

III. MONITORIZACION EN TIEMPO REAL Y TECNICAS DE «BIOFEEDBACK» EN HEMODIALISIS

Monitorización continua de la urea eliminada en el líquido de diálisis

G. Hernández, A. Martín-Malo, M. A. Alvarez-Lara y P. Aljama
Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Múltiples trabajos han demostrado que la prescripción adecuada de la dosis de diálisis puede disminuir la tasa de morbimortalidad a largo plazo de los pacientes en hemodiálisis¹⁻⁴. Desde los resultados publicados por el National Cooperative Dialysis Study (NCDS) Americano⁵ y el posterior análisis de Gotch y Sargent¹, el aclaramiento fraccional de urea durante la diálisis o Kt/V ha sido el parámetro más utilizado para determinar la dosis de diálisis administrada.

Desde entonces se han introducido importantes mejoras técnicas en el campo de la diálisis que han permitido incrementar significativamente el aclaramiento obtenido, entre las que hay que resaltar el uso de mayores flujos de sangre (Qb) y de líquido de diálisis (Qd), así como la utilización de membranas de gran superficie y permeabilidad. Este aumento de la eficacia depuradora ha puesto de manifiesto que el modelo monocompartmental, asumido inicialmente como correcto, sobreestima la dosis real de diálisis. Si el rebote postdiálisis de la urea, consecuencia del desequilibrio generado entre los diferentes compartimientos, no es tenido en cuenta, la dosis estimada de diálisis puede ser muy diferente a la real administrada^{6,7}. Igualmente, los otros dos parámetros básicos del modelo cinético de la urea (MCU), el nPCR y el TAC-urea, resultan artefactados si son obtenidos en base al modelo monocompartmental^{8,9}.

Por tanto, es necesario establecer un nuevo método de adecuación de la diálisis, válido para las nuevas modalidades de alta eficacia y corta duración, que estime dicho rebote y permita un cálculo correcto de la cantidad de diálisis administrada a cada paciente.

LIMITACIONES DEL MODELO CINETICO DE LA UREA

La determinación de la dosis de diálisis por el modelo cinético de la urea se basa en la obtención de determinados parámetros mediante fórmulas matemáticas y en función de los cambios observados en las concentraciones sanguíneas de BUN.

Para la adecuada determinación tanto del Kt/V como del TAC-urea y del nPCR se debería considerar el rebote postdiálisis de la urea, lo que requeriría extraer una muestra de sangre a los 30-60 minutos de terminada la sesión. Asimismo, el procesamiento y la medición de las muestras sanguíneas requieren un tiempo determinado, de forma que la dosis de diálisis sólo puede ser conocida una vez finalizado el tratamiento.

Generalmente, las mediciones de BUN pre y postdiálisis se realizan en una sesión de mitad de semana, cada 1-2 meses, asumiendo que las características de esa diálisis se mantienen constantes hasta la siguiente determinación. Sin embargo, el aclaramiento efectivo del dializador puede verse afectado por múltiples factores, como son la diferente colocación de las agujas de punción, cambios en las presiones arterial y venosa de las líneas de diálisis, recirculación del acceso vascular, cambios en el flujo de sangre, coagulación o rotura de capilares del dializador y episodios de hipotensión durante la diálisis que incrementan la recirculación cardiopulmonar y obligan, en muchos casos, a disminuir temporalmente el Qb o colocar en by-pass el líquido de diálisis. Held y cols.¹⁰, en un análisis realizado sobre 3.000 pacientes, encontraron que aunque la media de Kt/V prescrito era de 1,0, en el 53% de las ocasiones, la dosis real era inferior a dicho valor y que hasta en el 24% de los casos era inferior a 0,8. La media de Kt/V real administrado fue de 0,72, es decir, un 28% menor que el prescrito. Lindsay y cols.¹¹ estudiaron 10 pacientes en 12 sesiones con-

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

secutivas de hemodiálisis y observaron que, dependiendo de la técnica, en el 40-67% de las mismas la dosis real alcanzada era inferior al 5% de la prescrita. En un amplio estudio realizado sobre 2.400 tratamientos en el área de Dallas, se pudo comprobar que el número de litros tratados durante la diálisis difería significativamente sobre los prescritos. Analizando las causas, se observó que los problemas de acceso vascular podían ocasionar una reducción del volumen de sangre tratada del 17,9%, las complicaciones médicas del 14% y por iniciativa del enfermo en contra de la prescripción médica de hasta el 25%¹². Por todo esto, el asumir que la eficacia alcanzada en una determinación se mantendrá constante durante las siguientes sesiones es incorrecta, de forma que el paciente puede estar recibiendo una inapropiada dosis de diálisis a pesar de que esté adecuadamente prescrita.

CUANTIFICACION DIRECTA DE LA UREA ELIMINADA

El objetivo primordial de la hemodiálisis es la eliminación de las toxinas acumuladas en la insuficiencia renal. La urea ha sido considerada como el marcador más idóneo del estado urémico del enfermo. Por tanto, la determinación de la urea eliminada durante la diálisis sería el método más efectivo para obtener la eficacia alcanzada.

Malchescky y cols.¹³ desarrollaron el modelo de la cuantificación directa de la urea eliminada (DDQ) mediante la recolección total del líquido de diálisis y las determinaciones sanguíneas de BUN pre, post y el prediálisis de la siguiente sesión. Mediante este método es también posible determinar parámetros como el Kt/V, la generación de urea, el PCR y el TAC-urea. Sin embargo, presenta el inconveniente de tener que recolectar los 100-130 litros de líquido de diálisis que se procesan durante una sesión, resultando un procedimiento complejo y poco práctico en la clínica diaria. Además, continúa necesitando de determinaciones sanguíneas para realizar los diferentes cálculos.

Otros autores^{14, 15} observaron que el modelo del DDQ era igualmente aplicable cuando se recogía una muestra parcial y representativa del líquido de diálisis en lugar de su volumen total. La principal ventaja del DDQ es que no estima la cantidad de urea eliminada en función del aclaramiento total de la diálisis como hace el MCU, sino que la mide directamente, evitando imprecisiones. Está basado en la transferencia de urea a través del dializador y no en el aclaramiento calculado del mismo.

Cuando se compara el aclaramiento *in vivo* del dializador mediante la cuantificación de la urea eli-

minada en el líquido de diálisis, se ha comprobado que es un 10,8% menor que el obtenido mediante el método de la diferencia arteriovenosa, una vez corregido para la proporción acuosa de la sangre, es decir, para el volumen de distribución de la urea en sangre total. Si no se realiza esta corrección, las diferencias se elevan hasta el 32%¹⁶.

Varios autores han comparado la eficacia de la diálisis, medida como Kt/V, comparando el MCU con el DDQ¹⁷⁻¹⁹, objetivándose que el MCU monocompartimental sobreestima el Kt/V obtenido por el DDQ en un 8-18%.

Por otra parte, la urea generada en un paciente durante un período determinado es igual a la suma de la urea eliminada mediante la diálisis, la eliminada por la función renal residual más los cambios observados en el contenido corporal total. En una situación estable, dichos cambios son prácticamente inapreciables. De esta forma puede estimarse la generación de urea (G), conociendo la eliminada mediante la diálisis y la diuresis residual. Si esta última es nula o despreciable, la G semanal sería igual a la urea eliminada durante las tres sesiones de diálisis de dicha semana.

$$G_{\text{sem}} = (U_1 + U_2 + U_3 + Gru) / 10.080$$

Donde U_1 , U_2 , U_3 es la cantidad de la urea eliminada en las tres sesiones de hemodiálisis y la Gru la urea eliminada por orina durante los 10.080 minutos que tiene la semana. Una vez conocida la G, ésta es introducida en la fórmula de Borah y cols.¹⁸ para obtener el nPCR. Teóricamente, según este modelo es posible determinar la tasa de catabolismo proteico sin necesidad de muestras sanguíneas. Garrred y cols.¹⁴ determinaron el PCR obtenido mediante esta forma, observando valores más estables y un 17-27% más bajos que los calculados con el MCU. Estas diferencias probablemente sean debidas a que la tasa de catabolismo proteico medida mediante la cuantificación de la urea extraída no se ve influenciada por las diferencias intercompartimentales ni por los cambios en el volumen de distribución. En un estudio posterior, el mismo autor pudo comprobar que existía una estrecha correlación entre los valores obtenidos mediante la cuantificación de la urea eliminada en las tres sesiones de la semana con la extraída solamente en la diálisis de mitad de semana¹⁹:

$$U_1 + U_2 + U_3 = 3 * 1,12 * U_{\text{mitad de semana}} = 3,12 * U_{\text{mitad de semana}}$$

Donde 1,12 es un factor de corrección por la mayor cantidad de urea eliminada en la primera sesión, ya que el período interdiálisis es también mayor.

La cuantificación de la urea eliminada permite también un cálculo correcto del volumen de distribución, determinado por los cambios de BUN en base a la siguiente fórmula:

$$V = (Ue - Gtd - UF * C_i) / C_i - C_f$$

Donde Ue es la urea total eliminada, Gtd es la urea generada durante la diálisis, UF el cambio de peso pre-postdiálisis y C_i y C_f corresponden a las concentraciones inicial y final de urea en sangre respectivamente. En el valor de C_f se debe introducir el del rebote para evitar la infraestimación del V que se origina por las diferencias intercompartimentales generadas durante la diálisis^{20, 21}.

La cantidad total de urea eliminada es un parámetro relativo, ya que depende, además de la eficacia dialítica, de la cantidad total presente en el organismo antes de la diálisis y de la generación de urea durante el tiempo que dura la misma. Pacientes con gran volumen de distribución y alta tasa de generación pueden recibir porcentualmente menos dosis de diálisis que otros con menor volumen y menor G a pesar de eliminar mayor cantidad de urea. Por este motivo, Keshaviah y cols.²² introdujeron el parámetro SRI o índice de eliminación de solutos, en que la urea eliminada está corregida para la G y en tanto por ciento para la urea corporal total prediálisis del enfermo. Se calcula como:

$$SRI = 100 * (Ue - Gtd) / V1 * C1$$

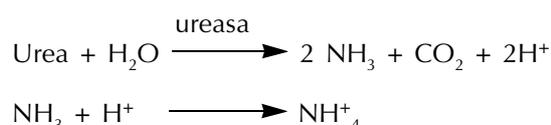
En la que Gtd es la urea generada durante la diálisis y V1 * C1 el volumen prediálisis por la concentración de urea al comienzo de la sesión, es decir, la urea total prediálisis. Conceptualmente es igual al URR del rebote corregido para la contracción de volumen, pero basado en la Ue y no en los cambios de las concentraciones plasmáticas de BUN. Por este motivo puede considerarse como el índice más preciso de dosis de diálisis, ya que no está influenciado por los múltiples factores que artefactan los diferentes parámetros del MCU. Su principal problema es que no ha sido validado aún como factor predictivo de la morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis crónica, si bien varios autores han establecido dicha importancia pronóstica con un índice similar como es el URR^{3, 4}.

Hasta hace muy poco tiempo, las grandes ventajas de la determinación de la dosis de diálisis mediante la cuantificación de la urea eliminada se veían enmascaradas por las dificultades inherentes a su realización. Se requería recolectar todo el líquido de diálisis o al menos disponer de dispositivos que permitieran recoger una muestra continua y representativa del mismo.

Además, eran necesarias una o varias muestras de sangre y del líquido de diálisis, y el resultado era conocido una vez que la diálisis había finalizado. Actualmente, con la aparición de los nuevos monitores de diálisis adecuada, estos problemas han quedado resueltos, siendo posible conocer la dosis alcanzada en tiempo real y sin muestras sanguíneas, permitiendo prolongar o modificar las características de la diálisis para obtener la correcta adecuación.

MONITORIZACION CONTINUA DE LA UREA ELIMINADA DURANTE LA HEMODIALISIS

Una alternativa a la recolección total o parcial del líquido de diálisis es la medición seriada de la concentración de urea en el mismo, como lo realiza el monitor de urea (MU) BioSat™ 100 (Baxter Healthcare). Mediante ureasa, contenida en un cartucho situado entre dos sensores de conductividad, es capaz de hidrolizar la urea presente en el efluente del líquido de diálisis en base a la siguiente reacción:



El cambio en la conductividad medido entre ambos sensores se correlaciona con la cantidad de ion amonio generada y consecuentemente con la urea presente en el baño. De esta forma el MU mide periódicamente, cada 5 minutos durante la primera hora y cada 10 minutos posteriormente, la concentración de urea en el efluente del dializador. Conociendo de antemano el Qd y la tasa de ultrafiltración, e integrando todas las mediciones es capaz de determinar la cantidad total de urea eliminada. En un estudio realizado en nuestra unidad²³ se observó una muy buena correlación entre la concentración de BUN medida por el sensor de urea y la determinada por el laboratorio (r = 0,92, p < 0,001), así como entre la cantidad total de urea eliminada calculada por el MU y la obtenida mediante recolección total del líquido de diálisis (r = 0,99, p < 0,001), con una escasa dispersión de los datos (fig. 1). Estos valores son similares a los observados por otros autores^{24, 25}.

La caída de las concentraciones de urea en el líquido de diálisis determina un perfil de carácter exponencial que es reflejo de la caída de urea en sangre. El cociente entre ambas concentraciones se establece según la siguiente ecuación.

$$Cd = Cb * K / Qd$$

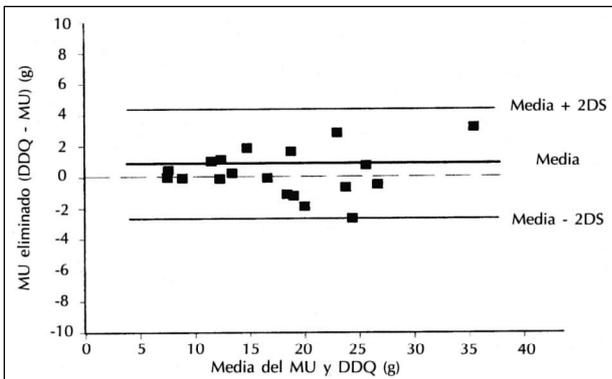


Fig. 1.—Test de Bland y Altman comparando el nitrógeno ureico eliminado obtenido mediante la recolección total del líquido de diálisis (DDQ) con el determinado por el MU.

Donde C_d y C_b son las concentraciones en líquido de diálisis y sangre respectivamente (esta última corregida para la proporción acuosa del suero, aproximadamente el 93%). Justo al comienzo de la sesión se detiene la circulación del líquido de diálisis manteniendo la ultrafiltración, lo que permite el equilibrio con la concentración de BUN prediálisis. En este momento, el monitor toma una muestra del líquido de diálisis midiendo dicho valor. Comparando éste con la primera determinación de nitrógeno ureico, una vez que circula el líquido de diálisis, se establece el cociente entre ambas concentraciones y se puede determinar K . Si el Q_d se mantiene estable y no se altera la ultrafiltración ni el flujo sanguíneo, el K debe permanecer prácticamente constante. De esta forma es posible conocer la concentración de urea en suero en cada momento en función de la determinada en el líquido de diálisis. En nuestra unidad, en 36 sesiones diferentes, hemos observado una buena correlación entre los valores prediálisis de BUN obtenidos por el laboratorio y los determinados por el MU ($r = 0,93$), si bien encontrando mayor dispersión a valores más altos de BUN. Esto es asumido por el MU, ya que a niveles de nitrógeno ureico en el líquido de diálisis superior a 80 mg/dl el dispositivo advierte que el sensor de urea puede sufrir algún error de medida.

Si el perfil de descenso de la concentración de urea en el líquido de diálisis y en sangre es el mismo, su pendiente también lo es. Por tanto, conociendo dicha pendiente, es decir, el logaritmo natural de la C_d versus el tiempo y corregido para la ultrafiltración y generación de urea durante la diálisis, se puede estimar el Kt/V ²⁶. A diferencia del Kt/V convencional, en que se consideran las concentraciones pre y postdiálisis de BUN, el calculado por el MU está basado en múltiples muestras, siendo, por consiguiente, más preciso.

Sin embargo, la disminución de la concentración de urea en el efluente del líquido de diálisis no sigue un patrón exponencial simple, sino doble, más adecuado a un modelo bicompartimental (fig. 2). El MU determina entonces dos pendientes diferentes, una establecida en los primeros 30 minutos de la diálisis y otra desde ese momento hasta el final de la misma. En función de la diferencia entre ambas pendientes es como obtiene el Kt/V ajustado al rebote de la urea, es decir, un Kt/V real bicompartimental. Para comprobar su precisión, en nuestro centro se comparó el Kt/V del MU (Kt/VMU) con los obtenidos con las muestras sanguíneas pre, post y a los 45 minutos de finalizar la diálisis a diferentes flujos sanguíneos —400, 300 y 200 ml/min— e interrumpiendo la diálisis una vez que el Kt/VMU era de 1,2, independientemente de tiempo requerido. Las determinaciones de BUN fueron introducidas en la fórmula que utiliza el MU para calcular el Kt/V . El valor del MU no fue significativamente diferente de los calculados con el rebote ($Kt/VMUC-R$) en los tres Q_b empleados, pero sí de los obtenidos en base al modelo monocompartmental, considerando la muestra postdiálisis ($Kt/VMUC-pD$). Tanto el valor del $Kt/V-MU$ como los de $Kt/VMUC-pD$ y $Kt/VMUC-R$ fueron mayores que todos los demás del MCU ^{1, 26-29}, probablemente por efecto de la fórmula empleada, ya que las correlaciones entre el $Kt/VMUC-R$ y aquellos que consideran el rebote fueron muy buenas, excepto con el Kt/V de Smye. Los resultados de este estudio se exponen en las tablas I, II y III.

Como se comentó anteriormente, la urea eliminada mediante la diálisis y la función renal residual du-

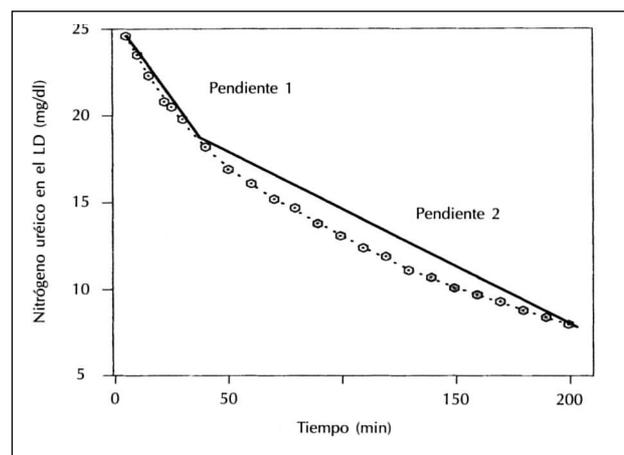


Fig. 2.—Perfil de descenso de la concentración de urea en el líquido de diálisis en un paciente concreto, donde se aprecia el patrón exponencial doble. Ambas pendientes son establecidas por el MU para obtener el Kt/V bicompartimental.

Tabla I. Resultado de los Kt/V obtenidos por diferentes métodos del MCU con muestras sanguíneas pre, post y 45 minutos postdiálisis (rebote), comparados con el alcanzado por el monitor de urea a diferentes flujos sanguíneos (400, 300 y 200 ml/min.)

Kt/V	Media ± DS	p
MU	1,2	
Sargent y Gotch	1,11 ± 0,07	p < 0,0001
Sargent y Gotch-rebote	0,99 ± 0,07	p < 0,0001
Daugirdas (2. ^a generación)	1,13 ± 0,08	p < 0,0001
Kt/VMUc-pD	1,34 ± 0,08	p < 0,0001
Kt/VMUc-R	1,20 ± 0,09	NS
Smye	0,90 ± 0,11	p < 0,0001
*Daugirdas (rebote estimado) ..	1,00 ± 0,07	p < 0,0001

Kt/VMUc: aclaramiento fraccional de urea calculado según el MCU mediante la fórmula empleada por el MU con la muestra postdiálisis (pD) o la del rebote (R).

(*): Kt/V de Daugirdas para el rebote estimado.

Tabla II. Correlaciones Kt/VMUc-R vs. MCU bi-compartimental

Kt/VMUc-R	r	p
Kt/V Sargent y Gotch-rebote.....	0,94	p < 0,0001
*Kt/V Daugirdas (rebote estimado).....	0,93	p < 0,0001
URR rebote.....	0,94	p < 0,0001
Kt/V Smye.....	0,37	NS

(*): Kt/V de Daugirdas para el rebote estimado.

Tabla III. Resultado de los Kt/V obtenidos en base a las muestras pre, postdiálisis (Kt/VMUc-pD) y tras esperar el rebote a los 45 minutos (Kt/VMUc-R) según la fórmula utilizada por el MU, comparados con el alcanzado por el monitor de urea (Kt/VMU) a diferentes flujos sanguíneos (400, 300 y 200 ml/min).

Qb (ml/min)	400	300	200
K (ml/min)	207 ± 14,7	195 ± 13,6	151 ± 12,5
Rebote (%)	16,5	15,8	10,3
Kt/VMU	1,2	1,2	1,2
Kt/VMUc-pD	1,35 ± 0,07*	1,35 ± 0,07*	1,30 ± 0,06*
Kt/VMUc-R	1,19 ± 0,09	1,20 ± 0,09	1,20 ± 0,09

K: Aclaramiento de la diálisis determinado por el MU. (*): p < 0,0001 vs. Kt/VMU y Kt/VMUc-R.

rante una semana, en un paciente estable, es equiparable a la generada durante ese período, pudiendo también determinarse de forma adecuada en relación a la eliminada en la diálisis de mitad de semana. Mediante esta interrelación, y conociendo de antemano la diuresis residual del paciente, el MU es capaz de estimar el PCR en función de la urea eliminada en cada una de las sesiones. En nuestra unidad no hemos encontrado buenas correlaciones entre el PCR del MU y el calculado por otros métodos. Sin embargo, esta diferencia también ha sido puesta de manifiesto por Garred y cols., observando importantes diferencias entre el PCR calculado por el MCU y el obtenido por recolección parcial de líquido de diálisis¹⁴. Es posible que el calculado por el MU sea más preciso, ya que presenta menor grado de variabilidad.

El K es determinado por el MU en función del test de equilibrio inicial. Por tanto, al conocer K, la duración de la diálisis (t) y el Kt/V calculado por la doble pendiente de descenso de las concentraciones de urea en el líquido de diálisis se puede estimar V. En las múltiples determinaciones realizadas no hemos encontrado diferencias significativas entre la media de los V obtenidos por el monitor con la de los calculados por las fórmulas antropométricas de Watson (33,36 ± 5,24 vs 34,42 ± 2,4 litros, p = NS). La reproductibilidad de los cálculos del V por el MU fue aceptable, ya que la media de las desviaciones típicas de V de cada paciente fue de 2,06 litros.

Otro importante parámetro que también computa el MU es el SRI. Conociendo la concentración prediálisis, el volumen de distribución, la urea generada durante la sesión y la urea total eliminada puede determinar dicho índice. En nuestro estudio, en el que el Kt/V final era fijado en 1,2 a diferentes flujos sanguíneos (400, 300 y 200 ml/min), el SRI del MU (SRI-MU) permaneció prácticamente constante a los diferentes Qb y en todos los pacientes (65,3 ± 1,21). Encontramos diferencias significativas entre el SRI-MU y el URR (67,26 ± 2,40, p < 0,001), así como con el URR del rebote (62,77 ± 2,65, p < 0,001), pero no con el URR del rebote corregido para la contracción de volumen (64,7 ± 2,62, p = NS). Sin embargo, la correlación lineal entre el SRI y el Kt/V tanto del modelo mono como bicompartimental no es buena, probablemente por la relación no lineal que asocia ambos parámetros³⁰.

VENTAJAS DE LA MONITORIZACION CONTINUA DE LA DOSIS DE DIALISIS

Dada la gran importancia que tiene la adecuación de la dosis de diálisis en la supervivencia y morbilidad de los pacientes en tratamiento sustitutivo y las diferencias observadas en múltiples trabajos entre la

dosis prescrita y la administrada¹⁰⁻¹², parecen claras las ventajas derivadas de la monitorización continua de la dosis de diálisis³¹. Además, la posibilidad de que dicha adecuación sea conocida en tiempo real, cuando el enfermo aún continúa en diálisis, permite prolongar o modificar las características de la misma hasta alcanzar la dosis deseada. La monitorización continua de la diálisis está basada en múltiples determinaciones, por lo que los resultados no se verán tan influenciados por alguna medición errónea. Asimismo, la no necesidad de muestras sanguíneas evita riesgo para el personal y el enfermo.

Cuando la monitorización se realiza en el efluente del líquido de diálisis permite medir directamente la urea eliminada que, como marcador urémico, refleja la eliminación del resto de las toxinas acumuladas en la insuficiencia renal, en definitiva, la eficacia real de la diálisis. Permite la obtención correcta del aclaramiento global *in vivo* del dializador, del Kt/V bicompartimental y SRI, estimando además el PCR y el V. Resulta perfectamente aplicable a cualquier modalidad de hemodiálisis, ya sea de alta como de baja eficacia, ya que no se ve influenciada por los desequilibrios en las concentraciones de BUN observados durante la diálisis.

La monitorización de la adecuación de la diálisis mediante muestras seriadas en el líquido de diálisis ha sido ya validada en múltiples estudios^{23-25, 32}, encontrando excelentes correlaciones con los parámetros determinados mediante la recolección total del mismo. Queda aún por determinar su validez en estudios prospectivos amplios a largo plazo y su influencia sobre el seguimiento crónico de los pacientes en hemodiálisis. Esto permitirá estimar el balance coste-beneficio del procedimiento, lo que determinará su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Gotch FA, Sargen JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
2. Collins AJ, Ma JZ, Umen A: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23: 272-282, 1994.
3. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Blombergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50: 550-556, 1996.
4. Owen WF Jr, 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.
5. Lowrie EG, Laird NM: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (Suppl 13): 1-122, 1983.
6. Pedrini LA, Zereick S, Rasmy S: Causes, kinetics and clinical implications of posthemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34: 817-824, 1988.
7. Haraldson B: Higher Kt/V is needed for adequate dialysis if the treatment time is reduced. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1845-51, 1995.
8. Lindsay RM, Spanner E: A hypothesis: The protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13: 382-89, 1989.
9. Leblanc M, Charbonneau R, LaLumière G, Cartier P, Dèziel C: Postdialysis urea rebound: Determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 253-61, 1996.
10. Held PJ, Posk FK, García J: Hemodialysis prescription and delivery in the US: Results from USRDS; case mix study. *J Am Soc Nephrol* 2: 238, 1991 (abstract).
11. Lindsay RM, Heidenheim AP, Spanner E, Baird J, Simpson K, Allison ME: Urea monitoring during dialysis. The wave of the future. A tale of two cities. *ASAIO Trans* 37: 49-53, 1991.
12. Hakim RM, Depner TA, Parker TF: Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 20: 107-123, 1992.
13. Malchesky PS, Ellis P, Nosse C, Magnusson B, Lankhorts B, Nakamoto S: Direct quantification of dialysis. *Dial Transplant* 11, 42-49, 1982.
14. Garred LJ, Rittau M, McCready W, Canaud B: Urea Kinetic modeling by partial dialysate collection. *Int J Artif Organs* 12: 96-102, 1989.
15. Ing TS, Yu AW, Wong FKM, Rafiq M, Zhon FR, Daugirdas JT: Collection of a representative fraction of total spent hemodialysate. *Am J Kidney Dis* 25: 810-812, 1995.
16. Flanagan MJ, Frangman J, Lim VS: Quantitating hemodialysis: A comparison of three kinetics models. *Am J Kidney Dis* 27: 295-302, 1991.
17. Buur T, Larsson R: Accuracy of hemodialysis urea kinetic modeling. Comparison of different models. *Nephron* 59: 358-363, 1991.
18. Buur T: Two samples hemodialysis urea kinetic modeling: Validation of the method. *Nephron* 69: 49-53, 1995.
19. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfsen M, Humphreys MH: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 14: 491-500, 1978.
20. Garred LJ, Canaud BC, McCready WG: Optimal hemodialysis. The role of quantification. *Semin Dial* 7: 236-245, 1994.
21. Maduell F, Sigüenza F, Caridad A, Miralles F, Serrato F: Analysis of urea distribution volume in hemodialysis. *Nephron* 66: 312-316, 1994.
22. Gabriel JP, Fellay G, Descombes E: Urea kinetic modeling: An *in vitro* and *in vivo* comparative study. *Kidney Int* 46: 789-796, 1994.
23. Keshaviah P, Star RA: A new approach to dialysis quantification: An adequacy index based on solute removal. *Semin Dial* 7: 85-90, 1994.
24. Tallón S, Hernández G, Alvarez MA, Espinosa M, Pérez R, Martín-Malo A, Aljama P: Monitorización continua de la urea: una nueva alternativa de la prescripción de diálisis. *Nefrología* XIV: 678-686, 1994.
25. Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF: On line monitoring of the delivery of the hemodialysis prescription. *Pediatr Nephrol* 9: S2-S8, 1995.
26. Depner RA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, Jindal KK, Nissenson AR, Lazarus JM, Pu K: Multicenter clinical validation of a on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 7: 464-471, 1996.
27. Garred LJ, DiGiuseppe B, Chand W, McCready W, Canaud B: Kt/V and protein catabolic rate determination from serial urea measurement in dialysate effluent stream. *Artif Organs* 16: 248-255, 1992.
28. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimate of variable volume single-pool Kt/V. *J Am Soc Nephrol* 4: 1205-1213, 1993.

MONITORIZACION DE UREA EN EL LIQUIDO DE DIALISIS

29. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E: Estimation of treatment dose in high efficiency haemodialysis. *Nephron* 67: 24-29, 1994.
30. Bankhead MM, Toto RD, Star RA: Accuracy of urea removal estimated by kinetics models. *Kidney Int* 48: 785-793, 1995.
31. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A: Monitorización continua de la dosis de diálisis. *Nefrología* XIV: 646-650, 1994.
32. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, Frisone P, Ghiotto F, Zamboni S, Gastaldon F, La Greca G: On-line urea monitoring: a further step towards adequate dialysis prescription and delivery. *Int J Artif Organs* 18: 534-43, 1995.