

Estudio comparativo entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de pequeñas moléculas con diferentes dializadores

R. Holgado, A. Martín-Malo, M. A. Alvarez-Lara, A. Rodríguez, S. Soriano, M. Espinosa y P. Aljama
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

RESUMEN

Recientemente se ha descrito que la dialisancia iónica es un método preciso para valorar la eficacia de la hemodiálisis, por tanto, su determinación permite la monitorización «on line» de la dosis de diálisis. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el aclaramiento en tiempo real a través del cálculo de la dialisancia iónica, y comparar el aclaramiento de pequeñas moléculas con la dialisancia iónica, utilizando diferentes dializadores. Se estudiaron 12 pacientes estables en hemodiálisis con acceso vascular de reciente creación, utilizándose la fístula arterio-venosa como línea arterial y un catéter venoso central (yugular o subclavia) como línea venosa para evitar la recirculación por el acceso vascular. La dialisancia iónica se midió mediante la transferencia de masa de sodio obtenida con la sonda de conductividad del líquido de diálisis. Simultáneamente se tomaron muestras de sangre y del efluente del líquido de diálisis durante 2'15", en las que se determinó urea y creatinina para medir el aclaramiento de estas moléculas. Estas medidas se realizaron de forma randomizada a flujos sanguíneos de 200, 300 y 400 ml/min, con dos tipos de membranas, hemofán y polisulfona. La dialisancia iónica, el aclaramiento de urea y el aclaramiento de creatinina se incrementaron proporcionalmente con la elevación del flujo sanguíneo. El aclaramiento de urea fue superior a la dialisancia iónica y al aclaramiento de creatinina ($p < 0,01$), y el aclaramiento de creatinina fue menor que la dialisancia iónica ($p < 0,01$), a los tres flujos estudiados. Se observó una buena correlación de la dialisancia iónica con el aclaramiento de urea ($r = 0,82$, $p < 0,01$) y el aclaramiento de creatinina ($r = 0,83$, $p < 0,01$). También se encontró una excelente correlación entre el aclaramiento de urea y el de creatinina ($r = 0,85$, $p < 0,01$). Independientemente del flujo y del dializador utilizado, la dialisancia iónica presentó un valor intermedio entre el aclaramiento de urea y creatinina. Se observó una estrecha correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea con las dos membranas estudiadas, hemofán ($r = 0,83$, $p < 0,01$) y polisulfona ($r = 0,88$, $p < 0,01$). En conclusión, la monitorización «on line» de la dialisancia iónica, es un método eficaz para determinar la capacidad depuradora de la diálisis, y por tanto, constituye un procedimiento válido para monitorizar la dosis de diálisis. Tiene la ventaja de ser un método incruento, al no requerir extracciones sanguíneas, y económico, al no precisar consumo de reactivos.

Recibido: 7-XI-97
En versión definitiva: 29-V-98
Aceptado: 31-V-98

Correspondencia: Dr. A. Martín-Malo
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

Palabras clave: **Aclaramiento. Conductividad. Dialisancia iónica. Diálisis adecuada. Monitorización «on-line».**

COMPARISON BETWEEN IONIC DIALYSANCE AND SMALL MOLECULE CLEARANCE WITH DIFFERENT DIALYZERS

SUMMARY

Recently, the measurement of the effective ionic dialysance has been proposed as an accurate method for on-line monitoring of dialysis dose. The aim of the present study was to assess the effective clearance simultaneously with the measurement of the ionic dialysance with different dialyzers, and compare the urea and creatinine clearance with the effective ionic dialysance. Twelve stable patients on regular dialysis therapy were studied prospectively. All patients had an arterio-venous fistula recently performed and still had a jugular or subclavian catheter. To avoid recirculation the arterial line was connected to the arteriovenous access and the venous line to the catheter. The effective ionic dialysance was obtained with a specially designed module equipped with a single conductivity probe to measure the changes in conductivity of delivered dialysate. Blood samples and the spent dialysate during 2'15" were simultaneously collected. Urea and creatinine concentration were determined in blood and dialysate to calculate the clearance of both molecules. These measurements were performed at blood flow rates of 200, 300 and 400 ml/min, with two different dialyzers, hemophan and polysulfone. The effective ionic dialysance, and the urea and creatinine clearances increased proportionally with elevation of the blood flow rate. At the three blood flow rates studied the mean value of urea clearance was higher than effective ionic dialysance and creatinine clearance ($p < 0.01$), and the mean value of creatinine clearance was lower than effective ionic dialysance ($p < 0.01$). A significant correlation was observed between effective ionic dialysance and both urea ($r = 0.82$, $p < 0.01$) and creatinine clearance ($r = 0.83$, $p < 0.01$). Furthermore a good correlation was found between the urea and creatinine clearance ($r = 0.85$, $p < 0.01$). We did not find any difference between hemophan and polysulfone membrane clearance. In conclusion, the on-line monitoring of ionic dialysance is an accurate method for the determination of effective dialyzer clearance. In addition, this conductivity method provides a very useful tool for monitoring the effective dose of dialysis delivered in each dialysis session without the need for blood sampling and biochemical determinations.

Key words: **Conductivity. Clearance. Dialysis adequacy. Ionic dialysance. On-line monitoring.**

INTRODUCCION

The National Cooperative Dialysis Study (NCDS)¹ en 1983, fue el primer estudio que introdujo el término de diálisis adecuada, relacionando la eficacia de la diálisis con la morbilidad de los pacientes en hemodiálisis. En este trabajo se consideró la urea como un buen marcador del síndrome urémico, y su control mediante la diálisis como un índice adecuado de su prescripción.

Gotch y Sargent, en 1985, mediante un análisis matemático del NCDS desarrollaron el modelo cinético de la urea (MCU)². En este modelo definen el concepto

Kt/V o aclaramiento total de urea normalizado, como parámetro para evaluar la eficacia de la diálisis, donde K es el aclaramiento del dializador, t el tiempo de diálisis y V el volumen de distribución de la urea que corresponde al agua corporal. De esta forma se estableció un valor de Kt/V en 0,8, por debajo del cual aumentaba la morbi-mortalidad de los pacientes urémicos. Posteriormente, tras los resultados obtenidos por Collins y cols.³ se definió diálisis adecuada, aquella que conseguía un Kt/V igual o mayor a 1,2. Recientemente Held y cols.⁴ han observado que el valor de Kt/V por encima del cual no aumentaba la supervivencia es de 1,3.

Sin embargo, diferentes trabajos han demostrado que la dosis de diálisis administrada a los pacientes es muchas veces inferior a la teóricamente prescrita⁵⁻⁷. Estas diferencias son debidas a problemas relacionados con el acceso vascular, complicaciones médicas intradiálisis, tiempo de extracción de la urea postdiálisis, rebote de la misma, etc. Además las mediciones de urea pre y postdiálisis para calcular el Kt/V se realizan en una sesión de mitad de semana, cada 1-2 meses, en el mejor de los casos asumiendo que las características de esa diálisis se mantienen constantes hasta el próximo cálculo. Por todas estas circunstancias, no se puede asumir que la eficacia alcanzada en una sesión de hemodiálisis se mantendrá invariable en las siguientes, ya que podemos estar infradializando, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad de los pacientes.

Como alternativa para cuantificar la dosis de diálisis, se han diseñado diversos prototipos para monitorizar la urea, como aquellos que mediante el método de la ureasa determinan la cantidad de urea eliminada en el líquido de diálisis a intervalos regulares, en cada sesión de hemodiálisis, y que a través de un microprocesador mediante algoritmos matemáticos, calcula todos los índices de diálisis adecuada, como el Kt/V, nPCR, V y el SRI⁸⁻¹⁰. Sin embargo, estos monitores aumentan el precio de las sesiones de hemodiálisis, debido al coste adicional de los cartuchos de ureasa, dificultando su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

Recientemente, se ha diseñado un módulo de conductividad, que mediante la determinación de la dialisancia iónica efectiva, estima de forma automática y «on-line» el aclaramiento efectivo de urea, así como la dosis de diálisis normalizada prescrita al paciente. El objetivo de este estudio fue evaluar el aclaramiento en tiempo real a través del cálculo de la dialisancia iónica, y comparar el aclaramiento de pequeñas moléculas (urea y creatinina) con la dialisancia iónica efectiva, utilizando diferentes membranas de diálisis, con nula recirculación por el acceso vascular y a diferentes flujos sanguíneos.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron de forma prospectiva 12 pacientes con insuficiencia renal crónica estable en programa de hemodiálisis 3 veces por semana. Se trataba de 7 hombres y 5 mujeres, cuyas características se describen a continuación.

La edad media era de $53,5 \pm 16,6$ años (rango entre 27 y 75 años), con una estancia media en

diálisis de $18,5 \pm 20,4$ meses. El tiempo medio de hemodiálisis fue de $210 \pm 31,1$ min. El buffer fue bicarbonato en todas las sesiones de hemodiálisis. La tasa de ultrafiltración se mantuvo constante en cada diálisis, sin requerimiento de salino durante las sesiones. Todos los pacientes tenían una fístula arterio-venosa de reciente creación y aún conservaban un catéter venoso central de yugular o subclavia. La fístula arterio-venosa interna se utilizó como arteria y el catéter venoso central como retorno venoso, evitándose de esta forma la recirculación provocada por el acceso vascular. Los 12 pacientes fueron randomizados para ser dializados con dos tipos de membranas con similar superficie pero de diferente grado de permeabilidad, hemofán (GFS Plus 20, Gambro) y polisulfona (HF 80 S, Fresenius). En total se estudiaron 16 sesiones de hemodiálisis debido a que 8 pacientes presentaron un buen desarrollo de la fístula arterio-venosa interna y sólo realizaron una sesión, tras la cual se retiró el catéter venoso central. Los 4 pacientes restantes se dializaron en dos ocasiones consecutivas con las membranas anteriormente descritas. En cada una de las sesiones el flujo sanguíneo se varió de forma randomizada y transitóricamente entre 200, 300 y 400 ml/min, durante 30 minutos, a los 10, 40 y 70 minutos del inicio de la sesión de hemodiálisis. El flujo del líquido de diálisis en cada sesión se mantuvo estable a 500 ml/min.

El monitor de diálisis fue una Monitral SC (Hospital), en el cual el líquido diálisis circula de forma discontinua, de tal forma que el líquido de diálisis efluente o «transfer» es renovado completamente en cada ciclo de preparación (1 ciclo = 2 min 15 seg).

Para determinar el aclaramiento de urea y creatinina, en cada una de las sesiones de diálisis y a cada uno de los 3 flujos sanguíneos mencionados, se recogió y midió el efluente del líquido de diálisis entre 2 «transfer» consecutivos, tomando muestra de sangre arterial al final del primer «transfer». Estas determinaciones se realizaron coincidiendo en el tiempo con la medición de la dialisancia iónica efectiva efectuada por el módulo de conductividad.

La concentración de urea y creatinina en cada medio se determinó mediante un autoanalizador tipo Monarch (Instrumentation Laboratory). El coeficiente de variación intraensayo para la urea y creatinina fue de 1,6 y 2% respectivamente. El valor del aclaramiento de urea y creatinina lo obtuvimos según las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} \text{Cl Ur} &= (\text{Vol Dial} \times \text{Ur Dial}) / (\text{Ur Sang} \times 2,2') \\ \text{Cl Cr} &= (\text{Vol Dial} \times \text{Cr Dial}) / (\text{Cr Sang} \times 2,2') \end{aligned}$$

donde:

Cl Ur = Aclaramiento de urea.

Vol Dial = Volumen del líquido de diálisis efluente.

Ur Dial = Concentración de urea en el líquido de diálisis.

Ur Sang = Concentración de urea plasmática.

Cr Dial = Concentración de creatinina en el líquido de diálisis.

Cr Sang = Concentración de creatinina plasmática.

La dialisancia iónica efectiva es la transferencia de masa de sodio a través de la membrana del dializador corregida con la recirculación y la ultrafiltración. Mediante un módulo de conductividad Diascan (Hospal) se midió la dialisancia iónica efectiva. Dicho módulo consta de una única sonda de conductividad que hace las mediciones a la entrada y salida del líquido de diálisis, a través de tres electroválvulas comandadas por un microprocesador. Cuando las válvulas a, b y c se encuentran en posición 1, la sonda mide la conductividad a la entrada del líquido de diálisis, mientras que en posición 2 mide la conductividad a la salida del líquido de diálisis (fig. 1).

El módulo realiza una primera determinación de la conductividad a la entrada y salida del líquido de diálisis, y posteriormente tras variar la conductividad del líquido de diálisis en 1 mS/cm durante 2 minutos, hace una segunda determinación. A partir de la relación que existe entre la conductividad a la entrada y salida del líquido de diálisis, con la diali-

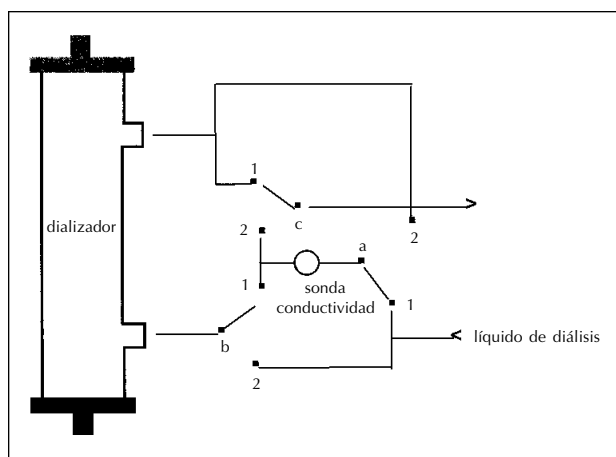


Fig. 1.—Descripción del diascan: módulo con un única sonda de conductividad y un bloque de 3 electroválvulas (a, b y c). Cuando las electroválvulas se encuentran en posición 1 la sonda mide la conductividad a la entrada del líquido de diálisis y en posición 2 mide la conductividad a la salida del líquido de diálisis.

sancia iónica efectiva y la conductividad plasmática, según la fórmula:

$$Y = (1 - Dr/Qd+Qf) X + (Dr/Qd+Qf) Cp$$

donde:

X = Conductividad a la entrada del líquido de diálisis (mS/cm).

Y = Conductividad a la salida del líquido de diálisis (mS/cm).

Dr = Dialisancia iónica efectiva (ml/min).

Cp = Conductividad plasmática (mS/cm).

Qf = Tasa de ultrafiltración (ml/min).

Qd = Flujo del líquido de diálisis (ml/min)

se obtienen dos ecuaciones con dos incógnitas, que una vez resueltas matemáticamente, el procesador nos da los valores de la dialisancia iónica efectiva Dr y la conductividad plasmática Cp.

Dicho módulo hace una primera determinación de dialisancia iónica efectiva y conductividad plasmática a los 10 minutos del inicio de la diálisis, y posteriormente cada 30 minutos.

Análisis estadístico

Los resultados son expresados como media \pm DS. Para los cálculos estadísticos se utilizó la base de datos SigmaStat (Handel Scientific, Cortemadera, USA). Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para analizar las diferencias entre los resultados, y el método de regresión lineal para correlacionar las distintas variables, eligiendo como significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La media de los valores (fig. 2) de la dialisancia iónica a 200, 300 y 400 ml/min fueron respectivamente $138 \pm 9,2$, $172 \pm 8,28$ y $193,68 \pm 12,26$ ml/min. La media del aclaramiento de urea fue de $179,08 \pm 12,93$ a 200 ml/min, $213,08 \pm 14,4$ a 300 ml/min y $233,5 \pm 16,44$ ml/min a 400 ml/min de flujo sanguíneo. El valor medio del aclaramiento de creatinina a 200, 300 y 400 ml/min fue de $130,78 \pm 8,16$, $161,08 \pm 12,08$ y $177,06 \pm 18,68$ ml/min.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la dialisancia iónica, el aclaramiento de urea y el aclaramiento de crea-

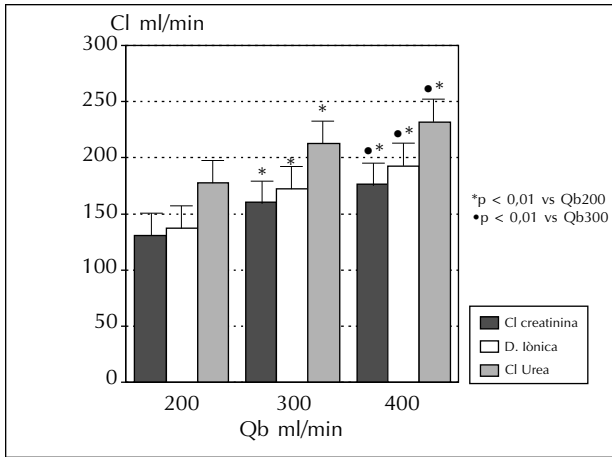


Fig. 2.—Media de valores de aclaramiento de creatinina, dialisancia iónica y aclaramiento de urea a flujos sanguíneos (Qb) de 200, 300 y 400 ml/min.

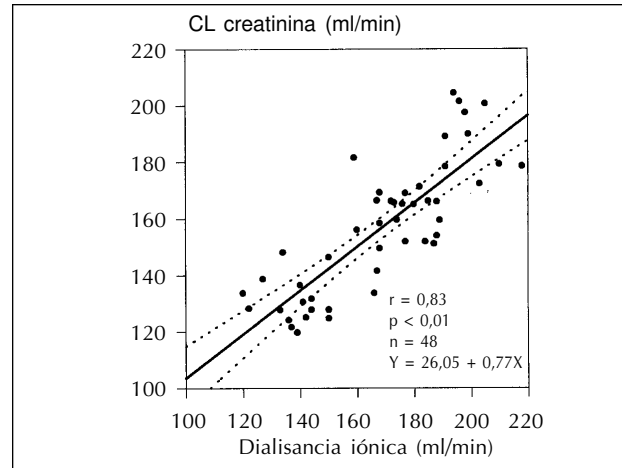


Fig. 4.—Correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de creatinina.

tinina a 300 ml/min de flujo sanguíneo respecto a 200 ml/min, así como a 400 ml/min con respecto a 300 y 200 ml/min, con un valor de $p < 0,01$ (fig. 2).

Se obtuvo una buena correlación ($r = 0,82$, $p < 0,01$, fig. 3) al comparar la dialisancia iónica con el aclaramiento de urea. Por otra parte, también se encontró una excelente correlación ($r = 0,83$, $p < 0,01$, fig. 4) entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de creatinina, así como entre el aclaramiento de urea y el de creatinina ($r = 0,85$, $p < 0,01$, fig. 5).

Se observaron diferencias entre los valores medios de la dialisancia iónica efectiva, aclaramiento de urea y aclaramiento de creatinina independientemente del dializador utilizado. Cuando se utilizaron membranas

de hemofán los valores fueron de $169,1 \pm 26,5$, $204,8 \pm 26,5$ y $153,3 \pm 21,8$ ml/min, y con las membranas de polisulfona $166,3 \pm 23,3$, $214,6 \pm 26,8$ y $161,2 \pm 26$ respectivamente. El valor medio del cociente dialisancia iónica/aclaramiento de urea (DI/Cl U) para los flujos sanguíneos de 200, 300 y 400 ml/min fue de $0,79 \pm 0,06$, $0,82 \pm 0,06$ y $0,85 \pm 0,07$ en las diálisis realizadas con membranas de hemofán, y de $0,74 \pm 0,05$, $0,78 \pm 0,05$ y $0,79 \pm 0,03$ cuando se usaron membranas de polisulfona, sin observarse diferencias significativas entre estos valores. Es importante resaltar que existía una estrecha correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea, $r = 0,83$ ($p < 0,01$) tanto para el dializador de hemofán, como para el dializador de polisulfona, r

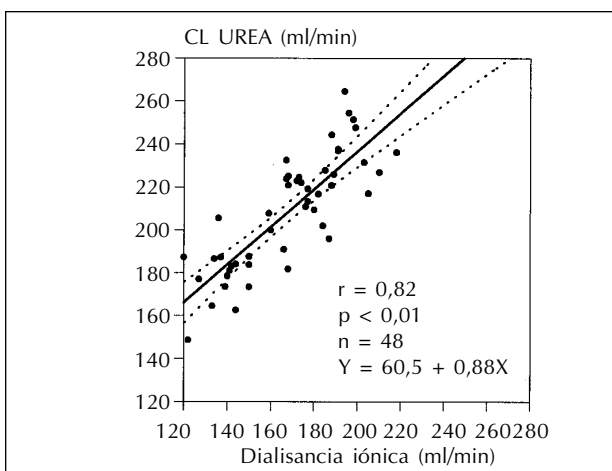


Fig. 3.—Correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea.

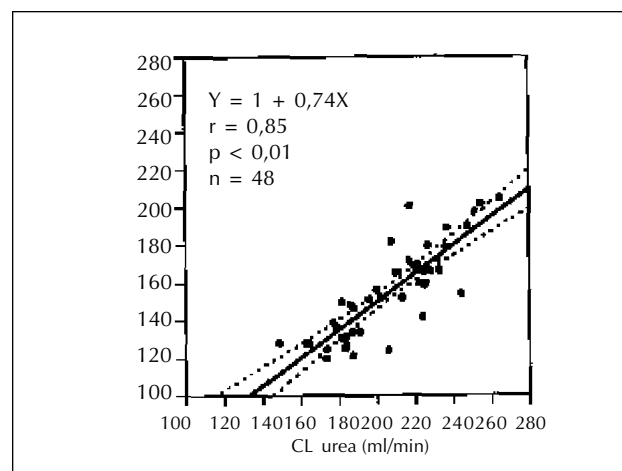


Fig. 5.—Correlación entre el aclaramiento de urea y el aclaramiento de creatinina.

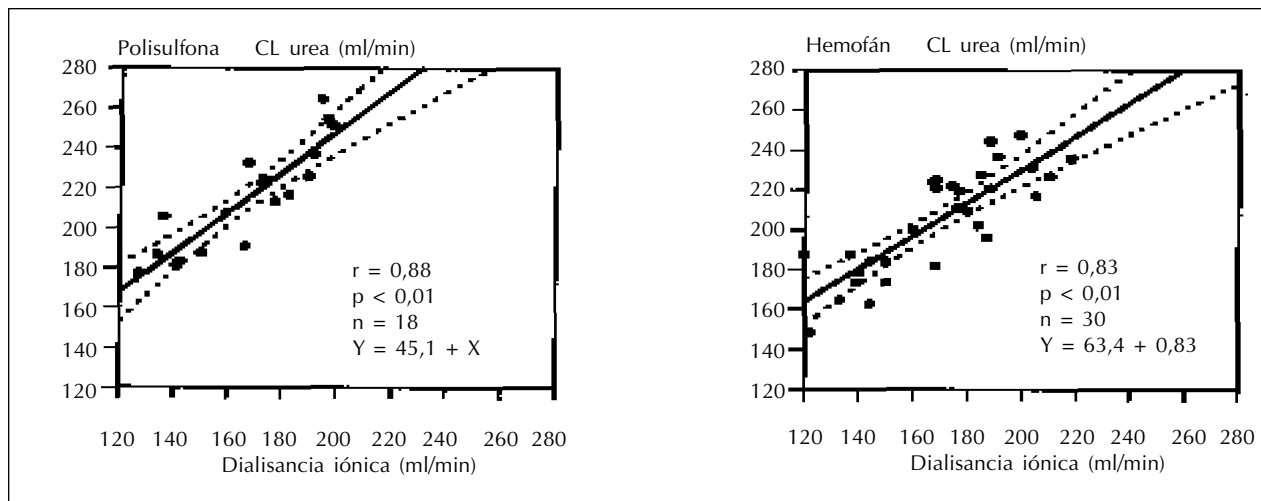


Fig. 6.—Correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea con el dializador de polisulfona y hemofán.

= 0,88 ($p < 0,01$) (fig. 6). Por otra parte se objetivó una buena correlación entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de creatinina, $r = 0,88$ ($p < 0,01$) para el dializador de hemofán y $r = 0,82$ ($p < 0,01$) para el dializador de polisulfona.

DISCUSION

El objetivo de este estudio fue evaluar el aclaramiento en tiempo real mediante el cálculo de la dialisancia iónica, ya que para disminuir la morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis es necesario que la dosis real de diálisis alcanzada al final de la sesión sea la adecuada. Por este motivo se están desarrollando técnicas no invasivas que permiten la monitorización continua de la dosis de diálisis. Una de esta técnicas se basa en la determinación de la urea eliminada en el líquido de diálisis mediante el método de la ureasa, aunque debido al alto precio de los mismos, elevan en exceso el coste de las sesiones de hemodiálisis¹¹⁻¹³. Una alternativa es la descrita en este trabajo, basada en la medida de la conductividad del líquido de diálisis. Nuestros resultados demuestran que la dialisancia iónica tiene un valor intermedio entre el aclaramiento de urea y el de creatinina, siendo el aclaramiento de urea siempre superior a la dialisancia iónica a los 3 flujos mencionados ($208 \pm 26,8$ vs $168,1 \pm 25,1$ ml/min). Estos resultados son similares a los descritos por Manzoni y cols.¹⁴, quienes encontraron diferencia estadísticamente significativa entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea, $155 \pm 22,9$ vs $175 \pm 21,7$ ml/min ($p < 0,01$). Estas diferencias pueden ser explicadas

por el menor flujo sanguíneo efectivo para la dialisancia iónica respecto al aclaramiento de urea, ya que las constantes de difusión para el sodio y urea son casi similares.

Debido a las similares características de transferencia a través de la membrana del dializador para los electrolitos y urea, se asume *a priori* que la dialisancia iónica efectiva es similar al aclaramiento de urea¹⁵. Petitclerc y cols.¹⁶ han demostrado dicha igualdad, con un intervalo de variación del 5%, entre la dialisancia iónica medida por el módulo de conductividad y el valor del aclaramiento de urea hallado por el método de recolección de todo el líquido de diálisis. Estos datos no han sido corroborados por nosotros, puesto que el cociente DI/CIU que hemos obtenido es de $0,80 \pm 0,06$.

Por otra parte Ebben y cols.¹⁷ obtuvieron valores de dialisancia iónica similares al aclaramiento de urea al utilizar un dializador de polisulfona, mientras que con acetato de celulosa dicho cociente era menor. Estos autores sugieren que la diferencia entre el transporte de sodio y urea son debidos a la diferencia de carga en la superficie de la membrana. Recientemente, Mercadal y cols.¹⁸ han descrito una leve diferencia en los valores de la dialisancia iónica dependiendo de la composición de la membrana de diálisis, siendo mayor en la sintética que en la celulósica cuando el aclaramiento de urea es inferior a 180 ml/min. Estos datos no han sido confirmados por nosotros, ya que en nuestro estudio no objetivamos diferencias significativas entre la dialisancia iónica y el aclaramiento de urea en relación con el dializador utilizado, así para la membrana de hemofán los valores fueron de $169 \pm 26,5$ vs $204,8 \pm 26,5$ ml/min, y para la polisulfona $166,3 \pm 23,3$

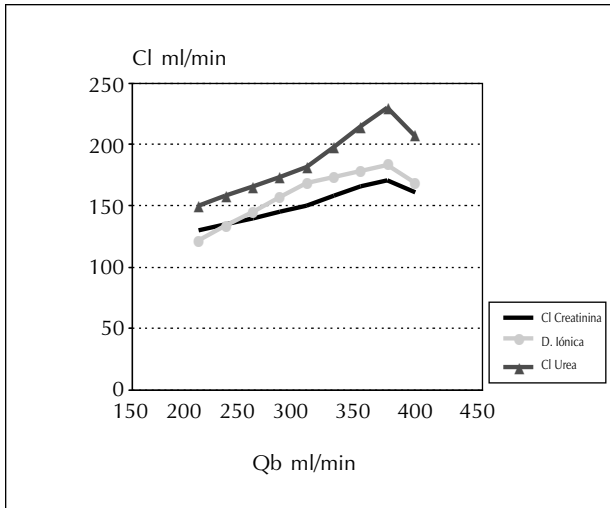


Fig. 7.—Valores de aclaramiento de creatinina, dialisancia iónica y aclaramiento de urea de un paciente a cuatro flujos sanguíneos diferentes.

vs $214,6 \pm 26,8$ ml/min. Por tanto, de acuerdo con nuestros resultados la composición de la membrana no influye en el diferente comportamiento de la transferencia de sodio respecto a la urea.

También objetivamos que tanto la dialisancia iónica, como el aclaramiento de urea y creatinina se incrementaron proporcionalmente a la elevación del flujo sanguíneo. Aunque en un paciente al hacer las determinaciones a un flujo intermedio entre los dos máximos establecidos, es decir, a 375 ml/min, encontramos el mayor valor de la dialisancia iónica, así como del aclaramiento de urea y creatinina (fig. 7). Al no existir recirculación por el acceso vascular, podría explicarse por la mayor recirculación cardiopulmonar a 400 respecto a 375 ml/min. Estos resultados se reproducen de forma más manifiesta en un trabajo realizado en nuestra unidad, cuando se tiene en cuenta la recirculación originada por el acceso vascular. Por tanto, teóricamente mediante este monitor de conductividad podemos seleccionar el flujo sanguíneo idóneo para obtener el máximo aclaramiento durante la sesión de hemodiálisis.

A pesar de la diferencia entre los valores de la dialisancia iónica, aclaramiento de urea y aclaramiento de creatinina, encontramos una buena correlación de la dialisancia iónica con el aclaramiento de urea ($r = 0,82$) y creatinina ($r = 0,83$), que se mantuvo con los dos dializadores utilizados, lo que valida a este módulo de conductividad para conocer la capacidad depuradora de pequeñas moléculas (urea y creatinina). Por lo tanto, se puede concluir que mediante este módulo de conductividad, que hace determinaciones periódicas de la dialisan-

cia iónica efectiva cada 30 minutos, podemos monitorizar en tiempo real la dosis eficaz de diálisis, sin necesidad de realizar extracciones sanguíneas y sin consumir reactivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Lowrie EG, Laird NM: Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* (suppl. 13): 1-122, 1983.
2. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
3. Collins AJ, Ma JZ, Umen A: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23: 272-282, 1994.
4. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Blombergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
5. Held PJ, Posk FK, García J: Hemodialysis prescription and delivery in the US: results from USRDS; case mix study. *JAM Soc Nephrol* 2: 238, 1991 (abstract).
6. Lindsay RM, Heidenheim AP, Spanner E, Baird J, Simpson K, Allison ME: Urea monitoring during dialysis. The wave of the future. A tale of two cities. *ASAIO Trans* 37: 49-53, 1991.
7. Hakim RM, Depner TA, Parker TF: Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 20: 107-123, 1992.
8. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A: Monitorización continua de la dosis de diálisis. *Nefrología* XIV: 646-650, 1994.
9. Tallón S, Hernández G, Alvarez MA, Espinosa M, Pérez R, Martín-Malo A, Aljama P: Monitorización continua de la urea: una nueva alternativa de la prescripción de diálisis. *Nefrología* XIV: 678-686, 1994.
10. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, Jindal KK, Nissenson AR, Lazarus JM, Pu K: Multicenter clinical validation of a on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 7: 464-471, 1996.
11. Hernández G, Martín-Malo A, Alvarez-Lara MA, Aljama P: Monitorización continua de la urea eliminada en el líquido de diálisis. *Nefrología* XVII. S1: 37-43, 1997.
12. Sanz C: Monitorización de la adecuación de diálisis por medio del ultrafiltrado. *Nefrología* XVII. S1: 44-49, 1997.
13. Martín de Francisco ALM, Escallada R, Cobo M, Torrijos J, Rodrigo E, Arias M: Dosis adecuada de diálisis. Aportación del centro continuo de la urea en el ultrafiltrado. *Nefrología* XV: 565-571, 1995.
14. Manzoni C, Di Filippo M, Corti M, Locatelli F: Ionic dialysance as a method for the on-line monitoring of delivered dialysis without blood sampling. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2023-2030, 1996.
15. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B: A model for non-invasive estimation of in-vivo dialyzer performances and patient's conductivity during dialysis. *Int J Artif Organs* 16: 585-591, 1993.
16. Petitclerc T, Béné B, Jacobs C, Jaudon MC, Goux N: Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 10: 212-216, 1995.
17. Ebben J, Ruan J, Keshaviah P, Emerson P: Sodium (conductivity) dialysance is membrane dependent. *ASAIO* 42: 81, 1996.
18. Mercadal L, Petitclerc T, Béné B, Goux N, Jacobs C: Ionic dialysance and urea clearance: alike or not? *Nephrol Dial Transplant* 12: 134, 1997 (abstract).