

# La hemodiafiltración con difusión y convección separadas (PFD: Paired Filtration-Dialysis)

P. M. Ghezzi \*, R. Gervasio \*\*, A. M. Sartoris \*\*\* y M. C. Palomino \*\*

\* Divisione Nefrologia e Dialisi. Ospedale S. Croce. Cuneo (Italia). \*\* Sorin Biomedica, Saluggia, Vercelli (Italia).

\*\*\* Laboratorio Analisi Cliniche. Ospedale S. Croce. Cuneo (Italia).

## Introducción y consideraciones sobre la hemodiafiltración

El concepto de hemodiafiltración (HDF) fue llevado a la práctica por primera vez en 1969 por Shinaberger y cols.<sup>1</sup>, los cuales usaron una infusión salina para limitar la concentración de polarización resultante de altos niveles de ultrafiltración. En 1976-1977, Kunitomo y cols.<sup>2, 3</sup> publicaron los resultados de las primeras experimentaciones clínicas de un tratamiento hemodialítico basado en la asociación de transferencias convectivodifusivas de los solutos a través de la misma membrana y al mismo tiempo. Contemporáneamente, en 1977, también Leber y cols.<sup>4</sup> publicaron los resultados clínicos de un estudio de seis meses sobre seis pacientes urémicos crónicos tratados en HDF con tres sesiones semanales de tres horas. «The new dialysis method termed hemodiafiltration is the combination of hemofiltration and conventional hemodialysis with the polyacrylonitril membrane and a single-pass dialysate flow. Due to the combination of convective mass transfer and diffusion, the clearances values of both small and larger molecules are significantly higher than during hemofiltration or hemodialysis alone. The removal of excess water is better tolerated than during hemodialysis»<sup>4</sup>.

Este concepto de HDF mantiene hoy su validez, sea en los supuestos teóricos como en las indicaciones clínicas, incluso si se contempla al menos bajo cuatro aspectos: a) la adaptación del tratamiento depurativo en lo que respecta a la urea (Kt/V); b) la adaptación con respecto a la beta-2-microglobulina (disminución de la síntesis y el incremento de la eliminación); c) los fenómenos ligados a la existencia de la back-filtration en presencia de solución dializante no seguramente estéril y apirógena; d) la biocompatibilidad de la membrana y del circuito extracorpóreo, más o menos directamente relacionada

con la beta-2-microglobulina. Además, va adquiriendo cada vez mayor importancia un ulterior aspecto: el aumento de la viscosidad hemática, con dependencia del empleo de eritropoyetina, que representa, a igualdad de flujo de sangre, una disminución del flujo efectivo del agua plasmática a través del dializador con problemática compleja de naturaleza hidráulica y que interfiere con la membrana en general.

## La adecuación del tratamiento y el Kt/V

La validez de una prescripción dialítica modelada sobre Kt/V permanece empíricamente en dependencia de la relación entre probabilidad estadística de morbilidad urémica y dosis de diálisis (Gotch y cols.<sup>5</sup>). Sin embargo, cuando el Kt/V es igual o superior a 1, esta correlación garantiza que la morbilidad está estadísticamente minimizada, pero el síndrome urémico es complejo, multifactorial y sólo en parte dialisisdependiente y, por lo tanto, es difícil establecer, en base a la observación clínica del paciente individual, qué combinación de técnica, membrana, flujo hemático y del dialisate y duración del tratamiento sea adecuada con el fin de asegurar que la morbilidad sea efectivamente reducida al mínimo estadístico.

Hay que tener en cuenta que esta prescripción ha sido desarrollada en relación al uso de dializadores con membranas celulósicas y en pacientes en tratamiento sustitutivo con ritmo trisemanal y, además, en una situación tecnicoclínica precisa. Terapias sustitutivas que comportan relaciones diversas entre eliminación de solutos difusiva y convectiva y el uso de membranas y técnicas depurativas de otro tipo podrían llevar a una valoración diferente en base a otros parámetros o a su diversa medición. La definición de tratamiento adecuado según este índice podría ser ampliamente revisada incluso en relación al tiempo de la sesión, al peso del paciente y al momento de la extracción para valorar las concentraciones de urea respecto al final del tratamiento. La evidencia del fenómeno de la urea rebound, relacionado con los índices de eficiencia dialítica, permite hipotetizar la existencia de un volumen de distribución de la urea bicompartmental, anulando la vali-

Correspondencia: Dr. P. M. Ghezzi.  
Divisione Nefrologia.  
Ospedale S. Croce.  
Via M. Coppino, 26.  
I-12100 Cuneo (Italia).

dez de los cálculos de adecuación del tratamiento basados en la medición de la concentración hemática de la urea inmediatamente al final de la sesión (Lowrie y cols., 1980<sup>6</sup>; Hass y cols., 1983<sup>7</sup>; Keshaviah y cols., 1984<sup>8</sup>; Gotch, 1986<sup>9</sup>; Pedrini y cols., 1988<sup>10</sup>).

El uso del modelo cinético de la urea como base para la prescripción dialítica facilita, sin embargo, el cálculo de la «dosis» de diálisis y permite el pasaje del tratamiento convencional al de alta eficiencia, garantizando la adecuación en base a un parámetro medible y reproducible, teniendo presente que el principal factor limitante de la realización en tiempos reducidos no es tanto la depuración de los solutos cuanto la corrección de la acidosis y, esencialmente, la eliminación de líquidos (Farrell, 1986<sup>11</sup>).

### El problema de la beta-2-microglobulina

La necesidad de eliminar solutos de elevado peso molecular (como la beta-2-microglobulina) conlleva al uso de membranas de alta permeabilidad y a la utilización de técnicas convectivas. El uso de membranas sintéticas de elevada permeabilidad con técnicas hemodialíticas, o sea, esencialmente difusivas, no resuelve el problema de la depuración de los solutos de elevado peso molecular, a menos que no se obtengan simultáneamente elevados flujos convectivos. No es la membrana por sí sola la que permite la eliminación de la beta-2-microglobulina, sino que es esencialmente la técnica con la cual es utilizada (Floege y cols., 1987<sup>12</sup>; Ghezzi y cols., 1989<sup>13</sup>).

La misma polisulfona, membrana biocompatible y de alta permeabilidad por excelencia, si es usada con técnicas difusivas elimina la beta-2-microglobulina prevalentemente por adsorción (Ronco y cols., 1988<sup>14</sup>). Análogamente para el poliácridonitrilo AN 69 (cerca de 50 mg/sesión con una superficie de 1,1 m<sup>2</sup>) (Goldman y cols., 1987<sup>15</sup>), para el polimetilmetacrilato (20-30 mg/sesión con una superficie de 1 m<sup>2</sup>) (Ono y cols., 1986<sup>16</sup>) y para la poliamida hidrófila (40-100 mg/sesión con una superficie de 1,3 m<sup>2</sup>) (Goldman y cols., 1987<sup>15</sup>; Kaiser y cols., 1987<sup>17</sup>). El aclaramiento de la beta-2-microglobulina medida sobre la vertiente de la solución dializante es, en efecto, más baja que la medida sobre la vertiente de la sangre y está estrechamente relacionada con el Quf (y, por lo tanto, con la convección) para la parte no dependiente de la adsorción.

### Particularidades de la hemodiafiltración

Tres son las metodicas que se pueden realizar para el tratamiento depurativo del paciente urémico: la

hemodiálisis (HD), que privilegia la eliminación difusiva de los solutos en relación inversa a su peso molecular; la hemofiltración (HF), que permite solamente la eliminación convectiva en modo similar para todos los solutos hasta un punto muy próximo al *cut-off* de la membrana; la HDF, que une las modalidades de transporte transmembrana de la HD y de la HF. Clínicamente se deduce que la HD parece adecuada para la eliminación de solutos de pequeño peso molecular y permite la obtención de Kt/V satisfactorios, pero no es igualmente adecuada para la eliminación de solutos de medio-alto peso. La HF, por el contrario, parece adecuada para la eliminación de solutos de medio-alto peso, pero no lo es igualmente para la eliminación de los de pequeño peso desde el momento en que el aclaramiento convectivo, a igualdad de flujo hemático, es necesariamente inferior al difusivo de la HD. El aclaramiento con un *sieving coefficient* de 1 corresponde al ultrafiltrado, y éste está obviamente condicionado por el flujo plasmático (fracción de filtración) y por la hemoconcentración. La obtención de Kt/V satisfactorios con esta técnica está subordinada a elevados cuantitativos de ultrafiltrado (incompatibles con sesiones de duración aceptable) o al recurso de técnicas particulares como, por ejemplo, la predilución o la preposdilución (David y cols., 1987<sup>18</sup>) o al uso de hemofiltros en serie (Civati y cols., 1983<sup>19</sup>; Minetti y cols., 1989<sup>20</sup>).

Uno de los argumentos principales que sostienen el empleo de la HDF lo constituye la posibilidad que ofrece de una personalización efectiva del tratamiento a través de la obtención de aclaramientos apropiados a los varios solutos, obtenible o con el uso mencionado de membranas de diferente permeabilidad o ajustando los flujos de sangre y del dialisate y la ultrafiltración. Accionando selectivamente sobre la difusión (flujos) y sobre la convección (ultrafiltración) es posible modular la eliminación de los varios solutos en relación al peso molecular.

En efecto, la HDF parece combinar las ventajas de la HD con las de la HF, aunque es oportuno no limitarse a una observación superficial y mecánica. Si la hipótesis de la interleukina-1 (IL-1) es válida (Henderson y cols., 1983<sup>21</sup>; Dinarello, 1985<sup>22</sup>; Shaldon y cols., 1985, 1988<sup>23, 24</sup>), podría ser verdad lo contrario: la HDF representa la síntesis de las características negativas de la HF (en primer lugar, por la necesidad de elevadas cantidades de líquido de reinfusión estéril y seguramente *pyrogen-free*) y de la HD (contacto y activación de los monocitos con la solución dializante conteniendo pirógenos vía membrana), con el factor agravante de la posibilidad de *back-filtration* en el curso de HDF llamadas «soft», durante las cuales la ultrafiltración puede ser controlada con ajustes en positivo de la presión transmembrana, pero con la consiguiente *back-filtration*, al menos en un sector del filtro. Referente a las técnicas de HDF que prevén

el uso de acetato en la solución dializante, es importante señalar que Koch y cols.<sup>25</sup> y Shaldon y cols.<sup>23</sup> han demostrado que el acetato como tampón se comporta *in vitro* como un potente estimulante de la producción de IL-1 por parte de los monocitos humanos normales a concentraciones similares a las que los mismos monocitos encuentran cuando se adhieren a las membranas de hemodiálisis.

### El problema de la *back-filtration*

En la actualidad, el límite entre HD y HDF es cada vez más difuso como consecuencia del uso de membranas sintéticas de alta biocompatibilidad y permeabilidad. Las técnicas actuales de HD de alta eficiencia tienen el objetivo declarado de disminuir la duración de la sesión, garantizando una depuración óptima o, más raramente, el de mejorar a igualdad de tiempo el rendimiento total del tratamiento, previniendo el uso de membranas sintéticas biocompatibles, de gran superficie, con elevados flujos de sangre y de dialisate. Flujos hemáticos elevados, necesarios para una buena depuración de solutos de pequeño peso, determinan elevadas presiones en el compartimiento de sangre, si no en sentido absoluto, al menos con relación a la permeabilidad hidráulica de la membrana utilizada, a su vez elevada en función de la eliminación convectiva de los solutos de más alto peso molecular. La ultrafiltración efectiva que se deriva es superior a la necesaria para el control ponderal del paciente y el ajuste de la presión transmembra necesario para la limitación de la ultrafiltración provoca un gradiente presor en favor del compartimiento del dialisate. Esto determina necesariamente una *back-filtration* de entidad igual a la diferencia entre ultrafiltración «obligada» y ultrafiltración efectiva «necesaria». En consecuencia, la HD realizada con membranas de alta permeabilidad se convierte en una forma de HDF «escondida», en la que el líquido de sustitución es la misma solución dializante.

Existe evidencia de que, por las habituales ultrafiltraciones necesarias para el control del peso corpóreo, la *back-filtration* se da en todos los dializadores a fibra hueca con membranas de alta permeabilidad (Stiller y cols., 1987<sup>26</sup>; Ronco, 1988<sup>27</sup>). Tales membranas, en grado de eliminar en HD la beta-2-microglobulina por su permeabilidad hidráulica y de no estimular la síntesis por su biocompatibilidad, genera el riesgo de pasaje de material endotoxínico del compartimiento del dialisate al de la sangre, anulando clamorosamente las ventajas derivadas de la mejor biocompatibilidad reconocida a las membranas sintéticas respecto a las celulósicas tradicionales. Los monocitos humanos producen *in vitro* IL-1 en respuesta a concentraciones muy bajas de endotoxinas, en torno a los 50-100 pg/ml (Shaldon y cols., 1987<sup>28</sup>). In-

cluso si la mayoría de los fragmentos endotoxínicos tienen un peso molecular en torno a 20-30 kd (Csako y cols., 1983<sup>29</sup>), han sido aisladas subunidades endotoxínicas de peso inferior a 1 kd, y Proctor y cols.<sup>30</sup> han demostrado fragmentos endotoxínicos activos del peso de 711 d en grado de atravesar ágilmente membranas de no elevada permeabilidad.

Para impedir fenómenos indeseados de *back-filtration* usando membranas de elevada permeabilidad es necesario mantener gradientes presores a favor del compartimiento hemático en toda la superficie del filtro. Esto determina elevados flujos de ultrafiltración que, a su vez, comportan, al fin de evitar oclusiones de fibras por hemoconcentración, la adopción de flujos hemáticos elevados (por otro lado, ya necesarios para la obtención de elevados aclaramientos de solutos de pequeño peso), el eventual empleo de sistemas de predilución y, además, el uso de notables cantidades de líquido de reinfusión. Se vuelve a presentar, por lo tanto, desde el punto de vista cuantitativo, el riesgo de complicaciones de contaminación bacteriana, pirogénica y/o de oligoelementos eventualmente contenidos en el líquido de reinfusión (Von Herrat y cols., 1983<sup>31</sup>; Frei y cols., 1983<sup>32</sup>; Mason y cols., 1983<sup>33</sup>) y la necesidad de disponer de accesos vasculares eficientes.

Las reacciones a pirógenos ligadas a la HD y, más raramente, la bacteriemia verdadera han desaparecido progresivamente con la evolución tecnológica de la terapia hemodialítica desde que se han usado solamente membranas celulósicas por la generalización del uso de soluciones dializantes en *single-pass* (en lugar de en recirculación), de sistemas automáticos individuales y sin necesidad de almacenaje de líquidos, por la mejoría en la geometría hidráulica de los circuitos, por la utilización de dializadores desechables, por el acortamiento de las sesiones y por el tratamiento de agua con sistemas de ósmosis inversa. Pero actualmente, con la introducción a gran escala de membranas sintéticas de elevada biocompatibilidad y permeabilidad y con el uso de bicarbonato como tampón en la solución dializante, las reacciones a pirógenos han vuelto a ser frecuentes. Parece entonces evidente que para permitir a los pacientes beneficiarse de las ventajas potenciales de las membranas no celulósicas es necesario instaurar métodos de tratamiento de agua y de preparación del dialisate en grado de eliminar los riesgos potenciales ligados a la contaminación bacteriana (Mion, 1987<sup>34</sup>).

Los máximos niveles aceptables de recuento microbiano total recomendados por la American National Standard<sup>35</sup> para el agua usada en la preparación de la solución dializante y para la solución misma no deben ser superiores a 200 y 2.000 gérmenes/ml, respectivamente. Pero esta prescripción está basada en estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre pacientes tratados con membranas celulósicas conven-

cionales, y claramente debe ser revisada para el uso con membranas de mayor permeabilidad.

Por el momento, la HDF es, sin embargo, el único método rutinario de depuración extracorpórea del paciente urémico en la cual la eliminación de los solutos de diferente peso molecular puede ser modulada selectivamente y, por lo tanto, juega un papel importante incluso como medio de investigación. Sus límites principales lo forman: a) la *back-filtration*, en la versión «soft» (propuesta por Zucchelli y cols. en 1984<sup>36</sup>); b) la elevada cantidad de ultrafiltrado y, por lo tanto, de infusión en la versión de alta eficiencia (propuesta por Cioni y cols. en 1984<sup>37</sup>); c) la necesidad de usar máquinas en grado de garantizar un control exacto de la ultrafiltración (en todas las versiones); d) la disminución intradialítica de la eficiencia ligada a la formación de *protein-cake* con disminución de la permeabilidad (especialmente en las versiones de elevados flujos de ultrafiltración).

### El sistema con dos cámaras

Se puede intentar superar estos límites con la realización de una HDF con doble cámara con dos membranas hidráulicamente separadas, ambas de alta biocompatibilidad, con permeabilidad diferente, elevada la primera (a la cual se le atribuye el transporte convectivo y, por lo tanto, la eliminación de los solutos de más alto peso), reducida la segunda (a la cual se le adjudica el solo transporte difusivo y, por lo tanto, la eliminación de los solutos de peso molecular bajo, con ausencia de *back-filtration*). Tal sistema tiene un rendimiento depurativo fácilmente modulable actuando sobre parámetros como el flujo hemático (con acción prevalente sobre el rendimiento difusivo) y la ultrafiltración (con acción exclusiva sobre el rendimiento convectivo), sin que los dos mecanismos de transporte se influyeran negativamente.

La descomposición «espacial» de la depuración en convección y difusión con dos diferentes cámaras permite contener en modo significativo la disminución intradialítica del rendimiento característica de las técnicas hemodiafiltrativas realizadas con una sola membrana (Ghezzi y cols., 1987, 1988<sup>38, 39</sup>, Gupta y cols., 1984<sup>40</sup>; Sprenger y cols., 1985<sup>41</sup>), manteniendo una eficiencia depurativa más constante para toda la duración de la sesión. Esta «estabilidad difusiva» depende esencialmente de la disminución del *protein-cake* a nivel de la parte dializante (Sprenger y cols., 1985<sup>41</sup>; Okazaki y cols., 1976<sup>42</sup>), y esto es debido a la reinfusión intermedia, que constituye una verdadera predilución difusiva, y al hecho de que con la técnica de la doble cámara la sección difusiva funciona con una presión transmembrana baja y, por lo tanto, con un  $Q_{uf}$  reducido y ausencia de fenómenos de polarización.

### Análisis matemático del aclaramiento

La separación entre convección y difusión puede ser realizada con tres diferentes geometrías: a) una HF seguida, en serie, de HD; b) una HD seguida, en serie de HF; c) una HD y una HF en paralelo (fig. 1). Analizamos separadamente los resultados que se pueden obtener en términos de aclaramiento.

En el caso «a» (HF seguida, en serie, de HD), el aclaramiento (K) total del sistema (tot) es obtenido, por definición, de la siguiente expresión:

$$K_{tot} = \frac{\text{Masa extraída por convección y por difusión}}{\text{Concentración a la entrada del sistema}} \quad [1]$$

y, por lo tanto, con los símbolos expresados en la figura 1:

$$K_{tot} = \frac{Q_{uf} \times C_{uf} + K(Q_{Bi2}) \times C_{Bi2}}{C_{Bi}} \quad [2]$$

Poniendo  $C_{uf}/C_{Bi} = Tr$  (transmitancia de la membrana empleada en HF para el soluto a examen) y  $Q_{Bi2} = Q_{Bo}$  (ultrafiltración nula en HD), tenemos:

$$K_{tot} = Q_{uf} \times Tr + K(Q_{Bo}) \times C_{Bi2}/C_{Bi} \quad [3]$$

Exprimimos ahora  $C_{Bi2}$  en función de otra cantidad medible. De la expresión del balance de masa en el hemofiltro y después del punto de reinfusión ( $Q_r$ ) se tiene, respectivamente:

$$C_{Bi} \times Q_{Bi} - C_{uf} \times Q_{uf} = C_{Bo1} \times (Q_{Bi} - Q_{uf}) \quad [4]$$

$$C_{Bo1} \times (Q_{Bi} - Q_{uf}) = C_{Bi2} \times (Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r) \quad [5]$$

De las dos expresiones precedentes se obtiene:

$$\begin{aligned} C_{Bi2} &= \frac{C_{Bo1} \times (Q_{Bi} - Q_{uf})}{Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r} = \\ &= \frac{C_{Bi} \times Q_{Bi} - C_{uf} \times Q_{uf}}{Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r} \end{aligned} \quad [6]$$

$$\frac{C_{Bi2}}{C_{Bi}} = \frac{Q_{Bi} - Q_{uf} \times C_{uf}/C_{Bi}}{Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r} \quad [7]$$

Sustituyendo  $C_{Bi2}/C_{Bi}$  en la expresión anterior de  $K_{tot}$ <sup>3</sup> se obtiene la fórmula completa del aclaramiento de un soluto en el sistema HF + HD en serie:

$$K_{tot} = Q_{uf} \times Tr + K(Q_{Bo}) \times \frac{Q_{Bi} - Tr \times Q_{uf}}{Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r} \quad [8]$$

Para pequeñas moléculas o, sobre todo, cuando la transmitancia de la membrana empleada para HF = 1, y cuando la reinfusión es nula o administrada por debajo de HD ( $Q_r = 0$ ), la fórmula [8] se reduce a:

$$K_{tot} = Q_{uf} + K(Q_{Bo}) \quad [9]$$

Donde  $K(Q_{Bo})$  es el aclaramiento difusivo del dia-

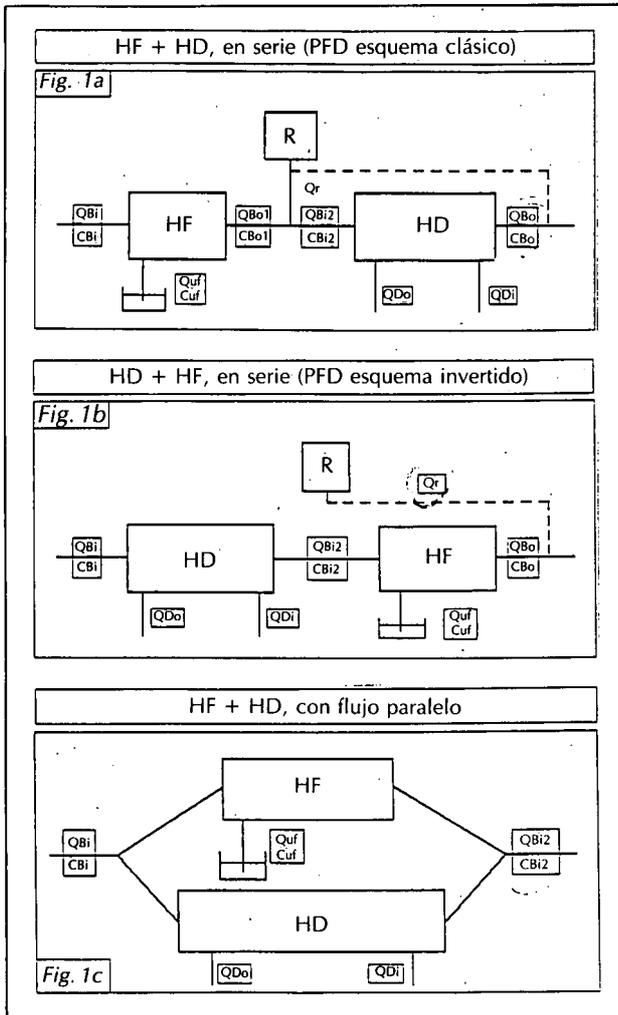


Fig. 1.—Esquema esencial de la separación entre convección y difusión realizado con la combinación de dos filtros. En «a» está representada la geometría que prevé la hemofiltración antes de la hemodiálisis, en serie (técnica de la PFD). En «b», la hemodiálisis antes de la hemofiltración, en serie. En «c», la hemodiálisis y la hemofiltración, en paralelo. Los símbolos utilizados en el texto y en las ecuaciones 1-16 son los siguientes:

- $Q_{Bi}$  = Flujo hemático a la entrada al sistema.
- $C_{Bi}$  = Concentración del soluto en la sangre a la entrada al sistema.
- $Q_{uf}$  = Flujo de ultrafiltración.
- $C_{uf}$  = Concentración del soluto en el ultrafiltrado.
- $Q_{Bo1}$  = Flujo hemático a la salida del primer filtro (en «a», hemofiltro; en «b», hemodializador).
- $C_{Bo1}$  = Concentración del soluto en la sangre a la salida del primer filtro (en «a», hemofiltro; en «b», hemodializador).
- $Q_r$  = Flujo de la solución de reinfusión.
- $Q_{Bi2}$  = Flujo hemático a la entrada al segundo filtro (en «a», hemodializador, después de la reinfusión; en «b», hemofiltro). En «c», el mismo símbolo, por homogeneidad en la descripción de las ecuaciones, identifica el flujo hemático a la salida del sistema.
- $Q_{Do}$  = Flujo de la solución dializante a la salida del hemodializador.
- $Q_{Di}$  = Flujo de la solución dializante a la entrada al hemodializador.
- $Q_{Bo}$  = Flujo hemático a la salida del sistema. En «c», el mismo parámetro está indicado con  $Q_{Bi2}$ .
- $C_{Bo}$  = Concentración del soluto en la sangre a la salida del sistema. En «c», el mismo parámetro está indicado con  $C_{Bi2}$ .

lizador, medido en el flujo de sangre que lo atraviesa ( $Q_{Bi} - Q_{uf} + Q_r$ ).

En el caso «b» (HD seguida, en serie, de HF), el aclaramiento total del sistema es deducido, por definición, de la siguiente expresión:

$$K_{tot} = \frac{K(Q_{Bi}) \times C_{Bi} + Q_{uf} \times C_{uf}}{C_{Bi}} = \quad [10]$$

$$= K(Q_{Bi}) + Q_{uf} \times C_{uf} / C_{Bi} \quad [11]$$

Poniendo  $C_{uf} = C_{Bi2} \times Tr = C_{Bo1} \times Tr$  (porque  $C_{Bi2} = C_{Bo1}$ ) tendremos:

$$K_{tot} = K(Q_{Bi}) + Q_{uf} \times Tr \times C_{Bo1} / C_{Bi} \quad [12]$$

Y exprimiendo  $C_{Bo1}$  en función de  $C_{Bi}$  y de  $K$  se obtiene:

$$C_{Bo1} / C_{Bi} = 1 - K(Q_{Bi}) / Q_{Bi} \quad [13]$$

Y, por lo tanto, la expresión final:

$$K_{tot} = K(Q_{Bi}) + Tr \times Q_{uf} \times \left( \frac{1 - K(Q_{Bi})}{Q_{Bi}} \right) \quad [14]$$

O también para pequeñas moléculas o para el caso en que la transmitancia de la membrana empleada para HF = 1:

$$K_{tot} = K(Q_{Bi}) + Q_{uf} \times \left( \frac{1 - K(Q_{Bi})}{Q_{Bi}} \right) \quad [15]$$

En estas expresiones de  $K_{tot}$  se ve claramente que en esta configuración con hemodializador en serie, pero antes del hemofiltro, el contributo de la convección es tanto menor cuanto mayor es la difusión, como del resto sucede en la hemodiafiltración realizada con una sola membrana.

En el caso «c» (HD y HF, en paralelo) se deduce directamente de la definición que  $K_{tot}$  es la suma de los aclaramientos del hemofiltro y del dializador:

$$K_{tot} = Tr \times Q_{uf} + K(Q_{Bi2}) \quad [16]$$

Por lo tanto, en esta configuración el  $K_{tot}$  resultará siempre inferior, naturalmente a igualdad de  $Q_{Bi}$ , a la de los sistemas descritos en «a» y «b».

### Estructura del sistema y resultados

Sobre la base de estas observaciones, como primera medida práctica, hemos combinado un hemofiltro en polisulfona de pequeña superficie ( $0,4 \text{ m}^2$ ) con un dializador en fibra capilar con membrana en cuprofan de  $1,1 \text{ m}^2$  de superficie y de 8 micras de espesor. Al primero se le ha atribuido todo el componente convectivo de la depuración, y al segundo, en serie, el difusivo (con una presión transmembrana equivalente a la mínima obligada). Entre los dos componen-

tes, recogidos en un solo envoltorio, se ha interpuesto una posdilución a  $Q_r$  variable con el objeto, además de una sustitución del agua plasmática ultrafiltrada en relación a la pérdida de peso deseada, de evitar incrementos excesivos de la viscosidad hemática, con los consiguientes problemas hidrodinámicos a nivel del hemodializador. El control de la pérdida de peso, por lo tanto, acontece como en una normal HDF mediante el ajuste de la relación entre  $Q_{uf}$  y  $Q_r$ . Con el uso de una solución dializante con bicarbonato (a concentración media no inferior a 36-38 mEq/l) y con  $Q_{uf}$  no superior a 38-45 ml/min es posible obtener un buen control de la acidosis con la reinfusión intermedia de solución fisiológica (NaCl al 0,9 %). Niveles superiores de ultrafiltración imponen el uso de una solución de reinfusión con tampón y, como veremos a continuación, un particular control del balance del calcio. El sistema así realizado ha sido llamado PFD (Paired Filtration Dialysis). Su esquema esencial es el que se muestra en la figura 1a.

El aclaramiento total del sistema propuesto puede ser calculado empleando las fórmulas [8] y [9]. En caso de  $Q_{uf} = 0$  a nivel del hemodializador y con *sieving coefficient* = 1 a nivel del hemofiltro, como hemos visto el  $K_{tot}$  deriva de la suma de  $Q_{uf}$  (que representa el aclaramiento convectivo) y del aclaramiento del dializador (difusivo), corregido por el efecto de dilución de la reinfusión intermedia. Se consigue que *in vitro* los aclaramientos en PFD usando la combinación polisulfona de 0,4 m<sup>2</sup> + hemofán de 1,1 m<sup>2</sup>,  $Q_{uf}$  de 0 a 40 ml/min y  $Q_r$  de 0 a 4 ml/min con  $Q_{Bi}$  de 300 ml/min, son para la urea de 206 ml/min sólo con la difusión ( $Q_{uf} = 0$ ,  $Q_r = 0$ ), valor que sube a 218 ml/min (+ 5,82 %) con  $Q_{uf} = 40$  ml/min y  $Q_r = Q_{uf}$ , y sube posteriormente hasta 236 ml/min (+ 14,56 %) con  $Q_{uf} = 40$  ml/min y  $Q_r = 0$  (fig. 2). Examinando el comportamiento de una mediana molécula (tipo vitamina B<sub>12</sub>) *in vitro* y con los mismos parámetros, mientras el aclaramiento puramente difusivo es de 44 ml/min, el aclaramiento general sube a 78 ml/min (+ 77,27 %), con  $Q_{uf} = 40$  ml/min y  $Q_r = Q_{uf}$ , y a 83 ml/min (+ 88,64 %) sin reinfusión intermedia (fig. 2). Incrementos todavía más relevantes se tienen con moléculas más grandes en relación inversa a su permeabilidad difusiva, hasta el caso, clínicamente significativo, de la beta-2-microglobulina (sólo transporte convectivo).

En la tabla I se citan los valores de aclaramiento general *in vivo* relativos al BUN, a la creatinina, al ácido úrico, a los fosfatos y a la vitamina B<sub>12</sub>, obtenidos en condiciones clínicas «usuales»; por lo tanto, no según los parámetros típicos de la alta eficiencia ( $Q_{uf} = 41,2$  ml/min,  $Q_r = 21$  ml/min,  $Q_{Bi} = 300$  ml/min), con pérdida de peso de cerca de 20 g/min, con dos versiones del sistema PFD con la misma superficie convectiva (0,4 m<sup>2</sup>), pero con dos diferentes

**Tabla I.** Aclaramiento *in vivo* durante el tratamiento con PFD con polisulfona 0,4 m<sup>2</sup> y Hemophan 1,1 m<sup>2</sup> (A) o 1,4 m<sup>2</sup> (B) de superficie.

	A	B
n = 12 (A), 12 (B)		
$Q_{Bi}$ = 300 ml/min		
$Q_{Di}$ = 500 ml/min (líquido de diálisis con bicarbonato)		
$Q_{uf}$ = 41,2 ml/min (líquido de sustitución: salino sistémico 21 ± 3 ml/min)		
BUN .....	225 ± 18	241 ± 16
Creatinina .....	195 ± 17	213 ± 17
Acido úrico .....	187 ± 12	202 ± 15
Fosfatos .....	190 ± 15	205 ± 15
Vitamina B <sub>12</sub> .....	85 ± 9	94 ± 8

Aclaramientos (en ml/min) medidos en sangre completa a los 30 minutos del comienzo. Los datos se expresan como media ± DE.

superficies difusivas (respectivamente de 1,1 y 1,4 m<sup>2</sup>). En la tabla II se muestran los valores de extracción general y aquellos sólo por convección (mediante la medida directa de los solutos en el ultrafiltrado total), usando las mismas superficies convectivas y difusivas, en un grupo de 24 pacientes en sesiones de ciento ochenta minutos de duración con ultrafiltración total de 7.680 ± 650 ml y una reinfusión de 3.950 ± 650 ml. Los solutos controlados han sido la urea, la creatinina, el ácido úrico, los fosfatos y la beta-2-microglobulina (dosificada con método RIA, Pharmacia Diagnostics ABD - Uppsala, Sweden). En

**Tabla II.** Extracción porcentual y absoluta de solutos por corrección durante PFD.

	A	B
n = 12 (A), 12 (B)		
Duración de la sesión = 180 min		
Total líquido ultrafiltrado = 7,680 ± 650 ml		
Total líquido de sustitución = 3,950 ± 650 ml		
$Q_{Bi}$ = 300 ml/min		
$Q_{Di}$ = 500 ml/min (diálisis con bicarbonato)		
Extracción, %	A	B
Urea .....	63 ± 9	68 ± 8
Creatinina .....	58 ± 6	61 ± 8
Acido úrico .....	63 ± 11	66 ± 12
Fosfatos .....	59 ± 13	61 ± 14
$\beta_2$ -microglobulina <sup>1</sup> .....	36 ± 6,5	35 ± 5,8
Extraction only by convection	A	B
Urea (g) .....	5,71 ± 0,7	5,05 ± 0,9
Creatinina (g) .....	1,08 ± 0,1	0,95 ± 0,1
Acido úrico (mg) .....	460 ± 98	479 ± 81
Fosfatos (mg) .....	490 ± 122	511 ± 111
$\beta_2$ -microglobulina (mg) .....	138,15 ± 40,3	142,69 ± 43,04

<sup>1</sup> Los valores de  $\beta_2$ -microglobulina postratamiento están corregidos para el grado de hemoconcentración. Los datos se expresan como media ± DE.

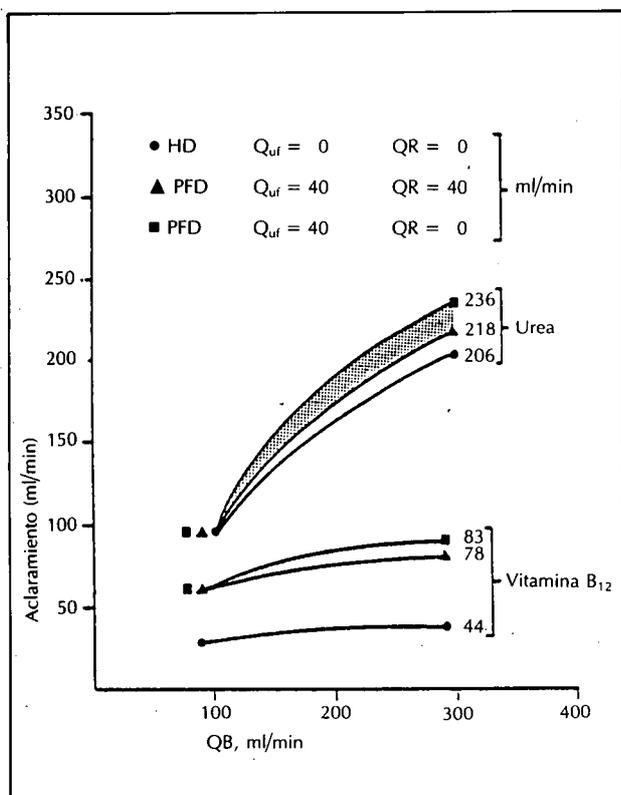


Fig. 2.—Aclaramiento de urea y vitamina B<sub>12</sub> en PFD. Datos in vitro con polisulfona 0,4 m<sup>2</sup> + Hemophan 1 1 m<sup>2</sup>.

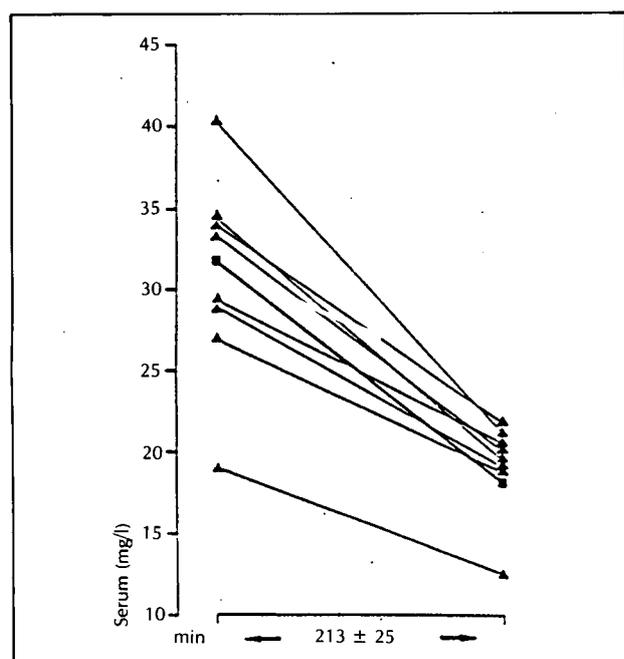


Fig. 3.—Niveles varios de  $\beta_2$ -microglobulina antes y después del tratamiento con PFD ■—■ = media.

la figura 3 se muestran los niveles plasmáticos (corregidos por hemoconcentración según Bergström y cols.<sup>43</sup>) relativos a ocho pacientes anúricos, determinados al inicio y al final de las sesiones de PFD de duración media de  $213 \pm 24$  min, con QBi de  $305 \pm 12$  ml/min, Q<sub>uf</sub> de  $42,6 \pm 1,2$  ml/min, para un total de  $9.325 \pm 596$  ml de ultrafiltrado. La concentración sérica media de beta-2-microglobulina ha sido de  $31,89 \pm 6,42$  mg/l al inicio de la sesión y  $18,61 \pm 2,92$  mg/l al final. La concentración media en el ultrafiltrado ha sido de  $15,17 \pm 4,16$  mg/l y la cantidad total eliminada (sólo por convección) ha sido de  $142,09 \pm 43,04$  mg. Estadísticamente, usando el test t de Student para datos acoplados, la disminución de las concentraciones séricas de beta-2-microglobulina dosificada al inicio y al final de las sesiones de PFD ha resultado significativa ( $t = 7,53$ , con  $p < 0,005$ ).

La eliminación de los líquidos representa un factor importante en la tolerancia del paciente al tratamiento y a menudo constituye el parámetro determinante<sup>11, 38, 44-46</sup>. Tal eliminación puede ser obtenida con mayor precisión con técnicas hemofiltrativas respecto a la HD y también a la HDF. Además, una reducción bien controlada del peso corpóreo durante el tratamiento completo es una medida importante para la prevención de hipotensiones imprevistas y del colapso que hacen necesaria la infusión de solución salina para su control, intervención terapéutica que al mismo tiempo termina con comprometer una adecuada eliminación de líquidos<sup>47</sup>. Analizando los factores principales en grado de favorecer la hipotensión en el curso del tratamiento, resulta que la mala programación de la pérdida de peso ligada a la dificultad de cálculo, programación y mantenimiento de presiones transmembranas correctas contribuye en modo determinante, junto a otros factores clínicos (cardíacos, nerviosos, metabólicos) y técnico-clínicos (descenso de la osmolaridad plasmática, tampón acetato), al aumento de la sintomatología y, por lo tanto, a la intolerancia a la sesión. En líneas generales, en HF es mejor tolerada una mayor eliminación de líquidos con respecto a la HD convencional, durante la cual el ajuste de la presión transmembrana provoca solamente un nivel bastante aproximado de deshidratación incluso en relación a la inconstante permeabilidad hidráulica de la membrana. El efecto favorable de la HF incluso sobre el control de peso intradialítico, en el sentido de una menor incidencia de episodios hipotensivos, puede ser explicado con la ausencia de reacciones de colapso durante el tratamiento, hecho que elimina el repetido estímulo por el sistema renina-angiotensina<sup>48</sup>. Durante la PFD, el control de la deshidratación sucede según mecanismos análogos a los de la HF y depende de la relación Q<sub>uf</sub>/Q<sub>r</sub>, y la tolerancia a la pérdida de peso y la estabilidad cardiovascular han sido satisfactorias. En el

sistema PFD, además, el sector hemodialítico debe garantizar la sola difusión, siendo los procesos convectivos exclusivos del sector hemofiltrativo, el cual asume también el encargo de regular la pérdida de peso.

El esquema de PFD propuesto inicialmente (Ghezzi y cols., 1983<sup>49</sup>) preveía una ultrafiltración en torno a 40 ml/min en ciento ochenta minutos para un total de cerca de 7 l de agua plasmática sustituidos, con dilución intermedia entre hemofiltro y hemodializador de una cantidad de solución fisiológica con NaCl al 0,9 % de 4-5 l. Cuidadosos estudios sucesivos han demostrado que el uso de solución fisiológica simple comporta el riesgo de una excesiva pérdida de bicarbonato y calcio (Agazià y cols., 1987<sup>50</sup>; Malberti y cols., 1989<sup>51</sup>). Para obviar la pérdida de bicarbonato y una eventual inadecuada corrección de la acidosis metabólica ha sido propuesto el aumento de la concentración de bicarbonato en el dialisate o el uso de una reinfusión conteniendo bicarbonato<sup>50</sup>. Recientemente<sup>51</sup> se han seguido estudios con el fin de optimizar la concentración de calcio en el dialisate y en la reinfusión, llegando a la conclusión de que en PFD el uso de una reinfusión completamente carente de calcio, incluso en asociación con una solución dializante conteniendo 2 mmol/l, induce a un balance negativo y a un descenso intradialítico del calcio ultrafiltrable cuando la ultrafiltración es superior a 11 l/sesión. Se deduce que el paciente en tratamiento con PFD usando reinfusiones sin calcio puede estar sujeto a riesgos de empeoramiento del hiperparatiroidismo secundario.

En base a esta observación es oportuno un cuidadoso estudio sobre cada paciente encaminado a optimizar la composición de la solución de reinfusión y del dialisate, en relación a la ultrafiltración total, a la terapia médica de soporte, a las condiciones electrolíticas y a la evolución del eventual hiperparatiroidismo.

## Conclusiones

La estructura y la geometría del sistema PFD con dos cámaras son simples. Los aclaramientos de las pequeñas y de las medias-grandes moléculas son satisfactorios. A igualdad de membrana y de Q<sub>uf</sub>, la transferencia de masa de un soluto difusible es siempre mejor en PFD respecto a cualquier técnica de HDF, en relación al principio fundamental según el cual convección y difusión actúan simultáneamente, pero de modo separado. En efecto, con esta técnica no existe obstáculo difusivo a la convección ni obstáculo convectivo a la difusión. Se deduce que en PFD es posible, con la misma cantidad de ultrafiltrado que en las otras técnicas de HDF, obtener una eliminación convectiva mejor, o con menor cantidad de

ultrafiltrado obtener resultados análogos en términos de transferencia de masa; esto puede permitir una reducción del tiempo de tratamiento. Además, reduciendo el Q<sub>uf</sub> es necesaria la reinfusión de una menor cantidad de líquido, con ventajas de volumen, menor riesgo de contaminación cuali-cuantitativa y menor costo.

Desde el momento en que no es necesario, para obtener depuraciones adecuadas de solutos de medio peso (como demuestran los aclaramientos de la vitamina B<sub>12</sub> y de la beta-2-microglobulina), mantener Q<sub>uf</sub> elevados, la PFD puede ser conducida incluso con flujos hemáticos no particularmente altos en pacientes con hematócrito elevado, sin riesgo de problemas hidrodinámicos en el interior del filtro ligados a hemoconcentración. Además, desde el momento en que durante la PFD no existe prácticamente Q<sub>uf</sub> a nivel de la sección dializante, es menor la cantidad de *protein cake* sobre la membrana y es mejor la constancia de prestaciones difusivas durante toda la sesión.

Actualmente la PFD con dos cámaras separadas, en serie, asume las características de una HDF de alta eficiencia y de alta tolerancia, siendo una técnica depurativa mixta convectivo-difusiva de relación variable en grado de eliminar convectivamente beta-2-microglobulina en cantidad elevada, sin riesgo de *back-filtration*, sin necesidad de grandes volúmenes de líquido de reinfusión, en grado de mantener una buena constancia de prestaciones durante toda la sesión y de ofrecer la disponibilidad continua de ultrafiltrado (como ocurre sólo en el curso de HF en posdilución) y, por lo tanto, la posibilidad de monitoreo bioquímico y electrolítico en tiempo real (Ghezzi y cols., 1983<sup>49</sup>, 1989<sup>52</sup>). Es susceptible de desarrollos diversos, variando el tipo y la superficie de las membranas. Lo descrito en el presente trabajo es, en efecto, sólo uno de los posibles ejemplos de ejecución de la técnica con doble cámara. La eventual reducción del tiempo de tratamiento con esta técnica, como del resto con todas las técnicas mencionadas de alta eficiencia, no debe constituir un objetivo primario, sino, eventualmente, ser una posible consecuencia de las mejores características depurativas y de la mejor tolerancia clínica.

## Bibliografía

1. Shinaberger JH, Miller JH, Rubini ME, Gardner PW y Martin FE: Initial clinical evaluation of «diafiltration». *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 15:97, 1969.
2. Kunitomo T, Lowrie EG, O'Brien M, Lazarus JM, Gottlieb MN, Kumazawa S y Merrill JP: Performance and clinical use of a convertible hemodialysis-ultrafiltration system. *Proc Dial Transplant Forum* 6:120, 1976.
3. Kunitomo T, Lowrie EG, Kumazawa S, O'Brien M, Lazarus JM, Gottlieb MN y Merrill JP: Controlled ultrafiltration with hemodialysis: analysis of coupling between convective and

- diffusive mass transfer in a new HD-UF system. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 23:234, 1977.
4. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G y Rawer P: Hemodiafiltration, an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Opuscula Medico-Technica Lundensia* 18:107-118, 1977.
  5. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Intern* 28:526-534, 1985.
  6. Lowrie E y Sargent JA: Clinical examples of pharmacokinetics and metabolic modeling: quantitative and individualized prescription of dialysis therapy. *Kidney Int* S18:S11-S16, 1980.
  7. Haas T, Dongradi G, Villeboeuf F, De Viel E, Fournier JF y Duruy D: Plasma kinetics of small molecules during and after hemofiltration: decrease in HF efficiency related to increase in ultrafiltration rate. *Clin Nephrol* 19:193-200, 1983.
  8. Keshaviah P, Ilstrup K, Shapiro W y Hanson G: Hemodialysis urea kinetics is not single pool. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 1984 (Abstract).
  9. Gotch FA: Kinetics of hemodialysis. *Artif Organs* 10:272-281, 1986.
  10. Pedrini LA, Zereik S y Rasmy S: Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34:817-824, 1988.
  11. Farrell PC: Adequacy of dialysis: marker molecules and kinetic modeling. *Artif Organs* 10:195-200, 1986.
  12. Floege J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM y Shaldon S: Beta-2 microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1:223-228, 1987.
  13. Ghezzi PM, Sartoris AM, Marazzi F, Canepari G, Nigrelli S, Gervasio R y Botella J: Beta-2 microglobulin in two-membrane hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* S4:S13-S17, 1989.
  14. Ronco C, Fabris A, Feriani M, Chiamonte S, Brendolan A, Emiliani G y La Greca G: *Technical and clinical evaluation of a new synthetic low flux Polysulphon membrane for hemodialysis*, 1988 (in press).
  15. Goldmann M, Thayse C, Dhaene M, Lagmiche M, Amraoui Z, Lambert P y Vanherweghem J: Adsorption of beta-2 microglobulin on dialysis membranes: a quantitative study. *Blood Purification* 5:284, 1987.
  16. Ono T, Kataoka H y Kunimoto T: Quantitative analysis on the removal of beta-2 microglobulin from chronic dialysis patients. *Blood Purification* 4:212, 1986.
  17. Kaiser J, Gohl H, Von Herrat D y Schaefer K: Very effective removal of beta-2 microglobulin during HF with a modified polyamide membrane. *Blood Purification* 5:289, 1987.
  18. David S, Ferrari ME, Paganelli E y Cambi V: *Emofiltrazione in pre-posdiluzione ad alta efficienza*. Atti XXVIII Congresso Soc It Nefrol. Torino, 1987, pp. 385-388 (Acta Medica Edizioni e Congressi, Roma, 1987).
  19. Civati G, Guastoni C, Perego A, Teatini U, Grillo C y Minetti L: High efficiency in maintenance hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1:9-14, 1983.
  20. Minetti L, Guastoni C, Perego A, Teatini U, Minetti E, Perrino ML y Civati G: High efficiency hemofiltration. *Contr Nephrol* 69:120-130 (Karger, Basel, 1989).
  21. Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA y Shaldon S: Hemodialysis hypotension: the Interleukin hypothesis. *Blood Purification* 1:3-8, 1983.
  22. Dinarello CA: An update on human Interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol* 5:287-297, 1985.
  23. Shaldon S, Deschodt G, Branger B, Granolleras C, Baldamus CA, Koch KM, Lysaght MJ y Dinarello CA: Hemodialysis hypotension: the Interleukin hypothesis restated. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 22:229-243, 1985.
  24. Shaldon S: The Interleukin-1 hypothesis: an update. *Blood Purification* 3:162-163, 1988.
  25. Koch KM, Shaldon S y Baldamus CA: Convective mass transport in dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 22:155-160, 1985.
  26. Stiller S, Mann H y Baurmeister U: *Back-filtration in dialyzers with highly-permeable membranes*. Proc International Symp on Optimization of Blood Purification, Rostock, GDR, Sept 1987 (in press).
  27. Ronco C: Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis. *Int J Artif Organs* 2:69-74, 1988.
  28. Shaldon S, Koch KM y Dinarello CA: Attivazione della Interleukina-1 e reazione della fase acuta durante emodialisi. *Attualità Nefrologiche e Dialitiche* 1986. Wichtig Editore, pp. 15-20, Milano, 1987.
  29. Csako G, Elin RJ, Hochstein HD y Tsai CM: Physical and biological properties of US Standard endotoxin after exposure to ionizing radiation. *Immunology* 41:190-196, 1983.
  30. Proctor R, Burhop K, Helgerson R, Raetz C y Will J: Lipid X: a monosaccharide subunit of endotoxin capable of producing endotoxemia. *Clin Res* 31:498, 1983.
  31. Von Herrat D, Schaefer K, Hufner M, Pauls A, Koch KM, Gohl H, Ljunggren L y Gardiner P: Complications in Hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1:49-52, 1983.
  32. Frei U y Koch M: Fever and shock during hemofiltration. *Contr Nephrol* 36:107-114 (Karger, Basel, 1983).
  33. Mason JC, Jones NF y Hilton PJ: Aluminium in hemofiltration solutions. *Lancet* i:762-763, 1983.
  34. Mion C: L'eau pour bain d'hémodialyse: sterile ou non? *Proceedings of International Symposium*. Courchevel, april 2-4, 1987.
  35. Association for the advancement of medical instrumentation: *American National Standard for Hemodialysis Systems, RD5-1981* (Association for the advancement of medical instrumentation, Arlington 1981).
  36. Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturani A y Capecchi V: Biofiltration in uremia: preliminary observation. *Blood Purification* 2:187-195, 1984.
  37. Cioni L, Palmari D, Pilone N y Rindi P: Hemodiafiltration: better efficiency with respect to hemodialysis and hemofiltration. *Blood Purification* 2:30-35, 1984.
  38. Ghezzi PM, Sanz-Moreno C, Gervasio R, Nigrelli S y Botella J: Technical requirements for rapid high-efficiency therapy in uremic patients: answer by PFD with two-chamber technique. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 3:546-550, 1987.
  39. Ghezzi PM, Cento G, Meirero S, Canepari G, Marazzi F y Gervasio R: L'emodiafiltrazione a convezione e diffusione separate (PFD: Paired Filtration Dialysis). *Attualità Nefrologiche e Dialitiche* 1987. Wichtig Editore, pp. 147-162. Milano, 1988.
  40. Gupta BB y Jaffrin MY: In vitro study of combined convection-diffusion mass transfer in hemodialyser. *Intern J Artif Organs* 5:263-268, 1984.
  41. Sprenger KGB, Stephan H, Kratz W, Huber K y Franz HE: Optimising of hemodiafiltration with modern membranes? *Contr Nephrol* 46:43-60, 1985 (Karger, Basel).
  42. Okazaki M y Yoshida F: Ultrafiltration of blood. *Ann Biomed Eng* 4:138-150, 1976.
  43. Bergström J y Wehle B: No change in corrected beta-2 microglobulin concentration after cuprophane hemodialysis. *Lancet* i:628-629, 1987.
  44. Henrich WL: Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 30:605-612, 1986.
  45. Ogden DA: Shortened dialysis (Open Forum). *Dial Transplant* 10:561, 1986.
  46. Baldamus CA, Shaldon S y Koch KM: Cardiovascular stability in hemodialysis and hemofiltration. In Cambi V: *Short dialysis*. Boston. Martinus Nijhoff, pp. 321-364, 1987.
  47. Quellhorst EA: Blood pressure control. In Henderson LW, Quellhorst EA, Baldamus CA y Lysaght MJ: *Hemofiltration*. Berlin, Springer Verlag, pp. 201-209, 1986.
  48. Quellhorst EA, Schuenemann B, Hildebrand U y Neumann

- W: Hypertension and hemofiltration. *Contr Nephrol* 32:46-55 (Karger, Basel, 1982).
49. Ghezzi PM, Frigato G, Fantini GF, Dutto A, Meinero S, Cento G, Marazzi F, D'Andria V y Grivet V: Theoretical model and first clinical results of the paired filtration-dialysis (PFD). *Life Support System S1:S271-S274*, 1983.
  50. Agazia B, Guarda L, Lombini C, Angoletta F, Lorenzi S, Marchini P y Saporiti E: HCO<sub>3</sub> kinetics during Paired Filtration Dialysis with the two chamber technique. *Blood Purification* 5:268, 1987.
  51. Malberti F y Surian M: *Bilancio del calcio e fluttuazioni plasmatiche della calcemia in emofiltrazione a due camere separate (PFD) in relazione al contenuto di calcio nel dialisato e nel reinfusato. Effetti sulla funzione paratiroidea di 6 mesi di trattamento*, 1989 (in press).
  52. Ghezzi PM, Dutto A, Gervasio R y Botella J: Hemodiafiltration with separate convection and diffusion: Paired Filtration-Dialysis. *Contr Nephrol* 69:141-161 (Karger, Basel, 1989).