl)	5,00 ± 1,31	4,55 ± 1,42	0,079

mejoría en la eliminación de fósforo con hemofiltración<sup>22</sup> o con las nuevas membranas de configuración helicoidal<sup>23</sup>. Nuestros datos no muestran beneficio en la eliminación de fósforo con las membranas de alta permeabilidad respecto a las de media permeabilidad, ni tampoco con la utilización de la técnica de hemodiafiltración on-line con reposición postdilución de 18 litros, aunque en este último aspecto, nuestra experiencia puede ser muy escasa y quizá podría ponerse de manifiesto con un tamaño de muestra mayor. El incremento en la depuración de fósforo producido con la membrana de helixona podría atribuirse en nuestro estudio a la mayor superficie de la membrana, además de a las características de la membrana en sí. Otros tipos de membrana no han demostrado influencia en la depuración de fósforo<sup>24</sup>.

Los resultados más relevantes de nuestro estudio son, que la eliminación de fósforo depende sobre todo de los niveles plasmáticos del mismo y de los litros de sangre depurados en la sesión de diálisis independientemente del KT/V de urea y que tanto estos como la depuración de fósforo son superiores en los pacientes que disponen de una fístula. Sin embargo, al realizar un estudio de multicolinealidad, la FAVI desaparece como factor, quedando únicamente el fósforo plasmático y los litros de sangre depurados. Aunque los niveles de KT/V de urea sean aceptables, los pacientes portadores de un catéter tienen en general un flujo sanguíneo menor y como se observa en la tabla I, los litros de sangre depurados son menores. Si bien otros autores no han encontrado que la mejoría del flujo sanguíneo mejore la eliminación de fósforo<sup>19</sup>, en realidad ese estudio se refería a un incremento de flujo por encima de 250 ml/min, cosa a veces no alcanzable de forma estable durante toda la sesión por un catéter. En nuestro caso, el flujo de sangre en la 1ª hora no se correlaciona con la eliminación de fósforo y si lo hace los litros de sangre depurados. Este hecho probablemente es la conse-

cuencia de que el flujo puede variar a lo largo de la sesión de diálisis. Aunque los catéteres de doble luz son utilizados ampliamente de forma satisfactoria, estudios recientes han mostrado una mayor supervivencia de los pacientes con FAVI<sup>25</sup>. El profesional podría contemplar en el caso de los catéteres con flujo insuficiente, si no existe otra alternativa, la posibilidad de incrementar la superficie de dializador (y quizá utilizar una membrana de helixona), el tiempo o la frecuencia de la diálisis de forma que se alcance un mínimo de litros de sangre depurada para un mejor control del fósforo a pesar de un KT/V de urea «suficiente». En nuestro caso, el mayor flujo de líquido de diálisis no mejora la eliminación de fósforo, al igual que en otras publicaciones<sup>21</sup>.

En conclusión, en nuestra experiencia, en la depuración de fósforo en un sesión de diálisis intervienen además del fósforo plasmático, la cantidad de sangre depurada que es en general superior cuando el acceso vascular es una FAVI. Otros factores como la duración de la sesión y la superficie del dializador eran muy homogéneos y no han podido por tanto mostrar diferencias. La ultrafiltración, el flujo del líquido de diálisis, la permeabilidad de la membrana o la técnica de hemodiafiltración on-line no la incrementa de forma significativa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Gutzwiller F, Zehn der CE. Estimating phosphate removal in hemodialysis: An additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1037-1044, 2002.
- Slatopolsky E, Robson AM, El Kan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 46: 1865-1870, 1968.
- Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 19: 303-307, 1992.
- Milliner DS, Zinmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 38: 931-935, 1990.

5. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoia T, Shirai K. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: III 86-III 89, 2003.
6. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-609, 1998.
7. Goodman WG, Golding J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Siden B, Wang Y, Chung J, Emerck A, Greasser LL, Elashoff RM, Salsusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
8. Marchais ST, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2178-2183, 1999.
9. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia: a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 14: 2085-2087, 1999.
10. Mucsi I, Herez G. Control of serum phosphate in patients with renal failure. New approaches. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2457-2460, 1998.
11. Messa P, Gropuzza M, Cleva M, Boscutti G, Mioni G, Cruciani A, Mazzolini S, Malison MR. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 43-48, 1998.
12. Buoncristiani U, Quintaliani G, Gozzari M, Giombini L, Ragaino M. Daily dialysis: Long-term clinical metabolic results. *Kidney Int* (Supl. 24): s137-s140, 1998.
13. Ratanarat R, Brendolan A, Volker G, Bonello M, Salvatory G, Andrikos E, Yavuz A, Crepaldi C, Ronco C. *Blood Purif* 23: 83-90, 2005.
14. Meffert G, Huber A, Bock A. New polysulfone filter design (Fresenius Fx) increases urea and B<sub>2</sub> microglobulin clearance: a prospective randomized crossover study. *J Am Soc Nephrol* 13: 601<sup>a</sup>, 2002.
15. Gartaldon F, Brendolan A, Crepaldi C, Frisone P, Zamboni S, dIntini V, Poulin S, Hector R, Granziero A, Martins K, Gellert R, Inguaggiato P, Ronco C. Effect of novel manufacturing technology on blood and dialysate flow distribution in a new low flux «Alfa polysulfone» hemodialyzer. *Int J Artif Organs* 26: 105-112, 2003.
16. Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AG, Laurent G. The effect of long, slow hemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 14: 919-922, 1999.
17. Musci I, Herez G, Urdall R, Ouwendyk M, Pierratos A. Control of serum phosphate without any Phosphate binders in patients treated with slow nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
18. Spalding EM, Chamney PW, Fanington K. Phosphate kinetics during hemodialysis. Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 61: 655-667, 2002.
19. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Garbani E, Zehnder CE. Increasing blood flow increases KT/Vurea and potassium removal but fails to improve phosphate removal. *Clin Nephrol* 59: 130-136, 2003.
20. Jindal KK, McDougall J, Woods B, Nowakowski L, Goldstein MB. A study of the basic principles determining the performance of several high-flux dialyzers. *Am J Kidney Dis* 14: 507-511, 1989.
21. Albalade M, Fernández C, López MD, Gago C, Jarraiz A, Pulido A, González A, Santana H, Hernando P. ¿Es posible aumentar la eliminación de fósforo en hemodiálisis convencional? *Nefrología* 23 (6): 520-527, 2003.
22. Minutolo R, Bellizzi R, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, Di Iorio BR, Conte G, De Nicola L. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenic and clinical insights.
23. Mandolfo S, Malberti F, Imbarciati E, Cogliati P, Gauly A. Impact of blood and dialysate flow and surface on performance of new polysulfone hemodialyzers. *Int J Artif Organs* 26: 113-120, 2003.
24. Katopodis KP, Chala A, Kaliouski E, Takouli L, Kalaitzidis R, Theodorou J, Stampoulos KC. Role of dialyzer membrane on the overall phosphate kinetics during hemodialysis. *Blood Purif* 23 (5): 359-64, 2005.
25. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 477-486, 2004.