



# Hacia una diálisis adecuada. Debate Kt/V versus KT. ¿Cuál es nuestra mejor opción?

Jesús Manolo Ramos Gordillo,<sup>1</sup> José Carlos Peña Rodríguez<sup>2</sup>

## Resumen

Desde hace muchos años se desarrolló una medida objetiva para la cuantificación de la dosis de diálisis; se basa en el modelo cinético de la urea y se le conoce como Kt/V de urea. Sin embargo, tiene las siguientes desventajas: el Kt/V fue desarrollado en una era cuando se utilizaban dializadores de celulosa con poros pequeños, la evidencia de la toxicidad de la urea es limitada, la depuración de la urea no representa el comportamiento cinético de otras moléculas urémicas; además, la determinación del Kt/V de urea en una sola sesión no es representativa de lo que ocurre en el resto de las sesiones; con frecuencia, la toma de muestras sanguíneas para la determinación de BUN postdiálisis es propensa a errores, y finalmente, el Kt/V tiende a sobreestimar la dosis de diálisis en pacientes con índice de masa corporal bajo o desnutridos. Utilizar el Kt tiene ventajas: tanto el K como el t son mediciones reales de la máquina mediante la dialysance (DI), no manipulables por el usuario, y permiten su empleo en todas las sesiones de diálisis. Las recomendaciones iniciales en 1999 se realizaron según el sexo, con un Kt mínimo de 40-45 L para las mujeres y 45-50 L para los hombres. En fechas recientes, se publicó un estudio donde se sugiere que incrementar la dosis de Kt tres o más litros disminuye la mortalidad y el riesgo de hospitalizaciones, aunque se necesitan más trabajos con diferentes poblaciones que confirmen su utilidad.

**Palabras clave:** Urea, Kt/V, KT, diálisis adecuada, modelo cinético.

## Summary

For many years, the Kt/V of urea was used as a tool for the measurement of the dialysis dose based on the kinetic model of urea. However, it has the following disadvantages: Kt/V was developed in a time when cellulose dialyzers with small pores were used; the evidence of the toxicity of urea is limited; urea clearance does not represent the kinetic behavior of other uremic molecules; in addition, the determination of Kt/V of urea in a single session is not representative of what happens in the rest of the sessions; the taking of blood samples for postdialysis BUN determination is frequently prone to errors, and finally, the Kt/V tends to over-estimate the dose of dialysis in patients with low body mass index or malnutrition. Using the Kt has advantages: both the K and the t are real machine measurements by dialysance (DI), not manipulated by the user, and they can be used in all dialysis sessions. The main recommendations in 1999 were made according to sex, with a minimum Kt of 40-45 L for women and 45-50 L for men. A study was recently published suggesting that increasing the dose of Kt three or more liters decreases mortality and hospitalization risk; however, more research with different populations is needed to confirm its usefulness.

**Key words:** Urea, Kt/V, KT, dialysis adequacy, kinetic model.

## ANTECEDENTES

Ha pasado mucho tiempo desde que se desarrolló el concepto de Kt/V de urea y la pregunta es si sigue siendo válido con las formas modernas de dializar.

Inicialmente, la eficiencia de la hemodiálisis se medía por la caída del nitrógeno de urea en suero (SUN) postdiálisis, o bien, por el área bajo la curva del SUN dividida por el tiempo (TAC). Sin embargo, al encontrarse que los valores bajos de SUN o TAC se asociaban a una mayor mortalidad, se infirió que este dato, en vez de reflejar una

<sup>1</sup> Unidad de Hemodiálisis Polanco.

<sup>2</sup> Director Médico.

Centro de Diagnóstico Ángeles. Ciudad de México.

**Correspondencia:**

José Carlos Peña Rodríguez

Correo electrónico: josecarlos.pena@saludangeles.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

mejor diálisis, en realidad sólo indicaba una ingesta menor de proteínas y, por consecuencia, desnutrición.

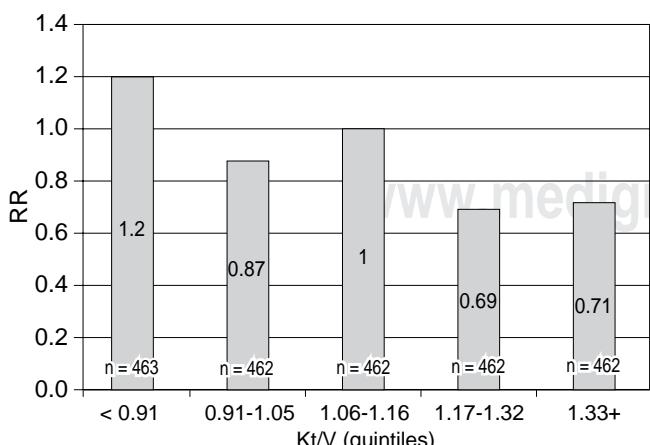
El Estudio Nacional Cooperativo de la Diálisis (NCDS) fue diseñado para comparar los resultados de una población de diálisis sometida a diálisis prolongada versus diálisis corta.<sup>1</sup> El tiempo de diálisis fue rechazado como una variable importante, ya que el valor de p fue no significativo ( $p < 0.056$ ), y se consideró la depuración de urea como la variable de mayor importancia. El NCDS, al aceptar la errónea hipótesis nula de que el tiempo de diálisis no era importante en la calidad de diálisis si era compensado por una depuración elevada de urea, cometió error estadístico tipo II. Esto llevó a que la comunidad nefrológica utilizara diálisis más cortas, con una elevada tasa de morbilidad en los pacientes.

Sargent y Gotch,<sup>2</sup> después de realizar un análisis secundario del Estudio Nacional Cooperativo de la Diálisis en el año 1985, incluyeron, además de la depuración de urea (K) —que puede utilizarse en pacientes de pesos diversos—, corregir el espacio de urea (V) —el cual varía de acuerdo al peso y al sexo—. El cociente se expresó como Kt/V, lo que realmente es el número de espacios de urea eliminados por sesión de diálisis.

Poco después del desarrollo de este concepto aparecieron numerosos estudios observacionales que confirmaron que el aumento del Kt/V de urea mejoraba la supervivencia de los pacientes; uno de los primeros fue el de Phillip Held, donde se demostró que una dosis de diálisis menor de 0.91 aumentaba un 20% el riesgo relativo (RR) de muerte de los pacientes, y que una dosis igual o mayor a 1.3 disminuía el RR en un 30% (*Figura 1*).<sup>3</sup>

Es importante destacar que estos estudios fueron observacionales y sólo mostraban asociación y no causalidad;

**Figura 1:** Una dosis de diálisis menor de 0.91 aumenta un 20% el riesgo relativo (RR) de muerte de los pacientes, y una dosis igual o mayor de 1.3 disminuye el RR en un 30%.



además, también es relevante hacer notar que la gran mayoría de los pacientes estudiados tenían valores de Kt/V mucho menores que los considerados estándar en la actualidad, que son mayores de 1.2; es decir, que sólo el quinto quintil de este trabajo tuvo una diálisis adecuada para los estándares actuales. Más tarde, vinieron otras investigaciones que mostraron evidencia de que el Kt/V de urea no era capaz por sí solo de llevar al paciente a una diálisis adecuada y, con ello, disminuir los riesgos de morbilidad de los pacientes. Owen y sus colaboradores demostraron que las tasas de reducción de urea menores a 60 y 55% incrementaban el riesgo de muerte durante un año de seguimiento (OR 1.28 y 1.39, respectivamente); sin embargo, las concentraciones de albúmina en suero menores de 4.0 g/dL y de 3.0-3.4 g/dL aumentaron el riesgo de muerte en el mismo año de seguimiento (OR 1.48 y 3.13, respectivamente), por lo que existe una relación más fuerte de las concentraciones de albúmina menores a 4.0 g/dL con la mortalidad que de las tasas de reducción de urea menores a 60%.<sup>4</sup>

En un estudio posterior del DOPPS, publicado por Saran y su grupo<sup>5</sup> en 2006, que incluyó a 22,000 pacientes de siete países, se demostró que la duración mayor de 180 minutos de la sesión HD se asoció de forma independiente con un menor riesgo de mortalidad después de un ajuste extenso de variables como, por ejemplo, dosis de diálisis (Kt/V 1.2-1.6), área de superficie corporal y comorbilidades. Se concluyó que la interacción observada entre el Kt/V (> 1.2) y la duración mayor del tratamiento (240 minutos) produjo una disminución mayor en el riesgo de mortalidad que la observada en aquellos pacientes con Kt/V óptimos y tiempos de sesión de 180 minutos.

#### ¿Es el Kt/V de urea representativo del comportamiento cinético de todas las toxinas urémicas?

Habitualmente, se han clasificado las toxinas urémicas por su tamaño: pequeñas moléculas (menos de 500 daltons), moléculas medianas (de 500 a 5,000 daltons) y grandes moléculas (más de 5,000 daltons) (*Tabla 1*). Vanholder y su equipo han estudiado un grupo de toxinas urémicas, moléculas pequeñas unidas a proteínas, que interfieren con varias funciones biológicas, cuyo patrón de eliminación es muy diferente al clásico de la urea, de forma que su depuración con hemodiálisis convencional, o incluso con técnicas de hemodiafiltración, no es la adecuada.<sup>6</sup>

El modelo cinético de la urea se diseñó de manera inicial como si la urea ocupara una sola poza; el cociente se expresó como Kt/V monocompartimental, y lo que realmente muestra es el número de espacios de urea eliminados por sesión de diálisis; es decir, un Kt/V de uno indica la eliminación de un espacio de urea. Más adelante,

Tabla 1: Clasificación de las toxinas urémicas.		
Moléculas pequeñas	Moléculas medianas	Moléculas grandes
Urea 60 Da	Iohexol 821 Da	CIP 8,500 Da
Metilguanidina 73 Da	Vitamina B-12 1,355 Da	PTH 9,424 Da
Putrescina 88 Da	B-endorfina 3,465 Da	Beta <sub>2</sub> -microglobulina 11,818 Da
Fenol 94 Da	ANF 3,080 Da	Procalcitonina 13,000 Da
Fosfato 96 Da	Endotelina 4,283 Da	Cistatina C 13,300 Da
P-cresol 108 Da	Inulina 5,200 Da	GIP II 14,400 Da
Creatinina 113 Da	Osteocalcina 5,800 Da	Leptina 16,000 Da

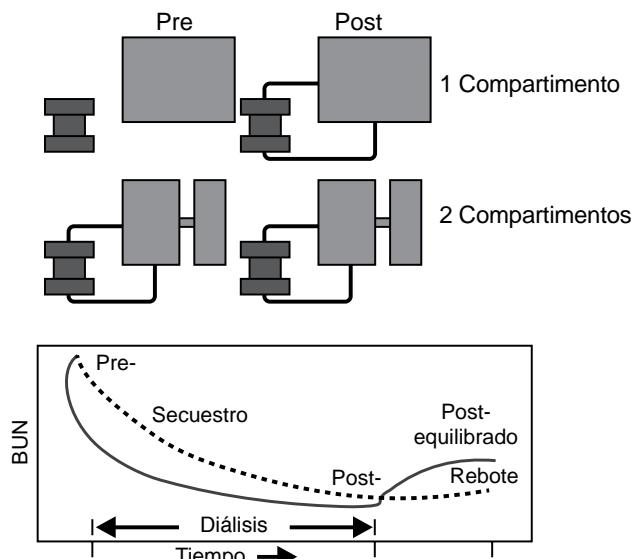
se observó que durante la diálisis existía una caída rápida en las concentraciones de urea en forma exponencial, y después, esta caída se hacía más lenta en una segunda etapa (*Figura 2*).<sup>7</sup>

Una vez que la concentración de urea cae hasta el final de la curva asintótica, la difusión de urea se hace más lenta y refleja la movilización de la urea atrapada en los demás compartimentos corporales. A este modelo cinético de la urea se le conoce como “modelo multicompartmental”; este comportamiento de la molécula de la urea se llamó “fenómeno de rebote”, y ocurre de 30 a 60 minutos después de terminado el procedimiento. Este fenómeno de rebote echa por tierra, en parte, la aparente adecuación de diálisis que tenemos en cuenta si sólo miramos la concentración del soluto al final de la diálisis. Cuanto más eficiente sea la diálisis y más corta sea su duración, más grande será el fenómeno de rebote y mayor será la pérdida posterior de la adecuación.

Entre todas las moléculas descritas, la urea tiene un lugar especial, ya que difunde libremente a través de los diferentes compartimentos corporales, a diferencia del resto de las moléculas.

Zhao y sus colegas analizaron en 2007, en eritrocitos de ratones transgénicos que carecían del transportador de urea UT-B, la velocidad de difusión de diversas moléculas pequeñas como la urea y la guanidina, entre otras, y demostraron que, a pesar de ser moléculas de tamaño similar, los compuestos guanidínicos eran más lentos para difundir a través de la pared del eritrocito.<sup>8</sup>

En el estudio de Eloot y su equipo en 2005, demostraron que la cinética de los compuestos guanidino es diferente de la urea, ya que el volumen de distribución de los compuestos guanidínicos es mayor; por lo tanto, si intentamos



**Figura 2:** Representación esquemática de los modelos monocompartimental y multicompartimental, caída y fenómeno de rebote de la urea.

eliminarlos con hemodiálisis, el patrón de eliminación correspondería al de una persona dos o tres veces más pesada, por lo que la cinética de la urea no es representativa para la eliminación de otras toxinas urémicas, incluso si son pequeñas y solubles en agua, como la urea.<sup>9</sup>

En el caso de las moléculas unidas a proteínas —por ejemplo, el sulfato de indoxilo y el p-cresilsulfato— esperamos aún más dificultades, porque la unión a proteínas interfiere con el modelo cinético. La cinética de los solutos unidos a proteínas a través del compartimento extravascular al intravascular es igualmente menor que el comportamiento cinético de la urea.<sup>10,11</sup> La depuración a través de dichos compartimentos de la urea es alrededor de 457 mL/min (k21), en comparación con las toxinas unidas a proteínas, que es de aproximadamente < 100 mL/min (k21). Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que, cuando se incrementan los flujos de sangre y dializado, se aumenta la frecuencia y/o la duración de la sesión de diálisis y se eleva de manera directa la cantidad de sangre procesada por semana, lo que mejora la eliminación de sulfato de indoxilo y p-cresilsulfato, ambos conocidos por ejercer toxicidad endotelial y cardiovascular.<sup>12</sup>

Para el análisis de las moléculas grandes nos referimos a algunos estudios a finales de los 90, en particular al de Ken Leyboldt, del año 1999,<sup>13-15</sup> en donde comparó los dializadores de alto y bajo flujo para la eliminación de la beta<sub>2</sub>-microglobulina y demostró que los dializadores de alto flujo con poros grandes son más eficientes para su depuración, pero también informó que el efecto del rebote

en estos dializadores es mayor, por lo que la depuración de esta molécula se sobreestima con este tipo de dializadores.

En fechas recientes, se analizó el estudio europeo *Membrane Permeability Outcome* (MPO), de Locatelli y sus colaboradores, para evaluar prospectivamente en enfermos incidentes los efectos a largo plazo de la permeabilidad de los dializadores en los resultados clínicos, incluyendo la mortalidad. Entre los primeros resultados destaca una mejor supervivencia de los pacientes con dializadores de alta permeabilidad respecto a los de baja. Esta diferencia es significativa en los pacientes con albúmina baja, menor de 40 g/L, y sobre todo en diabéticos. Sin embargo, el Kt/V de urea se mantuvo igual, con un promedio de 1.36 en el grupo de flujo alto y de 1.35 en el grupo con dializadores de flujo bajo. También se observó una diferencia significativa constante de la beta<sub>2</sub>-microglobulina predialisis, que fue mayor en los pacientes con los dializadores de flujo bajo comparados con quienes tenían dializadores de flujo alto.

De nuevo, observamos que a pesar de obtener cifras de Kt/V en rangos óptimos, la supervivencia fue mejor en los pacientes que utilizaron dializadores con permeabilidad alta.<sup>16</sup>

#### Desventajas del Kt/V:

- Kt/V fue desarrollado en una era cuando se utilizaban dializadores de celulosa con poros pequeños.
- La evidencia de la toxicidad de la urea es limitada.
- La depuración de urea no representa el comportamiento cinético de otras moléculas tóxicas.
- La determinación del Kt/V de urea en una sola sesión no es representativa de lo que ocurre en el resto de las sesiones.<sup>17,18</sup>
- La toma de muestras sanguíneas para la determinación de BUN postdiálisis es propensa a errores.
- Kt/V tiende a sobreestimar la dosis de diálisis en pacientes con índice de masa corporal baja o desnutridos.

#### Kt, una nueva opción para la adecuación de la diálisis

En el año 1999, Chertow y su grupo realizaron un estudio con 3,009 pacientes en hemodiálisis a quienes estratificaron de acuerdo con su estado nutricional y lo relacionaron con el porcentaje de reducción de urea y la mortalidad. Ellos observaron una curva de supervivencia en "J"; es decir, a medida que aumentaba el PRU, la mortalidad disminuía, pero sólo hasta el quintil número tres, que representaba un PRU de 64 a 67%. Cuando el valor del PRU era mayor, se aumentó el riesgo de mortalidad casi un 15%. Esta curva de mortalidad en "J" se produjo porque quienes alcanzaron más valores de PRU (> 67%) tenían menos volumen de distribución de urea y más desnutrición, y consecuentemente, su riesgo de mortalidad fue mayor. Lo mismo ocurre con

aquellos pacientes con bajos índices de masa corporal.<sup>19</sup> En ese año, Lowrie y sus colegas analizaron por separado las variables depuración (K) y el tiempo de la sesión (t) para disminuir la interacción entre la desnutrición y la dosis de hemodiálisis, y propusieron utilizar el Kt como nuevo índice de adecuación. La relación entre Kt y supervivencia siempre es positiva y, a diferencia del Kt/V, los valores más altos de Kt no se asociaron a desnutrición ni a mayor riesgo de muerte; además, recomendaron un Kt mínimo de 40-45 litros para las mujeres y 45-50 litros para los hombres.<sup>20</sup>

La primera dificultad que se planteó para usar el Kt fue el procedimiento para calcularlo. Mientras que el Kt/V puede obtenerse por fórmulas derivadas del PRU, y el V puede determinarse por ecuaciones antropométricas (por ejemplo, las fórmulas de Watson), el cálculo directo del Kt en una sesión de hemodiálisis es difícil de realizar por la complejidad que entraña la determinación *in vivo* de K. En los primeros estudios, el Kt fue calculado de forma indirecta, despejando K del valor obtenido del Kt/V; sin embargo, fue poco práctico, ya que precisa la determinación previa del Kt/V y de V, y ésta fue una de las razones que dificultaron su aplicación.

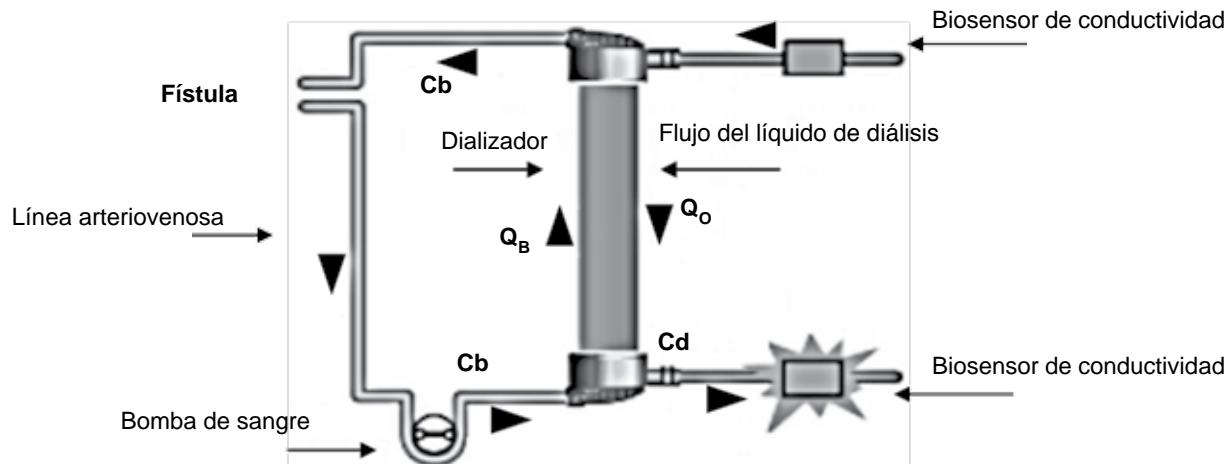
Estos problemas se eliminaron con el desarrollo de nuevas tecnologías en las máquinas de hemodiálisis, y los procedimientos se mejoraron en eficiencia y seguridad para los pacientes. Un ejemplo de ello es el módulo *online clearance monitor* (OCM), el cual mide la conductividad del líquido de diálisis en el circuito del baño de diálisis y permite calcular la dialisancia iónica (DI) del dializador durante la sesión de diálisis. La dialisancia iónica es equivalente a la depuración efectiva de urea por el flujo sanguíneo efectivo, lo que da como resultado el valor de K.<sup>21</sup>

Su funcionamiento se basa en el tamaño y el coeficiente de difusión de la urea y el cloruro de sodio, que es muy parecido, ya que ambas moléculas tienen, de manera aproximada, la misma masa atómica (60 y 58 Da, respectivamente). Por lo tanto, la difusión de la urea puede derivarse de la medición de la difusión del cloruro de sodio.<sup>22</sup>

El principio de medición de la (DI) se basa en el uso de sensores a la entrada y salida del líquido de diálisis del dializador (*Figura 3*).

El módulo OCM proporciona de forma automática el Kt efectivo de una sesión de hemodiálisis, sin precisar reactivos ni requerir extracciones de sangre. La medición del Kt ofrece ventajas, como la posibilidad de realizar una estimación continua en cada sesión de la dosis de diálisis; además, no requiere de extracciones sanguíneas, como en el caso del Kt/V medido, en el que, además, la determinación de la urea postdiálisis de forma inadecuada puede alterar de forma notable los resultados obtenidos.<sup>23</sup>

Lowrie y sus colaboradores publicaron en 2005 un estudio que incluyó 32,000 pacientes, con información



**Figura 3:** Diagrama del módulo *online clearance monitor* (OCM).

detallada de peso y talla, así como datos obtenidos de la dialisancia iónica. Los autores correlacionaron diferentes necesidades de Kt en función de la superficie corporal y concluyeron que existió una relación curvilínea basada en resultados entre el área de superficie corporal y Kt.<sup>24</sup> Estos resultados fueron validados en un trabajo posterior.<sup>25</sup>

En 2016, Maduell y su equipo publicaron los resultados de un trabajo observacional prospectivo multicéntrico que incluyó 6,129 pacientes de 65 unidades de hemodiálisis de Fresenius Medical Care. Los pacientes fueron categorizados de manera mensual en uno de los 10 grupos de riesgo basados en la diferencia entre el Kt logrado y el Kt objetivo. Los grupos de pacientes con una relación negativa fueron significativamente más añosos, diabéticos y portadores de catéteres como acceso vascular. Estos autores sugieren que al aumentar la dosis de diálisis medida por Kt se disminuye la mortalidad y la frecuencia de hospitalizaciones, y señalan que la medida del Kt ajustado a la superficie corporal frente al Kt/V utilizado hasta el momento permite obtener una prescripción más adecuada de la dosis mínima recomendada durante el tratamiento de diálisis para reducir la morbilidad. En el estudio se evaluó que los pacientes que recibieron una mayor depuración de urea en un tiempo determinado (Kt) individualizado por área de superficie corporal habían mejorado la supervivencia y reducido la hospitalización durante los dos años de seguimiento prospectivo.

El riesgo de mortalidad era significativamente menor en aquellos pacientes en quienes se había aumentado el Kt entre uno y tres litros por encima del Kt objetivo, y el riesgo de hospitalización se redujo de forma considerable en quienes recibieron nueve litros o más por encima del Kt objetivo. Además, demostraron mejoría significativa en todos los grupos de pacientes, sobre todo en las concentraciones de

albúmina, las cuales aumentaron y se encontraron entre 3.6 y 3.9 g/dL, mientras que las concentraciones de proteína C reactiva disminuyeron de 16 hasta 11 mg/dL en los grupos de más de seis litros del Kt objetivo (Figura 4).<sup>26</sup>

Para Maduell F, la relevancia del estudio radica en que, tras más de 50 años del inicio de la diálisis, se sigue avanzando en mejorar la eficacia del tratamiento, y la incorporación de biosensores en las máquinas que cuantifican el K de urea en tiempo real permite hacer un seguimiento de la dosis de diálisis en cada una de las sesiones de hemodiálisis.

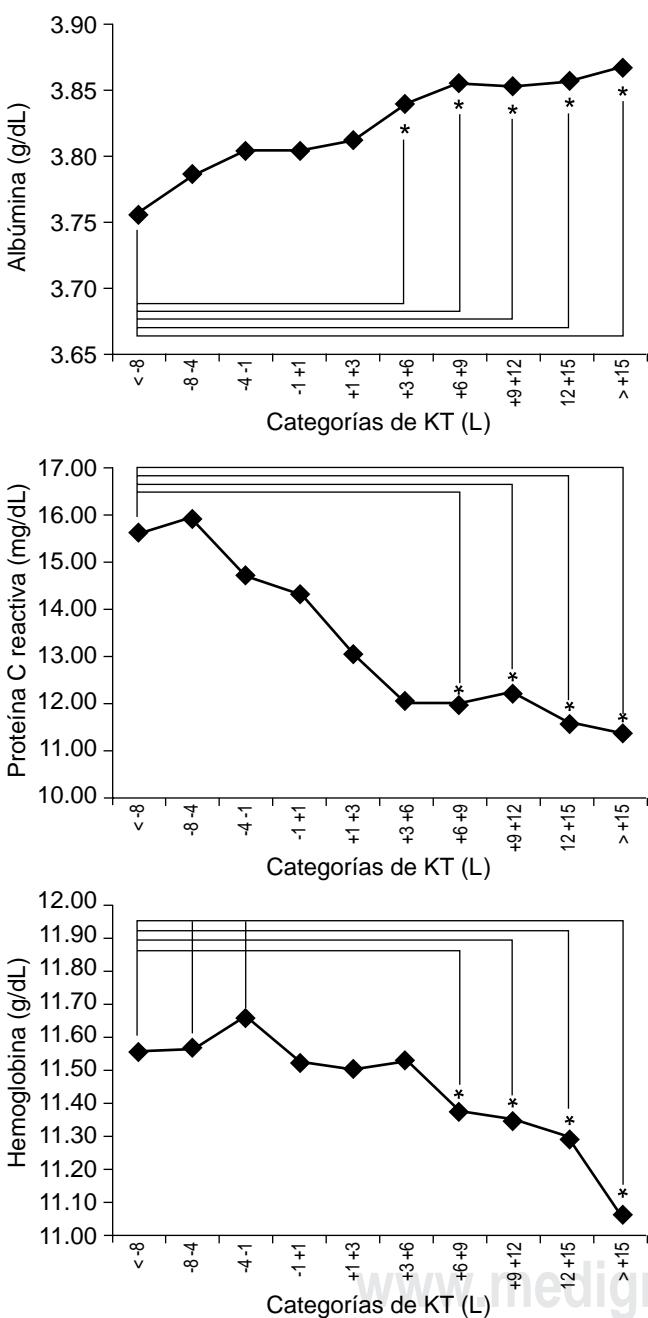
#### Adecuación de la diálisis en pacientes con área de superficie corporal baja

La adecuación de la diálisis mediante el Kt/V ha sido una herramienta útil para optimizar la eficacia de la diálisis; sin embargo, la variable volumen es susceptible de sesgar el resultado, sobre todo en pacientes del género femenino con área de superficie corporal reducida (menor a 1.5 m<sup>2</sup>) y desnutrición moderada a grave.<sup>27,28</sup>

Para explicar lo anterior realizaremos el siguiente ejemplo:

Paciente femenina de 25 años de edad portadora de enfermedad renal crónica de etiología no determinada, en hemodiálisis crónica a través de fístula arteriovenosa braquiocefálica izquierda. Su peso corporal es de 48.3 kg, talla 1.46, índice de masa corporal 23, área de superficie corporal 1.38 m<sup>2</sup>, tiempo de sesión 190 minutos, flujo efectivo de sangre de 350 mL/min; el resultado de su Kt/V mensual realizado con la fórmula de Daugirdas de segunda generación es de 1.76; sin embargo, la determinación de Kt mediante DI fue de 32 litros; si consideramos un Kt objetivo ajustado de acuerdo a su superficie corporal,

**Figura 4:** Concentraciones de albúmina, proteína C reactiva y hemoglobina de acuerdo con la cantidad de litros obtenidos de KT por arriba del objetivo.



le corresponde un Kt de 41.6 litros. De acuerdo con lo informado por Lowrie y Maduell, esta paciente estaría recibiendo dosis de diálisis subóptimas.

Con lo anterior podemos concluir que el volumen de distribución tiene una gran variabilidad entre los pacientes, y esta variable influye de forma directa en el resultado del

Kt/V, de manera que en pacientes como la del ejemplo anterior alcanzamos o superamos con facilidad un Kt/V mayor a 1.2; incluso, por ello, algunos nefrólogos recomiendan de manera errónea disminuir el tiempo de sesión, con lo que el Kt se vería seriamente afectado, como ya lo explicamos.

En resumen:

- Kt/V fue desarrollado en una era cuando se utilizaban dializadores de celulosa con poros pequeños.
- La evidencia de la toxicidad de la urea es limitada.
- La depuración de urea no representa el comportamiento cinético de otras moléculas tóxicas.
- La determinación del Kt/V de urea en una sola sesión no es representativa de lo que ocurre en el resto de las sesiones.
- La toma de muestras sanguíneas para la determinación de BUN postdiálisis es propensa a errores.
- Kt/V tiende a sobreestimar la dosis de diálisis en pacientes con índice de masa corporal baja o desnutridos.

## CONCLUSIONES

A pesar de todas las desventajas e inconvenientes que tiene el Kt/V de urea, en mi opinión todavía es una herramienta útil, robusta y estandarizada como medida objetiva para estimar la eficacia de la diálisis. Sin embargo, el Kt determinado mediante la DI ha mostrado un mejor rendimiento y factibilidad para adecuar la diálisis, aunque se necesitan más estudios con diferentes poblaciones que confirmen su utilidad. No podemos olvidar que para alcanzar una diálisis adecuada en nuestros pacientes debemos tomar en consideración las características de variabilidad que tiene el volumen de distribución de la urea, la velocidad del llenado del espacio intravascular, el movimiento de solutos y agua a través de las membranas celulares, entre otras. Finalmente, también es necesario tomar en cuenta otras variables para optimizar las sesiones de diálisis, como la velocidad de ultrafiltración, optimizar el flujo sanguíneo con la creación de fistulas arteriovenosas, la utilización de dializadores de poros grandes, así como la expansión de técnicas dialíticas más eficientes con la hemodiafiltración.

## REFERENCIAS

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med.* 1981; 305 (20): 1176-1181.
2. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28 (3): 526-534.
3. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996; 50 (2): 550-556.

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*. 1993; 329 (14): 1001-1006.
5. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*. 2006; 69 (7): 1222-1228.
6. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003; 63 (5): 1934-1943.
7. Eloot S, Schneditz D, Vanholder R. What can the dialysis physician learn from kinetic modelling beyond Kt/V(urea)? *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (11): 4021-4029.
8. Zhao D, Sonawane ND, Levin MH, Yang B. Comparative transport efficiencies of urea analogues through urea transporter UT-B. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1768 (7): 1815-1821.
9. Eloot S, Torremans A, De Smet R, Marescau B, De Wachter D, De Deyn PP et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: the case of the guanidino compounds. *Kidney Int*. 2005; 67 (4): 1566-1575.
10. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (9): 1897-1907.
11. Eloot S, Vanholder R. Kinetics of protein-bound solutes during hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2012; 35 (8): 583.
12. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2006; 70 (4): 794-799.
13. Stiller S, Xu XQ, Gruner N, Vienken J, Mann H. Validation of a two-pool model for the kinetics of beta2-microglobulin. *Int J Artif Organs*. 2002; 25 (5): 411-420.
14. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1991; 39 (5): 909-919.
15. Leyboldt JK, Cheung AK, Deeter RB. Rebound kinetics of beta2-microglobulin after hemodialysis. *Kidney Int*. 1999; 56 (4): 1571-1577.
16. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannoudouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (3): 645-654.
17. Eloot S, Van Biesen W, Dhondt A, Van de Wynkel H, Glorieux G, Verdonck P et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int*. 2008; 73 (6): 765-770.
18. Eloot S, Van Biesen W, Glorieux G, Neirynck N, Dhondt A, Vanholder R. Does the adequacy parameter Kt/V(urea) reflect uremic toxin concentrations in hemodialysis patients? *PLoS One*. 2013; 8 (11): e76838.
19. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int*. 1999; 56 (5): 1872-1878.
20. 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*. 1999; 56 (2): 729-737.
21. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B. A model for non-invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1993; 16 (8): 585-591.
22. Lindsay RM, Bene B, Goux N, Heidenheim AP, Landgren C, Sternby J. Relationship between effective ionic dialysance and *in vivo* urea clearance during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (3): 565-574.
23. Mercadal L, Ridel C, Petitclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int*. 2005; 9 (2): 111-119.
24. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. The online measurement of hemodialysis dose (Kt): clinical outcome as a function of body surface area. *Kidney Int*. 2005; 68 (3): 1344-1354.
25. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun NJ, Lazarus JM. Evaluating a new method to judge dialysis treatment using online measurements of ionic clearance. *Kidney Int*. 2006; 70 (1): 211-217.
26. Maduell F, Ramos R, Varas J, Martin-Malo A, Molina M, Pérez-García R et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk. *Kidney Int*. 2016; 90 (6): 1332-1341.
27. Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int*. 2008; 74 (3): 348-355.
28. Kumar S, Khosravi M, Massart A, Potluri M, Davenport A. The effects of racial differences on body composition and total body water measured by multifrequency bioelectrical impedance analysis influence delivered Kt/V dialysis dosing. *Nephron Clin Pract*. 2013; 124 (1-2): 60-66.