

## Implicaciones clínicas del modelo cinético de la urea en diálisis de alta eficacia

Juan García-Valdecasas, Sebastián Cerezo

### Resumen

Este estudio fue realizado para determinar si la cinética de la urea durante la diálisis se comporta como un solo y único compartimento, o si precisa ser considerado como un doble compartimento. Para ello hemos estudiado las variaciones en la concentración sanguínea de urea durante y tras la diálisis en 22 pacientes (12 hombres y 10 mujeres) con función renal residual cero, sometidos a Hemodiafiltración de alto flujo (polisulfona 2 x 1.8 m<sup>2</sup> en serie, Ob = 602 ± 37 ml/min, Od = 776 ± 41 ml/min, tiempo de diálisis = 136 + 30 min). El estudio comparativo entre el modelo cinético de un solo compartimento frente al modelo de doble compartimento, permitió averiguar que el rebote de urea post-diálisis es un fenómeno no relacionado con la generación de urea, sino con la eficacia de la diálisis (K total de urea del dializador e índices *Kt/V* y URR, con coeficientes de correlación de 0.57, 0.61 y 0.65 respectivamente). Este rebote de urea post-diálisis presenta 2 fases: una que se establece en los 2 primeros minutos (41.3% del rebote neto), relacionada con la recirculación de la sangre, y una segunda fase entre los 2 y 60 minutos post-diálisis debida al distinto flujo sanguíneo de los órganos y sistemas corporales. Por todo ello, el modelo cinético de la urea debe ser considerado como un doble compartimento, siendo necesario utilizar los valores de urea de los 30 minutos post-diálisis para cuantificar los índices *KUV* y URR si no se desea incurrir en sobrevaloración de los mismos. Siempre que se considere el doble compartimento, ambos índices son igual de eficaces para valorar la cantidad de diálisis, pero el índice URR ofrece menos errores y es más sencillo de determinar que el *Kt/V*.

PALABRAS CLAVE: Cinética, Urea, Diálisis alta.

### The clinical implications of the kinetic model of urea in high efficiency dialysis

This study was carried out to determine whether urea kinetic model is associated with a single or double pool. Urea concentration in blood samples during and post dialysis were analyzed in 22 patients (12 males and 10 females) without residual renal function, treated with High Flux Hemodiafiltration (polysulfone 2 x 1.8 m<sup>2</sup> in series, Ob = 602 + 37 ml/min, Od = 776 + 41 ml/min, treatment time = 136 + 30 min). Statistical analysis between single pool urea kinetic model and double pool urea kinetic model showed that post dialysis urea rebound is not associated with urea generation. Net rebound of urea is related to

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Granada

efficacy of dialysis (total urea clearance, *Kt/V* and URR had a correlation coefficient of 0.57, 0.61 and 0.65 respectively in relation to net rebound). Urea rebound had two different components: recirculation of blood is involved in the first 2 minutes of urea rebound (41.3% of total rebound), and the different blood flow of the organs is involved in the urea rebound of 2 - 60 minutes after dialysis. For that reason we need to consider urea kinetic model as double pool and to measure urea values after 30 minutes of the end of dialysis to find out URR and *Kt/V*, if we do not want an overquantification of them. Although both index (URR and *Kt/V*) had the same efficacy to measure the quantification of delivered dialysis under double pool of urea kinetic model, the URR index was more accurate and easier to determine than *KUV* index.

KEY WORDS: Kinetics, Urea, High efficiency dialysis.

### Introducción

En un intento por encontrar un índice de Diálisis Adecuada, The National Cooperative Dialysis Study (NCDS) demostró la utilidad del modelo cinético de la urea de un solo compartimento (UKM) como eficaz en la prescripción de la diálisis (1). Posteriormente, Gotch y Sargent (2) reexaminaron los datos del NCDS y sugirieron que la extracción de urea durante la diálisis (*Kt*, siendo *K* el aclaramiento de urea del dializador y *t* el tiempo de diálisis) debía ser igual al volumen de distribución corporal de la misma (*V*), notificando que el índice *KtN* era un excelente índice para medir la prescripción de la diálisis.

Debido a la naturaleza compartimental múltiple del cuerpo humano y a la resistencia de las membranas biológicas al movimiento de los solutos, una rápida eliminación de éstos durante la hemodiálisis origina un desequilibrio intercompartimental, seguido inmediatamente después de la diálisis por un acelerado incremento (rebote) de la concentración plasmática del soluto, como expresión del nuevo equilibrio (3-6). El retraso en la transferencia de masa (y por lo tanto del rebote) es más importante para los solutos poco difusibles (tales como la creatinina, ácido úrico y medianas moléculas), que para

los muy difusibles como la urea. Por ello, la cinética de los solutos poco difusibles está mejor representada por un doble o múltiple compartimiento, y sin embargo se acepta que el modelo cinético de la urea de un solo compartimiento (UKM) representa bien el comportamiento de esta molécula durante la diálisis. Este modelo cinético asume que la urea se equilibra instantáneamente durante la diálisis en su volumen de distribución (agua corporal total, TBW) (7-9). El retraso en la transferencia de urea y el posible rebote de urea post-diálisis, son considerados poco importantes y que afectan poco o nada desde el punto de vista práctico (10, 11). El UKM permite estimar una tasa de generación de urea (G) en un paciente dado y conociendo los parámetros del dializador, predecir la cantidad de diálisis a través de los cambios en la urea durante la misma (7, 10, 12, 13). Por este motivo, y especialmente en las diálisis cortas, el UKM ha adquirido una relevante importancia para valorar si la diálisis es o no adecuada, hecho que está ampliamente reconocido.

Sin embargo, en los últimos años existe una crítica al uso del modelo cinético de la urea de un solo compartimiento. Su aplicación clínica ha resultado en valores no fisiológicos de G (6) así como del volumen de distribución (14, 15). Keshaviah y cols. (16), en un estudio realizado en perros urémicos, encontraron un volumen de distribución de urea V calculado con el UKM de un solo compartimiento inferior en un 16% al TBW medido con urea marcada con C14, observando en dicho estudio un rebote de urea post-diálisis del 13%. Rebotes de urea por encima del 10% han sido descritos después de la diálisis convencional y valores que varían entre el 6% y el 11% se han observado después de la hemofiltración con tasas de ultrafiltración entre 100 y 200 ml/min respectivamente, lo que ha permitido cuestionar la validez del UKM de un solo compartimiento (14).

Desde otro punto de vista, este fenómeno del rebote de urea ha sido atribuido al hipercatabolismo proteico (17, 18), a problemas en la interacción del paciente con la membrana del dializador y líquido de diálisis (19) o incluso a la producción de interleukina-I (20, 21).

A la vista de las controversias surgidas sobre el modelo cinético de la urea de un solo compartimiento, así como sobre las causas, significación clínica e implicaciones del fenómeno del rebote de la urea post-diálisis, hemos realizado el presente trabajo con la finalidad de clarificar su naturaleza:

1.- Verificando su adherencia al modelo teórico que predice su cinética.

2.- Investigando su incidencia en las condiciones de diálisis que modifican la transferencia de masa de urea.

3.- Además, con el fin de asegurar la efectividad del modelo de urea de un solo compartimiento, hemos examinado el error introducido ignorando el rebote de urea cuando calculamos los parámetros volumen de distribución de urea (V), tasa de generación de urea (G), tasa de catabolismo proteico (PCR), índice de diálisis ( $KtN$ ), ta-

sa de reducción de urea (URR) y urea en mitad de la semana (MWU).

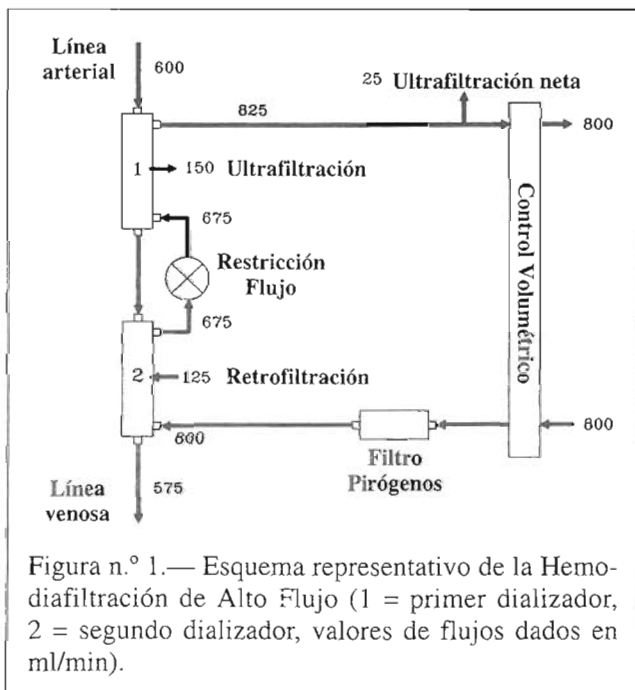
4.- Finalmente, hemos evaluado la influencia de este error sobre la prescripción de diálisis basada sobre el UKM de un solo compartimiento.

## Pacientes y métodos

Este estudio fue realizado en 22 enfermos urémicos, estables desde el punto de vista metabólico (12 hombres y 10 mujeres), con edad comprendida entre 30 y 76 años (media de  $55.7 \pm 12.0$  años), los cuales fueron sometidos a técnica de diálisis de alto flujo. Como criterio de selección, se eligieron pacientes con Filtrado Renal Residual nulo, no diabéticos, con presión arterial controlada en cifras diastólicas inferiores a 100 mmHg, buena situación cardiovascular y con acceso vascular que permitiera flujos de sangre entre 500-700 ml/min sin superar niveles de recirculación por encima del 15%.

El volumen de distribución de la urea, se determinó a través de la ecuación de Watson (22), definida según sexo, peso y talla. Este volumen de distribución osciló 26.5 y 55.6 litros (media de  $40.7 \pm 8.1$  litros), lo que correspondía a un porcentaje del peso corporal que osciló en los hombres entre el 61.4% y el 47.7% (media del  $53.3 \pm 5.2\%$ ) y en las mujeres entre el 56.5% y el 40.0% (media del  $47.6 \pm 5.8\%$ ). Los pacientes presentaron un peso pre-diálisis entre 121.8 y 50.2 Kg (media de  $85.9 \pm 21.8$  Kg) Y un peso post-diálisis entre 115.6 y 48.0 Kg (media de  $82.0 \pm 21.3$  Kg). La pérdida de peso intradiálisis (delta) osciló entre 6.2 y 1.2 Kg (media de  $4.0 \pm 1.5$  Kg). El tiempo de duración de la diálisis estuvo condicionado a la superficie corporal de los pacientes y a la pérdida de peso intradiálisis, con el fin de conseguir una diálisis eficaz con la mínima morbilidad intradiálisis: 4 pacientes fueron dializados durante 90 minutos, 6 durante 120 minutos, 8 durante 150 minutos y 4 durante 180 minutos.

Descripción de la técnica de diálisis.- La técnica de diálisis de alto flujo utilizada ha sido la Hemodiafiltración de Alto Flujo, descrita en 1984 por Von Albertini (23) con algunas modificaciones sobre la técnica original (Figura n.º 1): en cada sesión se utilizaron 2 dializadores HF 80 (polisulfona de 1.8 m') en serie. En el dializador n.º 1 se consiguió la eliminación de solutos por movimiento convectivo únicamente y en el dializador n.º 2 por difusivo. Así pues, por el primer dializador se obtuvo un ultrafiltrado desde la sangre al líquido de diálisis igual al volumen de ultrafiltración requerido para obtener sólo movimiento convectivo, más la pérdida neta de agua del paciente (ganancia de peso interdiálisis o delta), y por el segundo dializador una retrofiltración que equilibrara dicha ultrafiltración. Con el fin de que el líquido de diálisis estuviera exento de pirógenos, se intercaló en la región inlet de este compartimiento un filtro de pirógenos. Con ello se consiguió que la retrofiltración de líquido dializante no fuera origen de morbilidad intradiálisis.



Los pacientes fueron sometidos a flujos de sangre entre 500 700 ml/min. El flujo del líquido de diálisis utilizado fue de 700/800 ml/min, usando en su composición bicarbonato como buffer.

En todos los enfermos se obtuvieron muestras de sangre a nivel arterial a tiempo cero (pre-diálisis), a los 2 min y cada 30 min hasta la finalización de la diálisis, así como muestras post-diálisis a los 0.5, 1, 2, 10, 30 y 60 min después de finalizada la misma, estudiando los niveles de BUN y de hematocrito. Igualmente se determinó el valor de BUN previo a la siguiente diálisis.

El estudio del aclaramiento de urea total en el compartimento sanguíneo ( $K_b$ ) se realizó a través de la ecuación:  $K_b = \frac{Q_{ba} \cdot BUN_a (1 - H_{cta} \pm K \cdot H_{cta}) - Q_{bv} \cdot BUN_v (1 - H_{ctv} \pm K \cdot H_{ctv})}{BUN_a (1 - H_{cta} \pm K \cdot H_{cta})}$  (donde  $Q_{ba}$  y  $Q_{bv}$  = flujo de sangre en línea arterial y línea venosa respectivamente;  $BUN_a$  y  $BUN_v$  = BUN en línea arterial y línea venosa respectivamente;  $H_{cta}$  y  $H_{ctv}$  = hematocrito en línea arterial y venosa respectivamente;  $K$  es la constante de distribución de urea en los hematíes con respecto al plasma ( $K = 0.859$ ).  $Q_{bv}$  se determinó por la ecuación  $Q_{ba} \cdot H_{cta} / H_{ctv}$ ).

La medida del índice  $Kt/V$  se realizó a través de la fórmula notificada por Daurgidas en 1992 (24) que tiene en cuenta la generación de urea intradiálisis, mientras que los parámetros MWU y PCR se obtuvieron por las ecuaciones del modelo cinético de la urea de un solo compartimento, descritas por Gotch (2).

A través del  $Kt/V$  se obtuvo el aclaramiento efectivo de urea por el dializador ( $K_{eff}$ ), considerando el valor de  $V$  como el volumen de agua corporal obtenido por la ecuación de Watson. Igualmente se obtuvo el volumen de distribución a través del UKM de un solo compartimento ( $V_{ukm}$ ) al considerar el valor de  $K$  como aclaramiento total de urea por el dializador.

Con el fin de comparar los anteriores datos sobre eficacia de diálisis, se estudió la relación entre la tasa de reducción de urea (URR) y la cantidad de urea eliminada durante la diálisis ( $Kt$ ). El URR se calculó a través de la ecuación descrita por Lowrie y Lew (30).

**Modelo cinético de dos compartimentos.**— Con el fin de estudiar e investigar la transferencia intercompartimental de urea y el rebote de la misma tras la diálisis, se consideró una variación del clásico modelo cinético de dos compartimentos (25), en la cual la urea se genera homogéneamente en cada unidad del agua corporal a una tasa constante (26). Esta presunción está basada sobre el hecho de que la generación de urea es extremadamente pequeña comparada con la magnitud del coeficiente de transferencia transcelular de la urea ( $X$ ), y por lo tanto el posible desbalance intercompartimental creado por la nueva urea generada es instantáneamente neutralizada por su difusión. Así pues, se puede considerar a la urea generada en el compartimento intracelular, extracelular o en ambos compartimentos sin que con ello se quite validez a la formulación teórica del modelo cinético de dos compartimentos (5).

En el modelo cinético de dos compartimentos, la tasa de cambio en la concentración de urea entre ambos compartimentos en el período interdialítico y en ausencia de función renal residual, es decir  $d/dt C_1(t)$  y  $C_2(t)$ , se define por las ecuaciones:

$$V_1 \frac{dC_1(t)}{dt} = G_1 - X[C_1(t) - C_2(t)];$$

$$V_2 \frac{dC_2(t)}{dt} = G_2 + X[C_1(t) - C_2(t)]$$

(siendo 1 = extracelular; 2 = intracelular;  $G$  = generación de urea;  $C(t)$  = concentración de urea en el tiempo  $t$ ).

En este modelo cinético de dos compartimentos, se asumió que:

a) El volumen de distribución de la urea ( $V$ ), aproximado al agua corporal total (TBW), está dividido en dos compartimentos homogéneos y constantes (8):  $V_1$  (extracelular) y  $V_2$  (intracelular). La relación  $V_1/V_2$  se consideró 2/3, o sea,  $V_1 = 0.4 \cdot V$  y  $V_2 = 0.6 \cdot V$  (27).

b) La transferencia intercompartimental de urea es lineal, en concordancia con el coeficiente de transferencia de masa de la urea  $X$ .

c) El coeficiente de distribución entre el espacio intra y extracelular es igual a 1, como consecuencia de la elevada difusión de la urea, motivo por lo que no se tiene en cuenta en los cálculos del modelo (28).

d) La tasa de generación de urea  $G$  es constante. Dicha generación, generalmente representada como un fenómeno intracelular ( $G_2$ ) o extracelular ( $G_1$ ), fue considerada en nuestra variación del modelo cinético como homogénea en cada unidad de agua corporal y a ritmo constante ( $G_1 = G_2$ ).

En el hipotético caso de ausencia de generación de soluto en el sistema, la siguiente ecuación de balance de masa de urea es válida para  $0 < t < t_e$  (26):

$$V_1 C_1(t) + V_2 C_2(t) = V C_e$$

en donde  $C_e$  indica la concentración de urea en los dos compartimentos al tiempo "t" después del final de la diálisis.

Combinando dichas ecuaciones, se obtiene:

$$C_1(t) * X * \frac{V}{V_1 * V_2} + \frac{d}{dt} * C_1(t) - \frac{V}{V_1 * V_2} * C_e = 0$$

y tras desarrollar la diferencial:

$$C_1(t) = C_e - (C_e - C_0) \text{EXP} \left( -X \frac{V}{V_1 * V_2} t \right)$$

(donde  $C_0$  = concentración de urea a  $t = 0$  post-diálisis). Considerando  $R_1(t) = [C_1(t) - C_0] * 100 / C_0$  y  $R_e = (C_e - C_0) * 100 / C_0$  donde  $R$  es el rebote del soluto en cuestión, queda:

$$R_1(t) = R_e \left[ 1 - \exp \left( -X \frac{V}{V_1 * V_2} t \right) \right]$$

Siguiendo un procedimiento similar, en el espacio intracelular el valor de  $R_2(t)$  resulta:

$$R_2(t) = R_e \left[ 1 + \frac{V_1}{V_2} \text{EXP} \left[ -X \frac{V}{V_1 * V_2} t \right] \right]$$

Como hemos asumido que la generación de urea  $G$  es constante y uniforme en cada compartimento corporal, este  $G$  es responsable del incremento en cada unidad de tiempo  $t$  de la elevación de urea en el espacio interdialítico ( $C_g(t)$ ):

$$C_g(t) = \frac{G * t + V * C_0}{V + b * t}$$

(donde  $b$  = tasa de cambio en el agua corporal en ml/min).

Así pues, incluyendo este efecto de generación de urea en el modelo cinético, las anteriores ecuaciones quedan:

$$R_1(t) = R_e \left[ 1 - \exp \left( -X \frac{V}{V_1 * V_2} t \right) \right] + R_g(t)$$

$$R_2(t) = R_e \left[ 1 + \frac{V_1}{V_2} \text{EXP} \left[ -X \frac{V}{V_1 * V_2} t \right] \right] + R_g(t)$$

(en donde  $R_g(t)$  expresa  $C_g(t)$  en términos del porcentaje de incremento versus  $C_0$ ).

De acuerdo con este modelo cinético de dos compartimentos desarrollado, las ecuaciones que predicen los cambios de la concentración de urea en el tiempo interdialítico, fueron derivadas desde las ecuaciones anteriormente expresadas.

**Rebote total de urea  $R(t)$ .**— Este término representa el porcentaje de incremento en la concentración de urea plasmática en cada momento  $t$  después del final de la diálisis, o sea  $C(t)$  versus el valor  $C_0$  post-diálisis:

$$\text{Rebote total } R(t) = [C(t) - C_0] / C_0 * 100$$

**Tasa de generación de urea ( $G$ ).**— Esta tasa fue estimada desde la elevación en la concentración plasmática de urea entre tratamientos, pero tomando como valor inicial la concentración 1 hora post-diálisis ( $C(1h)$ ) para evitar el fenómeno del rebote de la urea

$$G = [(V + b * \text{tid})C_i - V * C(1h)] / \text{tid}$$

(donde  $\text{tid}$  = tiempo del período interdialítico (min) y  $C_i$  es la concentración de la urea al comienzo de la siguiente diálisis).

La elección de pacientes sin función renal residual, permitió ignorar la pérdida de urea por la orina en los cálculos.

**Rebote neto de urea ( $R_n$ ).**— Siguiendo a Pedrini (26), se ha definido el rebote neto de urea, como la diferencia entre el rebote total y el incremento en la concentración debido a la generación de urea. Este rebote neto representa el incremento en la concentración de urea que excede al esperado como efecto de la tasa constante de generación de urea, y que resulta bien por 1) un simple proceso de reequilibrio entre compartimentos, o 2) un catabolismo acelerado estimulado por el tratamiento de la diálisis.

#### Aplicación del modelo cinético de la urea

En la segunda parte del trabajo, hemos intentado evaluar el error que se introduce en los cálculos de la prescripción de la diálisis si ignoramos el rebote de urea y aceptamos el modelo cinético de la urea de un solo compartimento como propugna Gotch. Para ello se determinó el índice  $Kt/V$  y  $URR$  en cada paciente usando los valores de rebote neto en cada tiempo  $t$  post-diálisis comparándolos con los valores obtenidos previamente.

El estudio estadístico se realizó mediante análisis de 1 varianza de una sola cola (ANOVA) para comparar las medias de los grupos, y la  $t$  de student para datos pareados, considerándose niveles de significancia estadística los valores de  $p < 0.05$ . La recta de regresión y coeficiente de correlación se obtuvieron por los estudios de análisis de regresión lineal, considerando estadísticamente significativos los valores del coeficiente de correlación  $R$  superiores a 0.45.

#### Resultados

En la TABLA I se indican los valores de BUN durante la diálisis, mientras que en la TABLA II se muestran los valores medios y desviación estandar (DS) de BUN a cada tiempo  $t$  post-diálisis.

Los valores del aclaramiento total de urea obtenido por la diálisis variaron entre 379 y 540 ml/min (media de  $447 \pm 44$  ml/min). Los valores de la tasa de catabolismo proteico (PCR) en nuestros pacientes, oscilaron entre 0.83 y 1.44 g/kg/día (media de  $1.14 \pm 0.2$  g/kg/día), mientras que los valores de urea a mitad de semana (MWU) variaron entre 22.0 y 63.0 mg/100 ml. (media de  $41.4 \pm 11.6$  mg/100 ml.).

TABLA I  
Resultados del BUN durante la diálisis

PACIENTE	BUN pre	BUN2	BUN30	BUN60	BUN90	BUN120	BUN150	BUN180
1	41	30	15	11	5			
2	67	56	348	31	27	20	17	
3	53	37	28	22	17	12		
4	80	68	51	39	35	29	24	17
5	75	62	47	41	34	27	24	16
6	47	35	30	22	17	14	9	
7	63	55	39	31	24	16		
8	79	62	44	37	27	23		
9	67	63	43	34	26	21	18	
10	40	33	20	15	9	6	4	
11	83	77	54	44	40	34	29	
12	48	38	24	15	10			
13	44	35	21	16	11			
14	69	57	41	33	29	25	20	
15	84	75	51	42	33	28	24	21
16	78	61	44	36	31	27	24	21
17	51	36	30	25	21	15		
18	70	61	45	34	28	23	18	
19	83	71	49	39	32	27		
20	78	67	47	37	30	24		
21	94	81	61	50	43	37	32	
22	50	42	27	20	13			
MEDIA	65.6	54.6	38.6	30.6	24.6	22.7	20.3	18.8
D.S.	16.3	16.1	12.4	10.8	10.5	7.8	7.9	2.6

TABLA II  
Variación de los parámetros BUN, Kt/V, URR, Vukm, Cg(t) y Rg(t) a diferentes tiempos post-diálisis

	t = 0	t = 0.5'	t=1'	t=2'	t=10'	t=30'	t=60'
BUN	17.2 ± 7.3	18.6 ±6.8	19.3 ±7.3	20.4 ±7.4	21.6 +7.5	23.6 +7.8	24.9 +7.8
Kt/V	1.65 ±0,35	1.56 ±0.26	1.49 ±0.24	1.42 ±0.24	1.35 ±0.21	1.24 ±0.16	1.18 ±0.15
URR	77.1 ±5.7	75.4 ±4.8	74.0 ±4.8	72.4 ±4.9	70.6 ±4.7	67.7 ±4.3	65.9 ±4.0
Vukm	42.3 ±10.7	45.0 ±11.7	46.4 ±12.5	48.5 ±12.8	50.7 ±12.6	54.8 ±13.0	57.4 ±13.3
Cg(t)		0.38 ±0.14	0.38 ±0.14	0.38 ±0.14	0.38 ±0.14	0.39 ±0.14	0.40 ±0.14
Rg(t)		2.10 ±0.01	2.10 ±0.01	2.10 ±0.01	2.12 ±0.01	2.16 ±0.01	2.22 ±0.01

El estudio de la recirculación del acceso vascular mostró unos valores que oscilaron entre el 7.3% y el 13.6% (valores medios del  $10.5 \pm 2.0\%$ ). El aclaramiento efectivo de urea fue  $494.7 \pm 59.2$  ml/min, mientras que el aclaramiento real (aclaramiento efectivo modificado por la recirculación) mostró unos valores medios de  $450.3 \pm 50.4$  ml/min. La eliminación total de urea por la diálisis (Kt) fue de  $66.146 \pm 13.643$  mg.

### Estudio del rebote de urea

En la Figura n.º 2 se muestran las curvas obtenidas al estudiar el rebote de la urea siguiendo el modelo cinético de dos compartimentos descrito. Los valores de cada tiempo t representan la media  $\pm$  OS de los 22 pacientes. La curva superior dibuja el rebote total, la intermedia el rebote neto y la inferior el rebote esperado sólo como consecuencia de la urea generada en el intervalo entre el final de la diálisis y cada tiempo t (Rg<sub>ú</sub>).

En la Figura n.º 3 se muestra la cinética de la urea de dos compartimentos. Independientemente del lugar de generación de la urea (intra o extracelular), ambas curvas son exponenciales durante los 2 primeros minutos post-diálisis, perdiendo este carácter exponencial entre los 2-30 minutos. Este rebote de urea se equilibra entre los 30 y 60 min., siempre que asumamos que la generación de urea es lineal, representado por la asíntota que intercepta al eje de las ordenadas en el punto  $y = 32$ . En otras palabras, en este momento el rebote de la urea está casi estabilizado y es la generación de urea el principal factor que determina el subsecuente aumento del incremento en la concentración de urea.

En la Figura n.º 4 se representa el incremento del rebote neto de forma porcentual en relación con el tiempo t post-diálisis anterior por minuto. Al igual que ocurría en la Figura n.º 3, podemos observar cómo este rebote porcentual ofrece una curva de carácter exponencial, con tres fases bien diferenciadas en ella. En la fase A, que tiene lugar en los 2 primeros minutos, se observa un rebote intenso con pendiente cercana al ángulo recto, seguida de una segunda fase B entre los 2 y 15 min o aproximadamente con caída de esta pendiente, y una tercera fase C de equilibrio de este rebote. Cuando distribuimos los pacientes según el tiempo de duración de la diálisis (150 min, 120 min y 90 min) y se representan las variaciones en la concentración de BUN durante y tras la diálisis de uno de estos grupos (Figura n.º 5), observamos que en el período intradiálítico ocurre un fenómeno similar, es decir, una caída importante de la concentración de urea durante los 2 primeros minutos, y una caída más lenta pero mantenida durante el resto de la diálisis, hasta llegar al final de la misma en donde también se observa un rebote total muy intenso en los 2 primeros minutos, seguido de un rebote más estabilizado entre los 2 y 60 min. Este hecho es similar en los 4 grupos, con independencia del tiempo de diálisis. La caída en la concentración de urea plasmático durante los 2 primeros minutos

de diálisis se corresponde con la elevación que tiene lugar en los 2 primeros minutos post-diálisis (área sombreada) (coeficiente de correlación  $R = 77$ ). Ambas pendientes, vienen representadas principalmente por la recirculación de la sangre (tanto periférica como central), representando la parte más importante del rebote de urea.

Cuando estudiamos la correlación existente entre el aclaramiento total en sangre (Kb) y el rebote que tiene lugar en los 2 primeros minutos encontramos que ambos parámetros ofrecen una excelente correlación, con un coeficiente  $R = 0.57$ . De igual manera, la correlación entre el rebote total y los índices *KtN* y URR nos muestran una excelente correlación entre dichos parámetros ( $R = 0.61$  y  $R = 0.65$  respectivamente), correlación que es igualmente significativa entre los índices *KtN* y URR con el rebote que tiene lugar en los 2 primeros minutos post-diálisis ( $R = 0.66$  y  $R = 0.73$  respectivamente). Sin embargo, la correlación entre el flujo de sangre empleado (Qb) y el rebote total o incluso con el rebote en los 2 primeros minutos muestra pobre significación ( $R = 0.44$  y  $R = 0.19$  respectivamente).

### Aplicación del UKM de un solo compartimento

En la TABLA II indicamos los valores medios y O.S. de los índices de diálisis *KtN* y URR, determinados con los valores de BUN a tiempos t post diálisis, mientras que en la Figura n.º 6 se representan las reducciones porcentuales de estos valores frente al valor t = Opost-diálisis. Se observa una mayor reducción porcentual en el *KtN* que en el URR, como consecuencia de que el primer índice es exponencial, mientras que el segundo no lo es. El estudio estadístico mostró diferencias significativas entre los valores de *KtN* y URR a diferentes tiempos t post-diálisis, excepto entre los valores obtenidos a los 30 y 60 minutos.

Aplicando el modelo cinético de la urea de un solo y único compartimento, podemos determinar el volumen de distribución que le correspondería a cada paciente (Vukm). En la TABLA II se indican los valores que toma este Vukm a cada valor de *KtN*. Estos valores de Vukm fueron superiores a los encontrados reales (determinados por las ecuaciones de Watson ( $p < 0.001$ )).

Los valores estimados de G (generación de urea) no se vieron afectados por el rebote: en dicha TABLA II se indican las variaciones de Cg(t) y Rg(t) a diferentes tiempos post-diálisis.

El parámetro nutricional (PCR) determinado cuando el rebote fue considerado, se encontró significativamente inferior al obtenido cuando el rebote fue ignorado ( $PCR = 1.14 \pm 0.2$  y  $1.0 \pm 0.2$  respectivamente,  $p < 0.05$ ), mientras que el parámetro de prescripción de diálisis MWU no mostró diferencias significativas ( $MWU = 41.4 \pm 11.6$  y  $46.2 \pm 11.4$  respectivamente).

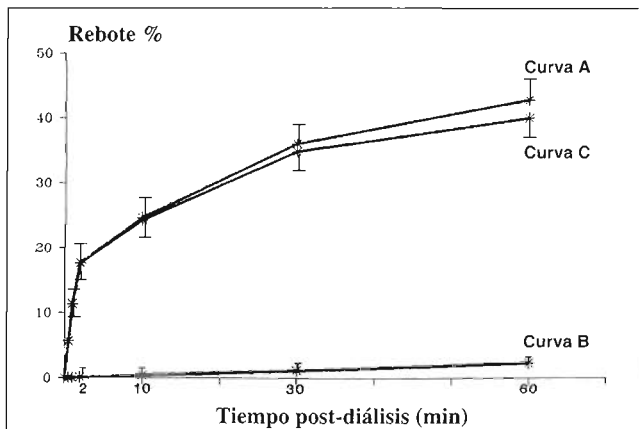


Figura n.º 2.— Estudio del rebote de urea post-diálisis. Curva A = rebote total. Curva B = rebote esperado como consecuencia de la urea generada en el intervalo entre el final de la diálisis y cada tiempo  $t$  ( $R_g(t)$ ). Curva C = rebote neto.

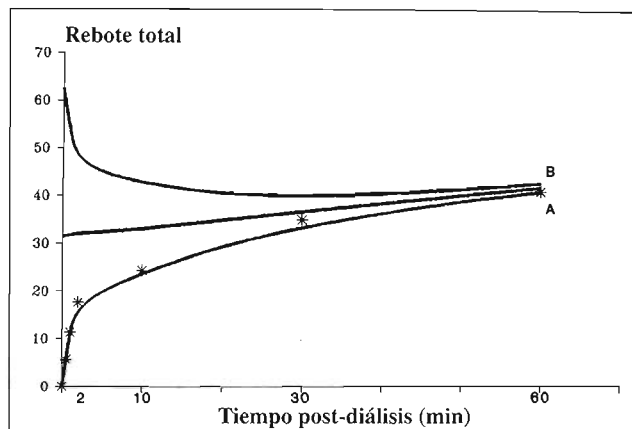


Figura n.º 3.— Cinética de la urea en el compartimento extracelular (curva A) e intracelular (curva B). Se ha asumido que la generación de urea es lineal. La asíntota que corta al eje de ordenadas en el punto  $y = 32$  representa el equilibrio en el rebote total de urea.

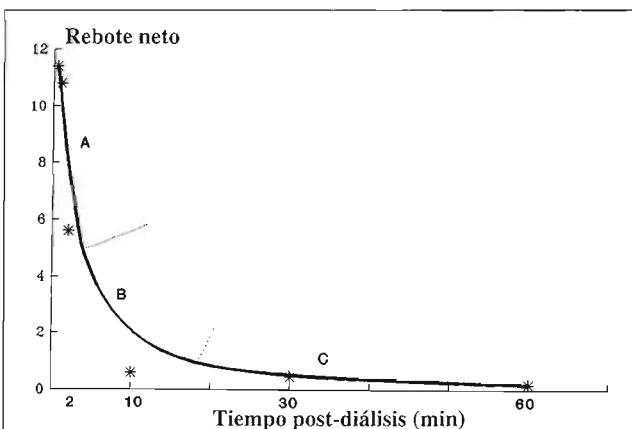


Figura n.º 4.— Incremento en el rebote neto en relación con el tiempo  $t$  post-diálisis previo. La porción A de esta curva representa principalmente el rebote de urea debido a la recirculación; la porción B representa el rebote debido a los órganos y sistemas con elevado flujo de sangre; la porción C representa el rebote de los órganos y sistemas con bajo flujo de sangre.

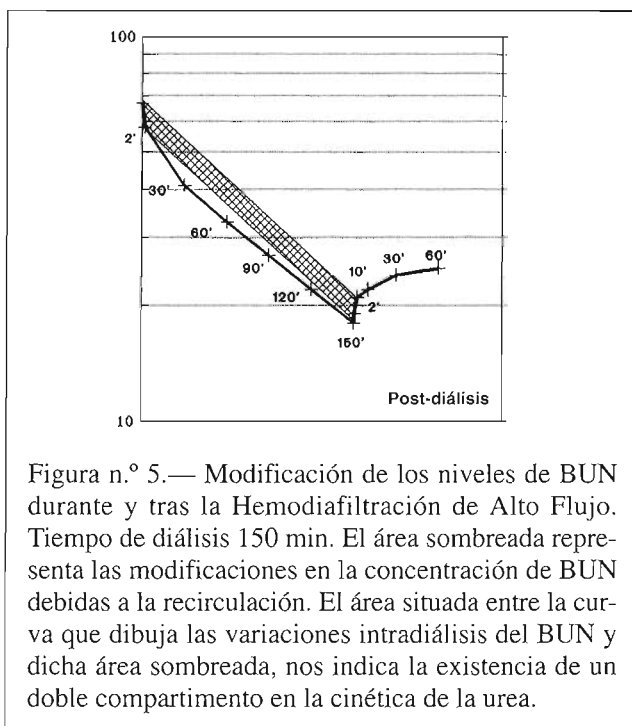


Figura n.º 5.— Modificación de los niveles de BUN durante y tras la Hemodiafiltración de Alto Flujo. Tiempo de diálisis 150 min. El área sombreada representa las modificaciones en la concentración de BUN debidas a la recirculación. El área situada entre la curva que dibuja las variaciones intradiálisis del BUN y dicha zona sombreada, nos indica la existencia de un doble compartimento en la cinética de la urea.

## Discusión

La formulación de una ecuación que describe el rebote de urea post-diálisis de acuerdo a un modelo cinético de dos compartimentos, nos ha permitido evaluar el rápido aunque autolimitado incremento de la concentración de urea post-diálisis. Este rebote de urea excede al rebote esperado como consecuencia de la generación de urea. En nuestros pacientes, la cinética de este incremento ha seguido un modelo de dos compartimentos, cuando se asume la generación de urea uniforme y constante. La excelente correlación entre el aclaramiento total de urea

en sangre,  $Kt/V$  y URR y los valores del rebote, nos permiten explicar que dicho rebote es más intenso a mejor eficacia de diálisis, siendo pues este rebote un proceso de reequilibrio en el desbalance intercompartimental creado por la transferencia de masa durante la diálisis. Aparte del efecto que el flujo de sangre ejerce sobre la eficacia de la diálisis, tiene poco efecto "per se" sobre este rebote de urea, y su única repercusión tiene lugar sólo de forma parcial en los 2 primeros minutos post-diálisis.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos decir que dicho rebote de urea post-diálisis, estaría constituido por dos componentes principales: 1) la recirculación de la

sangre. A este respecto, nos estamos refiriendo a la recirculación central más la periférica, fenómeno observado en la Figura 5. Ello nos permite notificar que tanto las fistulas en regular estado (con recirculación periférica primordialmente), así como las fistulas en excelente estado en pacientes con mala dinámica cardíaca (con recirculación central importante), son responsables del 41.3% del rebote neto de urea. Nuestros pacientes presentaban fistulas en excelente estado y su situación cardiovascular era normal, lo que nos hace pensar que en ellos este fenómeno de rebote era debido a un componente mixto. Este hecho explicaría en gran parte el porqué de que los flujos de sangre elevados, en pacientes con buena situación cardiovascular y excelente acceso vascular, sólo inciden en el rebote de los 2 primeros minutos de forma parcial; 2) a la existencia de un desbalance intercompartimental o doble compartimento. A este respecto, ya en la Figura 5 se puede observar que durante la diálisis la transferencia de urea no sigue una eliminación compatible con el compartimento único, ya que tras los 2 primeros minutos con pendiente importante, consecuencia de la recirculación, si la cinética urea fuera de un solo compartimento la eliminación de esta urea sería uniforme y progresiva, y por ello debería seguir una curva coincidente con la parte inferior del área sombreada de dicha Figura n.º 5. Sin embargo, se observa un área perfectamente delimitada entre la parte inferior del área sombreada (correspondiente a la recirculación) y la curva que realmente sigue la concentración plasmática de urea, lo que permite predecir ya durante la diálisis que dicha cinética tiene que ser de doble compartimento. Ello es perfectamente observable cuando se estudian las variaciones del BUN post-diálisis en dicha Figura, apreciándose que tras el rebote debido a la recirculación existe otro rebote entre los 2 y 60 minutos no justificado por la generación de urea.

Entre las teorías manejadas para explicar este fenómeno, recientemente se ha propuesto (18, 20, 21) que ello sería un efecto hipercatabólico causado por mala compatibilidad entre el binomio paciente-membrana+líquido de diálisis, mediado por la inducción de interleukina-1. Esta teoría, atractiva y que aporta una excelente explicación al fenómeno de la hipotensión durante la diálisis, tiene algunos seguidores en el momento actual. Sin embargo, pocos estudios han podido poner en evidencia un acelerado hipercatabolismo tras la diálisis (18, 19). Otros autores (26), han encontrado una excelente correlación entre el rebote observado y el que correspondería teóricamente por un doble compartimento, lo que estaría en oposición con un hipercatabolismo tras la diálisis. Por ello la relación entre el hipercatabolismo post-diálisis y el rebote de urea es actualmente sólo pura especulación. Recientemente Schneditz y cols (29) han observado que el fenómeno del rebote es una consecuencia de doble compartimento entre los órganos y tejidos con mayor flujo de sangre (riñones, corazón, cerebro, sistema porta y órganos pequeños) y los de menor flujo (músculos, piel, grasa y huesos), lo que produce un desequilibrio entre

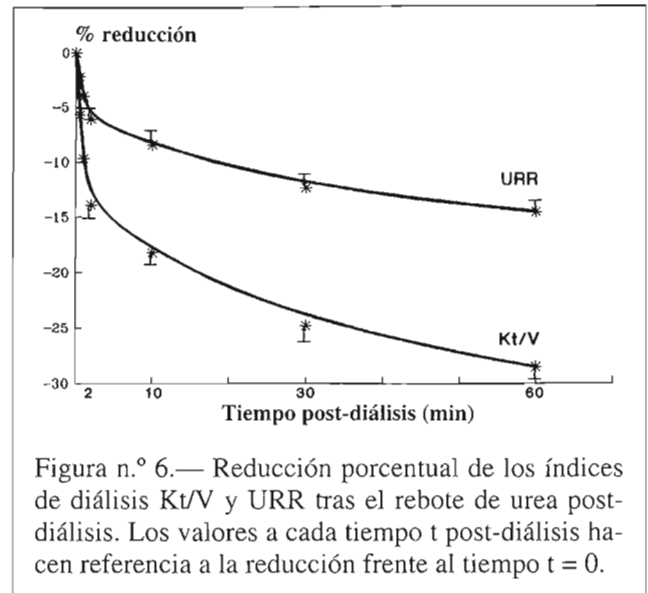


Figura n.º 6.— Reducción porcentual de los índices de diálisis Kt/V y URR tras el rebote de urea post-diálisis. Los valores a cada tiempo t post-diálisis hacen referencia a la reducción frente al tiempo t = 0.

ambos sistemas. Las zonas B y C de la curva representada en la Figura n.º 4 corresponderían a este doble compartimento: la zona B representaría el equilibrio entre la sangre que irriga a los órganos y tejidos que poseen mayor flujo de sangre con los de menor flujo (principalmente con el tejido muscular), y la zona C el equilibrio con los de menor flujo que los músculos (piel, hueso, grasa).

Como podemos observar en la Figura n.º 6, este rebote debe ser tenido en cuenta en la prescripción de la diálisis si no queremos incurrir en infradiálisis, ya que tanto la determinación del índice Kt/V como la del índice URR resultan erróneos cuando se toman los valores de BUN post-diálisis a tiempo cero (como propone Gotch). En nuestros pacientes, este error ha resultado ser del 25% - 30% en el Kt/V (media del 28.5%) y del 12% - 17% en el URR (media del 14.5%) cuando se realizan diálisis de alto flujo con elevada eficiencia. Aunque la mayor caída del Kt/V y URR se produce en los 2 primeros minutos, no podemos infravalorar la disminución que tiene lugar entre los 2 - 30 min, por lo que una estimación adecuada de estos índices precisa tomar como mínimo los valores de BUN 30 min. post-diálisis. Las diferencias en estos índices al tomar los valores de BUN a los 60 minutos post-diálisis comparados con los valores obtenidos a los 30 minutos post-diálisis, no fueron significativos, por lo que se puede prescindir de este valor. Como hemos podido comprobar en las Figuras 3 y 4, el rebote total que tiene lugar entre los 30 y 60 minutos post-diálisis es porcentualmente pequeño y debido sobre todo a la generación de urea más el equilibrio con los órganos con mínimo flujo sanguíneo.

Lowrie y Lew (30) han comparado un modelo basado en la tasa de reducción de urea (URR) con el modelo del NCSD, encontrando una excelente correlación con dicho modelo, correlación que es incluso superior al que ofrece el índice Kt/V, ya que en este índice (URR) el tiempo es un parámetro que no influye en la prescripción de la diálisis, hecho que no ocurre con el Kt/V. Basados en este



estudio, nosotros hemos utilizado el índice URR, observando al igual que le ocurría al  $KtN$  (Figura n? 6), una reducción importante tras los 30 primeros minutos post-diálisis, pero apenas apreciable entre los 30-60 minutos post-diálisis. El estudio estadístico entre ambos parámetros ( $KtN$  y URR) mostró una estrecha correlación en nuestros pacientes ( $R = 0.98$ ), que disminuía ligeramente tras el rebote de urea ( $R = 0.94$ ). Este diferente comportamiento es debido a que el  $KtN$  es una función logarítmica y por lo tanto se comporta con un carácter exponencial del que carece el índice URR. Aunque no pretendemos cuestionar la validez del  $KtN$  como índice de valoración de diálisis adecuada, sí queremos hacer hincapié en la validez y eficacia de este índice URR para valorar la prescripción de la diálisis, el cual es más sencillo de determinar que el  $KtN$  y presenta menos error. Sin embargo, la sobrevaloración de ambos índices cuando se interpreta el modelo cinético de la urea como un único compartimento, o sea sin considerar el rebote, puede ser causa de infradiálisis en algunas circunstancias clínicas: diálisis de alto flujo o de alta eficacia, aclaramientos por parte del dializador elevados, recirculación central o periférica importante. Con respecto a este último hecho, hemos de decir que si bien la recirculación periférica puede ser neutralizada en la mayoría de los pacientes tras la reconstrucción quirúrgica del acceso vascular, las limitaciones que impone la recirculación central son difíciles de eliminar, ya que depende del estado cardio-circulatorio del paciente (mayor recirculación central ante un volumen cardíaco bajo) y del estado del acceso vascular.

Las diferencias encontradas entre el volumen de distribución de la urea ( $V$ ) y el volumen calculado a través del modelo cinético de un solo compartimento ( $V_{ukm}$ ), así como la mínima correlación índice  $KtN$  y el PCR (ambos parámetros de este modelo cinético de un solo compartimento), nos permiten al igual que a otros grupos de investigadores (29-32) cuestionar el modelo propuesto por Gotch.

Resumiendo, nuestros resultados confirman que los valores de urea post-diálisis observados, no permiten justificar un modelo cinético de la urea de un solo compartimento, sino que se ajustan más a la cinética de un doble compartimento. Consecuencia de este doble compartimento, es la existencia de un rebote de urea tras la diálisis, el cual estaría constituido en primer lugar por un fenómeno de recirculación (central y periférica), y en segundo lugar siguiendo a Schneditz (29), a un desequilibrio entre el flujo de sangre de los diferentes órganos y sistemas. Todo ello nos obliga a considerar el rebote de urea post-diálisis en la estimación del índice de diálisis  $KtN$  o URR, si no queremos sobreestimar dichos valores. En ambos debemos tener en cuenta los valores de urea 30 minutos después de finalizar la diálisis. El índice de diálisis URR, tan eficaz como el  $KtN$ , resulta menos complejo que éste, y al carecer del carácter exponencial ofrece menos errores, por lo que debería ser tenido en cuenta como parámetro de prescripción de diálisis.

## Conclusiones

El estudio de la cinética de la urea durante y tras la diálisis de alta eficiencia (Hemodiafiltración de Alto Flujo) en 22 pacientes con función renal residual nula, nos mostró que:

1. – Existe un rebote de urea tras dicha diálisis que es independiente del tiempo de duración del tratamiento.

2. – Dicho rebote está en relación directa con la eficacia de la diálisis, existiendo una buena correlación entre dicho rebote post-diálisis y el aclaramiento total de urea obtenido por el dializador, con el índice de diálisis- $KtN$  y con el índice URR. Existió mala correlación con el flujo de sangre.

3. – Este rebote de urea post-diálisis no puede ser atribuido a la generación de urea, al ser de una magnitud muy superior a la misma.

4. – En el rebote de la urea post-diálisis se observan dos fases totalmente delimitadas: una primera fase, responsable del 41.3% del rebote total que ocurre en los 2 primeros minutos, y una segunda fase entre los 2 y 60 minutos post-diálisis.

5. – La primera fase del rebote de urea está constituida principalmente por la neutralización del desequilibrio originado por la recirculación central y periférica.

6. – La segunda fase del rebote de urea está constituida por la neutralización del desequilibrio surgido entre la concentración de urea en órganos y sistemas corporales con flujos sanguíneos elevados frente a los órganos y sistemas con flujos bajos.

7. – El volumen de distribución de la urea calculado según sexo, peso y talla muestra una diferencia estadística significativa ( $p < 0.001$ ) frente al obtenido a través del modelo cinético de la urea de un solo compartimento.

8. – Es erróneo considerar el modelo cinético de la urea durante la diálisis como constituido por un solo y único compartimento. La valoración adecuada de dicha cinética obliga a considerarla como constituida por un doble compartimento. En caso contrario, podemos incurrir en una sobreestimación de la cantidad de diálisis prescrita.

9. – Tanto el índice de diálisis URR como el  $KtN$  son eficaces en la valoración de la cantidad de diálisis aplicada, siempre que tengamos en cuenta el fenómeno del doble compartimento en la cinética de la urea. Ambos índices deben ser valorados con la determinación de la urea sanguínea 30 minutos después de finalizada la diálisis. Los errores que introducen el considerar la cinética de la urea de un solo compartimento son más importantes en el índice  $KtN$  que en el URR.

## Bibliografía

1. Laird NM., Berkey CS., Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.* 23 (supl 13), S101-S106, 1983.

2. Gotch FA., Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 28, 526-534, 1985.
3. Rastogi SP., Frost T., Anderson J., Ashcroft R., Kerr DNS. The significance of disequilibrium between body compartments in the treatment of chronic renal failure by hemodialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 5, 102-112, 1968
4. Popocich RP., Hlavinka DJ., Bomar JB., Moncrief JW., Dechard JF. The consequences of physiological resistances on metabolite removal from the patient-artificial kidney system. *Trans. Am. SocoArtif. Intern. Organs* 21, 108-115, 1975.
5. Frost TH., Kerr DNS. Kinetics of hemodialysis: A theoretical study of the removal of solutes in chronic renal failure compared to normal health. *Kidney Int.* 12, 41-50, 1977.
6. Sprenger KBG., Kratz W., Lewis A., Stadtmuller U. Kinetic modelling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int.* 24, 143-151, 1983.
7. Sargent JA., Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. *Kidney Int.* 7 (suppl2), S35-S44, 1975.
8. Schindhelm K., Farrel Pe. Patient-hemodialyzer interactions. *Trans Am. SocoArtif. Intern. Organs* 24, 357-365, 1978.
9. Farrel Pe. Kinetic modeling: Application in renal and related diseases. *Kidney Int.* 24, 487-495, 1983.
10. Sargent JA. Control of dialysis by a single pool urea model; The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.* 23 (suppl 13), S13-S25, 1983.
11. A quantitative evaluation of small and middle molecule toxicity in therapy of uremia. *Dial. Transplant.* 9, 183-194, 1980.
12. Gotch FA., Sargent JA., Keen M. Clinical results of intermittent dialysis therapy guided by ongoing kinetic analysis of urea metabolism. *Trans. Am. SocoArtif. Intern. Organs* 22, 175-189, 1976.
13. Gotch FA. Kinetics of hemodialysis. *Artif. Organs* 10, 272-281, 1986.
14. Lowrie E., Sargent JA. Clinical examples of pharmacokinetics and metabolic modeling: Quantitative and individualized prescription of dialysis therapy. *Kidney Int.* 18 (suppl10), S11-S16, 1980.
15. Haas T., Dongradi G., Villeboeuf F., De Viel E., Fournier JF, Duruy D. Plasma kinetics of small molecules during and after hemofiltration: Decrease in HF efficiency related to increase in ultrafiltration rate. *Clin. Nephrol.* 19, 193-200, 1983.
16. Keshaviah P., Ilstrup K., Shapiro W., Hanson G. Hemodialysis urea kinetics is not single pool. *Abstracts Am. SocoNephrol.* 17, 67A, 1984.
17. Borah MF., Schoenfeld PV., Gotch FA., Sargent JA., Wolfson M., Humphreys MH. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int.* 14, 491-500, 1978.
18. Farrel pe., Hone PW. Dialysis induced catabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 1417-1422, 1980.
19. Gutiérrez A., Alvestrand A., Wahren J., Bergstrom J. Blood membrane interaction without dialysis increased protein catabolism in normal man. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.* 22, 107, 1985.
20. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev. Infect. Dis* 6, 51-95, 1984.
21. Shaldon S., Deschodt G., Branger B., Granolleras C., Baldamus CA., Koch KM., Lysaght MJ., Dinarello CA. Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis restated. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.* 22, 229-243, 1985.
22. Watson P.E., Watson LD., Batt R.D. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements *Am. J. Cl. Nutr.* 33, 27-39, 1980
23. Von Albertini B., Miller IH., Gardner P.W., Shinaberger J.H. High-flux hemodiafiltration: under six hour-week treatment. *Trans. Am. SocoArtif. Intern. Organs* 30, 227-231, 1984.
24. Daugirdas J.T. Estimation of variable volume single-pool  $KtN$  when  $Kt/V > 1.5$ : comparison of logarithmic formulas. *Abstracts ASN, 25th Annual Meeting*, 361, 1992
25. Babb Al., Grimsrud L., Bell RL., Layno SB. Engineering aspects of artificial kidney system, in *Chemical Engineering in Medicine and Biology*, edited by Hershey D., New York, Plenum, page 289-332, 1967.
26. Pedrini LA. Zereik S., Rasmy S. Causes, kinetics and clinical implications of posthemodialysis urea rebound. *Kidney Int.* 34, 817-824, 1988.
27. Kleeman Cr. Body fluid compartments, in *Textbook of Nephrology*, edited by Massry SG y Glasscock RJ., Baltimore USA, William and Wilkins, pp 3.3-3.5, 1983.
28. Nolph K., Felts J., Moore R., Van Stone F. Differences in the distribution of urea and creatinine between red cells and plasma in normal and azotemic blood as assessed by autoanalyzer and normal chemical methods. *Int. Urol. Nephrol.* 10, 59-64, 1978.
29. Schneditz D., van Stone Je., Daugirdas JT. A regional blood circulation alternative to in-series Two compartment urea kinetic modeling. *ASAIO Journal* 39, M573-M577, 1993.
30. Lowrie EG., Lew NL. The urea reduction rate (URR). A simple method for evaluating hemodialysis treatment. *Contemp. Dial. Nephrol.* 12, 11-15, 1991.
31. Bednarz D., Fawzy AH., Paganini EP. Reproducibility of  $KtN$ -urea and PCR measurements: a cause for concern? *J. Am. SocoNephrol.* 4, 333, 1993.
32. Venning Me., Faragher EB., Hart J., Hartley G., Goldsmith DJA., Tapson JS., Goral R. The relationship between  $KtN$  and NPCR in hemodialysis patients in cross-sectional studies is mathematical coupling. *J. Am. SocoNephrol.* 4, 393, 1993.