

## Factores pronóstico en hemodiálisis: nuevos actores, nuevas evidencias

J. Portolés<sup>1,2</sup>, C. Remón<sup>3</sup>, R. Selgas<sup>2,4</sup>, E. Gruss<sup>1,2</sup>, A.M. Tato<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. <sup>2</sup> REDinREN (Carlos III. Red 06/0016). <sup>3</sup> Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

<sup>4</sup> Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):62-67.

### RESUMEN

Los resultados globales en hemodiálisis (HD) no mejoran, pese al esfuerzo técnico y a los planes de tratamiento y reducción del riesgo. Por ello, hemos seleccionado aquellos trabajos que revisan potenciales factores pronóstico. El papel del fósforo y de las calcificaciones vasculares está más claro y disponemos de sencillos scores de calcificación y de nuevos mediadores de la relación entre metabolismo mineral y daño cardiovascular. El FGF 23 será una de las moléculas con potencialidad de diana terapéutica.

Las nuevas prescripciones de HD corta diaria demuestran mejoría en todos los indicadores intermedios analizados en una revisión sistemática. Se ha demostrado que la intolerancia hemodinámica en HD condiciona fallos de perfusión miocárdica repetida, que podrían mejorarse con nuevos sistemas de gestión de la ultrafiltración. La prescripción no puede basarse sólo en indicadores de pequeña molécula y el tiempo de la sesión sigue siendo vital. El tratamiento de la anemia se complica y va más allá de los niveles de hemoglobina, debe individualizarse en objetivos y pautas, y el ajuste debe considerar la ferrocínica, los recuentos plaquetarios y las dosis de EPO. La resistencia al tratamiento identifica a los pacientes de alto riesgo que requieren un cuidadoso manejo.

Todos los factores revisados pueden contribuir en el futuro a mejorar el pronóstico de los pacientes. Es necesario aumentar la «evidencia» mediante ensayos clínicos cuidadosamente diseñados que permitan tomar decisiones terapéuticas. Sin embargo, el cuidado diario, cercano e integrado del paciente siempre será el elemento más relevante.

**Palabras clave:** Hemodiálisis. Pronóstico. Calcificación. Biofeedback. Anemia.

### ABSTRACT

*Mortality rates and global outcome have not improved in hemodialysis patients in spite of combined strategies to optimize patient care and reduction on risk factors. Thus, we have selected those studies published on 2008 that deal with new potential prognostic factors. The role of vascular calcification and phosphorous abnormalities are now better defined. There are available simple calcification scores and new biomarkers that link mineral metabolism and cardiovascular disease. FGF 23 is one of this new biomarkers and a new promising therapeutic target.*

*Short daily hemodialysis prescription has shown an improvement in all intermediate outcomes in a recent systematic review. Repetitive myocardial perfusion failures has been proved to be caused by hemodynamic instability, which could be improved with new systems of ultrafiltration management. Hemodialysis prescription should not only be based on clearance of small solutes, dialysis time remains a matter of vital importance. The correction of anemia goes beyond hemoglobin target. Iron status, platelet count, and erythropoietic agents dosage have to be considered. Treatment resistance identifies those high risk patients who require a thorough evaluation.*

*All reviewed factors may contribute to improve patient prognosis. Evidence based in new careful designed clinical trials is necessary to make therapeutic decisions. However, integral patient care will be always the most important item in our work.*

**Key words:** Hemodialysis. Risk factors. Vascular calcification. Biofeedback. Anaemia.

**Correspondencia:** José María Portolés Pérez

Jefe de Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid.

jportoles@fhalcorcon.es

### INTRODUCCIÓN

Para comenzar, queremos dejar claro que asumimos que, en nuestra tarea de seleccionar y resumir lo más relevante del

año, hemos podido ser injustos con algunos autores y trabajos brillantes que no han sido incluidos en esta revisión. No resulta fácil encontrar un hilo conductor que conecte las publicaciones y comunicaciones más interesantes de todo un año en el campo de la hemodiálisis. Por eso, hemos apostado por unir las mediante un elemento tan relevante como es el de los factores de riesgo asociados a la evolución de nuestros pacientes.

Los resultados no son muy esperanzadores a pesar de los desarrollos técnicos y terapéuticos de la proliferación de guías clínicas, de su progresiva implantación, y de los modelos de calidad cada vez más en boga. En efecto, según nuestro registro, la mortalidad en HD se ha mantenido entre un 13 y un 15% anual los últimos 7 años<sup>1</sup>. Parecería que se ha tocado techo, quizá porque los nuevos avances sobre reducción de riesgo llegan tarde a los pacientes.

Resulta difícil saber qué parte del complejo entramado de factores de riesgo tiene mayor peso en el pronóstico de los pacientes (tabla 1). La remisión tardía a diálisis y el manejo en las consultas de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) se han descrito previamente en este mismo número<sup>2</sup>. Esta revisión se centra en varios elementos: los esquemas y duración de la HD, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), la anemia y la calcificación vascular. La edición de *UpToDate* de noviembre 2008, en su sección "What's New on Hemodialysis?" destaca precisamente dos de estos temas: las pautas de HD y el papel del FGF-23 como nuevo factor pronóstico<sup>3</sup>.

### FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF-23)

El artículo de Gutiérrez et al.<sup>4</sup> trae al FGF-23 desde la ciencia básica a la palestra de los estudios clínicos. En este estudio se revisan más de 10.000 pacientes en HD y se comprueba de nuevo la asociación entre niveles elevados de fósforo y mortalidad, pese a que los valores medios de fósforo (4,6 + 1,6 mg/dl) indican un razonable control de éste. Los autores realizan después un estudio de casos y controles anidado en la cohorte con los 200 casos de muerte y sus correspondientes controles. Determinan FGF-23 por dos métodos diferentes a partir de las muestras guardadas en su seroteca. Se demuestra que el FGF-23 tiene un valor pronóstico de mortalidad, tanto analizado como variable continua (OR 1,8 [1,4-2,4]) como por cuartiles (OR 3,6 [1,6-6,9]) para el último cuartil ajustado por *case-mix* y variables analíticas de nutrición e inflamación<sup>4</sup>. Este método de estratificación por cuartiles es muy utilizado en estudios exploratorios, en los que no hay una referencia clara del valor de normalidad.

Cuando analizan los datos estratificados por niveles de fósforo sérico, encuentran que la asociación entre FGF-23 y

mortalidad es más marcada en pacientes con niveles bajos de fósforo, y que se mantiene en todos los cuartiles de fósforo<sup>4</sup>.

Pero, ¿quién es FGF 23?, busquemos la respuesta en las excelentes revisiones de 2008<sup>5</sup>. En una de ellas se reúnen evidencias de investigación básica en roedores y humanos, para definir el nuevo eje de regulación FGF-*Klotho*. Este eje complementa el clásico sistema fósforo, vitamina D y PTH, y ayuda a comprender la nueva realidad de la enfermedad vascular-mineral ósea de la ERC<sup>5,6</sup>.

El FGF-23 es producido fundamentalmente por el osteoblasto, se activa ante subidas mínimas de fósforo y actúa contrarregulando la vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Este mediador inhibe el gen de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa y activa el de la 24-hidroxilasa, por tanto, frena la vitamina D activa en fases precoces. De hecho, el clásico mecanismo de pérdida de masa renal funcionante con reducción de 1- $\alpha$  hidroxilasa es un fenómeno de fases avanzadas de la ERC<sup>5</sup>. El FGF-23 induce un efecto fosfático precoz desde fases tempranas de la ERC, a través del cofactor *klotho* en el túbulo contorneado distal. Por otro lado, tiene un efecto dual sobre la secreción de PTH e implicaciones en la regulación de mecanismos inflamatorios y estabilidad de continuidad endotelial<sup>5</sup>. Volviendo al artículo de *New England*, los autores reconocen que no está claro aún si el FGF-23 es agente inductor de daño (y, por tanto, una potencial diana terapéutica) o tan sólo un marcador de riesgo de costosa determinación<sup>4</sup>.

### CALCIFICACIONES VASCULARES

Otro estudio interesante del grupo de Tassen realiza un seguimiento de 1 año a 250 pacientes prevalentes en HD para ver el valor pronóstico de las calcificaciones<sup>6</sup>. Utilizan un sencillo *score* a partir de imágenes de radiografías (Rx) simples de abdomen. Sólo el 17% de los pacientes están libres de calcificaciones y el RR de muerte es de 2,1 [1,2-3,7] para el grupo más calcificado (Sc3 frente a Sc0), y ello pese a que utilizan HD intensiva, vitamina D y quelantes, controlan la presión arterial en el 90% de casos, y cumplen los objetivos de kT/V.

Cuando analizan las diferencias entre los distintos *scores*, encuentran que los pacientes más calcificados tienen un FGF-23 más elevado, pero también que son mayores, tienen mayor prevalencia de diabetes, más eventos cardiovasculares (CV) previos, y presentan mayor grado de inflamación. Sin embargo, al analizar los factores que asocian mayor calcificación en un modelo multivariante, sólo quedan: la edad, la presencia de diabetes y el FGF-23<sup>6</sup>. No se relaciona con el tiempo en diálisis ni con el manejo reciente del metabolismo mineral. Aunque los autores reconocen las limitaciones de su tamaño muestral, defienden el valor de su sencillo sistema

predictivo, y establecen la calcificación vascular como otra diana terapéutica.

## ANEMIA

La anemia condiciona una peor calidad de vida y se asocia con una mayor morbimortalidad y, por ello, debe ser adecuadamente corregida<sup>7</sup>. Los estudios observacionales demuestran que aquellos que alcanzan una mayor Hb con el manejo clínico habitual presentan una mejor evolución. Sin embargo, en 2007 se demostró que no existen evidencias que justifiquen intentar la normalización completa de las cifras de Hb a toda costa y para todos los pacientes, pues ello puede incluso asociar un riesgo<sup>8</sup>. El pasado año se publicaron muchos artículos buscando explicación a este fenómeno y describiendo los posibles mecanismos implicados<sup>9</sup>. Es poco probable un efecto deletéreo directo de la Hb elevada *per se*. De hecho, en el reanálisis del estudio CHOIR publicado este año, encuentran que los pacientes que fallecen son aquellos que no alcanzan la Hb objetivo, pese a recibir dosis altas de ESA y estar en el grupo de objetivo Hb alta<sup>10</sup>. Este análisis del CHOIR es similar al publicado por Besarab 10 años antes en HD<sup>10</sup>. Se postula un efecto negativo de otros factores, como las dosis elevadas de ESA y Fe parenteral, el peor control de la hipertensión arterial (HTA), la trombocitosis relativa o la resistencia a ESA. El estudio observacional español MAR publicó en 2008 el último de sus análisis, que demuestra el valor pronóstico del índice de resistencia, un sencillo parámetro que puede alertar sobre pacientes que requieren especial atención para descartar procesos inflamatorios ocultos<sup>11</sup>.

Un interesante estudio observacional norteamericano, con más de 40.000 pacientes en HD y 3 años de seguimiento, encuentra que a mayor dosis de ESA peor pronóstico, tanto en estudio univariante como ajustado por comorbilidad o por el síndrome malnutrición-inflamación (MIA)<sup>12</sup>. Por otro lado, describen que la corrección excesivamente rápida de la anemia con dosis muy altas de ESA puede ser negativa. Definen la trombocitosis relativa como un recuento plaquetario superior a 300.000/mm<sup>3</sup> y encuentran que el riesgo mayor en Hb altas se da sólo si las plaquetas están aumentadas. El riesgo para los pacientes con Hb >13 g/dl frente a los de Hb 12-13 g/dl es de 1,21 [1,02-1,44] sólo si el recuento de plaquetas es superior a 300.000/mm<sup>3</sup>. En el grupo con plaquetas por debajo de 300.000/mm<sup>3</sup> no hay un aumento de riesgo al superar los 13 g/dl de Hb. Establecen una hipótesis por la cual las dosis altas de ESA consumen los depósitos de hierro, lo que favorece recuentos plaquetarios altos que pueden llevar a eventos CV en pacientes vasculópatas de HD. Igualmente las dosis altas de ESA *per se* favorecen la HTA y pueden tener efectos pleiotrópicos directos que podrían incidir en una mayor tasa de eventos CV<sup>9,12</sup>.

**Tabla 1.** Factores que condicionan la evolución de los pacientes y resultados en hemodiálisis

### Paciente

- Edad, raza, sexo
- Etiología ERC
- Comorbilidad (DM, HTA, CV, lípidos)

### Entorno

- Política sanitaria
- Psicosociales, no cumplimiento
- Remisión tardía
- Cumplimiento de objetivos

### Acceso vascular

### Nutrición

### Inflamación

### CV: control volumen y HTA

### Hemodiálisis

- Adecuación
- Membranas
- Calidad del agua
- Esquema y duración sesiones (domiciliaria, corta diaria, larga nocturna)
- Técnicas convectivas

### Anemia

- Dosis ESA, Hb, variabilidad

### Enfermedad vascular-ósea BMD-CKD:

- Calcificaciones vasculares
- FGF-23, fósforo, PTH, etc.

### Otros (respiratorio, alteración sueño, etc.)

Se agrupan por categorías

CV: cardiovascular; HTA: hipertensión.

Otro estudio retrospectivo europeo (España, Inglaterra y Suecia), comunicado en noviembre de 2008, encuentra que el aumento del riesgo de mortalidad se relaciona más con las dosis altas de ESA que con los niveles de Hb<sup>13</sup>. Así, los pacientes con unas dosis de ESA superiores a la mediana (128,6 U/kg semana) tienen mayor riesgo (RR 1,6 [1,02-2,51] corregido por edad y comorbilidad) que aquellos con dosis más bajas y el mismo nivel de Hb >12 g/dl. El peor pronóstico se asocia a la resistencia a ESA (dosis altas y Hb bajas) con un riesgo de 2,04 [1,37-3,02]. Indudablemente, la necesidad de dosis elevadas de ESA indica un riesgo aumentado y debe alertar para buscar la causa subyacente<sup>13</sup>.

Las guías recomiendan la individualización de pautas de tratamiento y objetivos, pero no hay ensayos clínicos en marcha con este diseño. Un estudio japonés publicado en NDT, en 2008, intenta profundizar en el tema de la individualización<sup>14</sup>. Con un seguimiento a largo plazo (10 años) de más de 500 pacientes en HD y una tasa más del 50% de eventos mortales, clasifica a los pacientes por su riesgo CV. Y encuentra que, en aquellos que no habían tenido un evento CV previo al inicio de HD, se cumple que a mayor Hb mejor pronóstico y, sin embargo, para aquellos con evento CV previo esta relación se pierde. En todos los modelos multivariantes presentados

(incluyendo proteína-CR, albúmina, obesidad, Ca, P, hipotensores y quelantes), por cada punto de hematocrito (Hto) más el riesgo de muerte global baja a 0,9 en el grupo sin evento CV previo ( $p < 0,01$ ). En el grupo con evento CV, la tendencia es inversa, aunque no alcanza significación. Se trata de un estudio observacional prospectivo, pero ayuda a identificar diferentes recomendaciones en función del tipo de paciente<sup>14</sup>.

Indudablemente, el modelo de ajuste de tratamiento de la anemia exclusivo por niveles de Hb alcanzados no se sostiene y es prácticamente imposible mantener a los pacientes en el estrecho rango de 11-12 g/dl de Hb<sup>15</sup>. Es necesario realizar ensayos clínicos que profundicen en la individualización de tratamiento con protocolos de tratamiento más complejos, que controlen dosis, velocidad de corrección, límites del tratamiento y control de cofactores.

## NOVEDADES TÉCNICAS Y ESQUEMAS DE HEMODIÁLISIS

Los avances experimentados por las técnicas de diálisis en los últimos años no se han visto acompañados de una reducción en la mortalidad<sup>1</sup>. Se ha intentado aumentar la eficacia de la diálisis para mejorar el pronóstico y la evolución de los pacientes, puesto que existen evidencias de que la baja eficacia es factor de mal pronóstico. Sin embargo, los resultados no han sido muy esperanzadores. En HD, los estudios Hemo y MPO tampoco han conseguido demostrar claramente que una HD de alta eficacia mejore la supervivencia global de los pacientes. Nuevas técnicas (como la hemodiafiltración o la HD con adsorción) y nuevos esquemas de HD (como la HD corta diaria, larga nocturna o larga intermitente) intentan romper esta barrera que limita la obtención de buenos resultados en el tratamiento renal sustitutivo.

Hasta ahora la evaluación de la eficacia de la diálisis se ha basado en las moléculas de pequeño tamaño, y las guías clínicas se soportan sobre estas estimaciones, cuando son las medianas y grandes moléculas las que parecen estar implicadas en el daño CV que ensombrece el pronóstico de los pacientes<sup>1</sup>.

El lavado de solutos en HD convencional se basa en la difusión pasiva, la adsorción en la membrana y la convección. El cribado de la media molécula depende básicamente de la convección. Por ello, las nuevas técnicas de HD buscan aumentar este tipo de transporte para eliminar mayor cantidad de mediana molécula. La convección se ve afectada por la formación de una capa proteica adherida a la membrana y por la polarización de concentración (gradiente que deja una capa de media y gran molécula junto a la membrana y que impide el paso de las moléculas que hay detrás). Ambos mecanismos limitan el cribado de las toxinas y fluidos. La utilidad de es-

tas técnicas incluye el aclaramiento de la molécula media (Beta 2) y del fosfato. Los beneficios hemodinámicos suponen una mejor estabilidad hemodinámica y el retraso en el desarrollo de amiloidosis de HD. Varios estudios de cohortes han demostrado beneficios sobre la HD convencional, pero no hay aún datos de estudios aleatorizados controlados, que darían el máximo respaldo a la prescripción basada en pruebas. Actualmente hay tres estudios en marcha<sup>16</sup> para analizar el efecto de las técnicas convectivas en la supervivencia. Por el momento, la revisión del *Up to date* sólo puede recomendar el uso de técnicas convectivas para aquellos pacientes con intolerancia hemodinámica o con amiloidosis secundaria (grado 2c)<sup>3</sup>.

La utilización de superficies adsorbentes unidas a membrana permite captar moléculas medianas, aunque esta tecnología no ha dado aún el salto a la práctica clínica. Prometedores sistemas con células tubulares humanas adheridas a sistemas artificiales pueden mejorar la eficiencia en un futuro aún lejano<sup>3</sup>.

El cambio de los esquemas de prescripción en tiempo y frecuencia constituye otra aproximación para mejorar los resultados en HD. Un grupo español de la Red de Epidemiología ha realizado un análisis sistematizado de todas las publicaciones sobre HD corta diaria<sup>17</sup>, y ha seleccionado 17 estudios con tres tipos de diseños: cruzados (2), pre-post sobre los mismos pacientes (12) y de cohorte observacional (3). En conjunto incluyen a 312 pacientes con un seguimiento variable de hasta 4,5 años, aunque los autores reconocen que las limitaciones de la revisión son las propias del diseño y del tamaño muestral de cada estudio. Si se realiza una revisión por temas, el balance es claramente positivo para la HDD frente a la convencional. Cuatro de los estudios encuentran mejor evolución de los accesos vasculares y ninguno halla datos en contra. El control de la presión arterial es mejor en 7 de 11 estudios, con corrección a normotensión en uno de ellos, y reducción de medicación en 8 estudios. Hay una reducción de la hipertrofia ventricular en cinco de los siete estudios que lo analizan y reducción de los niveles de BNP en el único estudio que lo analiza. El consumo de ESA se reduce en 6 de 8 estudios y la nutrición mejora en 10 estudios. Se precisan menos quelantes de fósforo y mejora la calidad de vida en todos los estudios que lo analizan. En suma, los aspectos analizados son favorables o neutros para esta nueva forma de prescripción de HD corta diaria. Aunque no hay que olvidar el sesgo de publicación de resultados favorables y las debilidades de diseño de cada estudio individual<sup>17</sup>.

El tiempo de diálisis es otro elemento relevante. Este año se ha publicado un estudio que aísla de forma muy precisa el factor tiempo. Utilizando el sistema de HD Genius®, que trabaja con un sistema cerrado de líquidos de diálisis, se pueden programar sesiones el mismo dializador (HF-80) y distinta

duración (4, 6 y 8 h), pero manteniendo fijo el volumen de líquido de diálisis total circulado y un volumen total de sangre depurada<sup>18</sup>. El líquido de diálisis que ha pasado por el paciente se recoge en su totalidad y se analizan los solutos eliminados. Como era de esperar, las extracciones fraccionales de solutos de pequeño peso molecular son iguales. Sin embargo, la cantidad extraída de urea, creatinina, fósforo y  $\beta_2$  es superior al ir aumentando el tiempo. El estudio concluye que hay que tener precaución cuando se ajusten las prescripciones exclusivamente por modelos matemáticos de  $kT/V$  o ratio de reducción en diálisis cortas. Esto es especialmente relevante en la situación actual en la que se exige el cumplimiento de las guías clínicas, y de objetivos de eficacia.

Los módulos de *biofeedback* constituyen otra mejora técnica interesante. Se trata de sistemas integrados con el monitor de HD que monitorizan al paciente y ajustan la prescripción y la evolución de la sesión en función de los indicadores de hemoconcentración o el cambio de presión arterial. En un estudio intensivo con un reducido grupo de pacientes se realiza una tomografía de emisión de positrones (PET) con ecocardiograma simultánea durante una sesión de HD convencional o con *biofeedback*<sup>19</sup>. Se trata de pacientes sin episodios isquémicos previos. El objetivo es analizar la perfusión miocárdica durante la sesión (vía PET) y la aparición de zonas de discinesia en el miocardio (ECO) durante los episodios de hipotensión. Aunque el sistema *biofeedback* sólo consigue una recuperación mejor post-HD sin cambios durante la sesión, el hallazgo principal es otro. Los episodios de hipotensión intradiálisis no sólo causan molestias al paciente,

sino que también asocian defectos de perfusión miocárdica repetida que pueden causar daños miocárdicos crónicos que acaben en insuficiencia cardiaca. Es decir, la hipotensión intradiálisis puede ser un elemento de daño directo y, por tanto, otra potencial diana que requiere una intervención preventiva.

## CONCLUSIONES

El tratamiento en HD debe individualizarse en todos sus aspectos (incluida la anemia), la HD corta diaria aporta ventajas no sólo en calidad de vida y el tiempo en HD es importante. La calcificación vascular y el fósforo son dianas terapéuticas, algo en lo que podría convertirse el nuevo marcador FGF 23, y la tolerancia hemodinámica no es sólo molesta, sino un potencial elemento de daño y, por tanto, diana terapéutica. Todos estos factores pueden contribuir en el futuro a mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, no podemos ser muy optimistas, si la evolución de los pacientes es una consecuencia de múltiples factores patogénicos, es difícil que la actuación sobre uno sólo de ellos consiga resultados relevantes. Si la ciencia es un enano (nuevas contribuciones) que sube a los hombros de un gigante (experiencia acumulada) para avanzar, cabe esperar que estas aportaciones contribuyan a mejorar los resultados. Sólo desde una aproximación integral de reducción del daño y control del riesgo podrá mejorar la ingente tarea de tratar con los pacientes ancianos, comórbidos y polimedicados que hoy en día son tratados en las unidades de HD.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Registro de enfermos renales. Informe año 2007. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org). [Consultado en Noviembre 2008].
2. Remon C, Quirós PL, Portolés J, Selgas R. Consecuencias y factores relacionados con la remisión tardía en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008 ¿???
3. What's new on Hemodialysis. Rose B, editor. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [Consultado en Noviembre 2008].
4. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
5. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118:3820-8.
6. Jean G, Bresson E, Terrat J, Vanel T, Hurot J, Lorriaux Ch, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant Advance Access on line* 8 October 2008.
7. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1181-91.
8. Phommitikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-8.
9. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;72:1274-82.
10. Szczech LA, Barnhart HX, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791-8.
11. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int* 2008;110: S75-S81.
12. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kuopple JD, McAllister CJ, Nissensen AR, Kalantar-Zadeh K. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-

- survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:727-36.
13. MacDougall IC, Carrero JJ, Aguera M, Steinvinkel P, Heinburger O, Redondo MD, et al. Relationship between Haemoglobin, EPO Dose, and Mortality in a Cohort of 649 HD Patients from the UK, Spain, and Sweden: High EPO Doses Are Associated with Reduced Survival. FC159 Renal week. American Society of Nephrology. 6 Noviembre 2008.
  14. Mackawa K, Shoji T, Emoto M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, et al. Influence of atherosclerosis on the relationship between anemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2329-36.
  15. Portolés J, De Francisco ALM, Gorriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int* 2008;110:582 .
  16. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, et al. Overview of clinical studies in hemofiltration: what do we need now? *Hemodial Int* 2006;10:S5-S7.
  17. Puñal J, Lerma LV, Sánchez-Guisande D, Ruano-Ravina A. Clinical effectiveness and quality of life of conventional haemodialysis versus short daily haemodialysis: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2634-46.
  18. Eloit S, Van Biessen W, Dhont A, Van de Wynkele H, Glorieux G, Verdonck P, Vanholde R. Impact of haemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008;73:765-70.
  19. McIntyre ChW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker ChS, Camici PG. Hemodialysis-Induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:19-26.