

Efecto rebote de la urea: influencia del volumen de distribución de la urea, tiempo de diálisis y aclaramiento del dializador

F. Maduell, F. Sigüenza, A. Caridad, R. López-Menchero, F. Miralles* y F. Serrato
Servicio de Nefrología y Bioquímica*. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva.

RESUMEN

La extracción rápida de urea durante la hemodiálisis crea desequilibrios intercompartimentales, de forma que al final de la misma se produce un aumento brusco de la urea, efecto rebote, como expresión del reequilibrio. El objetivo de este trabajo es valorar la repercusión sobre el efecto rebote de los principales parámetros que intervienen en la eficacia de diálisis, el volumen de distribución de la urea, el tiempo de diálisis y el aclaramiento del dializador.

Se estudiaron 32 pacientes, 17 hombres y 15 mujeres, en programa regular de HD. A cada uno se realizaron 3 diálisis con cuprofán de 1,5 m², flujo sangre de 350 ml/min y duración de 1, 2 ó 3 horas. A un subgrupo de 18 pacientes se realizaron 3 sesiones adicionales con cuprofán de 1 m², flujo sangre de 250 ml/min y duración de 1, 2 ó 3 horas. Se determinó la concentración de urea en plasma al inicio, final y a los 45 minutos postdiálisis. Calculamos el efecto rebote en %, el V en litros mediante la cuantificación total de urea eliminada en el líquido de diálisis, el K en ml/mn y el KT/V.

El efecto rebote varió entre el 9-27 %, con una media de $17,0 \pm 3,9$ %, y no se modificaba con los cambios del tiempo, $15,6 \pm 3,5$, $17,7 \pm 4,2$ y $17,0 \pm 4,0$ % a duración de 1, 2 y 3 horas, respectivamente. El efecto rebote se correlacionaba inversamente con el volumen de distribución de la urea y directamente con el KT/V. El efecto rebote fue superior en las diálisis de mayor eficacia, $17,2 \pm 3,4$ %, con respecto al subgrupo de cuprofán de 1 m², $10,3 \pm 2,6$ % ($p < 0,001$).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que existe una variabilidad individual del efecto rebote en relación con el volumen de distribución de la urea. El efecto rebote no varía por el tiempo de diálisis, pero sí está influenciado por la eficacia de la misma.

Palabras clave: **Efecto rebote. Modelo cinético de la urea. Hemodiálisis.**

Recibido: 13-VII-93.
En versión definitiva: 29-IX-93.
Aceptado: 7-X-93.

Correspondencia: Dr. Francisco Maduell Canals.
Servicio Nefrología.
Hospital Lluís Alcanyis.
Ctra. Xàtiva-Silla, Km 2.
46800 Xàtiva.

UREA REBOUND: INFLUENCE OF UREA VOLUME DISTRIBUTION, DIALYZER CLEARANCE AND HEMODIALYSIS TIME

ABSTRACT

Rapid removal of urea from plasma during hemodialysis creates intercompartmental imbalances, followed immediately after dialysis by urea rebound as an expression of intercompartmental reequilibration. In the present study we have calculated urea rebound and evaluated the influence of the urea volume distribution, dialyzer clearance and hemodialysis time on the urea rebound.

32 patients were included in this study, 17 males and 15 females. Hemodialysis was performed with blood flow 350 ml/mn, ultrafiltration 1,5 l/h, 1,5 m² cuprophane dialyzer and bicarbonate buffer. Every patient received 3 dialysis sessions changing dialysis time (1, 2 or 3 hours). A subgroup of 18 patients received 3 additional sessions with blood flow 250 ml/mn and a 1m² cuprophane dialyzer. Plasma urea concentration at the beginning, at the end and 45 minutes postdialysis were measured. All dialysate was collected and urea concentration measured. Urea rebound, urea volume distribution, dialyzer clearance and KT/V were calculated.

Urea rebound varied between 9 and 26 %, mean $17,0 \pm 3,9$ % and no differences were found when dialysis time was changed, $15,6 \pm 3,5$ % after one hour dialysis, $17,7 \pm 4,2$ % after two hours, and $17,0 \pm 4,0$ % after three hours. Linear regression analysis showed that urea rebound was correlated with the urea volume distribution, and the KT/V, and it was not correlated with dialyzer clearance. Significant differences were found in urea rebound among the two subgroups compared, $10,3 \pm 2,6$ % after dialysis with 1 m² membrane versus $17,2 \pm 3,4$ after dialysis with 1,5 m² membrane.

In conclusion, our results suggest that individual differences in urea rebound could be explained by individual variations in urea distribution volume. Urea rebound is not influenced by dialysis time, but it is related to the dialysis efficiency.

Key words: *Urea rebound. Urea kinetic model. Hemodialysis.*

INTRODUCCION

Debido a la naturaleza multicompartmental del cuerpo humano y a la resistencia a la transferencia de solutos a través de las membranas biológicas, la extracción rápida de urea durante la hemodiálisis crea desequilibrios intercompartmentales, de forma que al final de la misma se produce un aumento brusco de la urea, llamado efecto rebote, como expresión del reequilibrio entre los compartimientos ¹⁻⁴. Este equilibrio se alcanza a los 45 minutos de finalizar la diálisis ⁴.

El modelo cinético de la urea (MCU) ⁵⁻⁷ se utiliza de forma rutinaria para monitorizar e individualizar la terapéutica dialítica, por ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible. El MCU asume un modelo monocompartmental, de forma que la urea se equilibra instantáneamente durante la diálisis a través de su volumen de distribución y considera que el retraso en la transferencia de la urea y el rebote de la urea al final de la diálisis son despreciables en la

práctica clínica ⁸⁻¹⁰. No obstante, las diálisis cortas y de alta eficacia parecen magnificar este problema, poniendo de manifiesto el comportamiento bi o multicompartmental de la urea ¹¹. Algunos autores han sugerido que a menor tiempo de diálisis se debería exigir un mayor KT/V ¹²⁻¹³, y Pedrini y cols. ⁴ han observado una correlación directa entre el efecto rebote y el KT/V.

El objetivo del presente trabajo es cuantificar el efecto rebote de la urea y analizar la influencia que ejercen sobre éste los principales parámetros de eficacia de diálisis, el volumen de distribución de la urea (V), el aclaramiento del dializador (K) y el tiempo de diálisis (T).

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 32 pacientes, 17 varones y 15 mujeres, de 55,4 años de edad (intervalo entre 23-79), en programa regular de hemodiálisis. La función renal

residual era nula o despreciable (< 0,3 ml/mn). Las etiologías de la insuficiencia renal crónica eran 11 glomerulopatías crónicas, 6 nefropatías tubulointersticiales, 3 poliquistosis renales del adulto, 6 nefroangiosclerosis y 6 de origen no filiado.

Los pacientes se dializaron con Monitor Monitral S, dializador de cuprofán de 1,5 m² de superficie, flujo sanguíneo 350 ml/min, ultrafiltración 1,5 l/h y baño de bicarbonato con una concentración de sodio de 140 mEq/l. A cada paciente se le realizaron tres sesiones de diálisis, variando el tiempo de diálisis en una, dos o tres horas.

Para valorar la influencia del dializador y su aclaramiento sobre el efecto rebote, a un subgrupo de 18 pacientes se le realizaron 3 sesiones adicionales con dializador de cuprofán de 1 m², flujo de 250 ml/min y baño de bicarbonato con una duración de 1, 2 ó 3 horas.

En cada una de las sesiones de hemodiálisis se determinó la concentración de urea en plasma al inicio (C1), al final (C2), extrayéndose de la toma arterial tras esperar un minuto con el flujo sanguíneo a 50 ml/min, y a los 45 minutos postdiálisis (CR). El líquido de diálisis se recogía en un recipiente graduado y se midió la concentración de urea. Calculamos: 1) el efecto rebote de urea expresado en %, $100 \cdot (CR - C2)/C2$. 2) El volumen de distribución de la urea (V) mediante la cuantificación total de urea en el líquido de diálisis ¹⁴. $V = U / C1 - C2$, siendo U la eliminación total de urea en el líquido de diálisis. El valor de V obtenido se expresa en litros. 3) Aclaramiento del dializador (K) in vivo $(\ln C1/C2) \cdot V/T$, y 4) El KT/V (log. neperiano del cociente entre la urea inicial y final).

Los resultados se expresan como la media aritmética \pm desviación estándar. Para el análisis de la significación estadística de parámetros cuantitativos se ha empleado el test de la «t» de Student (datos pareados). Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Para el cálculo de la dependencia entre dos variables se utilizó el coeficiente de correlación lineal.

RESULTADOS

El efecto rebote de la urea osciló entre el 9-27 %, con una media de $17,0 \pm 3,9$ %. Los valores individualizados del efecto rebote a los diferentes tiempos de diálisis se recogen en la [tabla I](#). En el subgrupo de pacientes dializados con cuprofán de 1 m², el efecto rebote varió entre el 5 y el 17 %, con una media de $10,3 \pm 2,6$ %.

El efecto rebote de la urea no se modificaba por el tiempo de diálisis. Ligeramente inferior en las diálisis

Tabla I. Efecto rebote (%)

	Sexo	Duración de diálisis		
		1 hora	2 horas	3 horas
1	Mujer	18,1	1 X,6	20,9
2	Mujer	15,6	17,5	14,5
3	Mujer	16,2	21,6	19,0
4	Mujer	22,9	22,6	21,3
5	Mujer	21,7	19,5	19,1
6	Mujer	18,3	24,1	21,7
7	Mujer	14,2	14,6	16,0
8	Hombre	16,0	20,4	16,9
9	Mujer	14,9	17,1	16,2
10	Hombre	9,2	13,4	11,0
11	Hombre	13,3	14,0	12,9
12	Hombre	14,4	9,8	11,6
13	Hombre	19,8	19,3	21,4
14	Hombre	13,4	17,3	15,9
15	Mujer	16,2	20,7	20,5
16	Mujer	20,3	27,9	20,0
17	Hombre	14,6	20,0	20,0
18	Mujer	17,7	20,2	19,5
19	Hombre	16,5	17,4	17,5
20	Hombre	14,1	18,4	16,0
21	Mujer	15,0	16,0	16,2
22	Hombre	13,1	12,2	13,5
23	Hombre	10,0	14,5	12,0
24	Hombre	20,4	20,8	21,8
25	Hombre	14,0	14,7	12,2
26	Hombre	16,6	20,0	23,8
27	Mujer	16,9	21,2	21,4
28	Hombre	9,2	12,0	10,1
29	Mujer	15,1	20,9	21,5
30	Mujer	18,7	16,1	17,8
31	Hombre	11,5	10,8	10,9
32	Hombre	9,6	10,6	11,7

de una hora, $15,6 \pm 3,5$ %, con respecto a las de dos y tres horas, $17,7 \pm 4,2$ % y $17,0 \pm 4,0$ %. Lo mismo se observó en el subgrupo de diálisis de menor eficacia: $9,9 \pm 2,8$, $11,4 \pm 2,7$ y $10,3 \pm 2,6$ % a la duración de 1, 2 ó 3 horas respectivamente.

El volumen de distribución de la urea aumentaba progresivamente con la duración de la diálisis, $26,7 \pm 5,8$ litros en una hora, $31,6 \pm 7,1$ en dos horas y $34,2 \pm 7,4$ en tres horas ($p < 0,001$). Sin embargo, cuando calculamos el volumen de distribución con la urea del rebote no había diferencias significativas ([fig.1](#)). Observamos una buena correlación entre el efecto rebote y el volumen de distribución de la urea, de forma que cuanto menor era el volumen de distribución, mayor era el rebote. En la [figura 2](#) se puede observar esta correlación en las diálisis de 3 horas de duración. Lo mismo ocurría con las de 2 horas ($y = 31,7 - 0,44x$, $r = -0,75$) y las de 1 hora ($y = 28 - 0,46x$, $r = -0,77$).

El aclaramiento del dializador fue de 166 ± 13 ml/min en las diálisis con cuprofán de 1,5 m² y 3 horas; y de 131 ± 9 ml/min con cuprofán de 1 m² y misma duración ($p < 0,001$). No se observó correlación

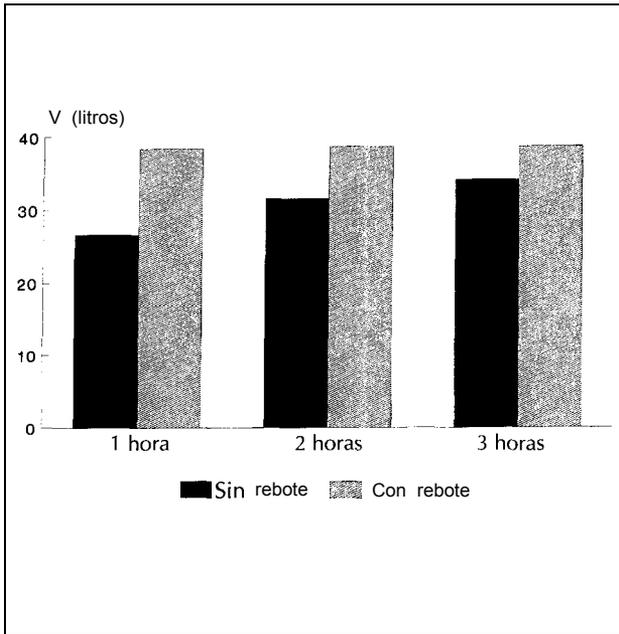


Fig. 1.-Comparación del volumen de distribución de la urea con o sin rebote a distintos tiempos de diálisis.

entre el aclaramiento del dializador y el efecto rebote cuando los pacientes se dializaron con las mismas características. No obstante, el efecto rebote era sig-

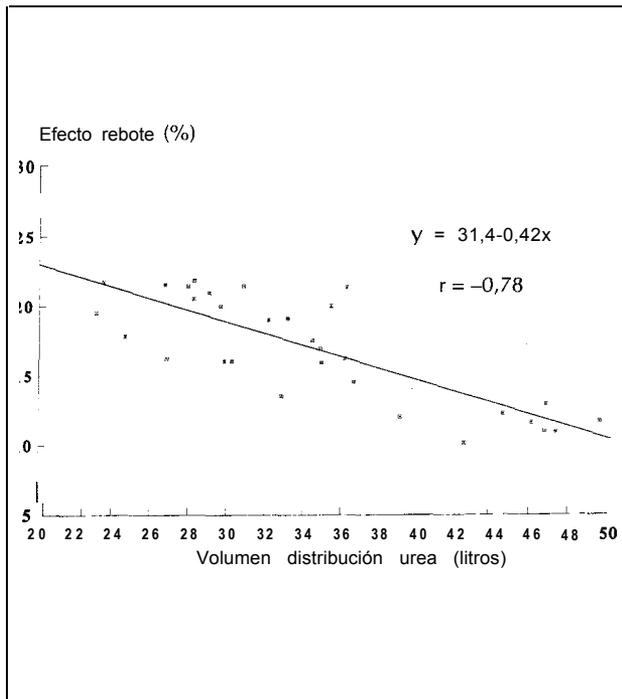


Fig. 2.-Correlación entre el efecto rebote y el volumen de distribución de la urea en diálisis de 3 horas de duración.

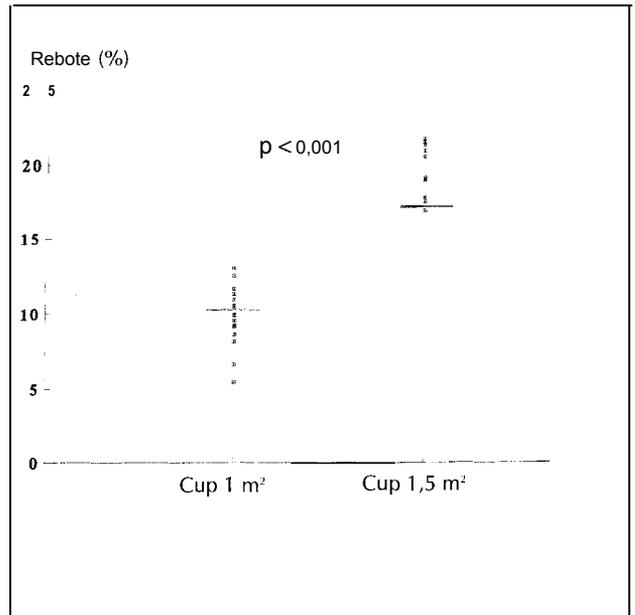


fig. 3.-Comparación del efecto rebote entre diálisis con cuprofan de 1,5 m² respecto a las de 1 m².

nificativamente superior en el grupo con diálisis de cuprofan de 1,5 m² ($16,7 \pm 4,1\%$) con respecto al subgrupo de 1 m² ($10,1 \pm 3,2\%$), $p < 0,001$ (fig. 3).

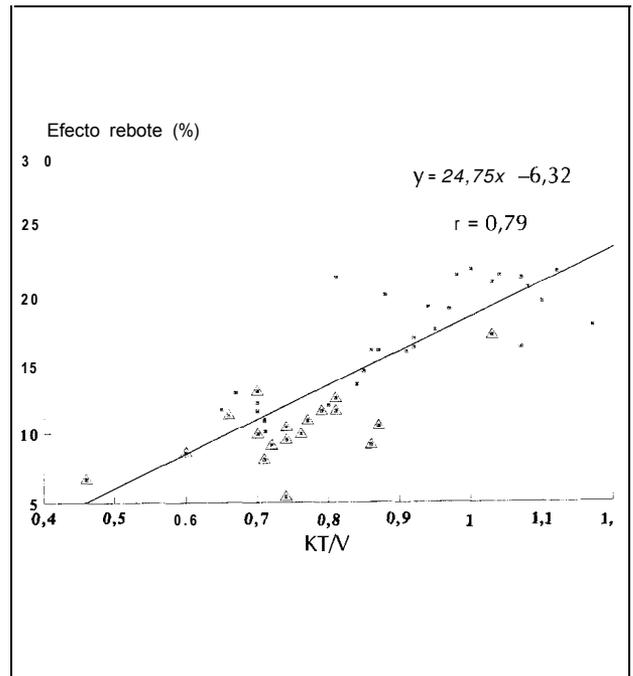


Fig. 4.-Correlación entre el efecto rebote y el Kt/V en las diálisis de 3 horas, incluyendo las diálisis de 1 m² (○) como las de 1,5 m² (△) de superficie.

Por último, en la [figura 4](#) se puede observar cómo el efecto rebote se correlacionó directamente con el KT/V en las diálisis de 3 horas, incluyendo tanto las diálisis de 1,5 m² como las de 1 m² de superficie.

DISCUSION

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que el efecto rebote depende, por una parte, de una variabilidad individual de cada paciente en relación con el volumen de distribución de la urea, y por otra, de la eficacia de la propia técnica dialítica.

Cuando las condiciones de estudio son idénticas, las diferencias del efecto rebote entre los pacientes se deben a las diferencias en el volumen de distribución de la urea; a menor volumen de distribución, mayor efecto rebote. Como era de esperar, hemos obtenido variaciones individuales en el aclaramiento del dializador *in vivo*, sin embargo, no había una correlación con el rebote.

En un estudio previo ¹⁵ observamos que el volumen de distribución de la urea aumentaba progresivamente en relación a la duración de la diálisis, sugiriendo que el transporte transcelular de la urea es más lento en relación a la depuración dialítica y, por tanto, apoyando un modelo bicompartimental. El presente trabajo confirma este hecho y demuestra que el volumen de distribución de la urea es constante una vez se ha alcanzado el reequilibrio ([fig. 1](#)).

El efecto rebote en nuestro estudio fue de $17,03 \pm 3,9\%$ (9-27 %), mientras que en el trabajo de Pedrini y cols. era de $8,6 \pm 3,9\%$ (4-15 %). No obstante, las condiciones del estudio en éste eran diferentes: cuprofán de 1-1,3 m², flujo sanguíneo de 250 ml/min y flujo del líquido de diálisis de 350 ml/min (diálisis de menor eficacia). El aclaramiento del dializador en nuestro estudio era de 164 ± 26 ml/min versus 142 ± 16 ml/min en el de Pedrini y cols. En el subgrupo de pacientes dializados con condiciones similares a dicho trabajo, los resultados fueron parecidos: $10,3 \pm 2,6\%$ (5-17 %). Todo ello traduce que el efecto rebote está en relación con la eficacia de la técnica dialítica: a mayor velocidad de depuración de urea se crea un mayor gradiente de concentración entre los espacios intra y extracelular, resultando un mayor efecto rebote.

Algunos autores han sugerido que a menor tiempo de diálisis se debería exigir un mayor KT/V ^{12,13} otros han descrito un mayor error en el KT/V proporcional a la eficacia dialítica ^{11,16} y Pedrini y cols. ⁴ han observado una correlación directa entre el efecto rebote y el KT/V. Nuestro trabajo está en concordancia con estos resultados, y podemos precisar que la magnificación del error del KT/V en las diálisis cortas y la

mayor exigencia del KT/V cuanto menor sea el tiempo de la diálisis se debe a un mayor efecto rebote. Pero este mayor rebote no se debe al simple hecho de disminuir el tiempo, sino a la mayor eficacia de diálisis (mayor aclaramiento del dializador) que conlleva esta disminución del tiempo.

Algunos autores ^{17,18} han especulado que el efecto rebote era reflejo del hipermetabolismo proteico producido por la bioincompatibilidad entre el paciente y el dializador/líquido de diálisis a través de la inducción de interleukina 1 ¹⁹. Nosotros, al igual que otros autores ⁴, creemos que el hipermetabolismo proteico inducido por la diálisis juega un papel poco relevante en este fenómeno.

En conclusión, el presente estudio sugiere que el efecto rebote de la urea está influenciado por los parámetros de eficacia de diálisis. En primer lugar, el efecto rebote se correlaciona inversamente con el volumen de distribución de la urea, lo que podría explicar una variabilidad individual. En segundo lugar, el efecto rebote no se modifica por el tiempo de duración de la diálisis. Y, por último, el efecto rebote es mayor cuanto mayor sea la eficacia de diálisis.

Bibliografía

1. Rastogi SP, Frost T, Andersen J, Ashcroft R y 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.
2. Popovich RP, Hlavinka DJ, Bomar IB, Moncrief JW y Dechard JF: The consequences of physiological resistances on metabolite removal from the patient-artificial kidney system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 21 :108-115, 1975.
3. Frost T y Kerr DNS: Kinetic of hemodialysis: A theoretical study of the removal of solutes in chronic renal failure compared to normal health. *Kidney Int* 12:41-50, 1977.
4. Pedrini LA, Zereik S y Rasmy S: Causes kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 34:817-824, 1988.
5. Harter HR: Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 23 (suppl. 13):S107-S112, 1983.
6. Cotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
7. Lindsay RM y Hinderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 33 (suppl:24):S92-S94, 1988.
8. Sargent JA y Cotch FA: Principles and biophysics of dialysis. In *Replacement of renal function by dialysis*, edited by Drukker W, Parsons FM, Maher IF, Bostin. M Nijoff, 1983, pp. 53-96.
9. Sargent JA: Control of dialysis by a single pool urea model: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (suppl. 13):S13-S25, 1983.
10. Cotch FA: A quantitative evaluation of small and middle molecule toxicity in therapy of uremia. *Dial Transplant* 9:183-194, 1980.
11. Alloati S, Bosticardo C, Torazza MC, Gaiter AM y Nebiolo PE: Transcellular disequilibrium and intradialytic catabolism reduce the reliability of urea kinetic formulas. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35:328-330, 1989.

12. Alherfani VA y Bosch JP: Short hemodialysis. *Am J Nephrol* 11 :169-173, 1991.
13. Lindsay RM y Spanner E: A hypothesis: The protein catabolic rate dependent upon the time and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Diseases*, 5:382-389, 1989.
14. Barth RH: Direct calculation of KT/V. A simplified approach to monitoring of hemodialysis. *Nephron* 50:191-195, 1988.
15. Maduell F, Miralles F, Caridad A, Sigüenza F, Serrato S y Ochoa E: Análisis del volumen de distribución de la urea en hemodiálisis. *Nefrología* 12:411-415, 1992.
16. Shinaberger JH, Miller JH y Gardner PW: Short treatment. In *Replacement of renal function by dialysis*, edited by Maher JF. Dordrecht, Kluwer, 1989.
17. Farrel PC y Hone PW: Dialysis induced catabolism. *Am J Clin Nutr* 33:1417-1422, 1980.
18. Gutiérrez A, Alvestrand A, Wahren J y Bergström J: Blood membrane interaction without dialysis induces increased protein catabolism in normal man. (Abstract.) *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 22:107, 1985.
19. Dinarello CA: Inteleukin-1. *Rev Infect Dis* 6:51-94, 1984.