

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

REALIZADO POR:

Ángel Rolando Galván Marín

Médico Especialista en Medicina Interna, Fellow Nefrología Universidad del Rosario

TUTORES

Alejandra Molano

Internista y Nefróloga, Docente postgrado Nefrología Universidad del Rosario

Nefróloga clínica RTS Baxter Colombia

Jasmin Vesga Gualdrón

Enfermera Especialista en Epidemiología, Candidata a Magister en Epidemiología,
Epidemióloga y adjunta área Investigación Clínica RTS Baxter Colombia

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación:

Efecto a largo plazo de la disminución de flujo de líquido de diálisis en pacientes en hemodiálisis crónica en Colombia

Instituciones participantes:

RTS Cardioinfantil

Tipo de investigación:

Observacional de tipo Cohorte histórica.

Investigador principal:

Ángel Galván Marín

Investigadores asociados:

Benjamin Wancjer Meid

Roberto D´Achiardi Rey

Rafael Mauricio Sanabria

Claudio Ronco

Adriana Torres

Asesor clínico o temático:

Alejandra Molano Triviño

Asesor metodológico:

Jasmin Vesga Gualdrón

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Dra. Alejandra Molano,

Por su inquebrantable espíritu investigativo y su entrega docente

Dra. Jasmin Vesga,

Por su valioso compromiso con los proyectos investigativos de la unidad

Contenido

1. Introducción	9
2. Marco Teórico	11
3. Pregunta de investigación	15
4. Objetivos	16
4.1. <i>Objetivo general</i>	16
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	16
5. Metodología	17
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio:</i>	17
5.2. <i>Población</i>	17
5.3. <i>Tamaño de muestra</i>	17
5.4. <i>Criterios de selección</i>	18
5.4.1. <i>Criterios de inclusión:</i>	18
5.4.2. <i>Criterios de exclusión</i>	18
5.5. <i>Variables</i>	18
5.5.1. <i>Variables dependientes</i>	18
5.5.2. <i>Variables independientes</i>	18
5.6. <i>Hipótesis</i>	21
5.6.1. <i>Hipótesis nula</i>	21
5.6.2. <i>Hipótesis alterna</i>	22
5.7. <i>Plan de análisis</i>	22
5.8. <i>Proceso de recolección de la información</i>	23
6. Aspectos éticos	24
7. Administración del proyecto	25
7.1. <i>Cronograma</i>	25
7.2. <i>Presupuesto</i>	26
8. Resultados	27
<i>Tabla 1. Características Generales de la población (frecuencias y porcentajes absolutos n=71)...</i>	27
<i>Tabla 2. Prescripción hemodiálisis (Edad, peso corporal y media del volumen (V) utilizado en cada sesión de hemodiálisis referido en litros)</i>	28
<i>Tabla 3. Valores QD en ml/min prescritos en la totalidad de la población en estudio</i>	28
<i>Tabla 4. Perfiles paraclínicos de interés nefrológico para adecuación y medición de eficacia (Kt/V) de los pacientes en hemodiálisis</i>	29

<i>Tabla 5. Causa de retiro de la terapia de Hemodiálisis de los casos en estudio durante el seguimiento del estudio (detallada en frecuencia y porcentaje, n=71).....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 6. Causa de muerte de los pacientes que tuvieron este desenlace durante el seguimiento del estudio</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 7. Comparación Hemodiálisis con Qd a valores de 400ml/min Vs 500ml/min respecto al desenlace Muerte (Qd 500ml/min HR 1.41, IC95% 0.38-5.12, p=0,427).....</i>	<i>31</i>
<i>Grafico 1. Curva supervivencia QD 400ml/min Vs QD 500ml/min a 3 años (n=71, p=0,427)</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 8. HR ajustado para la asociación Muerte y variables clínicas de interés nefrológico (n=71)</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 9. HR ajustado para la asociación Muerte y Etiología de la Enfermedad renal crónica (n=71)</i>	<i>32</i>
10. Discusión.....	33
10. Referencias.....	37

Resumen

Antecedentes: La hemodiálisis requiere una gran cantidad de agua. Con el desarrollo de los nuevos filtros de alta eficiencia la depuración de moléculas depende en menor grado de la velocidad del líquido QD lo que permitiría prescribir menores cantidades hídricas.

Objetivo: Evaluar el efecto de la reducción del Qd sobre mortalidad y adecuación de diálisis en pacientes adultos con pesos menores de 70 kg.

Metodología: Se realizó un estudio observacional comparando en terapia de hemodiálisis dos valores de Qd (400 ml/min y 500 ml/min) evaluando muerte, Kt/V y laboratorios generales de adecuación.

Resultados: Fueron incluidos 71 pacientes con una edad media de 62.5 años (DE 15,2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad ni adecuación kt/V a 2 años de seguimiento.

Conclusión: La reducción del flujo del líquido dializante (QD) en pacientes con bajos volúmenes de distribución permite una adecuada dosis de diálisis en términos de Kt/V sin efectos en la mortalidad siendo una medida financieramente y ambientalmente rentable.

Palabras claves: diálisis, enfermedad renal crónica, Kt/v

Abstract

Background: Hemodialysis requires a large amount of water. With the development of the new filters of high efficiency the depuration of the particles depends on lower degree of the speed of the QD liquid, which would allow in prescribing lower water quantities.

Objective: Evaluate the effect of Qd reduction on mortality and adequacy of dialysis in adult patients with weighing less than 70 kg.

Methodology: This is an observational study comparing two hemodialysis values of Qd (400 ml / min Vs 500 ml / min), evaluating death, Kt / V and general adaptation laboratories.

Results: We included 71 patients with an average age of 62.5 years (SD 15.2). There were no statistically significant differences in mortality or adequacy of kt / V at 2 years of follow-up.

Conclusion: The reduction of dialysate fluid flow (QD) in patients with low volumes of distribution allows an adequate dose of dialysis in terms of Kt / V without effects on mortality being a financially and environmentally profitable measure.

Key words: dialysis, chronic kidney disease, Kt / v

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a cerca del 10% de la población a nivel mundial y millones de personas mueren debido a la falta de acceso al tratamiento de reemplazo renal con diálisis. [1, 2] La hemodiálisis (HD) es un tratamiento que remueve los solutos tóxicos de la sangre, regula el balance electrolítico y remueve el exceso de agua, lo que la convierte en una terapia de soporte vital. En la hemodiálisis estándar, la sangre del paciente es expuesta a líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable (dializador).

De acuerdo al informe global de enfermedades del 2010 [3], la ERC se encontraba en el lugar 27 de la lista de causas de mortalidad mundial en 1990, pero en 2010 se volvió la número 18 en frecuencia lo que hace pensar que enfrentamos una expansión de la enfermedad, con un crecimiento desproporcionado en países en vía de desarrollo a medida que la población envejece y con el incremento de las enfermedades cardiovasculares. [3]

Más de 2 millones de personas en todo el mundo reciben tratamiento de reemplazo renal con diálisis o trasplante renal para preservar su vida. La mayoría de ellos se encuentran concentrados principalmente en cinco países: Estados Unidos, Japón, Alemania, Brasil e Italia, lo que representa solo el 12% de la población mundial. Solo 20% de los pacientes en hemodiálisis son tratados en 100 países en vía de desarrollo que comprenden más del 50% de la población mundial. [4]

La diálisis no está disponible en todos los países, no solamente por dificultades tecnológicas y económicas sino también por la falta de recursos naturales como el agua que es indispensable para realizar la hemodiálisis como la conocemos en la actualidad. Dada la creciente necesidad de tratamiento de diálisis en el mundo y especialmente el gran consumo de agua que es un componente agotable, crítico y en miras de ahorro por la crisis ecológica del planeta se desea aportar al conocimiento científico un referente sobre la estrategia de ahorro de este valioso recurso estudiando el efecto a largo plazo de la disminución de flujo de líquido de diálisis en pacientes en hemodiálisis crónica en una unidad Renal

representativa de Colombia como una posible medida de ahorro que resulta en beneficios ecológicos, tecnológicos y económicos con los sistemas de salud.

1.2 Justificación

La hemodiálisis requiere una gran cantidad de agua para la producción de fluido de diálisis, estimada en cerca de 408 Litros por tratamiento de cada paciente (4). Cuando esto se multiplica por tres tratamientos a la semana y se extrapola a la población en diálisis de un país promedio resulta en una colosal cantidad de consumo de agua, equivalente, en el caso ejemplo de la población de Australia a 500 piscinas olímpicas cada año que serían determinantes en el futuro de poblaciones como las del área sub Sahariana donde la sequía impera todo el año. (5)

Desde hace cerca de veinte años el fluido de diálisis (Q_d) se prescribe a una velocidad casi siempre constante de 500 mL/min, que clásicamente se ha prescrito respecto al Q_b con una proporción de 2:1 basado en modelos in vitro de aclaramiento de moléculas. Con el desarrollo de filtros de alta eficiencia en la última década, la depuración de moléculas depende en menor grado de la velocidad del flujo de líquido de diálisis, lo que permite emplear menor cantidad del mismo con el mismo grado de depuración como lo han mostrado experiencias previamente publicadas como las de Ducuara, Guzmán y Kashigawi.

En la unidad renal de RTS Cardioinfantil, se viene realizando hemodiálisis con Q_d de 400 mL/min a los pacientes menores de 70 Kg desde el año 2011 como prescripción médica. Con esta dosis prescrita de diálisis, en trabajos previos de algunos meses de seguimiento se obtuvo adecuada calidad y eficiencia de diálisis.

Sin embargo, en la literatura no hay muchos trabajos con prescripciones diferentes a Q_d 500 mL/min y mucho menos con seguimientos clínicos a largo plazo con indicadores de calidad de diálisis, de mortalidad o de comorbilidad. El presente trabajo busca recoger los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes tratados con dicha prescripción para describir su influencia sobre los indicadores de calidad de diálisis, así como una posible medida de ahorro que resulta en beneficios ecológicos, tecnológicos y económicos.

2. Marco Teórico

Hablando en términos de principios de eliminación de solutos, la difusión es usada para solutos de peso molecular pequeño (M_w) y la ultrafiltración para solutos de peso molecular grandes. Utilizando un gradiente de concentración, el flujo sanguíneo y el flujo de líquido de diálisis se hacen pasar a contracorriente para maximizar la eficiencia de la difusión. A lo largo de nuestro manuscrito, expresaremos el flujo sanguíneo de un dializador como "QB" y el flujo de líquido de diálisis como "QD". Tenga en cuenta que tanto QB como QD se expresan en unidades de ml/min. [1]

QB y QD son factores importantes que determinan la eliminación de solutos durante la hemodiálisis. En la mayoría de los centros de diálisis de todo el mundo, el QB típico oscila entre 200 y 250 ml / min y el QD típico es de aproximadamente 500 ml / min. La relación de flujo (QB: QD) eficaz y asociada a una diálisis bien balanceada es generalmente de 1:2 [1]

La ecuación de aclaramiento (CL) se usa a menudo para determinar la relación entre la eficacia de la diálisis y QB. CL representa la cantidad de sangre cuyos solutos específicos se eliminan por completo en una unidad de tiempo. CL se calcula como el producto de la eficiencia de eliminación de solutos (diferencia entre concentración de la sangre de entrada y de salida, dividida en la concentración de la sangre de entrada). CL al igual que QB y QD es expresado en ml / min.[1]

Cuando todos los solutos han sido eliminados de la sangre al pasar a través de un dializador CL y QB se vuelven iguales: Por lo tanto, CL nunca puede exceder QB. [1]. Similar a QB, el QD también afecta profundamente a CL. En modelos in vitro como CL depende de QB, CL aumenta proporcionalmente a QD mientras que QB sea constante a 200 ml / min (que es la condición habitual en el ámbito clínico). Con un QB constante de 200 ml / min el CL de los solutos pequeños alcanza picos con QD entre 400 y 500 ml / min, debido a esto típicamente el QD se establece en este rango. [1]

Hemodiálisis con flujo de líquido dialítico reducido

Históricamente la forma más adecuada de prescribir diálisis siempre ha sido según el Kt / V de la urea que depende del tipo de filtro (membrana), aclaramiento (K_{oA} : K), tiempo de prescripción (t) y el tamaño del paciente (volumen de distribución de urea: V). [6,7] Las directrices de las guías de práctica clínica de "The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)TM" basadas en ensayos clínicos reconocidos como el Estudio HEMO recomiendan una meta de Kt / V superior a 1,2 e idealmente lo más cerca posible de 1.4.[8]

Hay una consideración especial en pacientes con bajo volumen de distribución (casi todos los pacientes de bajo peso y tamaño pequeño) ya que teóricamente requieren dosis reducidas para los mismos resultados debido al denominador más bajo en la ecuación.[8]

La mayoría de los ensayos clínicos que implican Kt / V se basan en la experiencia in vivo e in vitro con una QD media de 500-800 ml / min y un QB entre 200-400 ml / min. Sin embargo, existe cierta controversia con respecto a los beneficios percibidos de aumentar QD a 800 ml / min ya que pocos estudios han demostrado una mayor depuración de urea y otros estudios dicen lo contrario. [9, 10].

Resulta bastante interesante que los efectos de reducir la velocidad de flujo del dializado por debajo de los 500 ml / min usados convencionalmente no se hayan estudiado ampliamente.[11, 12].

Ensayos in vitro con QD disminuido

Durante la última década han sido realizados ensayos in vitro con QD reducidos. Las mejoras considerables en los diseños de dializadores han reducido la importancia de la resistencia de transferencia de masas a la sangre y capas de líquido de dializado. Lo anterior se debe a la compensación del área superficial de los filtros y a la permeabilidad intrínseca de estas membranas que permiten ajustes del Qd sin ningún cambio en K_{oA} . [12, 15]

En Marruecos Alayoud y colaboradores describieron un modelo para predecir el factor

apropiado de Auto flujo ($A_{Factor} = \text{Relacion } Q_d / Q_b$) que es suficiente para alcanzar los objetivos de K_t / V con una Q_d media de aproximadamente 404 ± 29 ml/min sin diferencia significativa en K_t / V o la duración efectiva de la diálisis en comparación con los pacientes tratados con Q_d de 500 ml / min y 700 ml / min.[13]

Bhimani y colaboradores demostraron que el K_{oA} para urea y fosfato es estadísticamente independiente del índice de flujo de dializado durante el uso clínico de dializadores que contienen fibras con ondulaciones.[10]

Leypoldt y colaboradores evaluaron in vitro el aclaramiento de urea y creatinina con bajos flujos de dializado a 40, 80, 120, 160 y 200 ml / min con ultrafiltraciones de 0, 1 y 2 l / h utilizando un dializador de membrana PUREMATM. [16]. A Q_D bajos (200 ml / min) encontraron que el aclaramiento de solutos pequeños es relativamente independiente del flujo sanguíneo, pero si depende en gran medida del flujo de líquido dializador y de la ultrafiltración.

Para ser precisos, el aclaramiento de solutos pequeños es relativamente independiente del flujo sanguíneo pero depende mucho más del flujo de líquido de diálisis solo cuando este último es mucho menor que el Q_B . [16]

En el estudio de Yamamoto y colaboradores se usaron filtros de fibras huecas en forma de onda en lugar de los filtros dializadores convencionales. El Q_D fue calculado usando el método de respuesta de pulso. El coeficiente de transferencia total de masas para la urea fue un 50% mayor que el del dializador convencional, lo que indica que podría existir la posibilidad de reducir el flujo del líquido dializado. [17]

Ensayos in vivo

El doctor Ducuara y colaboradores del grupo de diálisis RTS Fundación Cardioinfantil-Colombia público un ensayo in vivo en una población de Hemodiálisis con peso corporal inferior a 70 Kg (usando filtros de 1,1 y 1,3 m²) y mediciones cruzadas de K_t / V , PO₄, Hb, K: primero con Q_D 500 ml / min y luego con 400 mL / min.

Los resultados publicados a 2 meses de duración (ensayo clínico aleatorizado doble ciego)

mostraron resultados similares en términos de Kt / V , PO_4 , K , Hb y ganancia de peso interdiálisis entre pacientes con QD 400 y 500 ml / min.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes incluidos en esos estudios tenían pesos corporales inferiores a 70 kg siendo este un punto de interés debido al uso de membranas de pequeño tamaño y el efecto protector potencial del bajo peso en la fórmula Kt / V .

Con esta intervención se estima que se pueden ahorrar 24L en cada sesión de hemodiálisis y, por lo tanto, para 100 pacientes en un programa de Hemodiálisis típico de tres veces por semana podría resultar en un ahorro de alrededor de 779 m³ de líquido cada año.

Si extrapolamos estos resultados a la población de Hemodiálisis crónica en los Estado Unidos de América (que se estima en cerca de 500,000 pacientes), se ahorrarían 3.895.000 m³ o el volumen equivalente a 1500 piscinas olímpicas cada año.

En Japón un estudio de Kashiwagi y colaboradores que incluyó 12 pacientes divididos en dos grupos: uno con QB de 150 ml / min con membranas de 1,3 m² y otro de QB de 200 con membranas de 1,6 m² en donde a cada grupo fueron asignados diferentes prescripciones de QD: Un grupo (A) con QD 500 ml / min versus un grupo (B) con QD 400 ml / min. Cada prescripción se mantuvo durante 2 semanas en una prueba cruzada y fueron calculados aclaramiento, tasa de reducción, espacio libre, tasa de espacio libre y filtración de albúmina.[1]

Estos investigadores encontraron que cuando el QD de 400 ml / min fue combinado con QB de 150 ml / min hubo poco o ningún efecto sobre la eficacia de la diálisis mientras que con QB de 200 ml / min si se observaron diferencias pequeñas pero significativas en el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular. Cuando combinaron QD 400 ml / min con QB 210 ml / min la eficiencia de diálisis es equivalente o mayor.[1]

Finalmente, los autores concluyeron que la relación de flujo QB: QD debe mantenerse en 1:2 para obtener una adecuada eficacia de diálisis. También sugirieron que es posible reducir el QD pero siempre conservando una relación de flujo de 1: 2, siendo esta premisa interesante por los importantes beneficios financieros y ambientales.[1]

3. Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en el desenlace clínico de mortalidad y los indicadores de calidad de hemodiálisis en los pacientes menores de 70 Kg tratados con QD 400 mL/min comparado con los tratados con QD mayores?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

- Describir y comparar el desenlace clínico de mortalidad para los pacientes tratados con QD 400 mL/min versus QD mayores a 400 mL/min.

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y demográficas de la población a estudio.
- Evaluar y comparar la eficiencia de la hemodiálisis crónica en términos de Kt/V, en pacientes menores de 70 Kg de peso tratados con QD 400 mL/min versus aquellos tratados con QD mayores a 400ml/min en clínicas renales de Bogotá Colombia.
- Describir y comparar el comportamiento de la hemoglobina entre los pacientes tratados con QD 400 mL/min versus QD mayores a 400 mL/min.
- Describir y comparar las características del perfil mineral óseo en términos de Calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTHi)) entre los pacientes tratados con QD 400 mL/min versus QD mayores a 400 mL/min.
- Evaluar la asociación entre el QD con el desenlace mortalidad ajustado por las variables: edad, sexo, niveles de albúmina, hemoglobina, fosforo, PTHi, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, acceso vascular y tiempo en diálisis.
- Mediante el estudio observacional de tipo Cohorte histórica elaborar un artículo de publicación científica para publicación en revista indexada de interés internacional especializada en la materia.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Observacional de tipo Cohorte histórica.

5.2. Población

Pacientes mayores de 18 años, prevalentes en hemodiálisis crónica, con peso menores de 70 Kg, atendidos entre el 2011 y el 2015 en clínicas renales de RTS/Colombia.

5.3. Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se asume un HR de 1.17 para mortalidad y una prevalencia del evento de 12.7% basado en el estudio de Sanabria y Cols (21), con un poder del 80%, confianza del 95% y nivel de significancia alfa de 0.05 el número de eventos de mortalidad requeridos 97, adicionando un 10% por probables pérdidas N=107, el cálculo fue el siguiente

Cox Regression							
Numeric Results				R-Squared			
	Sample Size (N)	Reg. Coef. (B)	S.D. of X1 (SD)	Event Rate (P)	X1 vs Other X's (R2)	Two-Sided Alpha	Beta
Power	97	0,4000	2,0000	0,1270	0,0000	0,05000	0,19824

References

- Hsieh, F.Y. and Lavori, P.W. 2000. 'Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates', *Controlled Clinical Trials*, Volume 21, pages 552-560.
- Schoenfeld, David A. 1983. 'Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model', *Biometrics*, Volume 39, pages 499-503.

Teniendo en cuenta el objetivo de explorar la asociación de la variable Qd con el desenlace mortalidad, se considerarán 11 variables independientes, se requiere un mínimo de 110 eventos de muerte en la población a estudio, por lo anterior se considera incluir todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad.

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años
- Pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica entre el 2011 y el 2015
- Pacientes que hayan recibido hemodiálisis en la unidad renal RTS por al menos un año durante el tiempo a estudio con filtros de alta eficiencia.
- Pacientes con peso objetivo post diálisis menor de 70 kg.
- Pacientes con prescripción de diálisis de mínimo 3 sesiones por semana y 4 horas por sesión.

5.4.2. Criterios de exclusión

- Acceso vascular disfuncional definido como un Qb aportado menor a 180 mL/min.
- Pacientes que no tengan prescritos dializadores de alta eficiencia.

5.5. Variables

5.5.1. Variables dependientes

- Mortalidad
- Eficiencia de diálisis (Kt/V)

5.5.2. Variables independientes

- Género
- Edad
- Peso
- Causa de la ERC
- Diagnóstico de diabetes mellitus
- Diagnóstico de hipertensión
- Antecedente de enfermedad cardiovascular

- Fecha de TRR
- V
- Tiempo de diálisis
- Qb
- Qd
- Membrana empleada
- Acceso vascular
- Tiempo en diálisis
- Causas de mortalidad
- Fósforo sérico
- Calcio sérico
- Paratohormona intacta (PTH)
- Albumina
- Hemoglobina

Tabla 1. Definición de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala
Género	Sexo definido al momento del ingreso al estudio	Cualitativa	1=Hombre 2=Mujer
Edad	Edad en años desde el nacimiento	Edad en años	ordinal
Peso	Peso objetivo de fin de diálisis en kg	Cuantitativa	Continua
Causa de la ERC	Diagnóstico causal	Cualitativa	Politómica
Diagnóstico de diabetes mellitus	Diagnóstico sí o no de diabetes mellitus al ingreso al estudio	Cualitativa	Dicotómica
Diagnóstico de hipertensión	Diagnóstico sí o no de hipertensión al ingreso al estudio	Cualitativa	Dicotómica
Antecedente de enfermedad cardiovascular	Tipo de enfermedad registrada en antecedentes en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica
Fecha de TRR	Fecha en que el paciente ingresa por primera vez a Terapia dialítica crónica en formato DD/MM/AAAA	Fecha	Ninguna
Kt/V	Medida de la	Cuantitativa	Continua

	eficiencia de la diálisis a través del aclaramiento de un soluto por unidad de tiempo a un Volumen de distribución determinado		
V	Volumen de distribución de la úrea calculada por el software de historia clínica con fórmula de Watson	Cuantitativa	Continua
Tiempo de diálisis	Minutos de diálisis prescritos	Cuantitativa	Discreta
Qb	Velocidad del Flujo de sangre en ml/min	Cuantitativa	Discreta
Qd	Velocidad del Flujo de líquido de diálisis	Cuantitativa	Discreto
Membrana empleada	Tipos de dializador usada durante el seguimiento	Cualitativa	Politómica
Acceso vascular	Tipo de acceso vascular usado durante el seguimiento Al inicio y al final del seguimiento.	Cualitativa	Dicotómica
Tiempo en diálisis	Tiempo en diálisis en meses	Cuantitativa	Continua
Eficiencia de diálisis	Eficiencia de diálisis en términos de Kt/V calculado durante el seguimiento	Cuantitativa	Continua
Mortalidad	Estado vital al final del seguimiento	Cualitativa	Dicotómica
Causas de mortalidad	Etiología en grupos: cardiovascular, cáncer, infecciosas, relacionadas con la terapia	Cualitativa	Politómica
Fósforo sérico	Fósforo sérico en mg/dl al inicio y durante el seguimiento según frecuencia	Cuantitativa	Continua

	estandarizada por RTS		
Calcio sérico	Calcio sérico en mg/dL al inicio y durante el seguimiento según frecuencia estandarizada por RTS	Cuantitativa	Continua
Paratohormona intacta (PTH)	Paratohormona intacta (PTH) en pg/L al inicio y durante el seguimiento según frecuencia estandarizada por RTS	Cuantitativa	Continua
Albumina	Albumina sérica en gr/dl al inicio y durante el seguimiento según frecuencia estandarizada por RTS	Cuantitativa	Continua
Hemoglobina	Hemoglobina sérica en gr/dl al inicio y durante el seguimiento según frecuencia estandarizada por RTS	Cuantitativa	Continua

5.6. Hipótesis

5.6.1. Hipótesis nula

No existe diferencia en el desenlace clínico de mortalidad y los indicadores de calidad de hemodiálisis en los pacientes menores de 70 Kg tratados con Qd 400 mL/min comparado con los tratados con Qd mayores

5.6.2. *Hipótesis alterna*

Existe diferencia en el desenlace clínico de mortalidad y los indicadores de calidad de hemodiálisis en los pacientes menores de 70 Kg tratados con Qd 400 mL/min comparado con los tratados con Qd mayores

5.7. *Plan de análisis*

El componente descriptivo del estudio utilizará medidas de resumen adecuadas a las características de las variables: medias o medianas, junto con sus correspondientes medidas de dispersión para el caso de las variables continuas, y porcentajes para el caso de variables categóricas.

Para efecto de la descripción del comportamiento de ciertas variables de laboratorio en el tiempo, además de las estadísticas de resumen se utilizarán gráficos de dos vías en los cuales el eje X presentará el tiempo de seguimiento y el eje Y los valores de las variables de interés en cada uno de los puntos de medición.

Se estimará la tasa de densidad de incidencia para el evento muerte, en la cual el numerador está constituido por el número de eventos y el denominador por el tiempo aportado por cada paciente dentro del estudio. Estos tiempos pueden ser variables de paciente a paciente dependiendo de la posibilidad de censuras a la derecha. Estas tasas se presentarán con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Igualmente se realizará una evaluación gráfica de la supervivencia y se compararan los grupos determinado por la variable dicotómica Qd 400 ml/min; empleando el test log Rank.

Para evaluar los factores asociados al desenlace clínico de mortalidad en esta población se plantea análisis de riesgo proporcionales de Cox si se cumplen los supuestos, en caso contrario se plantean métodos de supervivencia paramétricos. El modelo propuesto es el siguiente: variable dependiente: Mortalidad, variable independiente: Qd y Covariadas: edad, sexo, niveles de albúmina, hemoglobina, fósforo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, acceso vascular, tiempo en diálisis.

Las variables serán incorporadas inicialmente en un análisis bivariado: aquellas que muestren valores de significación menores de 0.15 serán incorporadas en el análisis multivariable. Las variables que se incorporarán en el modelo final serán establecidas mediante una estrategia “stepwise”, manteniendo valores de probabilidad de entrada de 0.05 y de salida de 0.1.

Para controlar el error aleatorio, imputable a trabajar con muestras se estudiará la totalidad de pacientes. Respecto al error sistemático se tendrá estricto control de los criterios de inclusión y exclusión, revisión de una correcta medición de las variables y análisis estricto de estas en la posibilidad que ofrece el modelo de estudio empleado.

Se escogieron como variables dependientes e independientes los parámetros de adecuación y de laboratorio que son de rutina en las políticas de calidad en atención de unidades de Diálisis y que como se sustenta en la reseña de marco teórico están relacionadas con desenlaces adversos clínicos en la literatura.

5.8. Proceso de recolección de la información

La información será obtenida de extracción directa de la historia clínica electrónica de cada paciente Renir® y Versia®. El periodo de inicio definido para la cohorte es 1 enero de 2011, ingresaran todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad. El último paciente podrá ingresar el 31 de diciembre de 2015 con el fin de garantizar un potencial de seguimiento de 2 años. El seguimiento de la cohorte finaliza el 31 de diciembre de 2017. Los datos serán exportados a una base de datos en Excel la cual será encriptada para salvaguardar la seguridad de la información

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. Acorde a lo anterior la presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

Actividades	Ultimo trimestre 2017	Primer trimestre 2018	Segundo trimestre 2018	Tercer trimestre 2018	Ultimo trimestre 2018
Elaboración de protocolo	X				
Sometimiento y aprobación del protocolo por comité de Ética de investigación de RTS		X			
Elaboración de base de datos			X		
Depuración de la base de datos			X		
Análisis Estadístico y elaboración de informe de resultados				X	
Escritura y sometimiento a publicación de artículo científico					X

7.2. Presupuesto

Recursos propios del grupo de investigación

8. Resultados

A nivel de RTS Colombia, se encontró la unidad Cardioinfantil como la única con prescripción de QB inferiores a 500 ml/min. Se incluyeron 71 pacientes que cumplieron estrictamente los criterios de inclusión durante el periodo de inicio definido para la cohorte (1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2017 para garantizar un seguimiento de 2 años). Respecto a la distribución de la variable sexo en la población de hemodiálisis de los 71 pacientes, 38 fueron hombres y 33 mujeres (53,5% y 46,4% respectivamente, ver Tabla 1). La etiología de la enfermedad renal crónica en los pacientes estudiados (Tabla 1) corresponde en mayor proporción a Hipertensión arterial (29,5%) seguida por la diabetes mellitus (26,7%).

Tabla 1. Características Generales de la población (frecuencias y porcentajes absolutos n=71)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	38	53.52
Mujeres	33	46.48
Total	71	100
ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		
Causa	Numero	%
Diabetes	19	26,76
Hipertensión	21	29,58
Glomerulonefritis	8	11,27
Obstructiva	10	14,08
Desconocida	6	8,45
Otras	7	9,86

La media de edad de los pacientes en hemodiálisis del estudio fue de 62,5 años, el peso medio de 57 Kg. El volumen de distribución medio en litros para el cálculo de la adecuación fue de 29,2 con rangos entre 21 -47 (Tabla 2).

Tabla 2. Prescripción hemodiálisis (Edad, peso corporal y media del volumen (V) utilizado en cada sesión de hemodiálisis referido en litros)

n 71	Media	Rango	Desviación Estándar
Edad (años cumplidos)	62,56	22,14 - 82,43	15,27
Peso corporal (Kg)	57,15	39-69	6,9
V (L)	29,278	21,7-40,98	3,44

Como se expone en la tabla 3, de los 71 pacientes estudiados 48 tenían prescripción de QD 500 ml/min y 23 QD400 ml/min (67,6 % y 32,3% respectivamente).

Tabla 3. Valores QD en ml/min prescritos en la totalidad de la población en estudio

	n	%
Qd 400	23	32,39
Qd 500	48	67,61
total	71	100

En la tabla 4 se describen los niveles séricos del Ca, Hemoglobina, PO4, albumina y paratohormona como los principales laboratorios de interés. El Kt/V como variable de adecuación de la totalidad de los estudiados fue de 1,4 con un rango 0,18 a 2,2.

Tabla 4. Perfiles paraclínicos de interés nefrológico para adecuación y medición de eficacia (Kt/V) de los pacientes en hemodiálisis

	Media de las mediciones séricas	Rango
Ca mg/dL	8,43	6,7-9,7
Hb g/dL	9,54	5,6- 13
PO4 mg/dL	4,19	1,98- 6,9
albumina g/dL	3,42	1,98 - 4,63
PTH pg/mL	233	9,6- 764,2
Kt/V	1,41	0,18-2,24

Durante el periodo de seguimiento murieron 13 pacientes (18,3%), 12 (16,9%) tuvieron que cambiarse a modalidad de diálisis peritoneal por diferentes razones clínicas (Fallo en alcanzar metas de adecuación, pérdida de acceso vasculares, preferencia del paciente). 6 pacientes (8,45%) tuvieron recuperación de la función renal suficiente para sacarlos de terapia de reemplazo renal, se transfirieron 3 a otras unidades renales por razones administrativas y tan solo 2 pacientes (2,85) fueron trasplantados (Tabla 5).

Tabla 5. Causa de retiro de la terapia de Hemodiálisis de los casos en estudio durante el seguimiento del estudio (detallada en frecuencia y porcentaje, n=71)

Causa de retiro		n	%
	Suspensión	3	4,23
	Cambio a diálisis peritoneal	12	16,9
	Muerte	13	18,31
	Recuperación Renal	6	8,45
	Trasferido a otra Unidad	3	4,23
	Trasplante renal	2	2,82
	Finalización del estudio	32	45,07

La principal causa de muerte está liderada por las enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, falla cardiaca, enfermedad cerebrovascular) representando el 53,8%.

El síndrome de sepsis, entendido como respuesta inflamatoria sistémica asociado a infecciones adquiridas en comunidad y las relacionadas con la atención en salud representa la segunda causa de muerte con un 38,4%. Solo 1 paciente murió por cáncer (Tabla 6).

Tabla 6. Causa de muerte de los pacientes que tuvieron este desenlace durante el seguimiento del estudio

		n	%
Causa de muerte	Cáncer	1	7,69
	Cardiovascular	7	53,85
	Sepsis	5	38,46
	Total	13	100

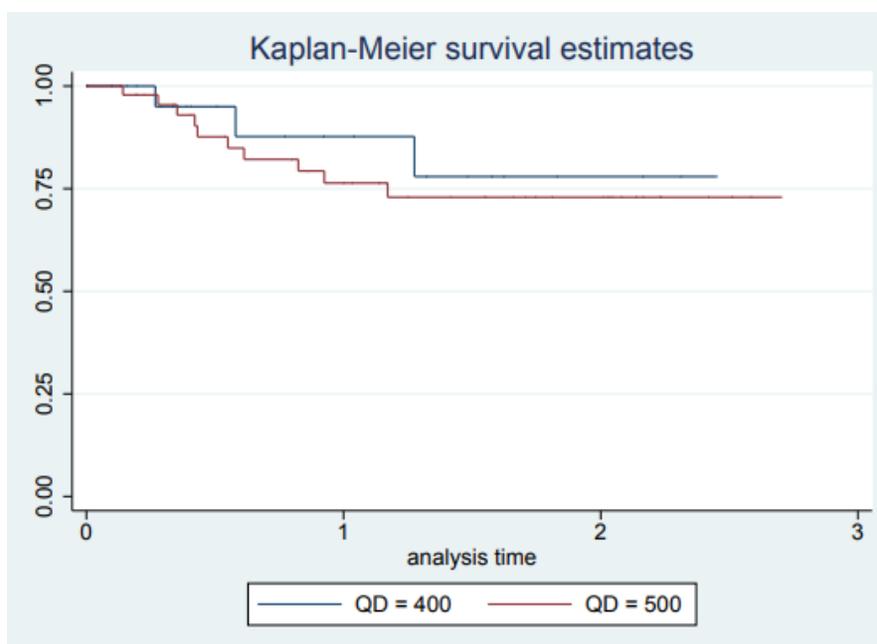
La tasa de mortalidad anual de la población analizada en el presente estudio fue de 16.6%. Respecto al análisis bivariado, en el seguimiento a 2 años no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,427$) en el objetivo principal de mortalidad respecto a prescripción de la hemodiálisis con Qd 400 ml/min Vs 500 ml/min, ver Tabla 7. En el Grafico 1 se presenta la estimación del porcentaje de supervivencia con el método de Kaplan - Meier a 2 años de seguimiento para las variables Qd 400 ml/min y 500 ml/min sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,427$).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el objetivo principal de efectividad de la hemodiálisis medida como Kt/V respecto a prescripción de la hemodiálisis con Qd 400 ml/min Vs 500 ml/min.

Tabla 7. Comparación Hemodiálisis con Qd a valores de 400ml/min Vs 500ml/min respecto al desenlace Muerte (Qd 500ml/min HR 1.41, IC95% 0.38-5.12, p=0,427)

		Qd mL/min		
		400	500	Total
Muerte	Si	3	10	13
	No	20	38	58

Grafico 1. Curva supervivencia QD 400ml/min Vs QD 500ml/min a 3 años (n=71, p=0,427)



Se encontró que los niveles normales de albumina tiene un papel de protección respecto al desenlace muerte en hemodiálisis con HR0,42 (IC95% 0.18-0.95, p= 0.038)

No hubo asociación estadísticamente significativa entre el QD con el desenlace mortalidad ajustado por las variables edad, sexo, hemoglobina, fosforo, PTHi, diabetes mellitus, hipertensión arterial, acceso vascular y tiempo en diálisis Tabla 8 y 9.

Tabla 8. HR ajustado para la asociación Muerte y variables clínicas de interés nefrológico (n=71)

	HR	IC 95%	P
Sexo masculino	1,44	0,4-43	0,53
Edad	0,93	0,9-1.03	0,94
Peso	0,95	0,87-1.02	0,21
KT/V	0,78	0,16-3,7	0,76
Hemoglobina	0,79	0,59-1.05	0,11
Fosforo	1.03	0,62-1,72	0,87
Albumina	0,42	0,18-0,95	0,038
Paratohormona	0,99	0,99-1,3	0,69

Tabla 9. HR ajustado para la asociación Muerte y Etiología de la Enfermedad renal crónica (n=71)

	HR	IC 95%	p
Diabetes	7,8	0,9-64.1	0,05
Hipertensión	6,1	0,5-68.1	0,13
Glomerulonefritis	2.3	0,14-37.7	0,54
Obstructiva	4.6	0,29-75,1	0,27
Desconocida	3.1	0.19-49.5	0,42

10. Discusión

La ERC en etapa terminal constituye un grave problema de salud pública a nivel nacional y mundial, tanto por su prevalencia, incidencia (22) sumado al hecho que todavía no existe certeza en cuál es el mejor esquema de hemodiálisis para ofrecer a los pacientes.

La mortalidad en los pacientes de hemodiálisis es alta a pesar de los avances en la terapia dialítica (23). La tasa de mortalidad anual encontrada fue de 16.6%, un poco más alta comparada con el referente español de 12%. (24) Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC terminal, en nuestro estudio explicaron cerca de la mitad de las muertes.

El resultado principal del presente estudio sugiere que con la reducción del flujo del líquido dializante (Qd) aún es posible obtener una adecuada dosis de diálisis en términos de Kt/V. En el seguimiento a 2 años no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el objetivo principal de mortalidad respecto a prescripción de la hemodiálisis con Qd 400 ml/min Vs 500 ml/min en pacientes con peso inferior a los 70 kg.

Kashiwagi y colaboradores (25) sugieren que aunque los líquidos dializantes en ratas menores a 200ml/min al parecer no impactan la eficiencia de la diálisis si tienen efecto ligero en el aclaramiento de solutos de pequeño peso molecular lo que abre puerta a la investigación de este tipo de partículas no considerados en el diseño del estudio.

Según modelos matemáticos in vitro, es más fácil obtener un Kt/V adecuado con menor V, por lo que poblaciones con menos peso como las mestizas latinas de las que hace parte Colombia requieran menos liquido dializante.

Alayoud y colaboradores describen el modelo matemático de hemodiálisis en el que el aclaramiento de sustancias depende principalmente de las características de filtración de la membrana y la sangre del circuito extracorpóreo (KoA/QBW). Este modelo parece explicar porque se logra un aclaramiento de urea apropiado con menor consumo de líquido

de diálisis (26). Los objetivos de adecuación implican no solo niveles de Kt/V entre 1,2 y 1,4 (demostrados en los antiguos estudios Ademex y HEMO) sino también control de anemia, perfil nutricional, estabilidad hemodinámica durante conexión a circuitos y control óptimo de comorbilidades. Lo anterior destaca que los desenlaces clínicos dependen de múltiples variables clínicas y no solo una meta numérica asilada.

La relación encontrada de aproximadamente 2:1 de prescripción con QD 500 ml/min y valor el inferior 400 ml/min puede estar explicada a limitaciones mecánicas del catéter y decisión del nefrólogo por tamaños corporales más pequeños de los pacientes (hablando de población mestiza colombiana). Existen pocos estudios de adecuación de hemodiálisis con líquidos dializantes inferiores a 500 ml/min. No encontramos en la revisión sistemática de la literatura recomendaciones oficiales de Agremiaciones Científicas sobre la prescripción de flujos de líquidos de diálisis.

El planeta se enfrenta en el siglo veintiuno con una grave crisis del agua, crisis que está empeorando y que continuará haciéndolo requiriendo del emprendimiento de acciones correctivas tanto a nivel sociedad como individuos mediante la adecuada gestión de los recursos hídricos. Con esta intervención se estima se podría ahorrar agua contribuyendo positivamente a la problemática ecológica gracias al acercamiento de un uso cada vez más racional de las prescripciones médicas en lo que respecta a terapia de diálisis.

Harnett et al., estudio 433 pacientes (27), encontrando la anemia como un factor independiente de mortalidad, siendo este riesgo de aumento del 18% en la mortalidad por cada disminución de 1g/dL sobre la Hb media ($p=0,019$). En el presente estudio se encontró una media de Hb de 9,5 g/dl que no se relacionó de manera estadísticamente significativa con el resultado de muerte posiblemente por el tamaño de muestra en contraste con los resultados de Concepción-Zavaleta y colaboradores (28) quienes describieron en el Perú (una población similar a la colombiana) que niveles de Hb<10g/dL se asocian a aumento de tres veces el riesgo de muerte en hemodiálisis.

Este estudio sugiere que la albumina tiene un papel de protección respecto al desenlace muerte en hemodiálisis con HR 0,42 (IC95% 0.18-0.95, p= 0.038) acorde a las recomendaciones de las Guías KDIGO donde como referente la disminución de albumina en 1 g/dL se asocia a un aumento de la mortalidad cercano al 47% (29).

No hubo asociación estadísticamente significativa entre el QD con el desenlace mortalidad ajustado por las variables edad, sexo, hemoglobina, fosforo, PTHi, diabetes mellitus, hipertensión arterial, acceso vascular y tiempo en diálisis. Aunque con estas variables están descritas en la literatura relaciones con resultados adversos en diferentes ponderaciones, la explicación más probable para este hallazgo es que la mayoría de los pacientes tenían en metas los laboratorios de seguimiento ya que están en una IPS con seguimiento a metas individualizadas para los individuos con terapias de reemplazo renal como una política institucional y gubernamental por cuentas de alto costo. Puede haber interacción entre PTH/fosforo ya que no son independientes y podría ser una fuente de sesgo por lo que la interpretación de este aspecto debe ser cuidadosa, se alienta a realizar discriminación de estas variables en futuros estudios del tema.

La población de este estudio es representativa de los pacientes promedio que se encuentran en terapia de hemodiálisis en Colombia. El hallazgo de que la etiología de la enfermedad renal crónica corresponde principalmente a Hipertensión arterial seguida por la diabetes mellitus, glomerulopatías primarias y uropatía obstructiva es acorde con lo reportado a nivel latinoamericano (30) en EUA y otras latitudes como en el Reino Unido (31) siendo la nefropatía crónica un componente de la epidemia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas del nuevo siglo.

El envejecimiento poblacional explica la prevalencia más alta de nefropatía en adultos de edad media y ancianos (32) , en este estudio la media de edad de los pacientes en hemodiálisis fue de 62,5 años como un punto intermedio entre estos dos grupos poblacionales.

Dentro de los laboratorios solicitados como estándares de calidad evidenciamos no se realiza medición de nuevos marcadores que se han demostrado buenos predictores de mortalidad en hemodiálisis, como es el caso de PCR (33) lo que sugiere plantear en las políticas de las unidades renales la inclusión de nuevos marcadores de mortalidad.

Un inconveniente respecto a la naturaleza metodológica del estudio (observación de una cohorte histórica) es la susceptibilidad de sesgos ya que no permite controlar todas las variables (como por ejemplo el registro en la historia clínica a cargo del médico). Sin embargo, es posible que la realización de un ensayo prospectivo con aleatorización y cegamiento tendría limitaciones éticas. Otro limitante del presente estudio es que serían deseables tiempos aún más largos de seguimiento (5 a 10 años) especialmente en pacientes que no llegan a ser trasplantados, lo que estimula a diseñar metodologías con seguimientos a plazos mayores lo que requiere un esfuerzo interinstitucional y una política económica de salud pública fortalecida al estudio de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

Como conclusión el presente estudio sugiere que con la reducción del flujo del líquido dializante (QD) es posible obtener una adecuada dosis de diálisis en términos de Kt/V sin efectos en la mortalidad de los pacientes con peso inferior a 70 kg (V pequeñas en la ecuación Kt/V). Un ajuste del QD bien balanceado puede ser financieramente y ambientalmente rentable. El conocimiento del K_0A que depende principalmente de las características de filtración de la membrana es un método altamente eficaz para calcular la eficacia de diálisis.

Se necesitan estudios sobre el efecto de un bajo volumen de distribución para la ecuación Kt/V en las poblaciones mestizas de pacientes con bajos pesos corporales (inferiores a 70 kg que es el peso referente en las ecuaciones matemáticas de antaño sobre eficacia de diálisis).

Recomendamos bajo un concienzudo juicio clínico ajustar a la baja el flujo del líquido dializante en adultos con dializadores de alta eficiencia, especialmente en pacientes con

bajo volumen de distribución vigilando cumplimiento de metas Kt/V y parámetros de laboratorio.

Recomendamos especial seguimiento a metas de albumina y hemoglobina por su relación directa con resultados desfavorables e incluir en los protocolos de unidades Renales la medición de marcadores como la proteína C reactiva (PCR) para establecer riesgos intervenibles.

10. Referencias

1. Thakur S, Rao SN. Effects of Reduced Dialysis Fluid Flow in Hemodialysis. *Igarss* 2014. 2014;(1):1-5. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
2. World Kidney Day 2015; <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. Jul 20 2013;382(9888):260-272.
4. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. Dec 2011;80(12):1258-1270.
5. Connor A, Lillywhite R, Cooke MW. The carbon footprints of home and in-center maintenance hemodialysis in the United Kingdom. *Hemodial Int*. 2011 Jan;15(1):39-51. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00523.x. Epub 2011 Jan 14
6. Daugirdas JT. Bases fisiológicas y modelo cinético de la urea. Manual de diálisis. 4ta ed. Madrid: Lippincott and Wilkins; 2007.
7. Nissenson AR, Fine RN. Modelo cinético de la urea como guía terapéutica de hemodiálisis en adultos. Manual de diálisis. 4ta ed. Madrid: Elsevier Masson; 2008.
8. Ward AR, Idoux WJ, Ouseph R, Depner T, Golper T. Dialysate flow rate and delivered Kt/V urea fordialyzers with enhanced dialysate flow distribution. *Clinical J SocNeph* 2011; 6: 2235-9.

9. Ouseph R, Ward AR. Increasing dialysate flow rate increases dialyzer urea mass transfer-area coefficients during clinical use. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 316-20.
10. Bhimani JP, Ouseph R, Ward RA. Effect of increasing dialysate flow rate on diffusive mass transfer of urea, phosphate and β 2-microglobulin during clinical haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (12): 3990-5.
11. Leypoldt J, Craig D. Kamerath, Janice F. Gilson, And Goetz Friederichs Dialyzer Clearances and Mass Transfer-Area Coefficients for Small Solutes at Low Dialysate Flow Rates, *ASAIO Journal* 2007 DOI: 10.1097/01.mat.0000245525.83936.79
12. Asar AT. Increasing [dialysate](#) flow rate increases dialyzer urea clearance and dialysis efficiency: an in vivo study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 6 (20): 1023-9.
13. Alayoud A, Benyahia M, Montassir D, Hamzi A, Zajjari Y, Bahadi A, El Kabbaj D et al. A model to predict optimal dialysate flow. *Therap Apheresis Dial* 2012; 16 (2): 152-8.
14. Ducuara D, Molano A, Yunez A, Wancjer B, Effect of flow adjustment dialysate (Qd) hemodialysis on effectiveness of underweight patients, *Revista Ciencias de la Salud* 11(2):173-183 · August 2013
15. Ahrenholz P, Roland E. Winkler, Diego Zendeher-Zartochti The role of the dialysate flow rate in haemodialysis BioArt Products GmbH Rostock, 2: Praxis verbundDialyse und Apherese Rostock, September 2013 DOI: 10.5772/58878
16. Leypoldt J, Craig D. Kamerath, Janice F. Gilson, And Goetz Friederichs Dialyzer Clearances and Mass Transfer-Area Coefficients for Small Solutes at Low Dialysate Flow Rates, *ASAIO Journal* 2007 DOI: 10.1097/01.mat.0000245525.83936.79
17. Yamamoto K, Matsukawa H, Yakushiji T, Technical Evaluation of Dialysate Flow in a Newly Designed Dialyzer, *ASAIO Journal* 2007; 53:36-40.
18. Agar JWM, Simmonds RE, Knight R, Somerville CA. Using water wisely: New, affordable, and essential water conservation practices for facility and home hemodialysis. *Hemodial Int.* 2009;13(1):32-37. doi:10.1111/j.1542-4758.2009.00332.x.

19. World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality: recommendations*. Vol. 1. World Health Organization, 2004.
20. Agar JWM. Green Dialysis: The Environmental Challenges Ahead. *Semin Dial*. 2015;28(2):186-192. doi:10.1111/sdi.12324.
21. Sanabria M, Moreno J, Vesga J, Astudillo K, Bunch A, et al. Mortalidad observada versus esperada en una red de unidades de diálisis en Colombia. *Acta Médica Colombiana* 2017;42:106-111.
22. Otero GA, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2010;30(01):78-86.
23. Wagner M, et al. Predicting Mortality in Incident Dialysis Patients: An Analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):894-902.
24. Pérez-García, Rafael, et al. "Estudio epidemiológico de 7316 pacientes en hemodiálisis tratados en las clínicas Fresenius Medical Care de España, con los datos obtenidos mediante la base de datos EuCliD®: resultados de los años 2009-2010." *Nefrología (Madrid)* 32.6 (2012): 743-753.
25. Kashiwagi, Tetsuya, et al. "Effects of reduced dialysis fluid flow in hemodialysis." *Journal of Nippon Medical School* 80.2 (2013): 119-130.
26. Alayoud A, Benyahia M, Montassir D, Hamzi A, Zajjari Y, Bahadi A, El Kabbaj D et al. A model to predict optimal dialysate flow. *Therap Apheresis Dial* 2012; 16 (2): 152-8.
27. Brattich M. Morbidity and mortality in patients on dialysis: the impact of hemoglobin levels. *Nephrol Nursing J*. 2006;33(1):6469.
28. Concepción-Zavaleta, Marcio, et al. "Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica terminal." *Rev Soc Peru Med Interna* 28.2 (2015): 72-8.
29. de Mutsert, Renée, et al. "Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition." *Journal of renal nutrition* 19.2 (2009): 127-135.
30. Gonzalez-Bedat, María Carlota, Guillermo Rosa-Diez, and Alejandro Ferreiro. "El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del

desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica." *Nefrología Latinoamericana* 14.1 (2017): 12-21.

31. Evans, Philip D., and Maarten W. Taal. "Epidemiology and causes of chronic kidney disease." *Medicine* 39.7 (2011): 402-406.
32. Rivillas, Juan C., et al. "Envejecimiento poblacional y desigualdades sociales en la mortalidad del adulto mayor en Colombia; Por qué abordarlos ahora y dónde comenzar?." *Facultad Nacional de Salud Pública: El escenario para la salud pública desde la ciencia* 35.3 (2017): 10.
33. Weng, Cheng-Hao, et al. "Nutritional predictors of mortality in long term hemodialysis patients." *Scientific reports* 6 (2016): 35639.