



Valoración de la medición de la dosis de diálisis con dialisancia iónica en hemodiafiltración on-line

F. Maduell, M. J. Puchades, V. Navarro, E. Torregrosa, A. Rius, J. J. Sánchez

Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón. Castellón.

RESUMEN

Hasta la actualidad se podía determinar la dosis de diálisis en tiempo real y en cada sesión en hemodiálisis (HD) o hemodiafiltración (HDF) convencional, pero no en HDF on-line, con medición de dialisancia iónica. Recientemente se dispone de un nuevo sensor, on-line clearance monitoring (OCM), que permite la medición de la dosis en HDF on-line. El objetivo del estudio fue valorado en diferentes situaciones analizando la concordancia entre los resultados medidos en sangre y los obtenidos con el monitor.

Se estudiaron 192 sesiones en veinticuatro pacientes, 15 varones y 9 mujeres, de $70,2 \pm 12$ años, en programa de HDF on-line, con monitor 4008H Fresenius equipado con nuevo OCM que mide, de forma no invasiva, la dialisancia iónica efectiva equivalente al aclaramiento urea. Cada paciente recibió 8 sesiones, una con HD con flujo baño (Qd) 500 ml/min, dos con HD y Qd 800 ml/min y cinco con HDF on-line. Se mantuvo el tiempo, 200 ± 63 (135-300 min), y el Qb, 421 ± 29 (350-450 ml/min). Se determinó la dialisancia iónica inicial y final, el Kt final, el Kt/V el OCM con V de Watson y el Kt/V Daugirdas segunda generación en sangre.

La media de K inicial fue de 251 ± 21 ml/min y final de 234 ± 24 ml/min. El Kt medido por el OCM fue de $50,6 \pm 17$ L, $51,2 \pm 17$ L en varones y $49,7 \pm 16$ L en mujeres. El V Watson fue de $34,5 \pm 6$ L. El Kt/V medido con el Kt del OCM y V Watson fue de $1,499 \pm 0,54$ y el Kt/V determinado analíticamente fue de $1,742 \pm 0,58$. La correlación entre ambos Kt/V fue de 0,952. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,907 (fiabilidad excelente). El Kt varió según modalidad: HD y Qd 500 fue de $44,7 \pm 15$, HD y Qd 800 fue de $50,7 \pm 17$ y en HDF on-line, con 22,1 \pm 7 L de reposición, fue de $51,8 \pm 17$ L. El Kt/V en sangre también varió según modalidad: HD y Qd 500 fue de $1,60 \pm 0,55$, HD y Qd 800 fue de $1,726 \pm 0,56$ y en HDF on-line fue de $1,776 \pm 0,59$.

Conclusiones: La nueva versión de medida de la dialisancia iónica para HDF on-line ha sido valorada en este estudio comprobando la estrecha correlación con las determinaciones realizadas en sangre, validando su uso en esta modalidad de tratamiento. Este dispositivo discriminó bien las diferentes situaciones de eficacia de diálisis empleadas en el estudio.

Palabras clave: **Dialisancia iónica. Dosis de diálisis. HDF on-line. Monitorización no invasiva.**

MONITORING HEMODIALYSIS DOSE WITH IONIC DIALISANCE IN ON-LINE HEMODIAFILTRATION

SUMMARY

Until now, with the ionic dialysance measurement, it has been possible to determine hemodialysis dose in each session of hemodialysis (HD) and in the conventional hemofiltration (HDF) but not in the modality of on-line HDF. Recently it is possible with a new biosensor that allows to measure the dose in on-line HDF. The aim of this study was to evaluate the value of this biosensor in different dialysis situations comparing the dialysis dose measured in blood in comparison with the values obtained from the sensor.

We have analysed 192 hemodialysis sessions performed in 24 patients, 15 male and 9 female, mean age of 70.2 ± 12 years, included in on-line HDF. All treatments were done using 4008H (Fresenius) monitor equipped with on-line clearance monitoring (OCM), that measure, with non invasive monitoring, the effective ionic dialysance equivalent to urea clearance. Every patient received eight dialysis sessions: one with dialysate flow (Qd) 500 ml/min, two with HD and Qd 800 ml/min and five with on-line HDF. Other habitual haemodialysis parameters were no changed, dialysis time 200 ± 63 min (135-300) and blood flow 421 ± 29 ml/min (350-450). Initial and final ionic dialysance values (K), final Kt, Kt/V measured with OCM using V of Watson, and Kt/V determined in blood pre and postdialysis concentrations of urea (Daugirdas second generation), were measured.

The mean of initial K was 251 ± 21 ml/min and the final K was 234 ± 24 ml/min. The Kt measured with OCM was 50.6 ± 17 L, 51.2 ± 17 in men and 49.7 ± 16 in women. The V (Watson) was 34.5 ± 6 L. The Kt/V measured with the Kt of OCM and V was $1,499 \pm 0.54$ and Kt/V measured in blood samples was $1,742 \pm 0.58$. The correlation between both values was 0.956. The Kt was different according to dialysis modality used: in HD and Qd 500 was 44.7 ± 15 L, in HD and Qd 800 was 50.7 ± 17 and in on-line HDF (22.1 ± 7 L of reposition volume), was 51.8 ± 17 L. The Kt/V from blood samples also shows variation: in HD and QD 500 was 1.60 ± 0.55 , in HD and Qd 800 was $1,726 \pm 0.56$ and in on-line HDF was $1,776 \pm 0.59$.

In this study has been observed a close correlation between the new biosensor OCM with the measures obtained from the blood samples. For this reason this sensor it is useful in all modalities of dialysis treatment, included on-line HDF. The sensor was able to discriminate the efficacy of different dialysis modalities used in this study.

Key words: *Dialysis dose. Ionic dialisance. Non invasive monitoring. On-line hemodiafiltration.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente conocer la dosis de diálisis que reciben nuestros enfermos es de suma importancia. Existen diversos estudios observacionales que ponen de manifiesto la relación entre dosis de diálisis y mortalidad¹⁻⁶. Otros estudios han relacionado la dosis de diálisis con la corrección de la anemia⁷ y mejoría nutricional⁸. Por tanto, parece razonable que sea de interés conocer dicho parámetro de una manera cómoda y accesible en cada sesión de hemodiálisis.

Petitclerc y cols.⁹⁻¹⁰, encontraron una buena correlación entre el aclaramiento de urea y la dialisancia

iónica efectiva, incluyendo las variaciones de la ultrafiltración y de la recirculación del acceso vascular. Hasta la actualidad se han publicado diversos trabajos sobre la determinación de la dosis de diálisis en tiempo real y en cada sesión, en hemodiálisis (HD)¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, no era posible esta determinación con hemodiafiltración (HDF) on-line, modalidad de diálisis que utiliza altos volúmenes de reposición. Recientemente se dispone de una nueva versión del biosensor que si permite medir la dosis de diálisis en esta modalidad.

El objetivo del presente trabajo fue valorar y validar este nuevo biosensor en diferentes situaciones de efi-

cacia, analizando la concordancia entre los resultados medidos en sangre y los obtenidos con la diálisis iónica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 192 sesiones de hemodiálisis realizadas a 24 pacientes, 15 varones y 9 mujeres, con una edad media de $70,2 \pm 12$ años de edad (intervalo entre 36-83), en programa regular de HDF on-line. Trece pacientes en régimen de 3 sesiones/semana durante 268 ± 22 minutos (210-300) y los once restantes en régimen diario (6 sesiones/semana) durante 142 ± 8 minutos (135-150). Las etiologías de la insuficiencia renal crónica eran 7 nefropatías isquémicas, 6 glomerulopatías crónicas, 4 poliquistosis renal del adulto, 3 de origen no filiado, 2 nefropatías tubulointersticiales, una nefropatía diabética y un lupus sistémico. La función renal residual era despreciable.

Todos los pacientes se dializaban con monitor 4008H Fresenius, equipado con el nuevo biosensor OCM (*On-line Clearance Monitoring*), que mide mediante sondas de conductividad, de forma no invasiva, la dialisancia iónica también en la modalidad de HDF on-line.

Cada paciente recibió 8 sesiones diferentes de diálisis. Una sesión se realizó con hemodiálisis convencional (HD) y con un flujo de líquido de diálisis (Qd) a 500 ml/min. Dos sesiones se realizaron también con HD y se incrementó el Qd a 800 ml/min. Las cinco sesiones restantes se realizaron con HDF on-line, con Qd a 800 ml/min. Se mantuvieron constantes en cada una de las 8 sesiones estudiadas los demás parámetros dialíticos: dializador, $1,8 \text{ m}^2$ de polisulfona (HF80) en 16 pacientes y de $1,8 \text{ m}^2$ de polietersulfona (Arylane H9) en los otros 8 pacientes; tiempo de diálisis, 210 ± 65 min (135-300 min); flujo de sangre 418 ± 29 ml/min (350-450 ml/min); y frecuencia, 13 pacientes en tres sesiones semanales y 11 pacientes en diálisis diaria (tabla I). Todos los pacientes se dializaron con una fístula A-V autóloga como acceso vascular. La media del hematocrito fue $37,9 \pm 4\%$ (intervalo 30-49).

El procedimiento de medida de la dialisancia iónica era el habitual mediante la determinación de la conductividad a la entrada y a la salida del líquido de diálisis, para hacer una segunda medición tras un cambio en la conductividad $\pm 1 \text{ mSm}$ del líquido durante un minuto. El programa aplica un modelo matemático de dos ecuaciones para dos incógnitas, que permitirá conocer la dialisancia iónica⁹.

Además de la determinación de la dialisancia iónica inicial y final, se realizó un seguimiento del volumen de Kt final, el KtV del OCM con V de Watson y se calculó el Kt/V Daugirdas de segunda generación

Tabla I. Características de sexo, edad, peso seco, tiempo de diálisis y volumen de reinfusión

3 ses/sem	Edad (años)	Peso seco (kg)	Tiempo de diálisis (min)	Flujo sangre (ml/min)	Volumen reinfusión (litros)
1. Varón	64	62,5	270	450	32,1
2. Varón	83	67,5	270	450	28,0
3. Mujer	79	52,0	270	450	32,6
4. Varón	75	92,5	270	400	27,8
5. Varón	66	68,5	270	400	24,2
6. Varón	62	63,0	300	400	30,5
7. Varón	79	72,0	240	400	23,5
8. Mujer	83	52,5	270	450	31,5
9. Mujer	80	44,5	210	400	23,1
10. Varón	67	50,0	270	400	27,0
11. Mujer	76	84,0	300	400	30,0
12. Varón	36	66,0	270	375	24,7
13. Mujer	58	83,0	270	400	27,4
6 ses/sem					
14. Varón	72	85,5	135	450	13,5
15. Mujer	81	60,5	135	400	13,5
16. Varón	69	75,0	150	400	16,2
17. Mujer	72	62,5	135	350	13,5
18. Varón	79	61,5	135	450	16,8
19. Mujer	57	51,0	150	400	14,5
20. Mujer	58	72,5	150	450	18,0
21. Varón	53	79,0	150	450	15,4
22. Varón	83	70,0	135	450	17,2
23. Varón	69	78,0	150	400	18,0
24. Varón	83	56,0	135	450	16,2

con las determinaciones de urea pre y postdiálisis en sangre. Como el V es un valor inexacto, se calculó el V según fórmula de Watson (el más utilizado) y al igual que en estudios previos¹⁴⁻¹⁵ calculamos el V mediante el cociente del Kt del Diascan por el Kt/V obtenido en sangre en varias sesiones.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Para establecer la correlación entre los resultados de Kt/V obtenidos se empleó el método de Pearson y se calcularon las rectas de regresión entre Kt/V OCM y Kt/V Daugirdas segunda generación. Además se calculó el coeficiente de correlación intraclase, como medida más fiable para evaluar la concordancia entre dos observaciones¹⁶.

RESULTADOS

El volumen de reinfusión fue de $22,1 \pm 7$ litros en los pacientes que recibieron tratamiento con HDF on-line.

Tabla II. Valores individualizados del Kt, volumen de distribución de la urea y del Kt/V según diferentes métodos

3 ses/sem	Kt (litros)	V Watson (litros)	V según (Kt)/(Kt/V) (litros)	Kt/V Daugirdas	Kt/V (OCM y V Watson)
1. Varón	77,3 ± 5	29,5	30,6	2,54 ± 0,14	2,22 ± 0,13
2. Varón	65,5 ± 4	35,2	28,7	2,31 ± 0,15	1,86 ± 0,11
3. Mujer	65,6 ± 4	27,0	24,0	2,73 ± 0,20	2,43 ± 0,13
4. Varón	62,8 ± 3	43,6	36,1	1,44 ± 0,07	1,72 ± 0,15
5. Varón	70,7 ± 5	37,5	36,8	1,93 ± 0,16	1,89 ± 0,12
6. Varón	73,6 ± 5	35,2	30,2	2,42 ± 0,19	2,09 ± 0,14
7. Varón	54,3 ± 3	37,2	28,5	1,92 ± 0,16	1,46 ± 0,09
8. Mujer	66,9 ± 4	27,0	24,8	2,71 ± 0,27	2,49 ± 0,14
9. Mujer	47,7 ± 5	25,4	21,3	2,24 ± 0,14	1,87 ± 0,22
10. Varón	63,0 ± 3	30,1	28,7	2,22 ± 0,21	2,09 ± 0,12
11. Mujer	69,1 ± 3	30,8	33,4	2,08 ± 0,20	1,92 ± 0,09
12. Varón	57,8 ± 3	31,7	32,5	1,78 ± 0,12	1,43 ± 0,07
13. Mujer	65,2 ± 3	32,1	33,1	1,97 ± 0,11	1,83 ± 0,09
6 ses/sem					
14. Varón	32,7 ± 2	43,1	30,4	1,09 ± 0,04	0,76 ± 0,06
15. Mujer	31,2 ± 1	29,4	22,4	1,41 ± 0,09	1,06 ± 0,04
16. Varón	34,1 ± 2	39,6	37,4	0,93 ± 0,07	0,86 ± 0,06
17. Mujer	30,5 ± 1	29,4	24,9	1,21 ± 0,12	1,04 ± 0,04
18. Varón	36,6 ± 2	32,7	32,4	1,12 ± 0,10	1,12 ± 0,07
19. Mujer	33,1 ± 2	27,4	22,1	1,50 ± 0,11	1,21 ± 0,08
20. Mujer	37,9 ± 2	33,4	28,0	1,38 ± 0,17	1,14 ± 0,07
21. Varón	35,1 ± 3	42,5	34,2	1,06 ± 0,06	0,82 ± 0,07
22. Varón	35,5 ± 2	35,6	32,2	1,12 ± 0,18	0,99 ± 0,05
23. Varón	35,8 ± 3	40,2	33,2	1,07 ± 0,07	0,89 ± 0,07
24. Varón	32,6 ± 6	31,1	24,1	1,34 ± 0,11	1,05 ± 0,09

La media de la dialisancia iónica inicial en la totalidad de las 192 sesiones estudiadas, medida por el OCM, fue de 251 ± 21 ml/min (intervalo 202-314) sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en régimen de 3 sesiones semanales y los de diaria. En cuanto a la media de la dialisancia iónica final, disminuyó a 234 ± 24 ml/min (intervalo 172-301 ml/min), $p < 0,001$, confirmando la pérdida de eficacia durante el tratamiento.

El Kt, medido por el OCM, en la totalidad de las 192 sesiones, fue de $50,6 \pm 17$ L, $51,2 \pm 17$ en varones y $49,7 \pm 16$ en mujeres. El V Watson fue de $34,5 \pm 5$ L y calculado mediante el cociente entre Kt del OCM y el Kt/V Daugirdas fue de $29,6 \pm 5$ L, $p < 0,001$. Los valores individualizados se pueden ver en la tabla II.

El Kt/V medido con el Kt del OCM y V Watson en la totalidad de las sesiones, fue de $1.499 \pm 0,54$. Cuando el Kt/V fue determinado con la analítica pre y postdialisis, también en la totalidad de las sesiones, fue de $1.742 \pm 0,58$. Se observó una buena correlación entre ambos Kt/V (fig. 1), con una $r = 0,952$. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,907 (fiabilidad excelente).

El Kt, medido con el OCM, varió según modalidad de tratamiento recibido. Con HD y Qd 500 el Kt fue

de $44,7 \pm 15$ L, con HD y Qd 800 fue de $50,7 \pm 17$ L, y con HDF on-line, con $22,1 \pm 7$ L de volumen de reposición, fue de $51,8 \pm 17$ L. El Kt/V en sangre también varió según modalidad de tratamiento. Con HD y Qd 500 el Kt/V fue de $1,60 \pm 0,55$, con HD y Qd 800 fue de $1.726 \pm 0,56$ y con HDF on-line fue de $1.776 \pm 0,59$.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos valorado y validado la eficacia del nuevo biosensor para determinar la dialisancia iónica (OCM) incluida la modalidad de HDF on-line. Hemos comprobado su capacidad de discriminación en diferentes situaciones de diálisis, tiempo entre 135 y 300 minutos, Qb entre 350-450 ml/min, Qd 500 ó 800 ml/min, aclaramiento de urea de alta eficacia que han oscilado entre 200 y 315 ml/min, Kt/V que han oscilado entre 0,6-3,0, y finalmente entre modalidad de hemodiálisis y HDF on-line. La buena correlación (fig. 1) así como la excelente fiabilidad con el cálculo del coeficiente de correlación intraclase observada permiten su utilización en la práctica clínica con plenas garantías, con la ventaja adicional que se puede determinar en cada sesión y sin ningún sobrecoste.

Como ya hemos comentado, la dosis de diálisis es uno de los mejores indicadores de diálisis adecuada y por tanto es de gran interés conocer la dosis real que el paciente recibe en cada tratamiento dialítico. Según las guías DOQI¹⁷ las recomendaciones mínimas actuales, en tres sesiones semanales, son Kt/V superior a 1,2 y/o un PRU superior al 65%. El estudio HEMO¹⁸ no fue concluyente en demostrar que una dosis de diálisis superior (Kt/V > 1,65) disminuyera la mortalidad respecto a la dosis convencional de Kt/V > 1,25, aunque en el subgrupo de mujeres si se demostró una reducción de la mortalidad en un 19% cuando recibían una dosis elevada¹⁹. Esta misma conclusión ha sido observada recientemente en un estudio²⁰ que han recogido 74.120 pacientes de USA y 10.816 pacientes de siete países del estudio DOPPS.

Las diferencias observadas entre el Kt/V determinado con el OCM, aproximadamente se infraestima en un 15%, y el Kt/V calculado con la analítica (fórmula de Daugirdas de segunda generación) se debe exclusivamente al error de la introducción en el OCM de un volumen de distribución de la urea. Con el biosensor de dialisancia iónica lo más preciso es trabajar con el Kt. Trabajar con el Kt tiene ventajas, tanto el K como el t son reales y medidos por el monitor. Si pautamos el Kt/V debemos introducir el V y por tanto un valor casi siempre erróneo y que

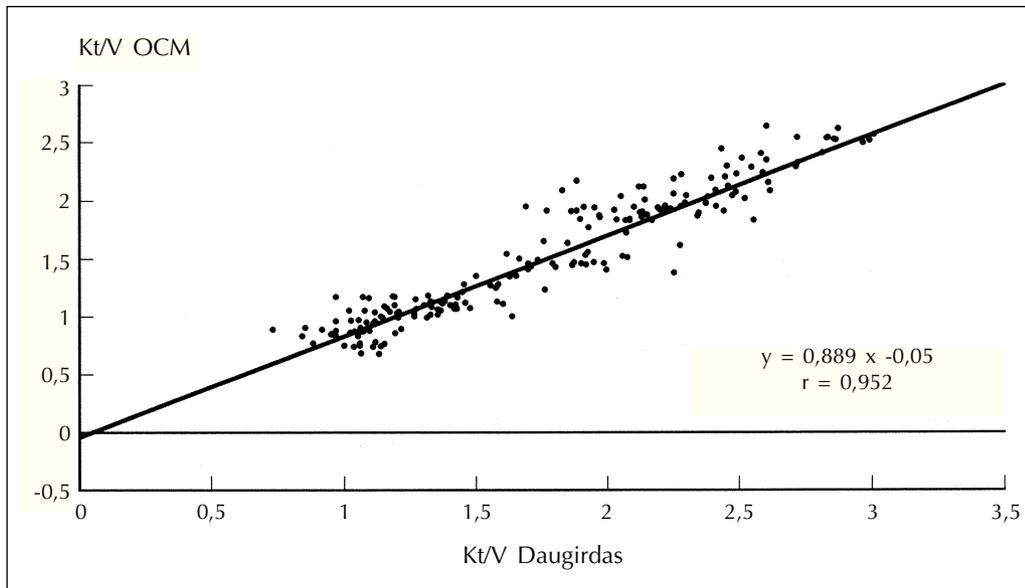


Fig. 1.—Correlación entre el Kt/V medido por dialísis iónica (OCM) y el determinado por analítica sanguínea (Daugirdas 2.ª generación).

puede ser manipulable en el monitor. Desde 1999 Lowrie y cols.²¹ proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad recomendado un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los hombres. Según los resultados de estos autores, en 3.009 pacientes observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pacientes en quintiles según el PRU mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt²². En el estudio HEMO¹⁹, el grupo de mujeres con dosis estándar recibieron un Kt de 38,2 L (inferior al mínimo recomendado) y el grupo de dosis elevada fue de 51,7 litros, mientras que los hombres recibieron un Kt de 45,5 y 59,6 litros respectivamente, en ambos grupos por encima del mínimo recomendado. Por tanto, a tenor de estos estudios, parece razonable trabajar de forma rutinaria con el Kt y asegurar una dosis mínima, sobre todo en mujeres, superior a 40 litros.

En conclusión, el nuevo biosensor de medida de la dialísis iónica para HDF on-line ha sido valorado en este estudio, comprobando la estrecha correlación con las determinaciones realizadas en sangre y validando su uso en esta modalidad de tratamiento. Este dispositivo discriminó bien las diferentes situaciones de eficacia de diálisis empleadas en el estudio. La utilización clínica sistemática de la dialísis iónica en cada sesión garantiza la eficacia del tratamiento. Probablemente pautar una dosis mínima de Kt (40 L en mujeres y 45 L en hombres) puede ser la forma más sencilla y fiable en el uso clínico diario, para mejorar la supervivencia general de la población en diálisis y especialmente en las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

- Owen WF II, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-6, 1993.
- Collins AJ, Ma JZ, Umens A, Keshavian P: urea index and others predictors of hemodialysis patients survival. *Am J Kidney Dis* 23: 272-82, 1994.
- Held PJ, Port FK, Wolfe RA; Stannard DC, Carrol CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Geer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
- Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23: 661-669, 1994.
- Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG: Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 670-680, 1994.
- Yang CS, Chen SW, Chiang CH, Wang M, Peng SJ, Kan YT: Effects of increasing dialysis dose on serum albumin and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 380-386, 1996.
- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334: 420-425, 1996.
- Burrowes DD, Lyons TA, Kafman AM, Levin NW: Improvement in serum albumin with adequate hemodialysis. *J Renal Nutr* 3: 171-176, 1993.
- Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Bene B: A model for non-invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16: 585-591, 1993.
- Petitclerc T, Bene B, Jacobs C, Jaudon MC, Goux N: Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 10: 212-216, 1995.
- De Francisco ALM, Escalada R, Fernández Fresnedo G, Rodrigo E, Setién M, Heras M, Ruiz JC, Arias M: Medida continua de la dosis de diálisis mediante dialísis iónica. *Nefrología* 18: 408-414, 1998.

F. MADUELL y cols.

12. Holgado R, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Rodríguez A, Soriano S, Espinosa M, Aljama P: Estudio comparativo entre diálisis iónica y el aclaramiento de pequeñas moléculas con diferentes dializadores. *Nefrología* 18: 401-407, 1998.
13. Teruel JL, Fernández Lucas M, Marcén R, Rodríguez JR, Rivera M, Liaño F, Ortuño J: Cálculo de la dosis de diálisis mediante diálisis iónica. *Nefrología* 21: 78-83, 2001.
14. Maduell F, Navarro V, García H, Calvo C: Resultados del seguimiento de la dosis de hemodiálisis en tiempo real y en cada sesión. *Nefrología* 19: 532-537, 1999.
15. Maduell F, Hdez-Jaras J, García H, Calvo C, Navarro V: Seguimiento de la dosis de hemodiálisis en tiempo real. El futuro inmediato. *Nefrología* 17 (Supl. 2): 51, 1997.
16. Prieto L, Lamarca R, Casado A: La evaluación de la fiabilidad de las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin* 110: 142-145, 1998.
17. NKF-DOQI Hemodialysis Adequacy Work Group Memberchip. Guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 2): S22-S63, 1997.
18. Eknoyan G, Beck G, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek J, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R, Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2003.
19. Depner T, Daugirdas J, Greene T, Allon M, Beck G, Chumlea C, Delmez J, Goth F, Kusek J, Levin N, Macon E, Milford E, Owen W, Star R, Toto R, Eknoyan G; Hemodialysis (HEMO) Study Group: Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int* 65: 1386-1394, 2004.
20. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ: High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43: 1014-1023, 2004.
21. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF: The urea {clearance x dialysis time} product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56: 729-737, 1999.
22. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56: 1872-1878, 1999.