

EQUIVALENTE DEL CLEARANCE RENAL DE UREA SU RELACION CON LA MORTALIDAD EN HEMODIALIZADOS CRONICOS

MIRIAM BARRENECHE, ROXANA CARRERAS, HECTOR J. LEANZA, CARLOS J. NAJUN ZARAZAGA

Instituto de Diálisis, Buenos Aires

Resumen El equivalente del clearance renal de urea (EKR) integra la función residual (KR) y la dosis de diálisis (Kt/V). Los objetivos del presente fueron calcular el EKR en nuestros pacientes en hemodiálisis crónica (durante un período de 3 años), definir su relación con la mortalidad y compararlo con otros factores de riesgo, y calcular las sobrevidas actuariales con algunos de ellos. Analizamos 267 hemodializados crónicos. Medimos Kt/V single pool, TAC_U, albúmina, creatinina, hemoglobina y tiempo en hemodiálisis y calculamos KR, EKR, KRc y EKRc (estos dos últimos corregidos para $V \cdot 401$, para poder comparar clearances entre individuos de diferente superficie corporal). La mediana del EKRc fue 14.20 ml/m y este valor se eligió como punto de corte. El OR de mortalidad fue 2.17. El análisis multivariado mostró como predictores independientes de mortalidad a la albúmina (el más significativo), el EKRc y el tiempo en hemodiálisis. Las curvas actuariales para EKRc, Kt/V y albúmina fueron semejantes y las diferencias significativas entre los predictores se comenzaron a apreciar a partir del segundo año de diálisis, para la albúmina esto se vio con valores menores a 3.5 g/dl y mayores a 3.4 g/dl. Consideramos que la ventaja que tendría el EKRc sobre los otros parámetros derivados del modelo quinético, radica en que permite valorar la adecuación semanal de diálisis, en función del KR y el Kt/V de cada sesión. Si se considera el Kt/V diario en pacientes en diálisis peritoneal, el EKRc también puede ser utilizado como criterio de adecuación.

Abstract *The equivalent renal urea clearance and its relationship with mortality in chronic hemodialysis patients.* The Equivalent Renal Urea Clearance (EKR) integrates the residual renal function (KR) and the dialysis dose (Kt/V). The present study was performed with these objectives: to calculate EKR in our hemodialysis (HD) patients during a three year follow up, to define its relationship with mortality and to compare its importance as a risk factor among others and to calculate actuarial survival. We analyzed 267 chronic HD patients. We measured Kt/V single pool, TAC_U, albumin, creatinine, hemoglobin and HD time and we calculated KR, EKR, KRc and EKRc (the last two corrected for $V \cdot 401$ - to compare clearances of different size patients). The EKRc median was 14.20 ml/min and it was taken as cut off point. The mortality OR was 2.17. The multivariate analysis showed, as independent mortality predictors, the albumin (the most significant), the EKRc and the HD time. The actuarial survival of EKRc, Kt/V and albumin showed marked similarity of their curves. The significant differences between the predictor curves began on the 2nd year of HD, for albumin they began in levels lesser than 3.5 g/dl and higher than 3.4 g/dl. Therefore, we consider that the best advantage of EKRc, compared to other parameters derived from the urea kinetics model, was the possibility to value the weekly HD adequacy (once, twice or three times a week) and this, depending on the KR and the Kt/V of each HD treatment. Besides, the EKRc could also be used as adequacy criterion in CAPD considering daily Kt/V so that we could employ EKRc as adequacy parameter for both replacement therapies.

Key words: EKRc, hemodialysis, adequacy, mortality

El equivalente del clearance renal de urea (EKR), un nuevo parámetro de adecuación de hemodiálisis (HD) derivado del modelo kinético de la urea, fue propuesto recientemente por Casino y López¹. Este, considera el clearance residual de urea del paciente (KR) y la dosis de diálisis (Kt/V) recibida en cada sesión, haciendo posible de esta manera, cuantificar la depuración semanal de urea para tratamientos uni, bi, o trisemanales, y hacerlos comparativos entre sí respecto de un índice de adecuación.

Nos interesó conocer retrospectivamente los valores de EKR de nuestros pacientes (pts) y evaluar si ellos se asociaban con la mortalidad.

Los objetivos que nos planteamos fueron: 1) cuantificar el EKR y hallar un punto de corte para ensayarlo como posible factor de riesgo de mortalidad y luego compararlo con otros predictores conocidos como: albúmina (Alb), Kt/V, hemoglobina (Hb), etc., y 2) comparar las sobrevidas actuariales en presencia o no de estos predictores.

Material y métodos

Se incluyeron 267 pacientes insuficientes renales crónicos terminales que se hemodializaban en forma trisemanal: n = 256 pts., bisemanal: n = 10 pts. y unisemanal: n = 1 pts. que hubieren

Recibido: 29-XII-1998

Aceptado: 21-IV-1999

Dirección postal: Dra. Miriam Barreneche, Instituto de Diálisis, Mansilla 3141, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4825-0160 E-mail: nmc8603@satlink.com

cumplido al menos 90 días en el tratamiento. El período de observación se extendió desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 1997. La edad promedio fue: 54.65 ± 16.2 años y la antigüedad en HD: 52.58 ± 48.73 meses. Ciento diez eran mujeres. Fueron causas de la insuficiencia renal la nefrosclerosis: 30%, glomerulopatías: 16.5%, diabetes: 16%, poliquistosis renal: 13.5% y otras: 24%. Todas las HD se realizaron con máquinas volumétricas, con buffer de bicarbonato y con membranas de polisulfona de baja permeabilidad. Los dializadores se reprocesaron automáticamente y esterilizaron con formol. La duración de las sesiones fue de 4-4.5 hs. El 77.50% de los dializados recibían eritropoyetina (hematocrito blanco > 30%).

Se midió mensualmente urea pre y post HD (la toma de sangre post se realizó en la guía arterial 2 minutos luego de reducir el flujo de sangre a 50 ml/min y detener la ultrafiltración y el flujo del dializado; esta técnica minimiza el recirculado en el acceso vascular y el cardiopulmonar), creatinina (Cr) y hemoglobina y la albúmina cada 3 meses. Se cuantificó la reducción porcentual de urea de la sesión (URR) y el Kt/V para un solo compartimiento a partir del URR^2 (la correlación entre el Kt/V medido con la determinación de urea en el volumen total del dializado –DDQ– y el calculado con el URR es $r: 0.92^3$) utilizando la siguiente fórmula: $Kt/V = -1.309 * \ln(1 - URR/102.07)$, el KR con la fórmula habitual de clearance (con recolección de orina de 24 hs y medido 2 ó 3 veces al año) y el clearance de urea corregido (KRc) según el volumen de distribución de urea (V) y estandarizado a 40 litros, de acuerdo a: $KRc = KR / V * 40$, donde V = peso seco * 0.58, del mismo modo se corrigió el EKR (EKRc), con la finalidad de comparar clearances entre sujetos con diferentes superficies corporales. El EKRc para una, dos o tres sesiones semanales se estimó mediante las siguientes ecuaciones¹.

$EKRc1 = 0.7 + 3 Kt/V + KRc$; $EKRc2 = 1 + 6 Kt/V + KRc$ y $EKRc3 = 1 + 10 Kt/V + KRc$ y la concentración promediada de urea en el período interdiálisis (TAC) con la fórmula⁴: $TAC = C2 + C3 / 2$ donde C2 es: concentración de urea post HD y C3 concentración de urea en la pre HD siguiente.

Se calculó la tasa bruta de mortalidad para el período en estudio y los odds ratio (OR) de mortalidad en forma bivariada considerando: EKRc, Kt/V, TAC, Alb, Hb, Cr y tiempo en HD, utilizando como punto de corte el valor de la mediana y el percentilo 75. Estas mismas variables se analizaron en un modelo de regresión logística sin considerar puntos de corte; se omitió la inclusión del Kt/V dado que su coeficiente de correlación r respecto del EKRc fue de 0.81 ($p = 0.006$), indicando cierto grado de colinealidad y la posibilidad de crear confusión entre los covariados. Las curvas de sobrevida se realizaron mediante el método de Kaplan y Meier y la comparación entre ellas con Log Rank Test. Los valores se expresan como media y desvío standard (de no especificarse otra notación) y se consideraron estadísticamente significati-

vos para niveles de $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se emplearon los programas Statistica y R Sigma.

Resultados

En la Tabla 1 se observan las medias, medianas y OR de los diferentes predictores.

La tasa bruta de mortalidad anual para esta muestra fue (55/267 pts. en el período completo) del 6.8%, IC 95%: 3.72-9.88. Agrupando a los pts. con EKRc menor a 14.2 ml/m, Kt/V menor a 1.29 y Alb menor a 3.5 g/dl y considerándolos en riesgo, se obtuvieron las siguientes curvas de sobrevida (Tabla 2).

Discusión

El valor de la mediana del EKRc de 14.20 ml/m de la muestra estudiada, se ubicó por encima del nivel de aceptabilidad establecido por quienes lo describieron, que es de 11 ml/m.

Tomando 14.20 ml/m como punto de corte en el análisis bivariado calculamos el OR de mortalidad, que fue 2.17 veces superior para quienes presentaron EKRc inferiores a 14.20 ml/m, y este OR fue prácticamente igual al obtenido con niveles de albúmina menores a 3.8 g/dl, siendo este último el parámetro de mayor peso cuando se evalúa morbimortalidad en dializados crónicos.

Un comportamiento similar se observó con otros predictores de riesgo como Kt/V, Hb^{5, 6, 7} y TAC⁸, estos dos últimos con punto de corte en el percentilo 75 y con $p = 0.06$ para TAC.

El análisis multivariado indicó que eran predictores independientes de mortalidad, la albúmina, –el más significativo–, el EKRc y la antigüedad en HD. No nos quedó claro por qué la Cr no alcanzó significación como factor de riesgo, dado que es un predictor habitual en este tipo de estudios epidemiológicos.

Cuando analizamos las sobrevidas actuariales para EKRc, Kt/V, y Alb (ver Tabla 2 y Figura 1), observamos una marcada similitud entre las 3 curvas. Para cada predictor, las diferencias significativas en la sobrevida

TABLA 1.– Predictores de riesgo de mortalidad, análisis bi y multivariado

Variable independiente	$\bar{X} \pm SD$	Mediana y Rango	OR Biv	p	B	OR Multiv	p
Kt/V	1.28 ± 0.20	1.29 (0.66-1.84)	1.95	0.04			
EKRc ml/m	14.24 ± 1.97	14.20 (7.6-20.3)	2.17	0.01	-0.26	0.76	0.002
TAC _u mg/dl	94.94 ± 22.72	93 (34-178)	1.86*	0.06			
Alb g/dl	3.75 ± 0.32	3.8 (2.5-5.1)	1.95	0.05	-1.89	0.15	0.0001
Cr mg/dl	8.46 ± 2.26	8.2 (3-17.7)	0.99	ns			
Hb g/dl	9.08 ± 1.29	9.1 (5.6-13.4)	2*	0.04			
Antig. HD meses	52.58 ± 48.73	36 (3-314)	0.48	0.02	-0.14	10.86	0.008

*Percentilo 75 - TAC_u: 105 mg/dl - Hb: 9.9 g/dl.

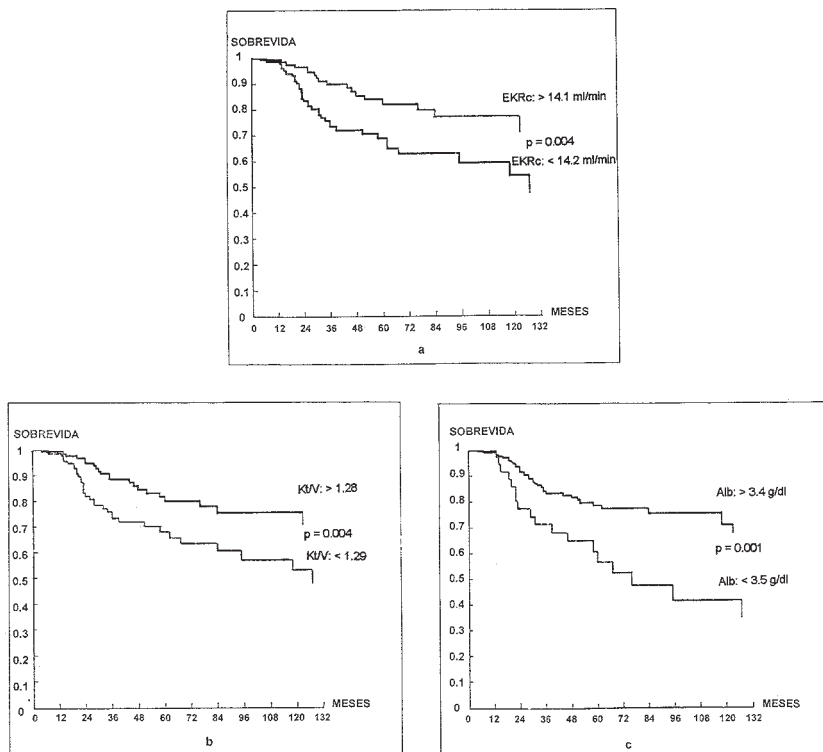


Fig. 1.— en a: EKR_c, en b: Kt/V y en c: Alb

TABLA 2.— Sobrevidas actuariales y factores de riesgo

		año 1	año 5	año 10	p
EKRc ml/m	< 14.2	0.96	0.66	0.48	0.004
	> 14.1	0.98	0.82	0.70	
Kt/V	< 1.29	0.96	0.67	0.53	0.004
	> 1.28	0.98	0.80	0.70	
Alb g/dl	< 3.5	0.97	0.56	0.37	0.001
	> 3.4	0.98	0.77	0.68	

comienzan a apreciarse a partir del segundo año de HD. En el caso de la Alb. sólo hubo diferencias significativas cuando se compararon niveles menores a 3.5 g/dl ($\bar{X} \pm 1$ SD) y mayores a 3.4 g/dl, y es de notar, que las probabilidades de supervivencia más bajas a los 5 y 10 años estimadas actuarialmente, se vieron en el grupo de pts. con Alb. menores a 3.4 g/dl.

Todo lo que antecede, nos sugiere que la mayor ventaja que tendría el EKR_c respecto de otros parámetros derivados del modelo cinético de la urea, por ejemplo el Kt/V, radica en la posibilidad de valorar la adecuación semanal de diálisis según se realicen una, dos, o tres sesiones en ese período, y ésto, dependiendo del grado de conservación de la función renal (KR)^{7,9}, y en función del Kt/V obtenido en cada tratamiento dialítico.

Por otra parte el EKR_c también podría ser aplicado como un criterio de adecuación para pts. en diálisis peritoneal

continua, considerando el Kt/V diario y asumiendo que se dializan 7 días a la semana, según muestra Casino en su nomograma de EKR_c en función del Kt/V¹.

De esta forma, el EKR_c sería un parámetro de adecuación común aplicable a estas dos modalidades de tratamiento dialítico.

Bibliografía

- Casino FG, López T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
- Lowrie EG, Lew NL. The urea reduction ratio (URR): A simple method for evaluating hemodialysis treatment. *Contemp Dial Nephrol* 1991; 12: 11-20.
- Basile C, Casino F, Lopez T. Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 1990; 40-5.
- Avedaño LH. En *Nefrología Clínica*. Madrid Editorial Médica Panamericana S.A. 1997; p 633.
- Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
- Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
- Lowrie EG. Chronic Dialysis Treatment: Clinical outcome and related processes of care. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 255-66.
- Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1319-28.
- Henrich WL. In: *Principles and practice of Dialysis*. Baltimore: Williams and Wilkins 1994; p 63.