

# Análisis del volumen de distribución de la urea en hemodiálisis

F. Maduell, F. Miralles\*, A. Caridad, F. Sigüenza, F. Serrato y E. Ochoa\*

Servicio de Nefrología y Bioquímica\*. Hospital Lluís Alcanyis. Xativa.

## RESUMEN

El modelo cinético de la urea considera que el volumen de distribución de la urea (V) es el del agua corporal y está distribuido en un solo compartimento. Como el V es difícil de medir se utiliza habitualmente el 58 % del peso corporal, a pesar de que puede variar entre el 35 y el 75 %.

En el presente trabajo hemos calculado el V con un método preciso, basado en la eliminación total de urea en el líquido de diálisis. Hemos profundizado en el conocimiento del mismo y si las diferentes características de la diálisis lo modifican.

Se estudiaron 20 pacientes, 10 varones y 10 mujeres, en programa regular de hemodiálisis. Se recogió el líquido de diálisis en un recipiente graduado y se determinó la concentración horaria de urea en plasma y en el líquido de diálisis. A cada paciente se le realizaron seis sesiones de diálisis, variando el flujo sanguíneo (250 ó 350 ml/mn), la ultrafiltración (0,5 ó 1,5 l/h), el baño (bicarbonato o acetato) y/o el dializador (cuprofan o poliacrinitrilo).

Al final de la diálisis, el V oscilaba entre el 43-72 % del peso corporal; no obstante, en cada paciente el valor era prácticamente constante. El V aumentaba progresivamente a lo largo de la diálisis,  $41,7 \pm 7,1$  % del peso corporal a la primera hora,  $50,4 \pm 7,5$  a la segunda hora y  $55,5 \pm 7,8$  al final de la sesión. El V era significativamente superior en los varones que en las mujeres,  $60,6 \pm 6,1$  versus  $50,9 \pm 6,1$  ( $p < 0.01$ ). No había diferencias a los cambios de flujo sanguíneo, ultrafiltración, baño o dializador.

Palabras clave: **Volumen de distribución de la urea. KT/V. Diálisis adecuada.**

## UREA DISTRIBUTION VOLUME ANALYSIS IN HAEMODIALYSIS

### SUMMARY

The urea kinetic model is used to monitor the dialysis and dietary protein prescriptions. Because patient urea distribution volume (V) is difficult to measure, it is usually assumed to be 58 % of body weight although total body water may vary between 35 and 75 % of body weight.

In this study we have calculated V by a precise method, by direct quantitation of urea in dialysate and have determined whether dialysis characteristics modify V.

Recibido: 30-III-1992.  
En versión definitiva: 22-VI-1992.  
Aceptado: 24-VI-1992.

Correspondencia: Dr. Francisco Maduell Canals.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Lluís Alcanyis.  
Ctra. Xàtiva-Silla, km. 2.  
46800 Xàtiva.

Twenty patients, ten male and 10 female, on thrice weekly dialysis (3 hours/session) were studied. All dialysate was collected in a graduated 120 liter tank. Urea concentration in blood and dialysate was measured hourly and V calculated. In each patient we performed 6 dialysis in which blood flow (250 or 350 ml/hr), ultrafiltration (0.5 or 1.5 l/h), membrane or buffer (bicarbonate or acetate) was varied.

At the end of haemodialysis V varied between 43 and 72 % of body weight, but in each patient this value was practically constant. V increased during haemodialysis,  $41.7 \pm 7.1\%$  in the first hour,  $50.4 \pm 7.5$  in second hour and  $55.5 \pm 7.9\%$  in the third hour. This data suggest a bi or multicompartmental urea kinetic model.

The blood flow, ultrafiltration, membrane or buffer did not influence the results. V was significantly increased in males as compared to females,  $60.5 \pm 6.1\%$  versus  $50.9 \pm 6.1\%$  ( $p < 0.01$ ).

Key words: **Urea distribution volume. Adequate dialysis. Urea kinetic model.**

## Introducción

Basados en los resultados del Estudio Cooperativo Americano<sup>1-3</sup>, se ha aceptado el KT/V como índice de prescripción de diálisis, ya que se trata de un parámetro objetivo, cuantificable y reproducible, a considerar obligadamente cuando se acortan las diálisis. Al utilizarse el KT/V de forma rutinaria se observa que existen variaciones individuales, de tal forma que pacientes con las mismas características de diálisis (mismo dializador, flujo de sangre, ultrafiltración y tiempo), unos estarían bien dializados y otros en infradiálisis. Si consideramos que K (aclaramiento del dializador) y T (tiempo) no varían en estos enfermos, la explicación deberíamos buscarla en el volumen de distribución de la urea (V).

El volumen de distribución de la urea es similar al del agua corporal<sup>4,6</sup>. Se sabe que el agua corporal oscila entre el 35-75 % del peso corporal en relación a una variabilidad individual, sexo, contenido tejido adiposo, estado de hidratación o área de superficie corporal<sup>7,9</sup>. El cálculo de V, según el modelo cinético de la urea (MCU) a partir de las determinaciones de urea pre y posdiálisis requiere el conocimiento preciso de K<sup>10</sup>, y lo mismo ocurre cuando se quiere utilizar la tabla de Cogan<sup>11</sup>. Y para determinar K *in vivo* es necesario conocer V<sup>10</sup>. Es por ello que, al ser difícil calcular V por el MCU u otros métodos, se utiliza habitualmente el 58 % del peso corporal. Todos estos cálculos llevan implícitos un elevado porcentaje de error.

En el presente trabajo, utilizando un método preciso para el cálculo del V basado en la eliminación total de urea en el líquido de diálisis y la diferencia de concentración de urea en plasma<sup>12-14</sup>, pretendemos valorar si existe una variabilidad individual en el V, si existen diferencias entre sexos y estudiar los factores que inciden durante la hemodiálisis en el volumen de distribución de la urea.

## Pacientes y métodos

Se estudiaron 20 pacientes, 10 varones y 10 mujeres, de 59,5 años de edad (intervalo entre 30-77), en progra-

ma regular de hemodiálisis a razón de tres sesiones por semana de tres horas de duración. Las etiologías de la insuficiencia renal crónica eran cinco glomerulopatías crónicas, cuatro nefropatías tubulointersticiales, tres poliquistosis renal del adulto, cuatro nefroangiosclerosis y cuatro de origen no afiliado. Ninguno de los pacientes del estudio mantenía función renal residual.

Se determinaron a cada paciente los siguientes parámetros antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>) y superficie corporal según el normograma de Du Bois<sup>15</sup>.

Siguiendo el método utilizado por R. Barth<sup>12</sup>, se recogía el líquido de diálisis en un recipiente graduado, de fibra de vidrio y de 120 litros de capacidad. Se determinaba la concentración horaria de urea en plasma y del líquido de diálisis almacenado en el recipiente. Calculamos V según la siguiente fórmula:

$$V = \frac{U}{C_1 - C_2},$$

siendo U la eliminación total de urea en el líquido de diálisis (concentración de urea multiplicado por el volumen del líquido de diálisis recogido) y C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> la diferencia de concentración de urea en plasma. El valor de V obtenido en litros se expresaba finalmente como el porcentaje del peso corporal (peso seco).

Cada paciente fue estudiado en seis situaciones diferentes, variando el flujo sanguíneo (250 ó 350 ml/mn), la ultrafiltración (0,5 ó 1,5 l/h), el baño de diálisis (bicarbonato o acetato) o el dializador (cuprofán o poliacrilonitrilo de 1,5 m<sup>2</sup> de superficie), representadas en la tabla I. El monitor utilizado en todo el estudio fue un Monitral S.

Los resultados se expresan como la media aritmética  $\pm$  desviación estándar. Para el análisis de la significación estadística de parámetros cuantitativos se ha empleado el test de la «t» de Student. Se ha considerado estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . Para el cálculo de la dependencia entre dos variables se utilizó el coeficiente de correlación lineal.

**Tabla I.** Situaciones de estudio

|         | Flujo<br>(ml/mn) | UF<br>(l/h) | Baño | Membrana<br>(1,5 m <sup>2</sup> ) |
|---------|------------------|-------------|------|-----------------------------------|
| 1 ..... | 250              | 0,5         | BIC  | Cuprofán                          |
| 2 ..... | 250              | 1,5         | BIC  | Cuprofán                          |
| 3 ..... | 350              | 0,5         | BIC  | Cuprofán                          |
| 4 ..... | 350              | 1,5         | BIC  | Cuprofán                          |
| 5 ..... | 250              | 0,5         | ACE  | Cuprofán                          |
| 6 ..... | 350              | 1,5         | BIC  | AN69                              |

UF: Ultrafiltración. BIC: Bicarbonato. ACE: Acetato. AN69: Poliacrilonitrilo.

**Resultados**

El V a las tres horas de diálisis oscilaba, según los pacientes, entre el 43 y el 72 % del peso corporal, con una media de 55,51 ± 7,89. No obstante, cuando se individualizaba a cada paciente, el V fue similar en las seis situaciones de estudio, con una desviación estándar inferior a 3.

Los valores de peso, talla, índice de masa corporal y superficie corporal se recogen en la tabla III. El V no se correlacionó con el peso ni con la superficie corporal, pero sí con la talla ( $y = 45,7 \times -18,17$ ;  $r = 0,49$ ) y con el índice de masa corporal (fig. 1).

El V aumentaba progresivamente a lo largo de la diálisis en todos los pacientes; la media del V a la primera hora fue 41,74 ± 7,13 % del peso corporal, 50,44 ± 7,54 a la segunda hora y 55,51 ± 7,89 al final de la sesión.

Al analizar los resultados según el sexo observamos

**Tabla III.** Parámetros antropométricos

|    | Sexo         | Peso<br>(kg) | Talla<br>(m) | IMC<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | SC<br>(m <sup>2</sup> ) |
|----|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1  | Mujer .....  | 44,0         | 1,54         | 18,55                       | 1,37                    |
| 2  | Hombre ..... | 57,5         | 1,56         | 23,62                       | 1,63                    |
| 3  | Hombre ..... | 56,5         | 1,74         | 18,66                       | 1,68                    |
| 4  | Hombre ..... | 50,0         | 1,62         | 19,05                       | 1,50                    |
| 5  | Hombre ..... | 54,0         | 1,68         | 19,13                       | 1,60                    |
| 6  | Mujer .....  | 72,5         | 1,52         | 31,38                       | 1,89                    |
| 7  | Mujer .....  | 56,5         | 1,54         | 23,82                       | 1,59                    |
| 8  | Hombre ..... | 66,0         | 1,70         | 22,84                       | 1,87                    |
| 9  | Mujer .....  | 59,0         | 1,52         | 25,54                       | 1,63                    |
| 10 | Mujer .....  | 68,0         | 1,60         | 26,56                       | 1,86                    |
| 11 | Mujer .....  | 63,0         | 1,62         | 24,00                       | 1,76                    |
| 12 | Mujer .....  | 70,0         | 1,49         | 31,53                       | 1,85                    |
| 13 | Hombre ..... | 58,5         | 1,65         | 21,48                       | 1,68                    |
| 14 | Hombre ..... | 64,0         | 1,70         | 22,15                       | 1,83                    |
| 15 | Mujer .....  | 55,5         | 1,47         | 25,68                       | 1,55                    |
| 16 | Hombre ..... | 74,0         | 1,75         | 24,16                       | 2,05                    |
| 17 | Mujer .....  | 59,5         | 1,59         | 23,54                       | 1,70                    |
| 18 | Hombre ..... | 75,0         | 1,69         | 26,26                       | 2,05                    |
| 19 | Hombre ..... | 64,5         | 1,68         | 22,85                       | 1,82                    |
| 20 | Mujer .....  | 71,0         | 1,59         | 28,08                       | 1,92                    |

IMC: Índice de masa corporal. SC: Superficie corporal.

**Tabla II.** Volumen de distribución de la urea a las tres horas de hemodiálisis

|    | Situación de estudio |       |       |       |       |       | Media ± DS   |
|----|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|    | 1                    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |              |
| 1  | 51,04                | 55,02 | 54,02 | 54,04 | 55,17 | 54,89 | 54,03 ± 1,54 |
| 2  | 52,20                | 53,84 | 52,18 | 52,98 | 54,63 | 54,48 | 53,19 ± 1,09 |
| 3  | 63,99                | 63,41 | 67,01 | 62,87 | 69,96 | 64,61 | 65,31 ± 2,69 |
| 4  | 68,77                | 71,92 | 68,05 | 71,21 | 71,30 | 69,37 | 70,10 ± 1,58 |
| 5  | 60,49                | 65,18 | 62,18 | 64,69 | 68,13 | 66,24 | 64,48 ± 2,76 |
| 6  | 44,09                | 46,44 | 45,90 | 45,04 | 46,11 | 46,07 | 45,61 ± 0,88 |
| 7  | 53,55                | 49,24 | 46,99 | 53,16 | 51,07 | 54,21 | 50,19 ± 2,87 |
| 8  | 63,44                | 56,77 | 58,92 | 58,33 | 59,55 | 62,16 | 59,86 ± 2,48 |
| 9  | 54,43                | 54,25 | 55,23 | 56,66 | 57,54 | 54,26 | 55,39 ± 1,39 |
| 10 | 53,52                | 55,77 | 54,78 | 53,40 | 51,82 | 54,14 | 53,90 ± 1,34 |
| 11 | 46,35                | 43,06 | 44,96 | 47,59 | 42,09 | 43,09 | 44,52 ± 2,14 |
| 12 | 45,48                | 44,88 | 46,80 | 45,35 | 42,13 | 44,65 | 44,88 ± 1,54 |
| 13 | 54,06                | 56,89 | 51,76 | 54,52 | 55,24 | 53,63 | 54,35 ± 1,70 |
| 14 | 66,20                | 62,55 | 64,28 | 62,83 | 63,69 | 59,89 | 63,24 ± 2,09 |
| 15 | 63,27                | 64,44 | 63,65 | 62,99 | 59,01 | 59,02 | 62,06 ± 2,41 |
| 16 | 59,59                | 58,88 | 60,00 | 57,41 | 58,79 | 55,88 | 58,42 ± 1,53 |
| 17 | 51,93                | 49,12 | 46,48 | 46,66 | 45,13 | 45,02 | 47,39 ± 2,67 |
| 18 | 64,09                | 67,09 | 65,68 | 65,58 | 67,63 | 64,09 | 65,69 ± 1,47 |
| 19 | 51,59                | 46,58 | 51,06 | 53,17 | 51,54 | 54,38 | 51,39 ± 2,66 |
| 20 | 44,17                | 48,83 | 43,60 | 44,47 | 47,83 | 47,17 | 46,01 ± 2,19 |

que, partiendo de pesos similares para ambos grupos (tabla IV), había un aumento del V en los varones con respecto a las mujeres. Diferencia que se apreciaba en la primera hora y se mantenía en la segunda y tercera horas (fig. 2).

Por último, al analizar las diferentes situaciones del estudio según las características de diálisis, no se observaron diferencias significativas cuando se variaba el flujo sanguíneo, la ultrafiltración, el dializador o el baño de diálisis (tabla V).

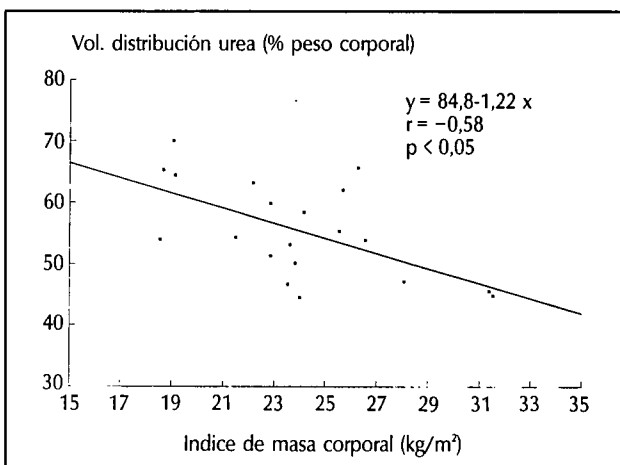


Fig. 1.—Correlación entre el volumen de distribución de la urea con el índice de masa corporal.

**Tabla IV.** Volumen de distribución de la urea según el sexo

|            | Hombre<br>(N = 10) | Mujer<br>(N = 10) | Signif.<br>estad. |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Peso ..... | 56,33 ± 5,11       | 61,00 ± 9,33      | NS                |
| V1 .....   | 47,36 ± 6,76       | 36,77 ± 3,78      | p < 0,001         |
| V2 .....   | 56,67 ± 5,58       | 44,46 ± 5,41      | p < 0,001         |
| V3 .....   | 60,51 ± 6,11       | 50,93 ± 6,10      | p < 0,01          |

V1, V2, V3: Vol. distribución urea a la primera, segunda y tercera horas.

**Discusión**

El principal problema que conlleva el empleo del modelo cinético de urea está en la dificultad en la medición o el cálculo del V. La mayoría de trabajos publicados<sup>4-9</sup> concluyen que el V varía entre el 35-75 % del peso corporal, pero todos ellos conllevan un alto porcentaje de error.

En nuestro trabajo, al igual que otros autores<sup>12-14</sup>, hemos utilizado un método de gran precisión que nos permite un cálculo del V individualizado para cada paciente. Está basado en la cuantificación directa de la urea en diálisis. Aunque es técnicamente sencillo y económico, no se puede realizar rutinariamente, ya que se precisaría de un recipiente para cada monitor y la labor que conlleva manejar de 100 a 120 litros (recoger, medir, analítica, vaciar, limpiar, etc.).

Nuestros resultados confirman que el V tiene una variabilidad individual y que puede oscilar entre el 35-75 % del peso corporal. Sin embargo, el V es prácticamente constante para cada paciente, con una desviación estándar aceptable. Creemos, por tanto, que se podría determinar el V a cada paciente en programa de hemodiálisis en varias ocasiones y utilizarlo como un valor fijo.

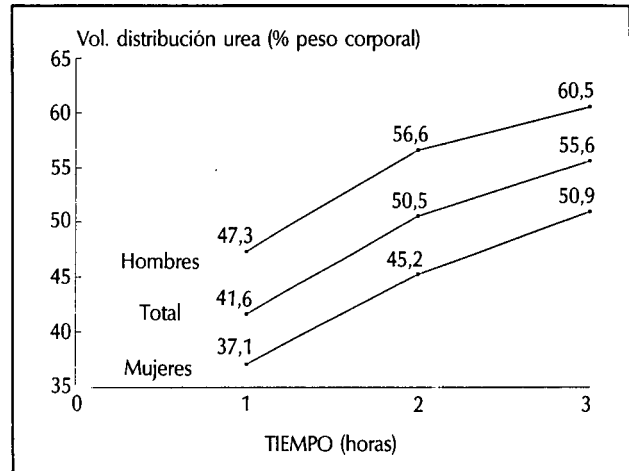


Fig. 2.—Cambios del volumen de distribución de la urea a lo largo de la diálisis y diferencias entre sexos.

La variabilidad individual del agua corporal total o del V se ha atribuido a varios factores (peso, talla, sexo, contenido del tejido adiposo, estado de hidratación y/o área de superficie corporal)<sup>4-9</sup>, y a partir de estos factores se han confeccionado diferentes tablas, todas ellas con un elevado porcentaje de error. En nuestro trabajo hemos observado una correlación del V con la talla y con el índice de masa corporal; sin embargo, los coeficientes de correlación son bajos, sugiriendo que el V depende de estos factores, entre otros.

El modelo cinético de la urea asume un modelo de pool único, considerando que el transporte transcelular de la urea debe ser rápido en relación a la eliminación dialítica. El aumento progresivo del V a lo largo de la diálisis observado en nuestro trabajo sugiere que el modelo cinético de la urea sería bi o multicompartimental, ya que el hecho de que el volumen de distribución aumente en

**Tabla V.** Volumen de distribución de la urea según las características de diálisis

|          | V según flujo sanguíneo |                       |                   | V según ultrafiltración |                     |                   |
|----------|-------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
|          | 250 ml/mn<br>(N = 60)   | 350 ml/mn<br>(N = 60) | Signif.<br>estad. | 0,5 l/h<br>(N = 60)     | 1,5 l/h<br>(N = 60) | Signif.<br>estad. |
| V1 ..... | 41,9 ± 7,2              | 41,6 ± 7,1            | NS                | 41,8 ± 7,1              | 41,6 ± 7,2          | NS                |
| V2 ..... | 50,8 ± 7,7              | 50,0 ± 7,4            | NS                | 50,6 ± 7,4              | 50,2 ± 7,7          | NS                |
| V3 ..... | 55,7 ± 8,1              | 55,2 ± 7,7            | NS                | 55,4 ± 8,0              | 55,5 ± 7,8          | NS                |

|          | V según baño de diálisis |                     |                   | V según dializador    |                  |                   |
|----------|--------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
|          | Bicarbonato<br>(N = 100) | Acetato<br>(N = 20) | Signif.<br>estad. | Cuprofán<br>(N = 100) | AN69<br>(N = 20) | Signif.<br>estad. |
| V1 ..... | 41,5 ± 6,9               | 42,6 ± 7,9          | NS                | 41,7 ± 7,2            | 41,6 ± 7,1       | NS                |
| V2 ..... | 50,1 ± 7,3               | 51,7 ± 8,5          | NS                | 50,5 ± 7,6            | 49,9 ± 6,9       | NS                |
| V3 ..... | 55,4 ± 7,7               | 55,9 ± 8,9          | NS                | 55,6 ± 7,9            | 55,0 ± 7,7       | NS                |

el transcurso de la hemodiálisis sugiere que la tasa de transporte transcelular es más lenta en relación a la depuración dialítica y/o nuevos compartimientos se suman a los iniciales. Por otra parte, no podemos olvidar que existe entre un 5 y un 15 % de efecto rebote de la urea a los cuarenta y cinco minutos de finalizar la diálisis<sup>16</sup> y que el V sería ligeramente superior al calculado. De acuerdo con esto, si cuanto menor es la duración de la diálisis es menor el V, cuanto menor sea la duración de la diálisis deberíamos prever un efecto rebote superior; y quizás sea por esto que algunos autores hayan sugerido que cuanto más corta sea la diálisis se deberían requerir mayores índices de KT/V<sup>17</sup>.

En el Estudio Cooperativo Americano<sup>18</sup>, la media del V en los varones era del 61 % y en las mujeres el 56 %. Nuestros resultados son similares para los hombres y ligeramente inferiores para las mujeres. Estas diferencias nos ayudan a comprender por qué en la mayoría de las mujeres no tenemos dificultad en conseguir buenos KT/V y por qué algunos hombres, por su elevado V, no podemos acortar la duración de la diálisis.

Finalmente, cuando analizamos las características de la diálisis, hemos observado que el V sólo está influenciado por el tiempo, ya que ni el flujo sanguíneo, la ultrafiltración, el dializador ni el baño de diálisis alteran los resultados.

En conclusión, hoy en día, en que se tiende a la individualización de la diálisis para cada paciente, creemos que la determinación precisa del V según la metodología utilizada en el presente trabajo sería de gran ayuda en la comprensión y la planificación de la hemodiálisis. Nos permite identificar el subgrupo de pacientes (mujeres normalmente) con pequeño V que fácilmente conseguimos buenos KT/V y el subgrupo de pacientes (habitualmente hombres) con gran V que nos es más difícil conseguir buenos índices de diálisis. Además, el conocimiento de que el V es menor cuanto más corta sea la diálisis nos permite prever un mayor efecto rebote y variar los requerimientos de KT/V según la duración de la diálisis.

## Bibliografía

1. Harter HR: Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recomendations. *Kidney Int*, 23 (suppl. 13):S107-S112, 1983.
2. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 28:526-534, 1985.
3. Lindsay RM y Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 33 (suppl. 24):S92-S94, 1988.
4. Steffenson KA: Some determinations of the total body water in man by means of intravenous injections of urea. *Acta Physiol Scand*, 13:282-286, 1947.
5. Sargent JA: Control of dialysis by a single-pool model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 23 (suppl. 13):S19-S23, 1983.
6. Ilustrup K, Hanson G, Shapiro W y Keshaviah P: Examining the foundations of urea kinetics. *Trans Am Soc Artif Organs*, 31:164-168, 1985.
7. Hume R: Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Path*, 19:389-391, 1966.
8. Hume R y Weyers E: Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Path*, 24:234-238, 1971.
9. Watson PE, Watson ID y Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*, 33:27-39, 1980.
10. Lowrie EG y Teehan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recomendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 23 (suppl. 13):S113-S122, 1983.
11. Cogan y Garovov: En *Introduction to dialysis*. New York. Churchill Livingstone Inc., 1985.
12. Barth RH: Direct calculation of KT/V. A simplified approach to monitoring of hemodialysis. *Nephron*, 50:191-195, 1988.
13. Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MO, Goomastic M y Nakamoto S: Comparison of two methods of kinetic modeling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 30:60-64, 1984.
14. Aebischer P, Schorderet D, Juillerat A, Wauters JP y Fellay G: Comparison of urea kinetic and direct dialysis quantification in hemodialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 31:338-342, 1985.
15. Du Bois D y Du Bois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 17:863-871, 1916.
16. Pedrini LA, Zereik S y Rasmy S: Causes kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int*, 34:817-824, 1988.
17. Lindsay RM y Spanner E: A hypothesis: The protein catabolic rate dependent upon the time and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Diseases*, 5:382-389, 1989.
18. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF y Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. *N Eng J Med*, 20, 1176-1181, 1981.