

Monitorización continua de la dosis de diálisis

M. A. Alvarez-Lara y A. Martin-Malo

Servicio de Nefrología Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba.

El cálculo de la dosis de diálisis y la determinación del parámetro más adecuado para conocer su eficacia, han sido objeto de debate desde el inicio de la hemodiálisis (HD) y es un problema aún no resuelto. En 1983, el National Cooperative Dialysis Study (NCDS) confirmó, por primera vez, la importancia de los niveles de urea plasmática en la evolución de los pacientes en HD ¹. Posteriormente ², se estableció el primer modelo matemático para calcular la dosis de diálisis, el modelo cinético de la urea (MCU). En este modelo, se considera que la urea se genera exclusivamente a partir del catabolismo proteico, se distribuye por un único compartimento, que corresponde al agua corporal y se elimina de dos formas, a través del aclaramiento renal residual y por el dializador.

Parámetros de Diálisis Adecuada

La dosis de diálisis viene dada por el Kt/V o aclaramiento total de urea en el que K es el aclaramiento de urea, t es el tiempo de diálisis y V es el volumen de distribución. De acuerdo con los resultados del NCDS los pacientes con un Kt/V entre 0.9 y 1.5 tienen una morbimortalidad significativamente inferior, siempre que mantengan un nPCR mayor de 0.8 g/Kg/día ^{1,2}.

Este índice, descrito inicialmente para un tipo de diálisis concreto (membrana de cuprofán de baja superficie, acetato, etc.) se ha venido utilizando para todas las formas de diálisis (dializadores de gran superficie, membranas no celulósicas, Qb y Qd elevados, hemodiafiltración, etc.) y se ha podido comprobar que está sujeto a una serie de errores. En primer lugar, existen errores en el cálculo de Kd. Con frecuen-

cia, Kd se obtiene a partir de la información del fabricante. Este aclaramiento «in vitro» es del orden de un 16 % superior al calculado «in vivo» ³. El cálculo de K «in vivo» (diferencia arterio-venosa de urea y medida del Qb por el método de la burbuja) está sujeto a errores derivados de la metodología: ajuste de los rodillos de la bomba, depósito de proteínas en la membrana, distribución no uniforme del baño, etc. Para obviar estas dificultades, Malchesky y col. ⁴ describieron el Kd basado en la cuantificación directa de la urea (CDU) en el baño de diálisis.

En un estudio reciente se ha comprobado que el método de la diferencia arteriovenosa sobreestima el Kd entre un 16 y un 19 %, cuando se compara con el calculado a partir de la urea total eliminada ⁵ y que la diferencia entre ambos métodos se incrementa a medida que aumenta el Qb. Barth ⁶ observó grandes diferencias en el Kd al comparar diferentes métodos, incluyendo la CDU (27 % de variación), y estas diferencias de Kd se acompañan de variaciones en el Kt/V y nPCR ⁶. De igual modo, Garred y col. ⁷, objetivaron que los valores de nPCR obtenidos mediante el MCU son del 17 al 27 % superiores a los obtenidos con la recolección parcial del líquido de diálisis y ello es atribuido a sobreestimación del Kd en el MCU ⁷. Estos datos son muy importantes porque un error en la determinación del Kd dará lugar a alteraciones en el V y en la generación de urea (G), calculados a partir de Kd según el MCU.

Las fórmulas empleadas para el cálculo del Kt/V, nPCR y TAC según el MCU son muy complejas, por lo que precisan un soporte informático adecuado. Se ha intentado encontrar un modelo matemático que permita una evaluación rápida de la eficacia de la diálisis. La primera fórmula simplificada deriva directamente del MCU y estima el Kt/V de la siguiente forma:

$$Kt/V = \ln (\text{BUN pre}/\text{BUN post})^8$$

Otras fórmulas sencillas se basan en la correlación que existe entre el Kt/V y el coeficiente de reducción de la urea durante la diálisis (CRU) que está en fun-

Correspondencia: Alejandro Martin-Malo
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario «Reina Sofía».
Avd. Menéndez Pidal, s/n
14004-Córdoba

ción del Kd del dializador, la duración de la diálisis y el volumen de distribución de la urea. Jndal y col.⁹ describieron la correlación entre el CRU y el Kt/V calculado por el MCU:

$$Kt/V = (0,04 \times CRU) - 1,2^9$$

Posteriormente Basile y col.¹⁰ publicaron la siguiente ecuación con el Kt/V medido a través de la cuantificación directa de la urea eliminada en el líquido de diálisis:

$$Kt/V = (0,023 \times CRU) - 0,284^{10}$$

Ambas fórmulas tienen el inconveniente de que no permiten el cálculo del nPCR, que debe ser calculado por el MCU.

En estas fórmulas simplificadas se asume que la generación de urea durante la diálisis es mínima y que el transporte convectivo no influye en el Kd. Daurgidas y col.¹¹ observaron que para valores de Kt/V superiores a 1,3, estas fórmulas sobreestiman el Kt/V, por lo que proponen otra fórmula que incluye un factor de corrección en función del peso, la UF y la generación de urea durante la diálisis. Este método es algo más complejo, aunque también puede ser utilizado con facilidad para una valoración rápida de la eficacia de la diálisis.

El segundo problema que plantea el MCU es la forma de calcular V. El MCU considera que V corresponde al agua corporal total y está distribuida en un solo compartimento. Según este modelo matemático para calcular V es preciso conocer Kd con exactitud⁸ y ya hemos visto la dificultad que esto entraña. Sabemos que el agua corporal oscila entre el 35 y el 75 % del peso, dependiendo del sexo, estado de hidratación, cantidad de tejido adiposo, etc.^{12,13}. Simplificando se puede considerar que el agua corporal equivale al 53 % del peso en las mujeres y al 58 % en los varones. También se puede calcular el agua corporal utilizando las fórmulas antropométricas de Watson y col.¹⁴.

Cuantificación directa de la urea eliminada

El volumen de distribución, también se puede calcular a partir de la CDU, según el método de Barth⁶ en el que $V = U/t(C1-C2)$, siendo U la urea total eliminada, C1 la urea en plasma inicial y C2 la urea en plasma final. U se puede cuantificar bien mediante la recolección total del líquido de diálisis^{4,6,15} o por recolección parcial e intermitente^{7,16}. Este método ha demostrado ser extremadamente fiable en la cuantificación de V. Barth⁶ encuentra que el MCU sobreestima V en un 20 % (V = 66 % del peso según el

MCU y 46 % según la CDU). Maduell y cols.¹⁷ utilizando este método observan que V oscila entre un 43 y un 72 % del peso corporal, aunque cada valor permanece constante en un mismo paciente. Resultados similares han sido comunicados por otros autores^{18,19}.

Aunque no ofrece grandes problemas desde el punto de vista técnico, el inconveniente de la CDU para calcular el V y el Kd es la necesidad de disponer de un gran recipiente de unos 100-120 litros. Actualmente se dispone de sistemas que permiten la recolección de pequeñas muestras de líquido de diálisis para su análisis, con lo que este problema se puede obviar parcialmente.

Otro factor que puede inducir errores en el Kt/V es el efecto «rebote». La extracción rápida de urea durante la diálisis crea desequilibrios entre los diferentes compartimentos del organismo. En un trabajo realizado con perros urémicos, el V calculado según el modelo monocompartmental era un 16 % inferior al agua corporal total, medida con agua marcada con H3. Por otra parte, la urea marcada con C¹⁴ mostraba una cantidad de agua corporal similar. En el mismo estudio se observó un rebote de la urea postdiálisis del 13 %²⁰. Pedrini y col.²¹ encontraron un rebote de hasta un 8.8 % a los 48 minutos de finalizar la diálisis. Este rebote era más elevado cuanto mayor era la eliminación de urea y se correlacionaba directamente con el Kt/V.

La HD realizada con dializadores de alta permeabilidad y con flujos de sangre y líquido de diálisis elevados hace que este problema cobre especial importancia, ya que se produce una extracción de urea muy elevada en un corto espacio de tiempo. Esto hace que el rebote de urea sea mayor debido a que el paso del compartimento intra al extracelular es más lento que el del compartimento extracelular hacia el líquido de diálisis²². En este sentido, es interesante el trabajo de Kerr y col.²³, que estudian 34 pacientes en hemodiafiltración con polisulfona y calculan el Kt/V según el MCU, la fórmula simplificada y las fórmulas basadas en el CRU de Jndal y Basile; observando un rebote de urea del 21 % a los 30 minutos post-HD. El Kt/V calculado por cualquiera de las fórmulas se correlaciona con el del MCU, si bien son significativamente diferentes.

El Kt/V realizado con la urea final es siempre superior al de la urea a los 30 minutos post-HD (+0.14 a +0.21). Esta diferencia es lo suficientemente significativa como para ignorar el rebote. Se ha descrito que el rebote es mayor en HD de alta eficacia (17 %) que en la convencional (10 %) y que se correlaciona directamente con el Kt/V e inversamente con V²⁴. Por tanto, con las fórmulas empleadas habitualmente se sobreestima el Kt/V y posiblemente se administra una dosis de diálisis inferior a la recomendada²⁵. El

mayor inconveniente que tiene el cálculo del Kt/V incluyendo el rebote, es la necesidad de retener al paciente durante 30 minutos, una vez finalizada la HD.

Por todas las razones expuestas, el cálculo de los índices de diálisis basado en la urea plasmática inicial y final está sujeto a serias limitaciones. Como se ha mencionado previamente, la magnitud de los cambios de concentración de urea depende de factores como el grado de hidratación del paciente, la recirculación del acceso vascular, la compartimentalización del organismo, etc. Por otra parte, la cantidad de urea eliminada está más en función de la cantidad de urea presente en el organismo que del Kt/V, de tal forma, que un paciente con gran cantidad de urea en el cuerpo eliminará una gran cantidad de la misma, incluso con un Kt/V bajo. Por tanto, puesto que el propósito de la diálisis es la eliminación de urea, tomada como marcador de la depuración extrarrenal, parece más lógico cuantificar la diálisis en base a la CDU.

Los métodos basados en la CDU proporcionan un Kt/V menor que los basados en el MCU y son de alta fiabilidad, puesto que, la correlación con el MCU es muy buena. En este sentido, Keshaviah y col.²⁶ han propuesto recientemente el cálculo del «índice de soluto eliminado» (SRI) como marcador de la eficacia de la HD. El SRI está basado en el balance de masas de un soluto pre a post-HD:

$$\begin{array}{rcccl} \text{Contenido} & + & \text{Solutos generados} & = & \text{contenido} & + & \text{solutos} \\ \text{corporal} & & \text{durante la} & & \text{corporal} & & \text{eliminados} \\ \text{prediálisis} & & \text{diálisis} & & \text{postdiálisis} & & \text{en diálisis} \\ V_1 \cdot C_1 & + & G \cdot t_d & = & V_2 \cdot C_2 & + & R \end{array}$$

La cantidad neta de soluto eliminado sería igual a:

$$R - (G \cdot t_d) = (V_1 \cdot C_1) - (V_2 \cdot C_2)$$

Normalizando la cantidad neta de soluto eliminado para el contenido corporal prediálisis y expresándolo en porcentaje se obtiene el SRI:

$$\begin{aligned} \text{SRI (\%)} &= \frac{\text{Cantidad neta de soluto eliminado}}{\text{Contenido corporal prediálisis}} \times 100 \\ &= (R - G \cdot t_d) / (V_1 \cdot C_1) \times 100 \end{aligned}$$

Para calcular el SRI en la práctica clínica es preciso conocer la urea eliminada (R), el volumen de distribución V_1 y la concentración prediálisis C_1 . El C_1 se obtiene de una muestra de sangre prediálisis y R se puede medir recogiendo todo o una parte del efluente del líquido de diálisis. V_1 es más complicado puesto que para medirlo se requiere conocer C_2 , la concentración de urea postdiálisis después del período de equilibrio (rebote).

Prescripción «on line» de la dosis de diálisis

El cálculo de los índices de diálisis por cualquiera de los métodos expuestos presenta otros problemas adicionales. Debido a la complejidad del proceso: toma de muestras, fórmulas matemáticas, medida de la función renal residual, etc.; en la mayoría de las unidades la determinación de estos índices se hace a intervalos de tiempo prolongados, asumiendo que las condiciones del paciente y de la HD evaluada son las idóneas y que permanecen estables. Con frecuencia, se sobreestima el tiempo por que no se tienen en cuenta las interrupciones de la diálisis por alarmas, «by pass», etc. Igualmente, el Q_b no siempre es constante por problemas de fístula, hipotensiones, etc. A ello hay que añadir posibles errores en la determinación de la urea en el laboratorio. De esta forma, el Kt/V calculado de forma puntual en una sesión aislada puede no ser representativo de la cantidad de diálisis que está recibiendo habitualmente un paciente.

Se ha observado la existencia de una variabilidad intraindividual de $\pm 13\%$ en el Kt/V según el CRU y de $\pm 19\%$ según el MCU²⁷. Esto significa que en algunos casos el Kt/V estimado no representa realmente la dosis de diálisis administrada. Por este motivo, se están estudiando otras alternativas para la cuantificación de la diálisis que permitan conocer la dosis de diálisis suministrada en cada momento. Se trata de los sensores de urea «on line», que miden la concentración de urea bien en el líquido de diálisis o bien en agua plasmática.

En el presente número, se presentan los resultados preliminares obtenidos por nuestro grupo con un monitor de urea (MU) Biostat-1000^R en tiempo real que determina la concentración de urea en el líquido de diálisis a intervalos regulares, en cada sesión de HD. Un microprocesador mediante algoritmos matemáticos, calcula la CDU, el aclaramiento de urea, V, el Kt/V, el nPCR, el BUN pre-diálisis y el SRI.

En estudios preliminares, Keshaviah y col.²⁸ y Depner²⁹, comparan la urea total eliminada según el MU y según la técnica de la CDU, encontrando una alta correlación entre ambos métodos ($r = 0.95$). Igualmente, existía una magnífica correlación entre el Kt/V y el nPCR calculado por el MU y la CDU, teniendo en cuenta que la concentración final de urea fue medida a los 30 minutos para incluir el rebote. Más recientemente Canaud y col.³⁰ utilizan el MU para cuantificar la dosis de diálisis en hemodiafiltración con buenos resultados. En nuestro estudio se demuestra una buena correlación entre la cantidad de urea eliminada medida por el MU y la CDU ($r = 0.92$). Aunque existen diferencias significativas entre el Kt/V calculado por el MU y por los otros métodos, hay una alta correlación entre el MU y los mé-

todos tradicionales lo que significa que el MU Biostat 1000^R es un método válido para la cuantificación directa de la eficacia de la diálisis.

Actualmente existen otros monitores de urea, algunos como prototipo y otros ya comercializados, que mediante la determinación de urea en el líquido de diálisis o en agua plasmática, muestran los parámetros de diálisis «on line». Lindsay y col. han comunicado los resultados preliminares de un monitor (Dianalyser[®]) que determina la urea en muestras seriadas de agua plasmática tomadas de la línea aferente del dializador y calcula el Kt/V a lo largo de la diálisis, indicando el final de la sesión de HD cuando se ha alcanzado el Kt/V y la UF programados. Las correlaciones entre urea, Kt/V y nPCR medidos por el monitor y los determinados según el método clásico son excelentes³¹.

Recientemente, se ha desarrollado otro monitor para medir urea en PFD (Paired Filtration Dialysis). Este monitor consta de un sensor de urea, colocado en el efluente del ultrafiltrado, compuesto de un cartucho que contiene ureasa, situado entre dos células que miden la conductividad. La diferencia de conductividad pre y post ureasa refleja la urea en agua plasmática. El monitor contiene un procesador en cuyo software se programa el cálculo de los índices de diálisis según el modelo matemático que se desee. En un estudio previo³² se ha observado una excelente correlación entre la urea medida por este sensor y la medida convencionalmente en el laboratorio; el Kt/V del sensor de urea fue 1,45 y el determinado por la CDU de 1.38 ($r = 0.99$). En estos momentos disponemos en nuestro servicio de un sensor de urea para PFD, programado para calcular el Kt/V según las fórmulas de Gotch, Jndal, Basile y Daugidas. Nuestros datos preliminares muestran una excelente correlación entre la urea medida por ambos métodos y estamos pendientes de validar los resultados de Kt/V y nPCR.

Por lo tanto, se puede concluir, que los nuevos prototipos diseñados para la monitorización continua de la urea, constituyen un procedimiento eficaz para prescribir con precisión la dosis de diálisis. Estos monitores tienen una serie de ventajas sobre los métodos tradicionales: a) los cálculos son más fiables al estar basados en múltiples determinaciones; b) no precisan la extracción de muestras de sangre; c) permiten el cálculo en cada sesión de HD, por lo que conocemos los índices de diálisis reales y no asumimos como estándar las condiciones de una sola sesión, y d) se puede hacer una prescripción de diálisis individualizada y programar el final de la sesión cuando se hubieran alcanzado los objetivos de Kt/V y ultrafiltración deseados. En el momento presente, su aplicación está lejos de poder estandarizarse en

las unidades de diálisis debido a su complicada tecnología y su elevado coste.

El empleo rutinario en gran número de pacientes, de dializadores de alta permeabilidad y biocompatibilidad, control volumétrico de UF, bicarbonato y eritropoyetina permite una diálisis más corta y «fisiológica» y una mejor calidad de vida, pero a costa de un precio elevado. Monitorizar «on line» la dosis de diálisis supondrá inicialmente un coste económico adicional. Por tanto, es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar el efecto de estos nuevos métodos de calcular la dosis de diálisis sobre la morbimortalidad de nuestros enfermos. Probablemente, en un futuro próximo, su uso formará parte del tratamiento habitual de los pacientes en tratamiento con HD y hemodiafiltración.

Bibliografía

1. Lowrie EG y Laird NM: Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (suppl 13):S1-S122, 1983.
2. Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
3. Saha LK y van Stone JC: Differences between Kt/V measured during dialysis and Kt/V predicted from manufacturer clearance data. *Int J Artif Organs* 15:465-469, 1992.
4. Malchesky PS, Ellis P, Nosse C, Magnusson M, Lankhorst B y Nakamoto S: Direct quantification of dialysis. *Dial Transplant* 11:42-49, 1982.
5. Zehnder C y Blumberg A: Influence of dialyser clearance measurement accuracy on hemodialysis prescription based on Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 9:753-757, 1994.
6. Barth RH: Direct calculation of Kt/V: A simplified approach to monitoring of hemodialysis. *Nephron* 50:191-195, 1988.
7. Garred LJ, Rittau M, McCready W y Canaud B: Urea kinetic modelling by partial dialysate collection. *Int J Artif Organs* 12(2):95-102, 1989.
8. Lowrie EG y Teehan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (suppl. 13):s13-s22, 1983.
9. Jndal KK, Manuel A y Goldstein MB: Percent reduction of the blood urea concentration during hemodialysis (PRU), a simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *ASAIO trans* 33:286-288, 1987.
10. Basile C, Casino F y Lopez T: Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 15:40-45, 1990.
11. Daugidas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4:1205-1213, 1993.
12. Steffenson KA: Some determinations of the total body water by means of intravenous injection of urea. *Acta Physiol Scand* 13:282-286, 1947.
13. Sargent JA: Control of dialysis by a single-pool model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (suppl 13):s19-s23, 1983.
14. Watson PE, Watson ID y Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33:27-39, 1980.
15. Barth RH: Urea modeling and Kt/V: A critical appraisal. *Kidney Int* 43 (suppl 41):s252-s260, 1993.

16. Garred LJ, Di Giuseppe B, Chand W, McCready W y Canaud B: Kt/V and Protein Catabolic Rate determination from serial urea measurement in the dialysate effluent stream. *Int J Artif Organs* 16:248-255, 1992.
17. Maduell F, Miralles F, Caridad A, Siguenza F y Serrato F Ochoa E: An lisis del volumen de distribución de la urea en hemodiálisis. *Nefrología* XII:411-415, 1992
18. Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MO, Goormastic M y Nakamoto S: Comparison of two methods of kinetic modeling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:60-64, 1984.
19. Aebischer P, Schorderet D, Juillerat A, Wauters P y Fellay G: Comparison of urea kinetic and direct dialysis quantification in hemodialysis patient. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:338-342, 1985.
20. Keshaviah P, Ilstrup K, Shapiro W y Hanson G: hemodialysis urea kinetics is not single pool. *Kidney Int* 27:165, 1985 (abstract).
21. Pedrini LA, Zereik S y Rasmy S: Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34:817-824, 1988.
22. Popovich RP, Hlavinka DJ, Bomar JB, Moncrief JW y Dechard JF: The consequences of physiological resistance on metabolite removal from the patient-artificial kidney system. *Soc Artif Intern Organs* 21:108-115, 1975.
23. Kerr PG, Argilés A, Canaud B, Flavier J-L y Mion CM: Accuracy of Kt/V estimation in high-flux haemodiafiltration using percent reduction urea: incorporation of urea rebound. *Nephrol Dial Transpl* 8:149-153, 1993.
24. Maduell F, Siguenza F, Caridad A, López-Menchero R, Miralles F y Serrato F: Efecto rebote de la urea: influencia del volumen de distribución de la urea, tiempo de diálisis y aclaramiento del dializador. *Nefrología*, XIV (2):189-194, 1994.
25. Hakim RM: Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int* 37:822-832, 1990.
26. Keshaviah P y Star RA: A new approach to dialysis quantification: an adequacy index based on solute removal. *Seminars in Dialysis* 7(2):1-6, 1994.
27. Caillette A, Combarous F, Díaz C, Tabakian A, Labeeuw M y Zech P: Reproducibility of Kt/V measures based on urea extraction hemodialysis. XXXIst Congress of European Dialysis and Transplant Association. Viena, 1994. Pag 168 (abstract)
28. Keshaviah P, Ebben J, Lühring P y Collins A: The Biostat 1000: an on-line monitor of dialysis adequacy. XXXth Congress of European Dialysis and Transplant Association. Glasgow, 1993, pág. 141 (abstract).
29. Depner TA: Refining the model of urea kinetics: compartment effects. *Seminars in dialysis* 5(2):147-154, 1992.
30. Canaud B, Bosc J, Tam VO, Garred LJ, Keshaviah P y Mion C: Routine and precise dialysis quantification made possible with in-line dialysate urea sensing monitor. XXXIst Congress of European Dialysis and Transplant Association. Viena, 1994, pág. 231 (abstract).
31. Lindsay R, Heidenheim P, AbuNadar P y McCarty G: On-line urea kinetic modelling: preliminary results. XXXth Congress of European Dialysis and Transplant Association, Glasgow, 1993, pág. 145 (abstract).
32. Mandolfo S, Imbasciati E, Santoro A, Colasanti G, Wratten ML y Tetta C: On-line measurements of Kt/V by a new biosensor(BS) during paired filtration dialysis (PFD). XXXIst Congress of European Dialysis and Transplant Association. Viena, 1994, pág. 234 (abstract).