

Aplicabilidad de los modelos matemáticos y cinética de transferencia de masas al proceso de la diálisis

R. SELGAS y M. PEREZ-FONTAN.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.

INTRODUCCION

Es conocido que la diálisis (D) sólo consigue suplir de forma muy parcial las funciones del riñón normal, en lo que respecta básicamente al control del volumen, homeostasis de algunos solutos (Ca, Na) y la depuración de toxinas urémicas, reales o supuestas¹.

Asumida la función depuradora como la básica, se plantea el problema de establecer cuál es el nivel de toxicidad urémica a conseguir, es decir, cómo conjugar la mínima cantidad de tratamiento dialítico con un grado de toxicidad que garantice al enfermo la mínima morbilidad y mortalidad. La progresiva caracterización de las moléculas medias (MM), cuya naturaleza y papel en la toxicidad urémica están aún lejos de definirse²⁻⁴, ha hecho aún más compleja la definición de diálisis adecuada. La sospecha fundada de que las MM juegan un papel básico como generadoras de toxicidad ha llevado a algunos autores a orientar hacia ellas, y en forma semiempírica, los criterios de diálisis adecuada. Surgen así conceptos como metro cuadrado-hora e índice de diálisis⁵⁻⁹. Esquemas semiempíricos alternativos, como el aclaramiento nefroide¹⁰, se orientaron a moléculas pequeñas. Un criterio generalizado en hemodiálisis (HD) ha sido no ajustarse a ningún esquema concreto, orientándose en base al control de riesgos inmediatos (sobrecarga volumen, hiperpotasemia) y a criterios exclusivamente clínicos (ausencia de sintomatología urémica)⁹.

La definición de diálisis adecuada plantea importantes problemas. A pesar de la abundante literatura sobre el tema^{1,9-22}, no se ha establecido con claridad qué criterios permiten afirmar que un paciente está o no adecuadamente dializado. Una deficiente documentación de los protocolos de estudio dificulta aún más la solución del problema²³. Por otro lado, la toxicidad urémica parece claramente multifactorial, y en todo caso los factores que la generan están lejos de definirse. Ni siquiera el papel de toxinas de manejo tan habitual como la urea aparece bien definido⁴. Establecer las necesidades dialíticas de toxinas no concretadas no parece fácil. Además, el comportamiento inter e intradialítico de las distintas toxinas ha de ser diferente; así un esquema de D adecuado para una determinada faceta de la uremia puede no serlo, incluso resultar contraproducente, para otra. Polémicas como diálisis larga-corta^{8,24-26} subyacen a esta idea.

Mientras los problemas de prescripción están siendo estudiados y aclarados progresivamente para la HD, la

diálisis peritoneal (DP) irrumpe en el tratamiento de la insuficiencia renal, de una manera intensamente creciente; desde su definición²⁷ y progresiva aplicación²⁸ hasta su situación actual en que más de 8.000 pacientes en USA estaban registrados (septiembre 1983)²⁹, más del 50 % de los nuevos pacientes españoles están bajo este tratamiento, han pasado algunos años en que las primeras incertidumbres sobre su aplicabilidad han sido desechadas. Distinto al caso de la HD, la DPCA utiliza la membrana peritoneal para el intercambio de solutos; esto supone que, mientras lo básico en HD es determinar su dosis, en DPCA es también esencial conservar y conocer unas características de permeabilidad peritoneal idóneas para el conjunto de la diálisis. Al tratarse de una membrana viva, sujeta a agresiones (contacto continuo con líquido hiperosmótico-ácido, que contiene plastificantes y estabilizantes; periódicamente agredida por infecciones más o menos graves), el mantenimiento de sus cualidades podría estar en peligro. Una vez más, los modelos matemáticos nos pueden ayudar a conocer estos detalles³⁰⁻³⁵, comprobar su evolución en el tiempo y conocer la verdadera acción de aquellos agentes³⁶.

MODELOS CINETICOS EN HEMODIALISIS

Como alternativa a modelos empíricos o semiempíricos de prescripción y manejo de la HD surgen a partir de 1951³⁷, pero sobre todo en los años 1960-70, modelos basados en el estudio, mediante métodos matemáticos más o menos complejos, del comportamiento de determinados solutos, la mayoría de ellos bien conocidos y de manejo habitual. Los conceptos básicos que impulsan al desarrollo de los modelos cinéticos en HD son: 1) Las MM no están adecuadamente definidas, como no lo está su papel en la toxicidad urémica^{2,3}; cualquier intento de definir la HD adecuada en base a ellas parece actualmente condenado a pecar de empirismo³⁸. 2) Puesto que resulta casi imposible conjugar la acción de múltiples factores de toxicidad; muchos de ellos no bien caracterizados, procede la búsqueda de marcadores de toxicidad que, con todas sus limitaciones, permitan enfocar la HD desde parámetros objetivos^{39,40}. 3) Los valores analíticos pre-HD son en sí estáticos, y no reflejan en forma adecuada el estado dialítico del paciente a lo largo del tiempo^{22,43}. 4) Un buen control de la HD exige, más que

una constatación de resultados, la capacidad de predecir, y en lo posible conducir, dichos resultados ⁴⁰⁻⁴².

Tres han sido las aplicaciones básicas de los modelos cinéticos a la HD hasta la actualidad: a) Estudios de carácter experimental, basados casi siempre en modelos complejos, que permiten estudiar con precisión el comportamiento cinético de distintos solutos endógenos y exógenos en particular su comportamiento respecto a los distintos compartimentos corporales ^{39,41,44,45}. b) Estudios clínicos controlados en busca de un esquema de diálisis adecuada ^{39,40,43,46-55}. c) Estudios sobre aspectos parciales del tratamiento dialítico: nutricionales ⁵⁶⁻⁶⁰, control de heparinización ⁶¹, prevención del síndrome de desequilibrio ⁶², etc. Las aplicaciones prácticas de los distintos modelos han sido recientemente objeto de revisión bibliográfica ⁴².

BASES TEORICAS

Todos los modelos cinéticos para diálisis tienen como base teórica los principios de conservación de la materia y balance de masas, aplicados al organismo humano ^{30-35,39}. Se considera al organismo como un sistema en el que el soluto se distribuye, homogénea o heterogéneamente, y en el que toda modificación viene determinada por el balance entre aparición y eliminación del soluto (fig. 1) de forma que ⁴⁰:

$$\text{Acumulación} = \text{Ingresos} - \text{Salidas.}$$

El balance es condicionado por tres tipos de factores ^{42,63}: ingresos externos y tasa G de generación endógena del soluto; patrón de distribución del soluto en los compartimentos corporales (básicamente intra y extracelular), denominándose V al volumen de distribución del soluto; la eliminación del soluto viene determinada por la depuración endógena renal (Kr) y extrarrenal (heces, sudor...) y por la exógena, la diálisis en este caso. En la HD los parámetros básicos son el aclaramiento del dializador (Kd), la duración de la sesión (Td) y la frecuencia de éstas. En DP sus equivalencias, medidas a través del coeficiente de transferencia de masas-área (MTC) como determinante de la capacidad difusiva.

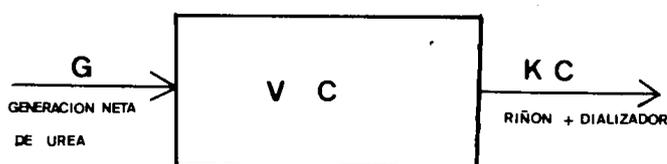


Fig. 1.—Diagrama de modelo cinético monocompartimental. El rectángulo representa el volumen de distribución del soluto (V), con una concentración C del mismo ³⁰.

El gran número de variables que se manejan, condicionado por la heterogeneidad de distribuciones orgánicas y comportamiento de solutos, ha llevado en algunos modelos a asumir postulados no demostrados o que, estando demostrada su falsedad, facilitan la aplicación del modelo sin introducir error significativo ^{41,42}. Así, algunos mo-

delos asumen que el soluto sólo se genera endógenamente, que no se liga a proteínas, que G y Kr son constantes, que Kd no se modifica a lo largo de las sesiones de HD, o que no tiene depuración endógena extrarrenal. Si la distribución del soluto por los distintos compartimentos no es homogénea, a menudo se asume que el volumen de éstos mantiene una constante correlación, que el intercambio del soluto entre ellos es lineal y que el soluto sólo se genera a nivel intracelular.

Con estas salvedades, y cuando el soluto es bien conocido, casi todos los parámetros que intervienen en la ecuación de balance de masas son accesibles ⁴², lo que permite su desarrollo y solución en cada caso. El patrón de distribución orgánica del soluto plantea los mayores problemas. A pesar de que no parece haber solutos de distribución libre ⁴¹, ello se asume en algún caso, fundamentalmente en el modelo cinético de la urea para HD ⁴⁰. Se han desarrollado así tres grandes grupos de modelos cinéticos ^{39,41,42,64}:

a) Monocompartimentales: Se asume que la difusividad del soluto por el organismo es total, por lo que V equivale al total de agua corporal. El modelo cinético de la urea MCU es el único en el que realmente cabe asumir esta presunción ^{39,40,42,46,48,65}, si bien ello no es rigurosamente cierto ⁴¹, como prueba el propio fenómeno de rebote post-HD. Algunos autores ⁵⁴ asumen su validez para la creatinina, opinión en general no compartida ^{55,66}.

b) Bicompartimentales: Se asumen dos espacios de distribución del soluto, intra y extracelular. La utilización de dos espacios, de distinto volumen y concentración de soluto, y con coeficientes de transferencia del mismo a veces complejos, hace más complicada la aplicación de estos modelos. Sin embargo, se hace necesario recurrir a ellos cuando el coeficiente de transferencia transcelular del soluto es marcadamente inferior a Kd. Tal es el caso de creatinina, ácido úrico, inulina o vitamina B₁₂ ⁴², e incluso de MM ³⁹.

c) Multicompartimentales: El número de compartimentos de distribución del soluto se asume superior a dos. Más precisos que los anteriores, su extrema complejidad los restringe al campo experimental ^{41,45}.

En conjunto, sólo la urea, y con reservas, parece satisfacer adecuadamente criterios de distribución monocompartimental. Para casi todos los demás solutos, los modelos bicompartimentales parecen más adecuados ⁴², si bien algunos, como creatinina, acetato o heparina, han recibido tratamiento monocompartimental ³⁹.

Entre los modelos cinéticos que han alcanzado mayor difusión: urea ^{39,40,42,46-51,56,65}, creatinina ^{39,54,55}, heparina ^{39,61}, equilibrio ácido-base ^{39,40}, sodio-volumen ³⁹ y toxinas urémicas ³⁹, es sin duda el MCU el que ha alcanzado un mayor desarrollo y aplicación a la práctica clínica. Centraremos por ello en él el resto de la discusión sobre modelos cinéticos en HD, en cuanto a su desarrollo matemático (como ejemplo de modelo monocompartimental), valor predictivo, aplicación y resultados clínicos.

MODELO CINETICO DE LA UREA PARA HEMODIALISIS

Desarrollado a lo largo de los años setenta ^{46,53}, alcanza su máxima expresión con el National Cooperative Dialysis Study (NCDS), un estudio multihospitalario sobre HD que recogió, a partir de 1976, una propuesta inicial de WINEMAN ¹⁵ en 1974. La génesis y planteamientos del NCDS han sido revisados recientemente con amplitud ⁶⁷⁻⁷². Los puntos básicos que han conducido al éxito y difusión del MCU son:

- a) La urea es uno de los solutos cuyo papel en la toxicidad urémica parece más universalmente aceptado ⁴.
- b) Se trata de un soluto de manejo rutinario.
- c) En general, se asume que sigue criterios de distribución monocompartmental ^{39,40,42,46-48,65}, si bien existe evidencia de que ello no es exacto ^{41,45}. Ello simplifica extraordinariamente el desarrollo y manejo del modelo matemático.
- d) La urea es el principal producto del metabolismo nitrogenado, y mantiene una estrecha relación con la ingesta proteica IPD en la mayoría de los casos ^{73,74}. La implicación es doble: Por un lado, resulta útil para monitorizar la IPD, a través de su correlación con la tasa de catabolismo proteico PCR ^{47,56,58-60,73,74,83,87}; por otro, es un teórico buen marcador de toxicidad, al considerarse básico el papel del metabolismo nitrogenado en la toxicidad urémica. A su vez, el buen desarrollo y éxito del modelo depende en gran medida de la disciplina de los pacientes en cuanto a la IPD prescrita ^{53,77}.
- e) Aplicado a la práctica, el modelo resulta relativamente sencillo, y su valor predictivo es alto ⁵³.
- f) Sus resultados ya han sido contrastados clínicamente, si bien a un plazo quizá corto ^{12,52,56}, lo que iría en apoyo de su validez como marcador de toxicidad urémica.

Base teórica y modelo matemático

Existe amplia y detallada literatura sobre el tema ^{39,40,42,46-48,53,64,65}. El MCU constituye el prototipo de modelo monocompartmental o single-pool:

$$\text{Acumulación} = \text{Entradas} - \text{Salidas.}$$

Al no haber problemas de transferencia de soluto entre espacios corporales, la ecuación de balance de masas es de fácil expresión ⁴⁷:

$$\frac{d(V \cdot C)}{dt} = G - (Kr + Kd) \cdot C,$$

donde el primer miembro expresa la variación en el tiempo del contenido de soluto, y el segundo la diferencia entre la tasa de generación de urea G (que se asume exclusivamente endógena), y la eliminación de urea por

función renal residual (Kr) y por acción de la HD (Kd) (se prescinde de la depuración endógena extrarrenal). Se desprecia el ciclo intestinal de la urea, por considerarlo interno al compartimento corporal ³⁹.

Los pasos básicos en el desarrollo del modelo son análogos a los seguidos para otros modelos cinéticos:

1. Determinación de parámetros básicos: Kd y Kr para urea ^{42,77}, G y V. El cálculo de G y V requiere un proceso de interacción matemática ^{39,42,46,47,77}, ya que G se determina a partir de la variación de urea entre HD para un V de salida que se presupone correcto ⁷⁷, pero el cálculo preciso y real de V precisa del conocimiento del valor de G ⁴⁷.
2. El conocimiento de G permite el cálculo del valor de PCR, mediante la ecuación de BORAH ⁷³ modificada ⁴⁷:

$$\text{PCR} = 9,35 \cdot G + 0,294 \cdot V,$$

donde G es la tasa de generación de nitrógeno ureico.

3. La concentración de urea esperada en cualquier momento inter o intra —HD viene definida por ⁴⁷:

$$C = Co \cdot \left[\left(\frac{Vo + \text{Beta} \cdot t}{Vo} \right)^{(-) \frac{K + \text{Beta}}{\text{Beta}}} + \frac{G}{K + \text{Beta}} \right] \cdot \left[1 - \left(\frac{V + \text{Beta} \cdot t}{Vo} \right)^{(-) \frac{K + \text{Beta}}{\text{Beta}}} \right]$$

de manera que, durante la HD, Co sería la urea pre-HD, K la suma de Kr y Kd, y Beta la tasa de ultrafiltración; en el intervalo inter-HD, Co sería la urea post-HD, K = Kr, y Beta la ganancia de peso (= Tasa de acumulación de agua).

Una semana incluye en la HD estándar tres HD y tres periodos inter-HD (Fig. 2). La integración de ecuaciones para estos periodos daría el perfil de concentración de urea para un paciente con un aclaramiento residual Kr, con un volumen V de agua corporal y una tasa G de

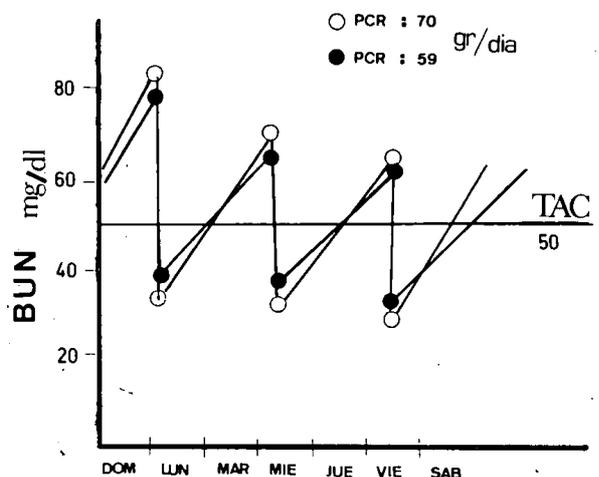


Fig. 2.—Evolución del BUN a lo largo de una semana en dos pacientes con distinta ingesta proteica ³⁷.

generación de urea, que gana peso entre HD a un ritmo Beta, y que se dializa Td minutos, tres días en semana, con un dializador con una aclaramiento Kd de-urea. De dicha ecuación integrada se deduce que habrá un único Kd que permitirá alcanzar un perfil de urea determinado, si se mantienen los demás parámetros fijos ⁴⁷.

4. Se selecciona el valor medio en las cifras de urea que se desea mantener (TAC = Time Average Concentration) a lo largo de un período de tratamiento. Dado que los períodos considerados no son constantes (períodos inter-HD), y si se atiende al hecho de que G no es constante, la solución de la ecuación requiere un cálculo complejo ⁴⁷. Si se asume a G como constante, a través de su valor medio, y se desprecia la diferencia entre períodos inter-HD (haciendo el estudio sobre el intervalo intermedio de la semana, es decir el inmediatamente posterior al más largo), se puede inferir el TAC de la media ponderada de ureas pre y post-HD para un sólo ciclo HD-inter-HD. El cálculo pierde así algo de precisión, pero se simplifica considerablemente ⁷⁷. El Kd necesario para con cada Td obtener el TAC deseado se obtiene así de concentraciones inicial y final teóricas necesarias para ello, que se obtiene previamente ⁷⁷.

Aplicación del modelo

A pesar de las limitaciones teóricas citadas, las distintas variantes del modelo aparecen suficientemente contrastadas por múltiples estudios ^{12,46-48,50-53,56-58,65,75,77}. Los problemas en la aplicación del MCU derivan más de su aplicación práctica que de las citadas limitaciones teóricas ^{46,77,84,85}. Entre los problemas en la determinación de parámetros de la ecuación, es en nuestra experiencia ⁷⁷ la imprecisión en el cálculo de Kd la principal fuente de error. Algunos de los principales obstáculos para el cumplimiento de la prescripción son su aplicación a pacientes no estables (sin embargo, el MCU se ha aplicado a pacientes en fracaso renal agudo ⁵⁷); los problemas de acceso vascular, tan frecuentes en HD ⁸⁶, siendo la recirculación un problema básico; una deficiente monitorización de resultados, y la falta de colaboración del paciente, expresada sobre todo en forma de IPD inadecuada. Es esencial buscar el equilibrio entre una IPD que permita alcanzar los presupuestos de prescripción, y una IPD suficiente para prevenir la malnutrición proteica, un problema habitual en HD ^{74,87,88}, con conocidas secuelas de morbilidad y mortalidad ^{12,89}.

Resultados clínicos del MCU

Si bien existen otros estudios, previos y posteriores, sobre los resultados clínicos del MCU ^{43,50,51,53,56-59,60,74}, la amplitud y el rigor de sus planteamientos obliga a centrar la evaluación de aquéllos sobre los obtenidos por el NCDS ^{12,47,48,52,67-72,75,76,90,81}. El período de estudio fue

ciertamente breve, pero problemas deontológicos impidieron su continuación ⁵², dada la inadmisibile incidencia de complicaciones en alguno de los grupos estudiados.

La división de la población de HD estudiada en grupos de distinto TAC por un lado, y en dos esquemas de distinta longitud de HD por otro, reveló una morbilidad y mortalidad muy superior en los grupos de más alto TAC, y, en menor medida, en los de HD más corta. El efecto sobre morbilidad y mortalidad por un lado ^{52,76}, y sobre diversos aspectos del síndrome urémico por otro ^{12,78-83,91}, fue tan evidente que se hubieron de retirar del protocolo los grupos de alto TAC y HD más corta antes de su conclusión prevista.

Resulta evidente que los grupos del NCDS representan en cierta medida extremos del espectro de HD. Sin embargo, en nuestra opinión, el estudio fue un éxito en sus objetivos básicos: La urea aparece como un adecuado marcador de toxicidad urémica, y una prescripción ajustada e individualizada en base a ella resulta beneficiosa para el enfermo. Por otra parte, la utilización de la urea como marcador de toxicidad no es excluyente. El uso del MCU no se contrapone a esquemas de HD cortalarga, ni al uso de membranas de distinta permeabilidad, si bien una de sus finalidades ha sido reducir selectivamente y al máximo posible la dosis de HD ⁵¹. El MCU no excluye pues una atención directa al control empírico de niveles de MM. Se combinaría así un esquema de HD apoyado en parámetros objetivos con otro basado en una apreciación todavía semiempírica.

MODELOS CINETICOS EN DPCA

Previamente han sido referidas las bases teóricas de los modelos cinéticos más conocidos para su aplicación en HD; esencialmente son idénticas a las aplicadas en modelos para DP. Es la intención final de ambas aplicaciones la que difiere, pues en DP se añade una incógnita más al modelo, la principal y buscada si se observa desde el punto de vista de características de la membrana, es decir del peritoneo. En la ecuación de transferencia de masas:

$$\frac{d(V_D C_D)}{dt} = MTC (C_B - C_D) + T_R Q_U C_B \quad 30-35$$

donde D: líquido diálisis; B: sangre; V: volumen del compartimento peritoneal; C: concentración; t: tiempo; MTC: coeficiente de transferencia de masas peritoneal (o aclaramiento máximo); T_R: coeficiente de transmitancia (= exp (-0,0609 × peso molecular^{1/3}) ³³; Q_U: tasa de ultrafiltración. En esta ecuación aparece la incógnita deseada; MTC, que va a ser la auténtica medida de la capacidad peritoneal difusiva máxima, resultante de la permeabilidad y área de membrana.

La ecuación de balance de masas aplicada en este modelo es similar a las aplicadas en HD, teniendo en

cuenta que el compartimento peritoneal se va saturando progresivamente del soluto en estudio, y que esto lo hace en función de su interrelación con la membrana y del grado de saturación previamente alcanzado para cada momento. Los detalles sobre la resolución del modelo escapan a esta discusión y están detallados en revisiones anteriores³⁰⁻³⁵.

APLICACION CLINICA DEL MODELO MATEMATICO PARA DPCA

La aplicación clínica fundamental de estos modelos es alcanzar un conocimiento exacto de las características de permeabilidad-área peritoneal, sin mezclar, como lo hace el aclaramiento simple, los dos tipos de transporte que acontecen: difusivo (principal) y convectivo (muy secundario en importancia para el transporte de solutos). Este conocimiento del área-permeabilidad permite distinguir y profundizar en fenómenos como los fracasos de membrana tipo I y tipo II, recogidos en todas las series recientes sobre DPCA y objetos de gran atención. La pérdida permanente de la capacidad de ultrafiltración peritoneal (tipo I de fracaso) es un trastorno que, atribuido en ocasiones al acetato, tiene la suficiente entidad como para impedir el mantenimiento de estos pacientes en DPCA^{92,93}; en los estudios cinéticos de estos pacientes se aprecia un aumento de la permeabilidad peritoneal para, sobre todo, solutos de pequeño tamaño (en el que se ve incluida la glucosa, que como consecuencia alcanza la sangre con gran facilidad conduciendo a una pérdida de la capacidad osmótica del líquido de diálisis). Pero al definir estos hechos y mucho más sus causas no podemos olvidar hechos ya referidos y de trascendental importancia como la individualidad del peritoneo humano en este aspecto⁹⁴. La relación entre la tendencia a sufrir fracaso tipo I y alguna característica del peritoneo de estos pacientes no ha sido estudiada; variabilidad en flujo linfático⁹⁵, diferencias en el grado o número de fenestración de los capilares peritoneales⁹⁶, producción de sustancias endógenas vasoactivas a nivel general o local⁹⁷ y otros factores desconocidos podrían influir o determinar estos hechos o parte de ellos. Poder diferenciar mediante modelos matemáticos ambos tipos de transporte parece esencial para estudiar todos estos hechos con la suficiente profundidad como para alcanzar conclusiones que pudieran determinar actitudes preventivas. Simultáneamente al fracaso tipo I se han comenzado a describir pacientes que tras tratamiento con DPCA desarrollan cuadros de esclerosis peritoneal o fracaso tipo II, en los cuales se pierde la capacidad difusiva y el transporte de líquidos⁹⁸⁻¹⁰¹. ROTTEMBERG⁹⁹ encuentra cierta relación entre la entidad y el uso de acetato en el líquido de diálisis, afectando al 20 % de los pacientes al cabo de tres años, con algunos casos más precoces.

No se ha encontrado relación con el uso de beta-bloqueantes ni con la incidencia de peritonitis en todos

los casos, aunque sí en algunos. MANOS y cols.¹⁰⁰ sugieren la posibilidad de prolongados tratamientos i.p. con antibióticos puedan condicionar el cuadro.

Estudios recientes de nuestro grupo no acabados¹⁰² están tratando de describir y conocer, a través de los modelos matemáticos aplicados, estos fenómenos, incluso en sus fases más precoces. Probablemente la entidad se caracteriza en unos casos por la dominancia de la esclerosis que compartimentaliza el peritoneo reduciendo el área, en otras por el engrosamiento de la membrana y finalmente en otras por una combinación de distintos grados de ambas. La interrelación entre ambos tipos de fracaso de membrana, en fase precoz sobre todo, es objeto de estudio asimismo. Estos estudios combinados con otros ultraestructurales debe permitir la detección de factores desencadenantes y teóricamente su prevención.

CONCLUSIONES

En HD, los modelos cinéticos permiten evaluar esquemas experimentales y terapéuticos en base a parámetros objetivos. Facilitan precisión, individualización y reproductibilidad en los esquemas, lo que supone una aproximación más científica a la diálisis adecuada. Los modelos mono y bicompartimentales son accesibles a la clínica y sus problemas de aplicación, si bien múltiples, son superables con enfermeras capacitadas y pacientes motivados. Los resultados que ofrece el MCU para la prescripción de HD constituyen el esquema objetivo de eficacia más firmemente contrastado hasta la actualidad. Hasta que no sea alcanzada una mayor profundidad en el conocimiento de factores en relación con la toxicidad urémica (tipo MM) no hay alternativa al MCU que no incluya una considerable dosis de empirismo.

Los conocimientos derivados de aplicación de modelos cinéticos a DPCA son por el momento escasos pero prometedores; en el momento actual su aplicación debe ayudar a conocer factores determinantes de fracaso de membrana en fases precoces, con idea de prevenirlos una vez determinado su protagonismo. Tras su aplicación y consecuente conocimiento de la permeabilidad peritoneal puede, en un futuro inmediato, cooperar para el desarrollo de un modelo similar al MCU que permita la individualización de la dosis de diálisis peritoneal aplicada a cada paciente con la mínima dosis de empirismo.

BIBLIOGRAFIA

1. LAZARUS, J. M., y KJELLSTRAND, C. M.: «Dialysis: Medical aspects». En *The Kidney*. Ed. por Brenner y Rector. W. B. Saunders, Philadelphia, 2490-2543, 1981.
2. CONTRERAS, P.; LATER, R.; NAVARRO, J.; TOURAINÉ, J. L.; FREYRIA, A. M., y TRAEGER, J.: «Molecules in the middle molecular weight range». *Nephron*, 32: 193-201, 1982.
3. NAVARRO, J.; CONTRERAS, P.; TOURAINÉ, J. L.; FREYRIA, A. M.; LATER, R., y TRAEGER, J.: «Are middle molecules responsible for toxic phenomena in chronic renal failure?» *Nephron*, 32: 301-307, 1982.
4. BERGSTRÖM, J., y FÜRST, P.: «Uraemic toxins». En: *Replace-*

- ment of renal function by dialysis. Ed. por Drukker, W.; Parsons, F., y Maher, J. F. M. Nijhoff Publ. Boston, 354-390, 1983.
5. BABB, A. L.; POPOVICH, R. P.; CRISTOPHER, T. G., y SCRIBNER, B. H.: «The genesis of the square-meter-hour hypothesis». *Transasaio*, 17: 81-91, 1971.
 6. BABB, A. L.; STRAND, M. J.; UVELLI, D. A.; MULTINOVIC, J., y SCRIBNER, B. H.: «Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index». *Kidney Int.*, 7: 1 (supl. 2), 23-29, 1975.
 7. BABB, A. L.; STRAND, M. J.; UVELLI, D. A., y SCRIBNER, B. H.: «The dialysis index: A practical guide to dialysis treatment». *Dial. & Transp.*, 6: 9, 9-12 y 62, 1977.
 8. NOLPH, K. D.: «Short dialysis, middle molecules and uremia». *Ann. Intern. Med.*, 86: 93-97, 1977.
 9. DELANO, B. G.: «Regular dialysis treatment». En: Replacement of renal function by dialysis. Ed. por Drukker, W.; Parsons, F., y Maher, J. F. M. Nijhoff Publ. Boston, 391-409, 1983.
 10. GINN, H. E.; TESCHAN, P. E.; BOURNE, J. R.; HAMEL, B.; WARD, J. W.; VAUGHN, W. K., y NUNNALLY, J. C.: «Neurobehavioral and clinical responses to hemodialysis». *Transasaio*, 24: 376-384, 1978.
 11. TESCHAN, P. E.; GINN, H. E.; BOURNE, J. R.; WARD, J. W.; HAMEL, B.; NUNNALLY, J.; MUSSO, M., y VAUGHN, W. K.: «Quantitative indices of clinical uremia». *Kidney Int.*, 15: 676-697, 1979.
 12. HARTER, H. R.: «Review of significant findings from the national Cooperative Dialysis Study and recommendations». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 107-112, 1983.
 13. SCRIBNER, B. H.: «Some thoughts on research to define the adequacy of dialysis». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 3-6, 1975.
 14. TESCHAN, P. E.; GINN, H. E.; WALKER, P. J.; BOURNE, J. R.; WARD, J. W.; MCLAIN, L. W., y FRISTOE, M. W.: «Measurements for adequacy of dialysis». *Dial. & Transp.*, 4, 2: 42-47, 1975.
 15. WINEMAN, R. J.: «Artificial Kidney-Chronic Uremia Program: Plans for cooperative clinical trials». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 243-245, 1975.
 16. FREEMAN, R. B.: «Selection of patients for experimental dialysis studies». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 222-230, 1975.
 17. LOWRIE, E. G.; LAZARUS, M.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: «Some statistical methods in assessing the adequacy of hemodialysis». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 231-242, 1975.
 18. DESFORGES, J. F.: «Recommendations for the evaluation of hematologic response of dialysis patients». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 261-262, 1975.
 19. TYLER, H. R.: «Recommendations for evaluation of the neurological response of dialysis patients». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 256-260, 1975.
 20. MERRILL, J. P.: «Recommendations for evaluation of the cardiovascular response of dialysis patients». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 263-266, 1975.
 21. KOPPLE, J. D.; SWENSEID, M. E.; HOLLIDAY, M. A.; ALFREY, A. V., y GUKYASSY, P. F.: «Recommendations for nutritional evaluation of patients on chronic dialysis». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 249-252, 1975.
 22. AVRAM, M. M.; FEINN, P.; GAN, A.; PAHILAN, A.; ZOUABI, M.; RAJPAL, K.; PAIK, S., y OKANYA, P.: «Predialysis chemical criteria do not define adequate dialysis or longevity». *Kidney Int.*, 25, 1: 181, 1984 (abstract).
 23. LUNDIN, A. P.; TARRAS, M., y FRIEDMAN, E. A.: «Insufficient documentation of the hemodialysis prescription: Delaying the definition of adequate dialysis». *Nephron.*, 37: 200-202, 1984.
 24. WAUTERS, J. P.; PANSIOT, S., y HORISBERGER, J. D.: «Short hemodialysis long term results». *Proc. EDTA*, 20: 139-143, 1983.
 25. CAMBI, V.; GARINI, G.; SAVAZZI, G.; DAVID, S.; ZANELLI, P.; BONO, F., y GARDINI, F.: «Short dialysis». *Proc. EDTA*, 20: 111-121, 1983.
 26. LAURENT, G.; CALEMARD, E., y CHARRA, B.: «Long dialysis: A review of fifteen years experience in one center 1968-1983». *Proc. EDTA*, 20: 122-135, 1983.
 27. POPOVICH, R. P.; MONCRIEF, J. W., y DECHERD, J. F.: «The definition of a portable-wearable equilibrium peritoneal dialysis technique». *Abst. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 5: 64-66, 1976.
 28. MONCRIEF, J. W., y POPOVICH, R. P.: «Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Worldwide experience». En: Peritoneal Dialysis. Ed. por K. D. Nolph. M. Nijhoff Publ. La Haya, 178-212, 1981.
 29. NOLPH, K. D.; STEINBERG, S. M.; CUTLER, S. J., y NOVAK, J. W.: «USA CAPD registry of the National Institutes of health». *Perit. Dial. Bull.*, 4:S46, 1984.
 30. NOLPH, K. D.; TWARDOWSKI, Z. J.; POPOVICH, R., y RUBIN, J.: «Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long dwell exchanges». *J. Lab. Clin. Med.*, 93: 246-249, 1979.
 31. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Kinetic modelling applied to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis». 7th Australian Conference on Chemical Engineering, 36-40, 1979.
 32. POPOVICH, R. P.; HIATT, M. P.; MONCRIEF, J. W., y PYLE, W. K.: «Mathematical modelling and minimum treatment requirements peritoneal dialysis». *Proc. 3rd Capri Conf. on Chronic Uremia*, 1980.
 33. PYLE, W. K.; MONCRIEF, J. W., y POPOVICH, R. P.: «Peritoneal transport evaluation in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis». En: CAPD Update: 32-52. Ed. por Moncrief y Popovich. Masson Publ. USA, Inc. New York, 1981.
 34. FARRELL, P. C., y RANDERSON, D. H.: «Membrane permeability changes in long-term CAPD». *Trans. ASAIO*, 26: 197-200, 1980.
 35. RANDERSON, D. H., y FARRELL, P. C.: «Mass transfer properties of the human peritoneum». *ASAIO J.*, 3 (4): 140-146, 1980.
 36. SELGAS, R.; CARMONA, A. R.; MARTINEZ, M. E.; CONESA, J.; PEREZ-FONTAN, M.; HUARTE, E.; ORTEGA, O., y SANCHEZ SICILIA, L.: «Follow-up of peritoneum mass transfer properties in long-term CAPD patients». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S 58, 1984.
 37. WOLF, A. V.; REMP, D. E.; KILEY, J. E., y CURRIE, G. D.: «Artificial kidney function: Kinetics of hemodialysis». *J. Clin. Invest.*, 30: 1062, 1951.
 38. BRUNOIS, J. P.; MELIN, J. P.; LAVAUD, S.; LOWRIE, E. G.; LAIRD, N. M., y PARKER, T. F.: «Effect of the hemodialysis prescription on morbidity». *N. Engl. J. Med.*, 306, 20: 1237-1238, 1982.
 39. SARGENT, J. A., y GOTCH, F. A.: «Principles and biophysics of Dialysis». En Replacement of renal function by Dialysis. Ed. por Drukker, W.; Parsons, F., y Maher, J. F. M. Nijhoff Publ. Boston, 53-96, 1983.
 40. SARGENT, J. A., y GOTCH, F. A.: «Mathematic modeling of dialysis therapy». *Kidney Int.*, 18 (supl. 10): 2-10, 1980.
 41. DEDRICK, R. L.: «Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for chronic hemodialysis». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 7-15, 1975.
 42. SPRENGER, K. B. G.; KRATZ, W.; LEWIS, A. E., y STADTMÜLLER, U.: «Kinetic modeling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration». *Kidney Int.*, 24:143-151, 1983.
 43. JOHNSON, W. J., y SCHNIEPP, B. J.: «Comparison of urea kinetic modeling with other approaches to dialysis prescription». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 280-283, 1981.
 44. ESTES, J. W.: «The kinetics of heparin». *Ann. N. Y. Ac. Sci.*, 179: 187-204, 1971.
 45. POPOVICH, R. P.; HLAVINKA, D. J.; BOMAR, J. B.; MONCRIEF, J. W., y DECHERD, J. F.: «The consequences of physiological resistances on metabolite removal from the patient-artificial kidney system». *Transasaio*, 21: 108-116, 1975.
 46. SARGENT, J. A., y GOTCH, F. A.: «The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 35-44, 1975.
 47. SARGENT, J. A.: «Control of dialysis by a single pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 19-25, 1983.
 48. SARGENT, J. A., y LOWRIE, E. G.: «Which mathematical model to study uremic toxicity?». *Clin. Nephrol.*, 17, 6: 303-314, 1982.
 49. SARGENT, J. A.: «Urea kinetics: A quantitative guide to nutrition and treatment in renal disease». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 275-276, 1981.
 50. PARNELL, S.; SAWYER, R. F.; MEISTER, F., y LÉVIN, N. W.: «Individualized dialysis prescription based on urea kinetic modeling». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 288-290, 1981.
 51. ACCHIARDO, S., y MOORE, L. W.: «Urea kinetics: The possibility of selectively-reduced treatment frequency». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 295-300, 1981.
 52. LOWRIE, E. G.; LAIRD, N. M.; PARKER, T. F., y SARGENT, J. A.: «Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1176-1181, 1981.
 53. GOTCH, F. A.; SARGENT, J. A.; KEEN, M., LAM, M.; PROWITT, M., y GRADY, M.: «Clinical results of intermittent dialysis therapy guided by ongoing kinetic analysis of urea metabolism». *Transasaio*, 22: 175-189, 1976.
 54. SANFELIPPO, M. L.; HALL, D. A.; WALKER, W. E., y SWENSON, R. S.: «Quantitative evaluation of hemodialysis therapy using a simple mathematical model and a programmable pocket calculator». *Transasaio*, 21: 125-131, 1975.
 55. DOMBECK, D. H.; KLEIN, E., y WENDT, P.: «Evaluation of two pool model for predicting serum creatinine levels during intra and interdialytic periods». *Transasaio*, 21: 117-124, 1975.
 56. SARGENT, J. A.; GOTCH, F. A.; BORAH, M.; PIERCY, L.; SPINOZZI, N.; SCHOENFELD, P., y HUMPHREY, M.: «Urea kinetics: A guide to nutritional management of renal failure». *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 1699-1702, 1978.
 57. SARGENT, J. A., y GOTCH, F. A.: «Nutrition and treatment of the acutely ill patient using urea kinetics». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 314-322, 1981.
 58. HARMON, W. E.; SPINOZZI, N.; MEYER, A., y GRUPPE, W. E.: «Use of protein catabolic rate to monitor pediatric hemodialysis». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 324-330, 1981.
 59. BENNETT, N.: «Urea kinetics: A dietitian's clinical tool in the nutritional management of patients with end stage renal disease». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 332-350, 1981.
 60. CESTERO, R.; THUNBERG, B., y JAIN, V. K.: «Diagnostic value of modeled therapy: Nutritional status and technical problems of treatment». *Dial. & Transp.*, 10, 4: 302-310, 1981.
 61. GOTCH, F. A., y KEEN, M. L.: «Precise control of minimal heparinization for high bleeding risk hemodialysis». *Transasaio*, 23: 168-176, 1977.
 62. KING, P. H.; BARKER, W. R.; GINN, H. E., y FROST, A. B.: «Com-

- puter optimization of hemodialysis». *Transasaio*, 14: 389-393, 1968.
63. GOTCH, F. A.: «Recommendations for quantification of dialysis therapy in research protocols». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 246-248, 1975.
 64. COLTON, C. K., y LOWRIE, E. G.: «Hemodialysis: Physical principles and technical considerations». En *The Kidney*. Ed. por Brenner & Rector. W. B. Saunders. Philadelphia, 2425-2489, 1981.
 65. LOWRIE, E. G., y SARGENT, J. A.: «Clinical example of pharmacokinetic and metabolic modeling: Quantitative and individualized prescription of dialysis therapy». *Kidney Int.*, 18 (supl. 10): 11-16, 1980.
 66. KATZ, M. A., y HULL, A. R.: «Transcellular creatinine disequilibrium and its significance in hemodialysis». *Nephron*, 12: 171-177, 1974.
 67. LOWRIE, E. G.: «History and organization of the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 1-7, 1983.
 68. WINEMAN, R. J.: «Rationale of the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 8-10, 1983.
 69. LOWRIE, E. G.; LAIRD, N. M., y HENRY, R. R.: «Protocol for the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 11-18, 1983.
 70. PARKER, T. F.; REED, R. B., y LOWRIE, E. G.: «Description of the participating Centers and the patient population in the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 37-41, 1983.
 71. FRANKEL, R.; ENGEL, R. H.; OLIVIER, D. C., y HALPERN, E. P.: «Laboratory quality control in the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 31-36, 1983.
 72. OLIVIER, D. C., y NASH, B. A.: «Data management, data analysis and statistical methods in the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 26-30, 1983.
 73. BORAH, M.; SCHOENFELD, P. Y.; GOTCH, F. A.; SARGENT, J. A.; WOLFSON, M., y HUMPHREYS, M. H.: «Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia». *Kidney Int.*, 14: 491-500, 1978.
 74. KOPPLE, J. D., y SWENSEID, M.: «Protein and aminoacid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis». *Kidney Int.*, 7, 1 (supl. 2): 64-72, 1975.
 75. LAIRD, N. M.; BERKEY, C. S., y LOWRIE, E. G.: «Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 101-106, 1983.
 76. PARKER, T. F.; LAIRD, N. M., y LOWRIE, E. G.: «Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality and patient withdrawal». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 42-49, 1983.
 77. PEREZ-FONTAN, M.; SELGAS, R.; GARCIA LOPEZ, F.; VICENTE, M.; MARTINEZ-ARA, J.; TORRE, A.; SANZ, A.; R. CARMONA, A.; ESCUIN, F., y S. SICILIA, L.: «Aspectos prácticos de la prescripción de hemodiálisis según el modelo de cinética de la urea». *Nefrología*, 4, 1984.
 78. SANTIAGO, G. C.; SREEPADA RAO, T. K., y LAIRD, N. M.: «Effect of dialysis therapy on the hematopoietic system: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 95-100, 1983.
 79. TEEHAN, B. P.; LAIRD, N. M., y HARTER, H. R.: «Influences of dialysis prescription on electrolyte and acid-base metabolism: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 66-72, 1983.
 80. TESCHAN, P. E.; BOURNE, J. R.; REED, R. B., y WARD, J. W.: «Electrophysiological and neurobehavioral responses to therapy: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 58-65, 1983.
 81. MAHER, B. A.; LAMPING, D. L.; DICKINSON, C. A.; MURAWSKI, B. J.; OLIVIER, D. C., y SANTIAGO, G. C.: «Psychosocial aspects of chronic hemodialysis: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 50-57, 1983.
 82. SREEPADA RAO, T. K.; ROXE, D. M.; LAIRD, N. M., y SANTIAGO, G. C.: «Hemodynamic and cardiac correlates of different hemodialysis regimes: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 89-94, 1983.
 83. SCHOENFELD, P. Y.; HENRY, R. R.; LAIRD, N. M., y ROXE, D. M.: «Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 80-88, 1983.
 84. LANKHORST, B. J.; ELLIS, P.; NOSSE, C.; MALCHESKY, P., y MAGNUSSON, M. O.: «A practical guide to kinetic modeling using the technique of direct dialysis quantification». *Dial. & Transp.*, 12, 10: 694-706, 1983.
 85. DAVIDSON, W. D., y DAVIDSON, S. M.: «Teaching dialysis kinetics with a minicomputer». *Am. J. Nephrol.*, 4: 19-26, 1984.
 86. HIRSCHMAN, G. H.; WOLFSON, M.; MOSIMANN, J. E.; CLARK, C. B.; DANTE, M. L. y WINEMAN, R. J.: «Complications of dialysis». *Clin. Nephrol.*, 15, 2: 66-74, 1981.
 87. PEREZ-FONTAN, M.; SELGAS, R.; GARCIA LOPEZ, F.; RODRIGUEZ CARMONA, A.; ORTEGA, O.; CONESA, J.; ESCUIN, F., y SANCHEZ SICILIA, L.: «Evaluación de parámetros nutricionales en pacientes urémicos tratados con hemodiálisis». *Med. Clin.*, 82: 190-194, 1984.
 88. MARCEN, R.; MARTIN DEL RIO, R.; MATE SANZ, R.; TERUEL, J. R.; QUEREDA, C., y ORTUÑO, J.: «Malnutrición proteica en la uremia». *Nefrología*, 2, 235-239, 1982.
 89. DEGOULET, P.; LEGRAIN, M.; REACH, I.; AIME, F.; DEVRIES, C.; ROJAS, P., y JACOBS, C.: «Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis». *Nephron.*, 31: 103-110, 1982.
 90. LOWRIE, E. G., y TEEHAN, B. P.: «Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 113-122, 1983.
 91. HARTER, H. R.; LAIRD, N. M., y TEEHAN, B. P.: «Effect of dialysis prescription on bone and mineral metabolism: The National Cooperative Dialysis Study». *Kidney Int.*, 23 (supl. 13): 73-79, 1983.
 92. SLINGENEYER, A.; CANAUD, B., y MION, C.: «Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis: an epidemiological study». *Nephron.*, 33: 133-138, 1983.
 93. FARRELL, P. C.: «Peritoneal Mass transfer». *Perit. Dial. Bull.*, 2: 107-109, 1982.
 94. SELGAS, R.; CARMONA, A. R.; MARTINEZ, M. E.; CONESA, J.; MADERA, R.; PEREZ FONTAN, M.; HUARTE, E.; MIGUEL, J. L., y SANCHEZ SICILIA, L.: «Estudio de las condiciones basales de difusión del peritoneo humano en pacientes en diálisis peritoneal». *Nefrología*, 4, 1984.
 95. RIPPE, P.; STELIN, G., y AHLMER, J.: «Lymph flow from the peritoneal cavity in CAPD patients». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S53, 1984.
 96. GOTLOIB, L.; SHUSTAK, A.; BARSELLA, P., y EIALI, V.: «Fenestrated capillaries in human parietal and rabbit's diaphragmatic peritoneum». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S 29, 1984.
 97. SELGAS, R.; MUÑOZ, I. M.; CONESA, J.; MADERA, R.; GANCEDO, P. G.; HUARTE, E.; P. FONTAN, M.; MARTINEZ, M. E., y S. SICILIA, L.: «Interrelaciones entre actividad simpaticomimética endógena y dialisancia peritoneal». *Nefrología* (Abst.). XVI Congreso SEN. Palma de Mallorca. Nov. 1984.
 98. TODD, S. I.; DAUGIRDAR, J. T., y GANDHI, U. C.: «Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients». *Am. J. Nephrol.*, 4: 173-176, 1984.
 99. ROTTEMBERG, J.; ISSAD, B.; LANGLOIS, P.; GROG, F., y LA-GRAIN, M.: «Sclerosing peritonitis during CAPD: evaluation of the potential risk factors». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S 56, 1984.
 100. MANOS, J.; MALLICK, N. P.; POSTLETHWAITE, R. J., y GOKAL, R.: «Sclerosing encapsulating peritonitis and other complications of CAPD peritonitis». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S 40, 1984.
 101. MCWHINNIE, D. L.; BRADLEY, J. A.; HAMILTON, D. N.; MACPHERSON, S. G.; SMITH, W. G. J.; BRIGGS, J. D., y JUNOR, B. J. R.: «Sclerosing peritonitis-a further complication of CAPD». *Perit. Dial. Bull.*, 4: S 41, 1984.
 102. HUARTE, E.; SELGAS, R.; MIGUEL, J. L.; P. FONTAN, M.; ORTEGA, O.; MUÑOZ, J.; ESCUIN, F.; RIÑON, C., y S. SICILIA, L.: «Fracasos de membrana peritoneal tipo I y II. Características epidemiológicas, funcionales y morfológicas». *Nefrología*, 4, supl. 1, resumen 150.