

Dosis de Hemodiálisis

FRANCESC MADUELL.

Hospital Clinic. Barcelona

Fecha actualización: 05/02/2020 00:00:00

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

Se define diálisis adecuada como el tratamiento sustitutivo renal que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente; consigue una buena tolerancia; mejora la calidad de vida; y prolonga la supervivencia de los pacientes [1].

Muchos autores utilizan indistintamente los términos diálisis adecuada o dosis de diálisis. Aunque la diálisis adecuada implica un concepto más amplio (Tabla 1), la dosis dialítica puede considerarse un buen marcador de diálisis adecuada ya que ha sido relacionada con la corrección de la anemia, el estado nutricional, el control de la HTA y la supervivencia global en diálisis [2]. Es por esta razón que este tema se centra básicamente en la dosis.

MÉTODOS PARA MEDIR LA DOSIS DE DIÁLISIS

La hemodiálisis, como cualquier otro tratamiento necesita una dosificación y una pauta de administración. Para ello se han diseñado y obtenido métodos cuantitativos que garantizan que el paciente reciba una dosis mínima adecuada.

MODELO CINÉTICO DE LA UREA

El modelo cinético de la urea (MCU) es la concepción matemática del comportamiento de la urea en el organismo y engloba la ingesta, la generación, la distribución y la eliminación de la misma (Figura 1).

El MCU [3] proporciona una triple información:

Niveles de toxicidad urémica mediante el TAC (time average concentration) o concentración media de BUN :

$$\text{TAC} = (((\text{BUN1} + \text{BUN2}) * \text{Td}) + ((\text{BUN2} + \text{BUN3}) * \text{Tid}) / (2 * (\text{Td} + \text{Tid})))$$

siendo BUN1, BUN2 y BUN3 el BUN pre, post y pre de la próxima sesión respectivamente; Td y Tid el tiempo de diálisis e interdiálisis en minutos.

- El estado nutricional mediante la valoración del PCR (protein catabolic rate), normalizado para el peso corporal (PCRn), que es equivalente a la ingesta proteica si el paciente está en estado de equilibrio (no infecciones, no enfermedades inflamatorias crónicas, no terapia con corticoides, no

aumento del catabolismo endógeno):

$$PCR_n = ((G + 1.7) / 0.154) / P$$

siendo G la generación de urea y P el peso final

- La cuantificación de la dosis de diálisis mediante el índice de diálisis o Kt/V, siendo K el aclaramiento del dializador, t el tiempo de duración y V el volumen de distribución de la urea. La dosificación de la hemodiálisis puede también determinarse utilizando el porcentaje de reducción de la urea (PRU).

Volumen de distribución de urea

El volumen de distribución de la urea [4] es similar al del agua corporal [5]. El agua corporal oscila entre el 35-75% del peso corporal en relación con variabilidad individual, sexo, contenido tejido adiposo, estado de hidratación o área de superficie corporal. Se ha observado como las mujeres alcanzan un Kt/V o PRU con mayor facilidad gracias a su menor volumen de distribución de la urea. Al ser difícil calcular V por el MCU, se propusieron las siguientes alternativas: 58% del peso corporal (53% en mujeres y 60% en hombres), o fórmulas antropométricas como las de Hume, Chertow o Watson. La recolección total o parcial del líquido de diálisis es un método preciso pero poco práctico. Recientemente, el análisis de la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica constituye una herramienta válida, segura y de fácil uso que permite el cálculo del V de una forma individualizada con gran exactitud. Como varias fórmulas del MCU precisan introducir un V, en la práctica diaria se utiliza la fórmula antropométrica de Watson [4]:

$$\text{Hombres: } V = 2.447 - (0.09156 * \text{edad}) + (0.1074 * \text{talla}) + (0.3362 * \text{peso})$$

$$\text{Mujeres: } V = (0.1069 * \text{talla}) + (0.2466 * \text{peso}) - 2.097$$

Función renal residual

Una minoría de pacientes en hemodiálisis mantiene función renal residual, que si no se toma en consideración conlleva una infraestimación de la dosis administrada. Es aconsejable la recolección periódica de orina para añadir al Kt/V habitual el Kt/V residual:

$$Kt/V_{\text{residual}} = 5.9 * Kru / V$$

$$\text{donde } Kru = (\text{Vol. orina} * \text{BUN orina}) / (\text{TAC} * \text{Tid})$$

Recirculación

La recirculación del acceso vascular [6] es el paso de sangre de la línea venosa (ya dializada) a la línea arterial con la consiguiente pérdida de eficacia dialítica. Las causas más frecuentes son la proximidad de las agujas (evitable), y la disfunción del acceso vascular, siendo la estenosis venosa lo más característico. Una disminución de la dosis de diálisis y/o presiones venosas elevadas debe hacer sospechar este fenómeno. La recirculación se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Recirculación (\%)} = 100 * (CP - CA) / (CP - CV)$$

siendo CA, CV y CP la concentración de urea arterial, venosa y periférica respectivamente.

Fórmulas monocompartimentales Kt/V

Para el cálculo de la dosis de diálisis el parámetro más utilizado es el Kt/V . Se han descrito varias fórmulas para el cálculo del mismo, lo que puede ocasionar confusión a la hora de interpretar el Kt/V ya que los resultados difieren considerablemente de un método a otro. En los últimos años el Kt/V monocompartimental se suele calcular usando la fórmula de Daugirdas de 2ª generación [7] que toma en consideración la generación de urea intradiálisis y la ganancia de peso interdialisis:

$$Kt/V = -\ln((C2/C1) - (0.008 * T)) + (4 - 3.5 * (C2/C1)) * UF/P$$

$C1, C2$ = Urea inicial y final; T = tiempo en horas; UF = cambio peso pre-postdialisis en Kg.

La guía práctica para hemodiálisis (DOQI) de la "National Kidney Foundation" [8] recomienda este Kt/V y considera el PRU la única alternativa para calcular la dosis de hemodiálisis:

$$PRU (\%) = 100 * (C1 - C2) / C1.$$

El PRU es el método más simple que se puede utilizar. Sin embargo, el PRU no toma en consideración la contribución de la ultrafiltración, la función renal residual, ni la generación de urea intradiálisis, lo que hace que sea un método más impreciso.

Efecto rebote de la urea. Fórmulas bicompartmentales.

El modelo cinético de la urea asume un modelo monocompartimental, de forma que la urea se equilibra instantáneamente durante la diálisis a través de su V . Sin embargo, la extracción rápida de urea durante la hemodiálisis crea desequilibrios intercompartmentales de forma que al final de la misma se produce un aumento brusco de la urea, llamado efecto rebote, que es expresión del reequilibrio y que se alcanza a los 30-60 minutos de finalizar la diálisis.

$$\text{Rebote (\%)} \quad R = 100 * (C1 - C2) / C2$$

El cálculo del Kt/V corregido por el efecto rebote, bicompartmental o equilibrado, exige que la extracción final de urea se realice a los 30-60 minutos de finalizar la diálisis, lo que hace que sea poco práctico. Esta preocupación llevó a varios autores a realizar estudios y desarrollar fórmulas para la estimación del Kt/V corregido para el rebote sin que el paciente deba esperar más tiempo. Un análisis comparativo de las mismas observa una mejor precisión y correlación con el Kt/Vr medido a los 45 minutos postdiálisis de las fórmulas de estimación, que solo precisan determinar la urea inicial y final, propuestas por Daugirdas bicompartmental [9]

$$Kt/V_{\text{bicompartmental}} = Kt/V * (1 - (0.6/T) + 0.03), \text{ siendo } T = \text{tiempo en horas}$$

y fórmula Maduell bicompartmental [10]:

$$Kt/V_{\text{bicompartmental}} = 0.906 * Kt/V - 0.26 * K/V + 0.007, \text{ siendo } K/V = Kt/V / T.$$

Cambio de frecuencia

El cálculo de la dosis de hemodiálisis y sus recomendaciones se refieren a un esquema de tres sesiones semanales. Sin embargo, si la frecuencia de diálisis cambia, hay que utilizar fórmulas diferentes para calcular la dosis, siendo las fórmulas propuestas:

1. Aclaramiento renal equivalente de urea o EKR [11]:

$$\text{EKR (ml/min)} = G / \text{TAC}$$

2. Kt/V estándar [12]:

$$\text{Kt/Vstd} = (G / \text{Cm}) * t / V$$

Cm = la media de los valores pico de urea prediálisis.

3. Porcentaje de reducción de urea semanal [13]

$$\text{PRU semanal} = \text{número de sesiones} * [100 * (\text{C1} - \text{C2}) / \text{C1}]$$

Extracción de muestras para el MCU

Se recomienda: una determinación mensual como mínimo; realizar la extracción de las muestras sanguíneas a mitad de semana; la extracción pre y postdiálisis se debe realizar en la misma sesión y las muestras procesarse al mismo tiempo y con el mismo autoanализador; la muestra prediálisis debe obtenerse inmediatamente antes del inicio de la hemodiálisis evitando la dilución de la muestra con suero salino o heparina [8]; la muestra postdiálisis debe obtenerse después del final de la sesión y para su correcta extracción se deben seguir los siguientes pasos:

- a) Parar el flujo del baño y parar o disminuir al mínimo la ultrafiltración.
- b) Bajar el flujo sanguíneo a 50-100 ml/min durante 20 segundos. Este paso es esencial para evitar la recirculación de la fístula arteriovenosa.
- c) Extraer la muestra por el método de bajo flujo: con la bomba sanguínea a 50-100 ml/min extraer la muestra de la línea arterial. La otra alternativa es el método de bomba parada: se para la bomba sanguínea, se claman las líneas arterial y venosa, se clampa el tubo de la aguja de la línea arterial, se separa la línea arterial del tubo de la aguja y se extrae la muestra del tubo de la aguja arterial con vacutainer o aspiración con jeringa sin aguja.

Dosis mínima de tratamiento

Las recomendaciones actuales de dosis de diálisis según las guías prácticas para hemodiálisis americana, europea, canadiense, australiana o la española, son de un Kt/V mínimo de 1.2 y/o un PRU del 65%, recomendando un Kt/V de 1.3 y un PRU del 70% para asegurar estos mínimos. Para evitar el efecto rebote y los desequilibrios intercompartimentales es recomendable utilizar el Kt/Ve. Las recomendaciones de Kt/V de 1.3 o un PRU del 70% serían equivalentes a un Kt/Ve de 1.1. Las guías españolas [14] proponen realizar ajustes individualizados en relación a los siguientes aspectos (Tabla 2):

- a) Sexo: En el estudio HEMO se demostró en el subgrupo de mujeres una reducción de la mortalidad en un 19% cuando recibían una dosis más elevada de diálisis, siendo corroborados estos datos por otros autores.
- b) Peso corporal: Se debería considerar la posibilidad de incrementar la dosis de diálisis en aquellos pacientes de bajo peso. En aquellos pacientes con un peso seco inferior a 50 Kg, aunque normalmente se trata ya de mujeres, se debería incrementar la dosis a un mínimo de Kt/V de 1.5.
- c) Diabéticos: Se ha sugerido que en los pacientes diabéticos, al presentar un elevado catabolismo endógeno y una mayor morbimortalidad, se debería administrar una dosis mínima de diálisis

superior, proponiendo un Kt/V superior a 1.4

d) **Cardiopatías:** El subgrupo de pacientes con patología cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, miocardiopatía dilatada o baja fracción de eyección) componen el grupo que tolera peor la sobrecarga de volumen, constituyendo una indicación principal para realizar esquemas de diálisis más frecuentes.

Monitorización continua de la dosis de hemodiálisis

Si consideramos que para calcular la dosis de diálisis anualmente se realizan tan sólo determinaciones mensuales, bimestrales o trimestrales, estaremos extrapolando el resultado de estas 4, 6 o 12 mediciones (3 al 7% de las sesiones) a todo lo que ocurre en las 156 sesiones anuales. Si tenemos en consideración que, en cada hemodiálisis intervienen múltiples factores que pueden influir en la eficacia dialítica (Tabla 3) parece lógico que se hayan desarrollado sistemas de control que cuantifiquen en cada sesión y en tiempo real la dosis que el paciente recibe. Diferentes monitores han incorporado biosensores que miden de forma no invasiva, utilizando las propias sondas de conductividad de las máquinas, la dializancia iónica (DI) efectiva que es equivalente al aclaramiento de urea (K) y, por tanto, permite calcular la dosis de diálisis, sin sobrecarga de trabajo, determinaciones analíticas ni coste adicional.

La medición sistemática del K por el tiempo transcurrido de diálisis nos permite obtener el Kt, una forma real de medir la dosis de diálisis, expresada en litros. Trabajar con el Kt tiene ventajas, siendo que tanto el K como el t son reales y medidos por el monitor. Si pautamos la diálisis según el Kt/V debemos introducir el V y por tanto un valor casi siempre erróneo y que puede ser manipulable en el monitor durante la sesión. Diferentes estudios que han utilizado la DI en hemodiálisis y lo expresan como Kt/V llegan a la conclusión de que el Kt/V medido por DI normalmente infraestima la dosis de diálisis cuando se compara con el Kt/V calculado con la fórmula de Daugirdas monocompartimental de segunda generación obtenida con la analítica. Aunque se observó una buena correlación entre ambas medidas existe una variabilidad intermétodo.

Desde 1999 Lowrie y cols [15] proponen el Kt como marcador de dosis de diálisis y mortalidad recomendando un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 para los hombres. En un estudio de 3009 pacientes, Chertow y col [16] observaron una curva de supervivencia en J cuando distribuyeron los pacientes en quintiles según el PRU mientras que la curva era descendente cuando se utilizaba el Kt, es decir que un mayor Kt se acompañaba de una mayor supervivencia. En el 2005, los mismos autores [17] desarrollaron una fórmula individualizada de la dosis mínima de Kt ajustada según el área de superficie corporal:

$Kt = 1 / [0.0069 + (0.0237/ASC)]$, siendo ASC el área de la superficie corporal en m².

El uso rutinario del Kt como medida rutinaria del seguimiento o de la monitorización de la dosis de diálisis puede identificar un porcentaje de pacientes que necesiten adecuar la dosis de diálisis respecto a la calculada usando el Kt/V o el PRU. En un estudio previo [18] se identificó que entre el 30 y el 40% de pacientes no alcanzaron una dosis adecuada, expresada como Kt, para su género o para su superficie corporal. Fue muy significativo observar como el 64% de pacientes portadores de catéter no alcanzaron el Kt mínimo. Se ha estimado que para obtener un Kt mínimo en pacientes portadores de catéter se requiere un tiempo adicional de 30 minutos si el catéter se mantiene en posición normal y de 60 minutos si está en posición invertida [19].

Probablemente el uso de la DI y del Kt va a constituir la herramienta para monitorizar en tiempo real y en cada sesión la dosis de diálisis, evitando extracciones sanguíneas adicionales y pudiendo realizar los ajustes individuales necesarios para cada situación.

Optimización de la dosis de diálisis

Como ya se ha sido expuesto, la dosis de diálisis la calculamos con el Kt o el Kt/V. Si queremos intervenir sobre el mismo se deberá actuar sobre el K o el T ya que el V es constante para cada paciente y por tanto no se puede modificar.

- El K de urea del dializador depende de:

a) Superficie y permeabilidad de la membrana. En cada dializador es diferente pero constante y está expresado por su coeficiente de transferencia de masas o KoA. A mayor superficie, mayor transferencia de masas. Actualmente se usan superficies de 1.5-2 m², según la superficie corporal del paciente.

b) Flujo de sangre (Qb): es sencillo de modificar pero está limitado por el estado del acceso vascular. Una atención especial al acceso vascular, a la detección y corrección de su disfunción o complicaciones es esencial para alcanzar un rendimiento óptimo del dializador. Lo deseable sería disponer de un acceso vascular en condiciones de ofrecer un QB entre 400-500 ml/min. Para un Qb >400ml/min se debe utilizar agujas de calibre 15G para evitar elevadas presiones venosas.

c) Flujo de baño de diálisis (Qd): puede ser incrementado sin efectos adversos y el cambio del Qd de 500 a 750 ml/min mejora la eficacia del K entre un 5-10%.

d) Transporte convectivo: Añadiendo convección y dependiendo del volumen de reposición post-dilucional se puede incrementar la dosis de diálisis entre un 5-15%.

- Tiempo: Es el elemento más importante y siempre eficaz sobre el que podemos influir para mejorar la dosis. Las recomendaciones de las guías europeas y españolas son de un tiempo mínimo de 12 horas semanales [14] [20].

El Kt/V infraestima la dosis dialítica para mujeres y hombres de bajo peso.

Un análisis secundario del estudio HEMO [21] y otros estudios [22] [23] han mostrado que la dosis de hemodialysis medida por Kt/V infraestima de la dosis en mujeres y hombres de bajo peso. Por esta razón algunos autores han propuesto utilizar el Kt/V estándar ajustado al área de superficie corporal [24] [25] [26] aunque con fórmulas y cálculos bastante complicados para la práctica rutinaria.

En 2016, un estudio prospectivo observacional sobre 6129 pacientes en hemodiálisis en 63 centros en España [27], en el que el riesgo de mortalidad muestra un progresivo incremento cuando no se alcanza el Kt prescrito ajustado a superficie corporal. Más aún, este riesgo se reduce cuando se alcanzan 1 a 3 litros sobre el objetivo o más. Del mismo modo, cuando se alcanzan 9 litros o más sobre el target de Kt ajustado a superficie corporal se reduce el riesgo de hospitalización. La aplicación estadística del Propensity Score Matching sobre la muestra permitió identificar que los pacientes que reciben una mayor dosis de Kt tienen un riesgo de mortalidad reducido, independientemente del resto de las comorbilidades y del propio Kt/V. Se observó que la mortalidad de los pacientes que cumplen el Kt/V pero no el Kt era del 23.5%, mientras que los que cumplen ambos era del 12.5%.

- Dosis de diálisis
- Hiperpotasemia
- Equilibrio ácido-base
- Hiperfosforemia y metabolismo calcio-fósforo
- Anemia
- Nutrición
- Normalización del peso seco
- Hipertensión arterial
- Enfermedad subyacente del paciente
- Tolerancia intradiálisis e interdiálisis
- Eliminación de moléculas medias-grandes
- Biocompatibilidad
- Estado psicosocial
- Calidad de vida
- Supervivencia

Tabla 1.

	Mínimos generales	Mujeres	Diabéticos	Peso < 50 kg
Dosis mínima para 3 sesiones semanales				
Kt/V monocompartimental	1,3	1,6	1,5	1,5
Kt/Ve bicompartimental	1,1	1,4	1,3	1,3
PRU (%)	70	75	73	73
Monitorización continua				
Kt (l) Monitores con con dializancia iónica	45	45	45	45
Dosis independiente de la frecuencia				
EKR (ml/min)	13	13	13	13
Kt/V estándar	2,0	2,0	2,0	2,0
PRU semanal (%)	210	225	219	219

EKR: aclaramiento renal equivalente de urea; Kt (l): dosis de diálisis que se indica por la multiplicación del K (ml/min, medido por dializancia iónica) por el tiempo de diálisis (min); PRU: porcentaje de reducción de la urea

Tabla 2.

-
- **Variaciones en el aclaramiento del dializador**
 - Recirculación del acceso
 - Qb inadecuado
 - Qd inadecuado
 - Cebado del dializador
 - Coagulación de fibras del dializador durante la diálisis
 - Conectores invertidos
 - Variaciones en el hematocrito
 - **Reducción del tiempo de tratamiento**
 - Interrupciones por manipulación de las agujas, alarmas
 - Finalización anticipada por petición del paciente
 - Finalización anticipada por mala tolerancia
 - Errores de cálculo o programación
 - **Errores de laboratorio**
 - Muestra sanguínea mal extraída
 - Error de calibración en laboratorio
 - Presencia de coágulo de fibrina en el suero
-

Tabla 3.

IMÁGENES

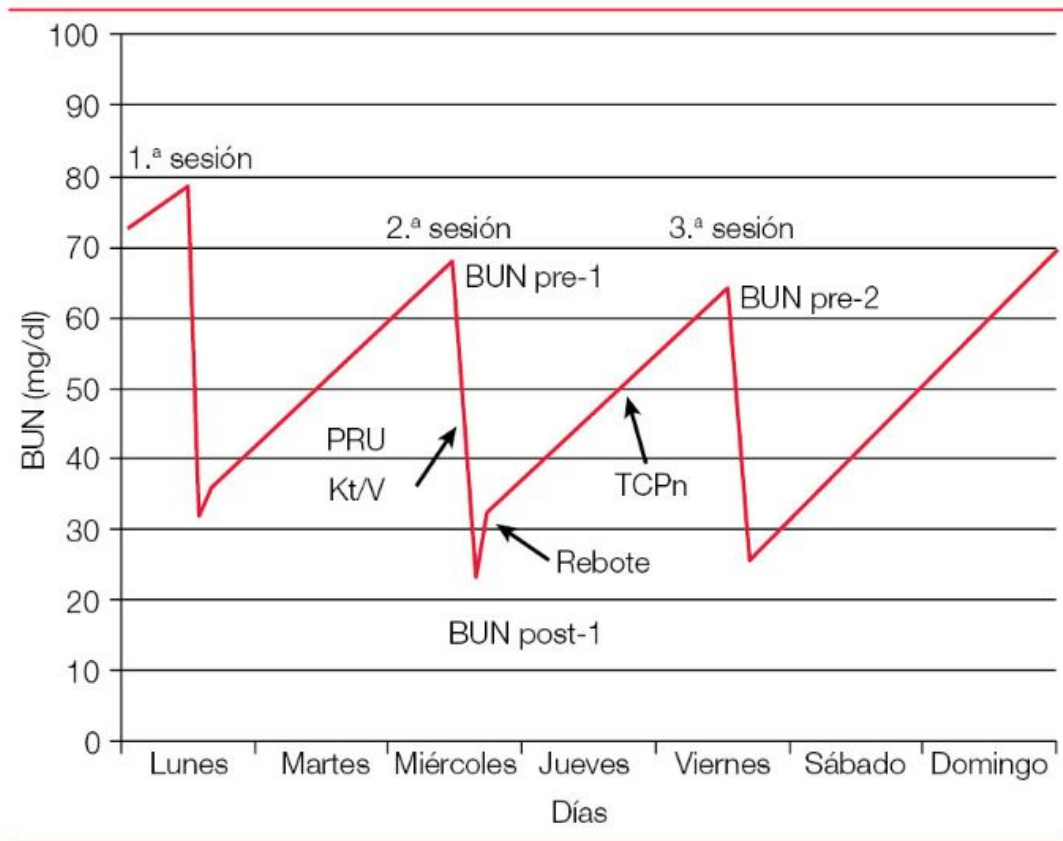


Figura 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linsay RM, Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 23 (Suppl 13): S42-S49, 1983.
2. Maduell F. El Foro de la Sociedad Española de Nefrología 2001 presentado en Zaragoza, XXXI. Congreso Nacional de la SEN. ¿Diálisis Adecuada?. *Nefrología*, 22: 111-134, 2002. [PubMed]
3. 20. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 28: 526-534, 1985. [PubMed]
4. Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33: 27-39, 1980. [PubMed]
5. Ilstrup K, Hanson G, Shapiro W and Keshaviah P: Examining the foundations of urea kinetics. *Trans Am Soc Artif Organs* 31: 164-168, 1985. [PubMed]
6. Sherman RA: Recirculation revisited. *Semin Dial* 4: 221-223, 1991.
7. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4: 1205-1213, 1993. [PubMed]
8. NKF-DOQI Hemodialysis Adequacy Work Group Memberchip. Guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30 (Suppl 2): S22-S63, 1997.

9. Daugirdas JT, Schneditz D: Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow. *ASAIO*, 41: 719-724, 1995. [Pubmed]
10. Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H, Hdez-Jaras J, Sigüenza F, Pozo C, Giner R, Moll R, Garrigos E: Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1928-1933, 1997. [Pubmed]
11. Casino FG, Lopez T: The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1574-1581, 1996. [Pubmed]
12. Gotch FA: The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 6): 10-14, 1998. [Pubmed]
13. Maduell F, V Navarro, E Torregrosa, A Rius, F Dicenta, MC Cruz, JA Ferrero: Change from thrice weekly on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64: 305-313, 2003. [Pubmed]
14. Maduell F, García M, Alcázar R. Dosificación y adecuación del tratamiento dialítico. *Guías SEN: Guías de Centros de hemodiálisis. Nefrología* 26 (Supl. 8): 15-21, 2006. [Pubmed]
15. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF: The urea {clearance x dialysis time} product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 56: 729-737, 1999. [Pubmed]
16. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56: 1872-1878, 1999. [Pubmed]
17. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun NJ, Lazarus JM: Evaluating a new method to judge dialysis treatment using online measurements of ionic clearance. *Kidney Int* 70: 211-217, 2006.
18. Maduell F, Vera M, Serra N, Collado S, Carrera M, Fernández A, Arias M, Blasco M, Bergadá E, Cases A, Campistol JM. Kt como control y seguimiento de la dosis en una unidad de hemodiálisis *Nefrología* 28; 43-47, 2008. [Pubmed]
19. Maduell F, Vera M, Arias M, Fontseré, N., Blasco M, Serra N, Bergadá E, Cases A, Campistol JM. ¿Cuánto tiempo es necesario aumentar la prescripción de hemodiálisis con la utilización de catéteres? *Nefrología* 28: 577-580, 2008.
20. James Tattersall, Alejandro Martin-Malo, Luciano Pedrini, Ali Basci, Bernard Canaud, Denis Fouque, Patrick Haage, Klaus Konner, Jeroen Kooman, Francesco Pizzarelli, Jan Tordoir, Marianne Vennegoor, Christoph Wanner, Piet ter Wee, and Raymond Vanholder. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22 (suppl 2): ii5-ii21 doi:10.1093/ndt/gfm022, 2007 [Pubmed]
21. Depner T, Daugirdas J, Greene T, Allon M, Beck G, Chumlea C, Delmez J, Gotch F, Kusek J, Levin N, Macon E, Milford E, Owen W, Star R, Toto R, Eknoyan G; Hemodialysis Study Group. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int.* 65: 1386-1394, 2004 [Pubmed]
22. Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int.* 74: 348-355, 2008 [Pubmed]
23. Maduell F, Ramos R, Palomares I, et al (ORD Group). Impact of targeting Kt instead of Kt/V. *Nephrol Dial Transpl.* 22: 2595-2603, 2013
24. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, et al. Surface-area-normalized Kt/V: A method of rescaling dialysis dose to body surface area ¿ implications for different-size patients by gender. *Semin Dial.* 2008; 21: 415-421 [Pubmed]

25. Ramirez SPB, Kapke A, Port FK, et al. Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1977-1987. [Pubmed]
26. Basile C, Vernaglione L, Lomonte C, et al. Comparison of alternative methods for scaling dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* . 2010; 25: 1232-1239. [Pubmed]
27. Maduell F, Ramos R, Varas J, Martin-Malo A, Molina M, Pérez-Garcia R, Marcelli D, Moreso F, Aljama P, Merello JI. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int*. 90: 1332-1341, 2016 [Pubmed]
-