

ARTICULOS DEL CONO SUR - CHILE

Evaluación de la diálisis peritoneal crónica mediante el modelo de cinética de urea¹

Evaluation of chronic peritoneal dialysis using urea kinetic modeling

Francisco Cano Sch.1, Marta Azócar P.2, Ángela Delucchi B.1,
Eugenio Rodríguez S.1, Verónica Marín B.3, Erick Díaz D.4, Rinat Ratner D.4

Resumen

El modelo de Cinética de Urea es ampliamente usado en pacientes en diálisis peritoneal (DP) y Hemodiálisis (HD) para el monitoreo del procedimiento, al igual que como índice pronóstico. Su aplicación se realiza a través del cálculo de la dosis de diálisis (Kt/V), y el Equivalente proteico de la Aparición de Nitrógeno Ureico (PNA), sin embargo, el valor óptimo de estas variables en pediatría no se conoce. Objetivo: Evaluar los valores y la correlación entre Kt/V e índices nutricionales en población pediátrica en DP. Pacientes y Método: Se estudió en forma prospectiva y controlada por un periodo de 6-12 meses a 20 pacientes en DP. Se controló mensualmente el nitrógeno ureico, creatinina, proteína y albúmina en plasma, dializado en orina de 24 hrs. Se calculó Kt/V, Velocidad de Catabolismo Proteico (VCP), PNA, y Balance Nitrogenado (BN) en esos mismos periodos. La Ingesta Diaria proteica (IDP) fue indicada según RDA y controlada mensualmente por nutricionista. Los resultados se expresan como promedio y desviación estándar, comparando las variables por t de student, y calculando su correlación por ANOVA para medidas repetidas. Se consideró significativo una $p < 0,05$. Resultados: 20 pacientes, 15 varones, edad $5,1 \pm 4,7$ años, fueron incluidos. La IDP fue de $3,52 \pm 1,1$ g/kg/día, el Kt/Vurea total y residual fue de $3,41 \pm 1,35$ y $1,69 \pm 1,46$ respectivamente, la VCP fue de $0,84 \pm 0,33$, y el Balance Nitrogenado fue de $1,37 \pm 0,4$ g/kg/día. El PNA fue de $1,38 \pm 0,40$, con una correlación positiva con IDP, VCP y Kt/V total ($p < 0,001$). El Kt/V total mostró una correlación positiva con VCP ($p < 0,001$), y PNA ($p < 0,001$), pero no con NB ($p = 0,23$) ni DPI ($p = 0,21$). Se encontró una correlación negativa entre bicarbonato plasmático y todas las variables de cinética de urea ($p < 0,001$). Conclusión: Los valores de Kt/V y PNA promedio en nuestro grupo son mayores a los comunicados para poblaciones adultas en DP. La fuerte correlación entre Kt/V vs VCP y PNA no fue demostrada para Kt/V vs IDP y BN, sugiriendo que dicha correlación pudiese ser resultado de una asociación matemática entre esos parámetros. La correlación negativa entre bicarbonato y la cinética de urea sugiere un impacto negativo de la acidosis en la condición nutricional de nuestros pacientes.

Abstract

Objectives: Currently, urea kinetic modeling is routinely accepted to evaluate peritoneal dialysis (PD) through the calculation of Kt/V (normalized whole body urea clearance) and nPNA (normalized protein equivalent of total nitrogen appearance). In paediatrics, the exact meaning and target values for these parameters are still under debate. Objective: to evaluate the mean values and correlation between ureaKt/V and nutritional parameters in chronic paediatric peritoneal dialysis. Patients and Methods: 186 nitrogen balance studies in a 6-12 month period were prospectively performed in patients on PD. Daily protein intake (DPI) was assessed by nutritional evaluation. Protein, albumin, urea and creatinine were analysed in dialysate and urine, collected once a month. Dialysis adequacy was evaluated through monthly measurements of ureaKt/V and creatinine clearance (CCr) in urine and dialysate. All statistical comparisons were done with paired t-test, and 2 way ANOVA for repeated measures was used to calculate correlations, $p < 0.05$ was considered significant. Results: 20 patients, mean age $5,1 \pm 4,7$ years, range 3 months to 14,8 years, 15 males were included. DPI was $3,52 \pm 1,1$ g/kg/day. Weekly total and residual ureaKt/V were $3,1 \pm 1,35$ and $1,69 \pm 1,46$ respectively, CCr was $72,4 \pm 70$ and $45 \pm 44L$ respectively. PCR was $0,84 \pm 0,33$ showing a net nitrogen balance (NB= IDP-PCR) of $+1,37 \pm 0,4g/kg/day$ and mean nPNA was $1,38 \pm 0,40$, with a positive correlation with DPI, PCR and total Kt/V ($p < 0,001$). Total Kt/V showed a significant positive correlation with PCR and nPNA ($p < 0,001$) but not to NB and DPI. A negative correlation was found between all urea kinetic parameters vs plasma bicarbonate $p < 0,001$. Conclusions: ureaKt/V and nPNA were found to be higher than the recommended values in adults. The positive correlation between ureaKt/V and nPCR and nPNA could not be demonstrated with DPI or NB, suggesting that it could be the result of a mathematical association. The negative correlation between plasma bicarbonate and urea kinetic variables suggests a negative impact of acidosis on the nutritional status of these patients.

1. Médico Pediatra. Nefrólogo Infantil. Unidad de Nefrología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Pediatra, Becada de Nefrología Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Médico Pediatra. Nutriólogo Infantil. Unidad de Nutrición, Hospital Luis Calvo Mackenna, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
4. Nutricionista, Magister en Salud Pública. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

(1) Artículo original de Chile. Publicado en la Revista Chilena de Pediatría: 2004; 75 (3): 240 - 6 y que fue seleccionado para su reproducción en la X Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur, Chile 2005.

Palabras clave: cinética de urea, Kt/V urea, PNA, velocidad de catabolismo proteico, VCP, ingesta diaria proteica, IDP. Rev Chil Pediatr 2004; 75: 240-6.

Introducción

El modelo de la Cinética de Urea se ha usado rutinariamente para ajustar la terapia de hemodiálisis y diálisis peritoneal desde los estudios del Nacional Cooperative Dialysis Study (NCDS)¹ a comienzos de la década del 70^o, derivando en lo que actualmente se conoce como la medición de la Dosis de Diálisis (Kt/V), la Depuración de Creatinina (CrCl), la Velocidad de Catabolismo Proteico (VCP), y el equivalente proteico de la Aparición de Nitrógeno Ureico (PNA), todos ellos parámetros que requieren una monitorización periódica de acuerdo a las recomendaciones DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative)². La VCP representa el cálculo de las proteínas catabolizadas multiplicando el nitrógeno excretado por 6,25, conociendo que 6,25 g de proteínas generan 1g de nitrógeno, y los estudios que han analizado su correlación con la Ingesta Diaria Proteica (IDP), muestran que puede ser una forma válida de deducir la ingesta proteica del paciente ^{2,3} ($r^{2\ 0,6}$). Sin embargo, la variable VCP no representa efectivamente el gasto proteico real, ya que además de la proteína catabolizada a urea, existe normalmente en el paciente en diálisis peritoneal una pérdida a través de la diuresis residual y el peritoneo, por lo cual se introdujo el término PNA, estimado como un valor calculado a través de una ecuación, que se corrige por el peso del paciente denominándose en ese caso PNA_n o “normalizado”⁴, y que para pediatría las recomendaciones DOQI proponen estimar con la fórmula de Borah ($PNA\ g/24\ h = (6,49 * UNA) + (0,294 * V) + pérdidas\ proteicas\ (g/24\ h)$ (UNA: nitrógeno ureico en orina y dializado). Además de esta pérdida, una fracción importante de las proteínas no deriva en urea sino que se incorpora a procesos de resíntesis proteica, por lo que el verdadero valor del catabolismo proteico es alrededor de 6 veces el estimado a partir del calculado a partir del nitrógeno excretado o VCP⁵, por lo que el término PNA se ha recomendado como la variable más representativa del gasto proteico del paciente en diálisis⁶. En la práctica pediátrica se ha usado desde hace décadas el concepto de Balance Nitrogenado, que más bien debería ser denominado Balance Proteico, y que

Key words: urea kinetic modeling, Kt/V urea, protein catabolic rate, PCR, dietary protein intake DPI. Rev Chil Pediatr 2004; 75: 240-6.

resulta de la diferencia entre la IDP o ingesta proteica, y el catabolismo proteico o egresos proteicos, que se calcula como: $(BUN\ dializado\ 24\ h * 6,25) + (BUN\ orina\ 24\ h * 6,25 * 1,25) + albúmina\ dializado\ 24\ h\ (g) + albúmina\ orina\ 24\ h\ (g) + pérdidas\ fijas\ de\ BUN\ (0,045 * peso\ kg * 6,25)$.

El modelo cinético de Adecuación de la diálisis ha ganado popularidad debido a que se ha descrito una asociación entre Kt/V, PNA y morbimortalidad en población adulta en diálisis. El estudio multicéntrico canadiense americano CANUSA³ mostró en 680 pacientes que la disminución del Kt/V semanal en 0,1 unidad se asoció con un aumento de 6% en el riesgo relativo de muerte. La sobrevida de los pacientes se evaluó para dosis sostenidas de diálisis, esto es, Kt/V semanales de 2,3 - 2,1 - 1,9 - 1,7 y 1,5, demostrando una supervivencia de 81%-78%-74%-71% y 66% respectivamente. En este estudio, una dosis de diálisis más alta se asoció con menos días de hospitalización y una menor morbilidad. En Chile, la XIX Cuenta de Diálisis Crónica de la Sociedad Chilena de Nefrología mostró en 19 Centros y 193 adultos evaluados, una correlación significativa entre el Kt/V y la mortalidad del grupo estudiado, destacando la mínima mortalidad para aquellos pacientes con un $Kt/V > 2,2$, a diferencia de la alta mortalidad para los dializados con un $Kt/V < 1,87$.

Sin embargo, en los últimos años algunas experiencias han puesto en duda la validez de los parámetros de la cinética de urea como índices pronósticos de la evolución de los pacientes, como asimismo de la relación que puedan guardar entre ellos. Maiorca et al mostró que los índices de adecuación eran predictores de la morbimortalidad en pacientes en hemo y peritoneo-diálisis, en tanto que el PNA no mostraba dicho comportamiento⁸. El estudio ADEMEX, ADEcuación en MÉXico⁹, no confirmó el efecto del aumento de la dosis de diálisis sobre la mortalidad ni el estado nutricional de los pacientes adultos estudiados^{10,11}. En una comunicación previa de nuestro grupo, se encontró una correlación positiva entre Kt/V residual y total vs el nPNA, sin embargo, no se estudió la relación entre la dosis de diálisis y otros parámetros nutricionales¹².

La prescripción de la diálisis en pediatría sigue siendo básicamente empírica. El valor óptimo para las variables Kt/V, PCR y PNA en pediatría no se conoce, en especial debido a que es difícil reunir un número importante de pacientes en diálisis peritoneal debido a la baja prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica en comparación con las series adultas, a la dificultad técnica que representa un seguimiento sistematizado de estos parámetros en el niño, y a su rápido egreso a los Programas de Trasplante Renal. Sin embargo, en los últimos años más y más población de corta edad se ha incorporado a los Programas de peritoneo-diálisis pediátrica, así el último informe NAPRTCS (North American Renal Transplant Cooperative Study) muestra 568 pacientes menores de 1 año, y 1 035 menores de 5 años en terapia de diálisis¹³. En nuestra experiencia, en los últimos 10 años hemos ingresado a diálisis peritoneal a 35 pacientes menores de 5 años, y 21 menores de 2 años, 7 de ellos en etapa neonatal. Estas cifras muestran la importancia de definir los valores adecuados de la dosis de diálisis y el PNA, para lograr llevar a estos pacientes a un crecimiento compatible con el trasplante renal, considerado como la solución definitiva para el niño urémico.

El objetivo del presente estudio es describir el comportamiento de las variables de cinética de la urea, y la correlación que guardan entre sí, la dosis de diálisis vs las variables nutricionales en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal.

Pacientes y Método

Entre abril 2001 y septiembre 2003 se ingresaron 20 pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria en un protocolo prospectivo y controlado de diálisis y nutrición. El tiempo promedio en diálisis al momento del ingreso fue de 9 meses, rango 2 a 23 meses, y la etiología de la insuficiencia renal crónica correspondió a displasia renal (n: 9), neuropatía del reflujo (n: 3), síndrome hemolítico urémico (n: 1), uropatía obstructiva (n: 4), y glomerulonefritis crónica, (n: 3). Siete de ellos se manejaban en peritoneodiálisis manual (DPCA), y 13 en diálisis automatizada (DPCC). Dos pacientes no tenían función renal residual. Se excluyó a cualquier paciente portador de síndrome nefrótico, síndrome de mala absorción intestinal, tratamiento con esteroides, enfermedades endocrinológicas y genetopatías. Criterios de retiro

fueron el paso a hemodiálisis, trasplante renal, y la mala adherencia al protocolo, y cualquier estudio de laboratorio fue diferido en un mes después de un episodio de peritonitis.

Se midió en forma mensual las siguientes variables: peso, talla, volumen de orina y dializado, nitrógeno ureico en plasma, líquido peritoneal de 24 h y orina de 24 h proteínas y albúmina en plasma, orina y dializado, creatinina en plasma, orina y dializado 24 h estado ácido base e hidroelectrolítico, calcemia, fosfemia, paratohormona, ferritina, hematocrito y hemoglobina. Cada paciente fue seguido por una nutricionista semanalmente por 1 mes, quincenalmente por 3 meses, y luego mensualmente, asegurando una ingesta proteica mantenida según recomendaciones RDA (Recommended Dietary Allowances, OMS)¹⁴. La ingesta de nutrientes se registró mediante recordatorio de 24 h y tendencia de consumo.

Se calculó mensualmente las siguientes variables dialíticas y nutricionales según protocolos publicados previamente^{12,15}:

1. Dosis de diálisis o Kt/V de urea:

$$\text{Kt/V: } \frac{\text{dializado 24 hrs (L)} * \text{D/Purea} * 7}{0,60 * \text{peso (kg)}}$$

Indicando una dosis de diálisis mínima de 2,1 de acuerdo a recomendaciones DOQI, sin limitar la dosis máxima o total.

2. Velocidad de Catabolismo proteico o VCP:

$$\text{VCP g/kg/d} = ((\text{BUN orina} + \text{BUN dializado}) * 6,25) / \text{peso (kg)}$$

Donde BUN: nitrógeno ureico plasmático

3. Equivalente Proteico de la Aparición de Nitrógeno Ureico, o PNA.

$$\text{PNA (g/día)} = (6,49 * \text{UNA}) + (0,294 * \text{V}) + \text{pérdidas proteicas (g/día)}$$

4. Catabolismo Proteico total, o CPt:

$$\text{CPt} = (\text{BUNd 24 h} * 6,25) + (\text{BUNu 24 h} * 6,25 * 1,25) + (\text{Albúmina de 24 h}) + (\text{Albúmina de 24 h}) + (\text{peso kg} * 0,045 * 6,25)$$

5. Balance Nitrogenado, o BN:

BN: CPt – IDP

Los resultados se expresan como promedio y desviación estándar. Las variables fueron evaluadas comparativamente mediante t de student, y se usó ANOVA para medidas repetidas para los cálculos de correlación. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa para todas las evaluaciones. Se utilizó Excel y Stata 7,0 para todos los estudios.

Resultados

Veinte pacientes, 15 varones, edad promedio $5,1 \pm 4,7$ años, rango 3 meses a 14,8, fueron incluidos. Se realizaron 186 estudios de laboratorio a través de un período de seguimiento de 6-12 meses. El Kt/V urea total y residual fue de $3,41 \pm 1,35$ y $1,69 \pm 1,4$ respectivamente, y la depuración de creatinina residual y total fue de $72,4 \pm 70$ y 45 ± 44 litros/semana respectivamente. La ingesta diaria proteica fue de $3,49 \pm 1,1$ g/kg/día, en tanto que las pérdidas de albúmina por dializado y orina fueron de 136 ± 86 y $27,5 \pm 41$ mg/kg/día. La Velocidad de Catabolismo Proteico fue de $0,84 \pm 0,33$ y el PNA normalizado o nPNA fue $1,36 \pm 0,40$ mg/kg/día. El Balance Nitrogenado fue de $1,37 \pm 0,40$ g/kg/día, un valor similar al nPNA calculado a través de la fórmula de Borah. Se resumen las principales variables en la tabla 1.

El Kt/V total mostró una correlación positiva con la VCP ($r: 0,45$, $p < 0,001$) y el nPNA ($r: 0,49$, $p < 0,001$), pero no con el Balance Nitrogenado ($p = 0,23$) ni con la IDP ($p = 0,21$), tabla 2.

Al dividir el grupo total de pacientes de acuerdo al valor de Kt/V, 10 niños mostraron un Kt/V menor de 3 ($2,52 \pm 0,23$), y 10 presentaron un Kt/V mayor de 3 ($4,26 \pm 0,74$). Los valores de nPNA, VCP e IDP fueron $1,22 \pm 0,27$, $0,74 \pm 0,21$ y $2,96 \pm 1,03$ para el grupo con Kt/V menor a 3, y $1,49 \pm 0,25$ - $0,93 \pm 0,22$ - $3,79 \pm 0,84$ para el grupo con Kt/V superior a 3 respectivamente, todos los valores con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La DPI se asoció en forma positiva a la VCP y nPNA ($p < 0,001$), pero no mostró relación con el Kt/V total ($p > 0,05$).

Se confirmó una correlación fuertemente negativa entre los parámetros nutricionales, IDP, VCP y nPNA, vs el bicarbonato plasmático. El valor promedio de bicarbonato en plasma al mes 1 y 12 fue de 21,4 y 24,8 respectivamente ($p:n.s.$). No se encontró correlación entre estas variables y la albúmina en plasma.

Discusión

El manejo de los pacientes pediátricos en diálisis peritoneal debe estar ciertamente basado más en un criterio clínico y de laboratorio que en el modelo de cinética de la urea; sin embargo, este modelo es ampliamente usado en la diálisis de adultos, y cada vez más en la diálisis pediátrica, en un intento de encontrar una forma de optimizar esta terapia de sustitución renal, debido a que aún persisten importantes aspectos sin resolver, como es lograr un normal crecimiento y desarrollo¹⁶⁻²².

Por otra parte, a pesar del uso generalizado del Kt/V y del PNA, los valores óptimos para la población pediátrica son aún materia de discusión, aceptándose de acuerdo a lo sugerido por las recomendaciones DOQI, que deben exceder la cifra de 2,1 para Kt/V y 0,9 g/kg/día para PNA recomendados para la población adulta. En publicaciones pediátricas de pacientes en diálisis peritoneal, Schaefer et al reporta un Kt/V de $2,3 \pm 0,89$ (rango 1 to 4,41)²³, Holta et al²⁴ encontró un Kt/V de $3,2 \pm 0,5$, y Chadha et al²⁵ mostró un Kt/V of $3,39 \pm 0,71$. Los valores de PNA comunicados han sido de $1,46 \pm 0,24$ por Aranda et al²⁶, y $1,08 \pm 0,61$ (rango 0,4-3,37) por el Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group²³.

El Kt/V promedio en nuestro grupo fue de $3,41 \pm 1,35$, probablemente reflejando el impacto del Kt/V residual de $1,69 \pm 1,4$. Los resultados de PNA como es esperable en poblaciones pediátricas, fueron igualmente mayores que para los adultos, $1,36 \pm 0,40$ mg/kg/d, ambos parámetros mostraron una alta correlación con la ingesta proteica durante el estudio.

Esta importante correlación entre la dosis de diálisis y los índices nutricionales derivados de los estudios cinéticos, han sido sistemáticamente repetidos desde los primeros estudios del NCDS en los años 70¹, al

igual que los resultados de nuestro estudio, donde el Kt/V se asocia a PCR y PNA, pero sorpresivamente, pierde la correlación al analizarlo con la IDP y el Balance Nitrogenado. La correlación positiva entre Kt/V y PNA pudiese indicar una mayor ingesta proteica en pacientes con mejor apetito debido a una mayor dosis de diálisis²⁷, pero pudiese ser también consecuencia de una asociación matemática entre variables calculadas a partir de parámetros comunes^{15,16,28,29}. La IDP resulta en generación de urea, parámetro central al cálculo del Kt/V, VCP y PNA, y por otro lado en comunicaciones previas hemos observado que a mayor dosis de diálisis existe aumento de la pérdida de proteínas y albúmina en el dializado¹⁴, variables usadas para el cálculo del PNA en la ecuación de Borah. Schaefer³⁰ comunicó 43 pacientes pediátricos en DPCA y 42 en DPCC, comparables en edad, duración de la diálisis y función renal residual. El Kt/V urea fue significativamente mayor en pacientes tratados en DPCC, al igual que los valores de VCP, $1,39 \pm 0,6$ g/kg/día en DPCC vs $1,08 \pm 0,48$ g/kg/día para los niños en DPCA. Cuando dividimos nuestro grupo de 20 pacientes de acuerdo al Kt/V, marcando el valor de corte en 3 l/semana, nuestros resultados de VCP y PNA, al igual que los de Schaefer, mostraron valores significativamente mayores para el grupo con alto Kt/V. Los autores europeos concluyeron que los mayores valores de los índices nutricionales eran consecuencia de un mejor control de la anorexia debido al uso de una mayor dosis de diálisis en DPCC; nuestro grupo de bajo Kt/V se encontró una fuerte asociación con los índices nutricionales, correlación que no logró ser demostrada para el grupo con alto Kt/V. La clara pérdida de correlación entre Kt/V y el Balance Nitrogenado y la IDP en nuestros pacientes, en contraste a la fuerte correlación entre el Kt/V y la VCP y PNA, sugieren con mayor fuerza que esta asociación entre los parámetros de la cinética de la urea es el resultado de una relación matemática entre variables asociadas, más que una relación clínica causa-efecto, como muestran otros autores. Esta observación, no demostrada en publicaciones anteriores por este grupo^{14,15}, debe ser corroborada en mayor número de pacientes al término del Proyecto que ha dado origen a estos resultados, ya que, al igual que las conclusiones publicadas en el estudio Ademex⁹, estos resultados no apoyan la afirmación

de que a mayor dosis de diálisis existe una mejor condición nutricional.

La correlación negativa encontrada entre los índices cinéticos IDP y PNA vs el bicarbonato plasmático ($p < 0,001$, $r = 0,51$), merece especial atención. La acidosis es un potente estimulante del catabolismo proteico en el organismo, lo que ha llevado a algunos autores a afirmar que es la principal toxina urémica. Esta condición de desequilibrio ácido base activaría la transcripción de genes de enzimas proteolíticas en el músculo extraído³¹, afectando en especial el catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada como la valina, cuya depleción se produce a concentraciones de bicarbonato levemente por debajo de lo normal, e interfiere con la síntesis proteica. De esta forma los balances nitrogenados altamente positivos como los reportados en nuestro grupo en un afán de lograr un mejor crecimiento, pueden significar un efecto paradójico que no puede ser ignorado.

Aún falta camino que recorrer para lograr definir los valores óptimos de la dosis de diálisis y los parámetros cinéticos nutricionales; sin embargo, es importante recalcar de acuerdo a los resultados presentados, que la elevación de los índices nutricionales frente a un aumento de las dosis de diálisis, pudiese no ser más que una asociación matemática, y que lograr valores de PNA elevados o Balances Nitrogenados fuertemente positivos, no necesariamente representan un beneficio para nuestros pacientes. Los análisis futuros de estas variables frente al crecimiento y desarrollo de los niños, servirán para dar mayor claridad en el manejo de nuestros pacientes en diálisis peritoneal.

Referencias

- 1.- Laird N, Berkley Cs, Lowrie Eg: Modeling Success or failure on Dialysis therapy. The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23: 101-6.
- 2.- Dialysis Outcome Quality Initiative, the DOQI Study. Assesment of Nutritional Status specifically as it relates to peritoneal dialysis. *Am J Kid Dis* 1997; 30: 83-100.
- 3.- CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group Canada-USA multicentre study of peritoneal dialysis adequacy: Description of the study population and preliminary results. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 88-92.
- 4.- Bergstrom J, Heimburger O, Lindholm B: Calculation of the Protein Equivalent of Total Nitrogen Appearance from Urea Appearance. Which Formulas should be used? *Perit Dial Int* 1998; 18: 467-73.

- 5.- Keshaviah P: Adequacy of CAPD: A quantitative Approach. *Kidney Int* 1992; 42: 160-4.
6. Alexander S: Peritoneal Dialysis, in: Holliday M, Barrat M, Avner E, eds *Textbook of Pediatric Nephrology*, 2nd ed. Williams & Wilkins 1994; 1654-9.
7. Fierro A: Registro Chileno de Diálisis Peritoneal. XIX Cuenta de Hemodialisis Crónica (HDC) en Chile Sociedad Chilena de Nefrología, Registro de Diálisis, 1999: 37-51.
8. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al: Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2295-99.
9. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
10. Heimbürger O: The negative results of the ADEMEX study may be positive for peritoneal dialysis. time for a paradigm shift in the focus of peritoneal dialysis adequacy? Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2002; 22: 546-8.
11. Piraino B: ADEMEX: how should it change our practice? Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2002; 22: 552-4.
12. Cano F, Marín V, Azócar M, Delucchi A, Rodríguez E, Díaz E, Villegas R: Adequacy and Nutrition in Pediatric Peritoneal Dialysis *Adv Perit Dial* 2003; 19: 273-9.
13. Neu A, Ho PL, McDonald R, Warady B: Chronic Dialysis in children and adolescents, The 2001 NAPRTCS Annual Report. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 656-63.
14. Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council: *Recommended Dietary Allowances (ed10)* Washington, DC National Academy Press, 1989.
15. Cano F: Adecuación y Nutrición en Diálisis Peritoneal Pediátrica. *Arch Latin Nefr Ped* 2003; 3: 82-9.
16. Warady B: Optimizing Dialysis in Pediatric Patients in: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical Dialysis*, 2nd ed., Norwalk, Conn. Appleton & Lange, 1990: 189-202.
17. Keshaviah P: Adequacy of CAPD: A quantitative Approach. *Kidney Int* 1992; 42: 160-4.
18. Holtta T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical Outcome of Pediatric Patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 889-97.
19. Warady B, Alexander S, Watkins S, Kohaut E, Harmon W. Optimal Care of the Pediatric ESRD patient on Dialysis. *AJKD* 1999; 33: 567-83.
20. Dialysis Outcome Quality Initiative, DOQI Study. Clinical Practices Guidelines *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 3: 2.
21. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000 *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37: 1.
22. Warady BA: Should the DOQI Adequacy Guidelines be used to standardize peritoneal dialysis in children? *Perit Dial Int* 2001; 21: 174-7.
23. Schaefer F, Klaus G, Mehls O: The Mid European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group. Peritoneal Transport Properties and Dialysis Dose Affect Growth and Nutritional Status in Children on Chronic Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Neph* 1999; 10: 1633-9.
24. Holtta T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C: Clinical Outcome of Pediatric Patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 889-97.
25. Chadha V, Warady B: What are the clinical correlates of adequate peritoneal dialysis? *Semin Nephrol* 2001; 21: 480-9.
26. Aranda RA, Pecoits-Filho R, Romao J Jr, et al: Kt/V in children on CAPD: how much is enough? *Perit Dial Int* 1999; 19: 588-9.
27. Lindsay R, Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 382-9.
28. Goldstein SL: Adequacy of dialysis in children: does small solute clearance really matter? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1-5.
29. Lindsay R, Spanner E, Heidenheim P, LeFevre MJ, Hodsman A, Baird J, Allison M: Which come first, Kt/V or PCR-Chicken or egg? *Kidney Int* 1992; 42: 32-6.
30. Schaefer F, Wolf S, Klaus G, Langenbeck D, Mehls O: Higher Kt/V urea associated with greater protein catabolic rate and dietary protein intake in children treated with CCPD compared to CAPD. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 310-4.
31. Heimbürger O, Bergstrom J, Lindholm B: Maintenance of Optimal Nutrition in CAPD. *Kidney Int* 1994; 48: 39-46.