

Diálisis adecuada

A. L. M. de Francisco

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

La ausencia de un profundo conocimiento de la patogénesis de la uremia hace difícil poder definir el término de diálisis adecuada. Podemos hablar de conceptos como competente, suficiente, ni más ni menos de la necesaria, satisfactoria, etc. Según Hakim sería aquella que no aumenta, sino reduce la morbilidad y mortalidad asociada a la insuficiencia renal y diálisis¹. En términos más exigentes sería aquella que elimina las mismas cantidades de las mismas sustancias que habitualmente eliminan los riñones manteniendo un estado nutricional, hematológico, óseo, cardiovascular y neurológico que condicione un bienestar y una buena calidad de vida.

Toxicidad urémica

La ausencia de correlación clínica con los niveles plasmáticos de sustancias de bajo peso molecular llevó a Scribner en 1965 a sospechar de sustancias con un peso molecular superior a 300 daltons, no eliminadas por la diálisis, como responsables de la morbilidad urémica y especialmente de la neuropatía periférica². Posteriormente, Jepsen comunicó que la prevención de la neuropatía se relacionaba más con el tiempo de diálisis que con los valores de urea y creatinina³, y Tenckoff que los pacientes en diálisis peritoneal no padecían neuropatía periférica a pesar de los altos niveles de urea y creatinina⁴.

En 1971, el grupo de Seattle formuló la teoría del metro cuadrado/hora, que constituye la primera teoría matemática de la diálisis adecuada. En resumen, el aclaramiento de las medianas moléculas no es proporcional al flujo de sangre y de dializado, sino que está determinado por la superficie de la membrana y la duración de la diálisis⁵. Como resultado de su experiencia clínica, en la que 30 horas de diálisis por semana con un dializador Kiil, con una superficie de 0,7 m², podría prevenir la neuropatía urémica, llegaron a la conclusión de que $0,7 \times 30 = 21$ m²/hora sería la dosis de diálisis necesaria por término medio.

Posteriores estudios del grupo de Seattle⁶ determinaron que un resultado clínico satisfactorio podría alcanzarse

se con un aclaramiento semanal de un marcador hipotético de medianas moléculas que venía representado por la vitamina B₁₂ con un parámetro de diálisis adecuada que ellos refirieron a 30 l/semana 1,73 m² de vitamina B₁₂. El cociente entre el aclaramiento semanal de vitamina B₁₂ alcanzado con la diálisis que ofrecemos (añadiendo el filtrado glomerular residual del paciente si existe) y el mínimo aclaramiento semanal necesario (30 l/semana) lo denominaron índice de diálisis, que establecía la diálisis adecuada en términos de extracción de medianas moléculas. Un radio de 1 indicaba un tratamiento adecuado de diálisis y por debajo o por encima indicaba inadecuada o excesiva diálisis⁶. Sin embargo, el planteamiento del índice de diálisis se basaba en asunciones no demostradas como que las medianas moléculas son tóxicas, que la vitamina B₁₂ es un marcador de todas ellas, que el modelo es unicompartimental y que la generación de medianas moléculas es constante, aspectos todos ellos poco probables.

Aunque no se han demostrado correlaciones clínicas entre las medianas moléculas y los síntomas clínicos, sí se han descrito numerosas alteraciones *in vitro* tanto sobre células (hematíes, plaquetas, fibroblastos, linfocitos T, neuronas...) como sobre vías metabólicas (utilización de la glucosa, actividades enzimáticas). La hipótesis de las medianas moléculas produjo un impulso tecnológico con el desarrollo de nuevas membranas más permeables, dializadores de mayor superficie y nuevas técnicas de diálisis dirigidas a su eliminación, tales como la hemoperfusión, hemofiltración o la CAPD.

Modelo cinético de la urea y estudio nutricional

Motivado por la disputa sobre el tipo de toxinas urémicas que eran importantes y la necesidad de cuantificar la prescripción de diálisis, en los años 70 en los EE. UU. se realizó el Estudio Nacional Cooperativo de Diálisis (NCDS), que tenía como objetivo, usando una técnica matemática llamada modelo cinético de la urea, predecir el efecto de los cambios en la prescripción de diálisis sobre los niveles de nitrógeno ureico, la morbilidad y la mortalidad⁷.

¿Por qué la urea? El Estudio Cooperativo eligió la urea como marcador porque es fácilmente medible, se correlaciona con algunas manifestaciones tóxicas de la insuficiencia renal, su concentración puede ser controlada por la diálisis y así poder seguir los efectos a largo plazo, es

Correspondencia: Dr. A. L. M. de Francisco.
S. de Nefrología.
Hospital Valdecilla.
Santander.

fácilmente difusible, por lo que puede aplicarse un modelo monocompartimental, y mide el catabolismo proteico.

Todos los modelos cinéticos que se aplican en diálisis se basan en la ley de conservación de masas, es decir: «la acumulación dentro de un sistema de una determinada sustancia es igual a la diferencia entre la entrada al sistema y la salida del mismo de esa sustancia».

En el diagrama del modelo cinético de la urea que fue utilizado en el Estudio Nacional Cooperativo de Diálisis (fig. 1) observamos que la urea entra en el sistema como resultado del catabolismo proteico y viene determinado por G, que es la generación de urea y sale del sistema como consecuencia del aclaramiento bien residual, bien del dializador (KC). Como vemos, el volumen y la concentración varían en función del tiempo; el volumen aumenta entre las diálisis como resultado de la retención de líquidos y disminuye durante la diálisis como resultado de la ultrafiltración. Por otra parte, la concentración que es C depende de los cambios en la entrada y en la salida de urea. Queda así expresada la fórmula matemática sobre la que se basa el estudio del modelo cinético de la urea⁸:

$$\frac{d(VC)}{dt} = G - KC$$

La urea es el principal producto nitrogenado del catabolismo proteico⁹. Las proteínas contienen aproximadamente un 16 % de nitrógeno y durante el catabolismo proteico prácticamente todo el nitrógeno se convierte en urea y sólo una pequeñísima cantidad del nitrógeno proteico se convierte a sustancias como creatinina y ácido úrico. Aunque existe una circulación enterohepática, en la que la urea difunde al intestino y es convertida en amonio por las bacterias intestinales, el hígado produce una completa conversión del amonio a urea, por lo que la urea se encuentra en el organismo sólo como resultado de la degradación de las proteínas bien de la dieta, bien endógenas. Su eliminación se realiza bien por la función renal o por efecto de la diálisis, y está claramente comprobado que en personas normales o en urémicos estables el nivel de BUN varía directamente con la ingesta proteica diaria¹⁰, con lo que el modelo cinético de la urea nos puede asimismo servir como herramienta para conocer el estado nutricional del paciente.

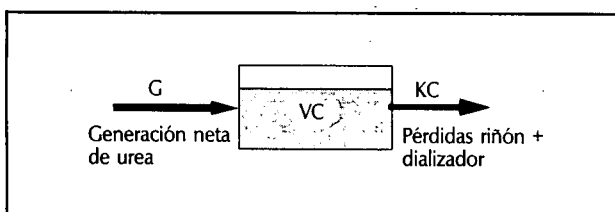


Fig. 1.

El Estudio Nacional Cooperativo Americano (NCDS)

El NCDS se designó para conocer el papel de dos parámetros en la determinación de la diálisis adecuada a largo plazo. El primero fue la concentración de BUN. Se eligió la concentración media en el tiempo del BUN llamado TAC en lugar de una medida más fácil que sería BUN prediálisis mitad de semana porque la toxicidad a largo plazo de la uremia parece estar más en función de una exposición media que algunas concentraciones en pico. El segundo parámetro fue la duración de la diálisis, ya que para un determinado tipo de membrana la eliminación de las moléculas de gran peso molecular está en relación a la duración de la diálisis y la superficie de la membrana, presumiendo que se mide el aclaramiento de las medianas moléculas.

Otro de los parámetros que se fijaron en el estudio fue la tasa de catabolismo proteico (PCR) como medida de la generación de urea (Gu), ya que mantienen una relación fija, tal como estudió Borah¹¹. El Estudio Cooperativo con la finalidad de ajustarlo al peso corporal utilizó un arreglo de la ecuación de Borah para calcular el PCR. Reexpresó Gu como función del PCR, modificando el término constante que representa la excreción de nitrógeno no ureico en función de las diferencias de peso entre sus pacientes, de manera que la ecuación final fue la siguiente: $PCR = 9,35 Gu + 0,294 V$. En un paciente estable en hemodiálisis, el valor cinéticamente determinado de PCR puede ser usado como medida de la ingesta proteica incluso mejor que las encuestas dietéticas.

Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos experimentales, todos ellos dializados tres veces por semana con membranas de cuprofán o celulósicas. Los grupos 1 y 2, con sesiones de 4,5 a 5 horas, mientras que los grupos 3 y 4 con sesiones de más corta duración, de 2,5 a 3,5 horas. Asimismo, los grupos 1 y 3 fueron dializados para mantener un TAC de urea de 50 mg/dl (que se corresponde con un BUN de 60-80 mg/dl prediálisis mitad de semana), y los grupos 2 y 4 fueron dializados con un régimen de alto BUN con un TAC urea de 100 mg/dl (que se corresponde con un BUN de mitad de semana prediálisis entre 110 y 130 mg/dl).

El TAC de urea resultó ser el determinante más importante en la morbilidad o baja en el estudio. La proporción de pacientes que fueron eliminados por razones médicas o por muerte a los nueve meses fue significativamente más baja en los grupos de TAC urea más bajo, grupos 1 y 3, con 11 y 6 %, que en los grupos con TAC urea elevado, grupos 2 y 4, con un 45 y 46 %, respectivamente. El tiempo de diálisis no tuvo efecto en la baja del paciente del estudio.

También el TAC de urea resultó altamente significativo en la hospitalización, con menos hospitalizaciones en los grupos 1 (14 %) y 3 (31 %) que en los grupos 2 (54 %) y 4 (69 %). Sin embargo, en este caso, al comparar por el tiempo de diálisis, se observa que el número de hospitalizaciones fue inferior en el grupo 1 que en el 3 y en el

grupo 2 que en el 4, aunque solamente significativo en este último grupo de alto TAC, es decir, que el tiempo de diálisis fue un predictor de la morbilidad significativo solamente en pacientes con alto TAC.

En resumen, las conclusiones del NCDS fueron las siguientes:

1. El TAC urea elevado (100 mg/dl) se asocia a un fallo terapéutico más alto que el TAC urea bajo (50 mg/dl).
2. Un PCR bajo, reflejo de una escasa ingesta proteica, se asocia también a fallo terapéutico.
3. La diálisis corta (2,5-3,5 h) con membranas celulósicas aumenta la hospitalización, pero no la mortalidad, en aquellos con TAC urea elevado.
4. La eficacia del TAC urea y la ineficacia del tiempo de diálisis apuntan a moléculas de bajo peso de las que la urea es un marcador.
5. Aunque el TAC urea y el PCR son altamente predictores del fallo en el tratamiento dialítico, sólo explican el 14 % de la diferencia en fracasos entre los grupos del estudio. Hay otros múltiples factores que contribuyen a la toxicidad.

Laird, en un estudio separado en el que utilizó una regresión lineal logística, estudió el efecto de múltiples variables sobre la probabilidad de fallo dialítico. De nuevo encontró que el mejor predictor del fallo fue el TAC urea y que el segundo mejor predictor estaba en función del PCR, de suerte que la probabilidad de fallo es una función decreciente continua del PCR¹².

Varias son las limitaciones de este estudio realizado hace años para su aplicación actual:

- Tiempo de seguimiento: El tiempo máximo fue de 48 semanas, y posiblemente complicaciones urémicas como la neuropatía, que requieren más largos períodos de tiempo para desarrollarse, pueden no haber sido adecuadamente estudiadas.
- Edad: En la actualidad ha subido cerca de cinco años de media (56,6 años versus 51 años de media en el NCDS), y uno se pregunta si realmente este efecto pudiera modificar alguna de las conclusiones.
- Criterios de exclusión: Tampoco se corresponde la población actual en diálisis por término medio con la población estudiada, ya que los criterios de exclusión de los pacientes que entraron en el estudio fueron muy amplios. En concreto, por ejemplo, el número de diabéticos actualmente en los EE. UU. es del 32,3 % de nuevos pacientes.
- Asimismo, en el estudio se usaban exclusivamente membranas celulósicas, sin bicarbonato ni control de ultrafiltración, y los resultados aplicables a otra membrana puede que no sean válidos, ya que las nuevas membranas, con poros mayores con aclaramiento de medianas moléculas mayor y un mayor efecto rebote, pueden cambiar los parámetros de diálisis adecuada. Para Lindsay, el uso de esas membranas puede permitir una menor dosis

de diálisis¹³. Dicho de otra manera, solamente el 22 % de los pacientes actualmente en diálisis habrían sido seleccionados según los criterios del NCDS.

Análisis mecánico de los datos del NCDS

Gotch y Sargent examinaron de nuevo los datos del NCDS buscando si el efecto protector del PCR (es decir, baja probabilidad de fallo asociado a un alto PCR) era real¹⁴. Consideraron que en la programación del estudio se fijó un PCR entre 0,8 y 1,4 g/kg/día, por lo que TAC urea y PCR no eran independientes. Introdujeron en la evolución del tratamiento una nueva variable, cuyo valor se correspondía con el nivel de diálisis prescrita, y esta variable fue el KT/V:

- K = aclaramiento total de urea en ml/minuto.
T = duración de la diálisis en minutos.
K × T = volumen de sangre aclarado de urea durante una sesión.
 $\frac{K \times T}{V}$ = fracción de agua total que es aclarado de urea durante una sesión de diálisis.

Ordenaron los 160 pacientes en 10 grupos de 16 y cada grupo con su media de KT/V. La probabilidad de fallo era constante entre 0,4 y 0,8 (57 %) y cae bruscamente entre 0,9 y 1,5 (13 %).

Combinando los datos de KT/V, BUN y PCR, diseñaron un mapa que representa las bases para la prescripción de diálisis a través del uso de KT/V, definiendo: zona inadecuada con un KT/V inferior a 0,7 y zona excesiva con un KT/V superior a 1,5. Una zona llamada zona adecuada sería aquella con un KT/V entre 0,9 y 1,5, un PCR entre 0,8 y 1,4 y un TAC de urea de 50 mg/dl, que sería la que coincide con el área de probabilidad de fallo correspondiente al 13 %.

Los estudios de Gotch y Sargent coinciden con los resultados obtenidos en un estudio unos años antes por la Universidad de Vanderbilt¹⁵. Sobre la base de que ningún paciente presenta síntomas urémicos cuando tiene un GFR del 10 % (que es equivalente a 10 ml/minuto), los autores proponen un mínimo aclaramiento dialítico de 100 l/semana, que, según el volumen de distribución de la urea, sería equivalente a 3 l/semana por litro de agua corporal total; en definitiva, un litro de aclaramiento de nitrógeno ureico por diálisis por litro de agua total. Este índice de diálisis de 1 fue utilizado como un índice de referencia. Durante seis meses los pacientes fueron subdiálizados con dos litros por semana por litro de agua corporal total, que corresponde a un KT/V de 0,66, presentando alteraciones en el electroencefalograma, en la memoria, disminución del tiempo de reacción ante la alarma de luz, etc., y es importante considerar que los pacientes manifestaban una buena salud y una gran satisfacción por haberles acertado el tiempo de diálisis¹⁶.

Diálisis adecuada y KT/V

En un artículo sobre la diálisis del futuro, Gotch repasa, en función de los resultados del NCDS, los estudios realizados desde el 60 al 85 con lo que él llama terapia dialítica experimental. Los primeros 4 pacientes fueron dializados un vez por semana con un KT/V de 0,45 y la evolución fue muy pobre, con neuropatía severa en el primer año¹⁷. En el 83, Teechan, antes referido¹⁶ reduce el KT/V a 0,65, encontrando un deterioro del sistema nervioso central, y concluye que el KT/V debería ser de 1. Shaldon comunica el tratamiento con dos horas de hemofiltración y un KT/V de 0,65, abandonando la técnica por la mala evolución¹⁸. Mala evolución también en la hemodiafiltración de Wizemann, con un KT/V de 0,65¹⁹. Es decir, todos los tratamientos experimentales con KT/V inferiores a 0,80 se han demostrado inadecuados, independientemente del aclaramiento de medianas moléculas.

Al contrario, en aquellos con un KT/V superior a 0,9, como es la diálisis corta de Cambi²⁰, la diálisis larga de Laurent²¹, el NCDS, la hemofiltración de Kesaviah²², la hemodiafiltración de Von Albertini²³, etc., la evolución clínica fue satisfactoria. Es decir, que los estudios experimentales demuestran la indicación de un KT/V por encima de 1 para una diálisis adecuada.

Diálisis óptima (KT/V > 1) y mortalidad

Si comparamos los resultados de Europa y EE. UU. sobre la mortalidad de pacientes en diálisis, nos encontramos con que esta mortalidad es muy superior en los EE. UU. alcanzando un 23,4 % en 1987²⁴, mientras que en Europa es del 10,4 %²⁵. Esta diferencia no es explicable por diferencias en la edad ni siquiera tampoco por diferencias en el tipo de diagnóstico de los pacientes, puesto que se mantienen tras corregirse estos parámetros. Sí que existe una clara diferencia en el tiempo de diálisis semanal, que es de nueve horas de media en los EE. UU., mientras que en Europa es de 12 horas semanales.

Varios estudios americanos recientes comunican resultados que apuntan a una dosis de diálisis insuficiente. Delmez y cols., en San Luis, estudian 617 pacientes y casi un 50 % tenía un KT/V inferior a 1²⁶. Gotch y cols., de 101 pacientes en tránsito en San Francisco, 50 % recibían una diálisis con un KT/V inferior a 1²⁷. Held y cols., sobre 2.897 pacientes en los EE. UU., un 53 % eran dializados con un KT/V también inferior a 1²⁸. Así pues, existe en los EE. UU. una escasez en la cantidad de diálisis prescrita que pudiera correlacionarse con la superior mortalidad encontrada en diálisis.

Hay además algunas razones para pensar que el KT/V ideal tendría que ser quizás algo superior a uno. Recientemente, Ahmad y cols., de Seattle²⁹, compararon las hospitalizaciones y observaron que con un KT/V de 0,98 había un nivel de hospitalización de 1,9 días al año, mientras que aquellos pacientes no hospitalizados tenían un

KT/V de 1,29. Por otra parte, Charra y cols.³⁰, en un estudio sobre la supervivencia actual para 445 pacientes con un KT/V medio de 1,6 desde el principio y una excelente supervivencia a cinco años del 87 %, y a 10 años del 75 %, encuentran que la supervivencia fue mejor en el grupo con un KT/V de 1,97 en relación a aquellos con 1,35, mostrando la predictividad del KT/V y el valor del KT/V elevado. Asimismo, Schleifer y cols., en este mismo año publican los resultados de su grupo, en el que subieron el KT/V de 1,01 en el primer año a 1,3 el segundo, y la mortalidad cayó del 28 al 11 %³¹.

Diálisis adecuada y CAPD

En diferentes series, aproximadamente un 9 % de los pacientes que abandonan la CAPD lo hacen por diálisis inadecuada. Sin embargo, la evolución clínica en la CAPD depende de otros factores de riesgo, como la edad, la raza negra, la diabetes, etc., que hacen difícil interpretar los resultados sobre la dosis de diálisis.

En 1985, Teechan y cols. describieron el índice de diálisis como una aproximación cuantitativa a la prescripción peritoneal, como el radio del volumen diario de dializado y el volumen requerido para mantener un BUN de 70 mg/dl con ingesta proteica de 1,2 g/kg/día³². Un índice de diálisis igual o superior a 1 indicaría diálisis adecuada.

Los valores de KT/V considerados adecuados para CAPD son inferiores a los requeridos para hemodiálisis. Keshaviah y cols. han propuesto la «hipótesis de las concentraciones en pico de la urea». Sin ninguna base clínica, igualan un KTV de urea semanal de 1,67 para CAPD con un KTV de urea semanal de 2,57 para pacientes en hemodiálisis tratados tres veces por semana³³. Todo ello basado en la importancia que los valores «pico» de BUN pueden tener en la evolución.

Solamente existen dos estudios que evalúen la interrelación entre la dosis de diálisis en CAPD y la evolución clínica. El primero de ellos, realizado por Keshaviah y cols.³⁴ sobre 19 pacientes, se basa en los trabajos de Twardowsky y Nolph³⁵, que recomiendan un aclaramiento combinado de creatinina (renal + peritoneal) de 5,8-7,2 l/día o 40-50 l/semana. En el estudio de Keshaviah se sugiere una interrelación entre el aclaramiento semanal de la creatinina y ciertos parámetros clínicos.

Pero quizás el más importante es el realizado por Blake y cols., del hospital de Toronto, que estudian 76 nuevos adultos que comienzan CAPD y les siguen en la evaluación más de tres años. El KT/V medio era de 0,68 y el índice de diálisis de 0,97, descendiendo ambos con el tiempo a medida que se pierde la función renal residual. No encuentran ningún tipo de correlación entre estos parámetros cinéticos y la evolución clínica (muerte, fallo técnico, hospitalización, peritonitis, transfusión de sangre, velocidad de conducción nerviosa, fatiga, prurito, insomnio).

Los estudios realizados sobre la evolución de la CAPD

se basan fundamentalmente en factores pronósticos, de los que la enfermedad cardiovascular, la edad, la diabetes son los rasgos más importantes, por encima de la dosis de diálisis³⁷⁻⁴⁰.

Beta-2-microglobulina

La enfermedad amiloide del paciente en diálisis es una complicación a largo plazo motivada por el depósito de B-2-microglobulina. Los pacientes dializados con membranas de alto flujo o hemofiltración presentan menor incidencia de la enfermedad amiloide probablemente porque estas membranas producen un transporte convectivo, difusivo y adsorptivo de beta-2-microglobulina^{41,42}. Asimismo se ha hablado de un papel de la membrana de cuprofán, asociado a la activación del complemento y de los monocitos, que aumentaría la generación de beta-2-microglobulina. En pacientes que se dializan con membranas de gran poro, la incidencia de enfermedad amiloide es mucho menor que en los que se dializan con membranas de cuprofán, y de hecho un estudio reciente apunta a que ninguno de los pacientes dializados exclusivamente con poliácilonitrilo durante 15 años desarrolló túnel carpiano, mientras que un 30 % que lo hicieron con cuprofán durante 10 años padecían este síndrome⁴³. Por tanto, parece que la diálisis adecuada deberá incluir en el futuro no solamente una extracción de la urea, sino también una extracción eficiente de beta-2-microglobulina. El problema es que no tenemos regla exacta de la concentración que debemos alcanzar⁴⁴.

En resumen: Los conceptos cinéticos de diálisis adecuada del Estudio Cooperativo Americano demuestran una correlación con la evolución clínica. Sin embargo, las condiciones actuales con control de ultrafiltración, bicarbonato como buffer y membranas de gran flujo, biocompatibles, en una población urémica diferente, hacen necesaria una actualización para esas condiciones. Junto a una dosis adecuada de diálisis, el resto de las actuaciones médicas sobre el paciente urémico (correcto metabolismo mineral con metabolitos de vitamina D y calcio, recuperación de la anemia con eritropoyetina, buena alimentación, control ácido-base y hemodinámico, etc.) deben perseguir un bienestar y una adecuada calidad de vida. Todo, en su conjunto, debe tenerse en cuenta al hablar de diálisis adecuada.

Bibliografía

- Hakim MR: Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 37:822-832, 1990.
- Scribner BH: Discussion. *Trans Am Soc Artif Organs*, 11:29, 1965.
- Jebsen RH, Tenckhoff H y Hoult JC: Natural history of uremic polyneuropathy and the effects of dialysis. *New Engl J Med*, 277: 327-333, 1967.
- Tenckhoff H y Curtis FK: Experience with maintenance peritoneal dialysis in the home. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 16:90-99, 1970.
- Babb AL, Popovich RP, Christopher TG y Scribner BH: The genesis of the square meter hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 17:81-91, 1971.
- Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovic J y Scribner BH: Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. *Kidney Int*, 7 (S2):S23-S29, 1975.
- Lowrie EG, Laird NM y Henry RR: Protocol for the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 23 (S13):S11-S19, 1983.
- Sargent JA y Gotch FA: Mathematical modeling of dialysis therapy. *Kidney Int*, 18 (S10):S2-S10, 1980.
- Walser M: Determinants of ureagenesis with particular reference to renal failure. *Kidney Int*, 17:709-721, 1980.
- Mitch WE y Walser M: Nutritional therapy of the uremic patient. En Brenner BM, Rector FC (eds.): *The Kidney*, ed. 3. Philadelphia PA, Saunders, 1759-1790, 1986.
- Borah MD, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfson M y Humphreys MH: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int*, 14:491-500, 1978.
- Laird NM, Berkey CS y Lowrie EG: Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 23:S101-S106, 1983.
- Lindsay RM y Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J of Kidney Diseases*, 13:382-389, 1989.
- Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*, 28:526-534, 1985.
- Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR y Ward JW: Neurobehavioral probes of adequacy of dialysis. *Trans Am Soc Art Intern Organs*, 23:556-560, 1977.
- Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW y Shaffer JD: A prospective study of reduced dialysis. *Asaio J*, 6:108-123, 1983.
- Scribner BH, Buri R, Caner JEZ, Hegstrom R y Bumell JM: The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 6:114-123, 1960.
- Shaldon S, Beau MC, Deschodt G y Mion C: Mixed hemofiltration (MHF): 18 months experience with ultrashort treatment time. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 27:610-613, 1981.
- Wizemann V, Kramer W, Knopp G, Rawer P, Mueller K y Schutterle G: Ultrashort hemodiafiltration: efficiency and hemodynamic tolerance. *Clin Nephrol*, 19:24-31, 1983.
- Cambi V, Garini G, Sovazzi G, Arisi L, David S, Zanelli P, Bono F y Gardini F: Short dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 20:111-122, 1983.
- Laurent G, Calemar DE y Charra B: Long dialysis: A review of fifteen years experience in one centre 1968-1983. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 20:122-139, 1983.
- Keshaviah P, Collins A, Berkseth R, Ilstrup K, Ebben J, Hirsch D, Luehmann D y Shapiro F: Adequacy, benefits, complications, dose and efficiency of filtration. The Minneapolis experience. *J Blood Purif*, 2:149-157, 1984.
- Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW y Shinaberger JH: High-flux hemodiafiltration under 6 hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 30:227-232, 1984.
- End Stage Renal Disease Facility Survey tables 1987. *Contemp Dial Nephrol*, 10:35-37, 1989.
- Brunner FP, Broyer M, Brynner H, Challa HS, Dykes SR, Fassbinder W, Oules R, Rizzoni G, Selwood NH y Wing AJ: Survival on renal replacement therapy: Data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 3:109-122, 1988.
- Delmez JA, Windus DW y The St. Louis Nephrology Study Group: Hemodialysis prescription and delivery in a metropolitan community. *Kidney Int*, 41:1023-1028, 1992.
- Gotch FA, Yarian S y Keen M: A kinetic survey of US hemodialysis prescriptions. *Am J Kid Dis*, 15:511-515, 1990.
- Held PJ, Port FK y García J: USRDS: Hemodialysis prescription and delivery in the US: Results from USRDS case mix study. *J Am Soc Nephrol (abst)*, 2:238, 1991.
- Ahmad S y Cole JJ: Lower morbidity associated with higher KT/V

- in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (abst), 1:346, 1990.
30. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T y Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 41:1286-1291, 1992.
 31. Schleifer CR, Snyder S y Jones K: The influence of urea kinetic modeling (UKM) on gross mortality in hemodialysis. *J Am Nephrol* (abst), 2:349, 1992.
 32. Teechan BP, Schleifer CR, Sigler MH y Gilgour GS: A quantitative approach to the CAPD prescription. *Peritoneal Dial Bull*, 5:152-156, 1985.
 33. Keshaviah PK, Nolph KD y Van Stone JC: The peak concentration hypothesis: A urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Peritoneal Dial Int*, 9:257-260, 1987.
 34. Keshaviah PR, Nolph KD, Prowant B, Moore H, Ponferrada L, Van Stone J, Twardowsky ZJ y Khanna R: Defining adequacy of CAPD with urea kinetics. *Adv Peritoneal Dial*, 6:173-177, 1990.
 35. Twardowsky ZJ y Nolph KD: Peritoneal dialysis how much is enough? *Semin Dial*, 1:75-76, 1988.
 36. Blake PG, Sombolos K, Abraham G, Weissgarren J, Pemberton R, Chu GL y Oreopoulos DG: Lack of correlation between urea kinetic indices and clinical outcomes in CAPD patients. *Kidney Int*, 39:700-706, 1991.
 37. Gokal R, Jakubowski C, King J, Hunt L, Bogle S, Baillo D, Marsh F, Ogg C, Oliver D, Ward M y Wilkenson R: Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: four year analysis of a prospective multicenter study. *Lancet*, 2:1105-1108, 1987.
 38. Nolph KD, Cutler SJ, Steinberg SM, Novak JW y Hirschman GH: Factors associated with morbidity and mortality among patients on CAPD. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 33:57-65, 1987.
 39. Firanek CA, Vonesh EF y Korbet SM: Patient and technique survival among an urban population of peritoneal dialysis patients an 8 year experience. *Am J Kidney Dis*, 18:91-96, 1991.
 40. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli PL, De Vecchi A, Giangrande A, La Greca G, Scarpioni LL, Bragantini L, Cangarinin GC, Cantaluppi A, Castinovo C, Castiglioni A, Poisetti PG y Viglino G: A multicentre selection adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Peritoneal Dial Int*, 11:118-127, 1991.
 41. Zingraff J, Beyne P, Urena P, Uzan M, Man NK, Descamp S, Latscha B y Druke T: Influence of haemodialysis membranes on Beta-2-microglobulin kinetics: in vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant*, 3:284-290, 1988.
 42. Mayer G, Thum J, Woloszczuk W y Graf H: Beta-2-microglobulin in hemodialysis patients. Effects of different dialyzers and different dialysis procedures. *Am J Nephrol*, 8:280-284, 1988.
 43. Chanard J, Bindi P, Maheut H, Dion JJ, Lavaud P, Birembault P, Lacour F y Toupance O: Low prevalence of carpal tunnel syndrome in patients hemodialyzed with highflux membrane. *Nephrol Dial Transplant* (abst), 3:551, 1988.
 44. Vanholder RC y Ringoir SM: Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int*, 42:540-558, 1992.