

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS**

SEDE OPERATIVA: *Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía “Manuel Velazco Suárez”*

NOMBRE DEL PROYECTO: *Estudio comparativo del efecto de
hemodiálisis convencional vs hemodiafiltración en el control del
fósforo sérico y en parámetros de estructura cardiaca y función
cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica en
terapia de reemplazo renal*

NOMBRE DEL ALUMNO DE DOCTORADO:
Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos

TUTOR:

Dr. José Ramón Paniagua Sierra

COTUTORES:

**Dr. Martín Rosas Peralta
Dr. Gerardo Gamba Ayala**

ASESOR:

Dra. Aloha Meave

SEDE DEL ESTUDIO: Departamento de Nefrología y
Resonancia Magnética.
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Estudio comparativo del efecto de hemodiálisis convencional vs hemodiafiltración en el control del fósforo sérico y en parámetros de estructura cardíaca y función cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal

DR. JOSE RAMON PANIAGUA SIERRA
TUTOR DE TESIS

“Y DECIDIDAMENTE CONSAGRE MI CORAZON
A LA TIERRA GRAVE Y SUFRIENTE, Y A
MENUDO, EN LA NOCHE SAGRADA, LE
PROMETI AMARLA FIELMENTE HASTA LA
MUERTE, SIN TEMOR, SOPORTANDO SU
PESADA CARGA DE FATALIDAD, SIN
MENOSPRECIAR NINGUNO DE SUS ENIGMAS.
ASI, ME LIGUE A ELLA CON UN LAZO
MORTAL”.

Hòlderlin

*RESUMEN

Introducción: La hiperfosfatemia predice una menor supervivencia en pacientes con insuficiencia renal, lo cual se explica por una excesiva mortalidad cardíaca. Las estrategias para alcanzar el control del fósforo sérico se han basado en la restricción dietética y en el uso de quelantes de fósforo. El tratamiento dialítico es la herramienta terapéutica adicional para controlar la hiperfosfatemia relacionada a uremia, sin embargo su utilidad se ve limitada por la insuficiente remoción de fósforo y por el rebote post-dialítico de este soluto. El aumento en la remoción de fósforo puede lograrse mediante hemodiafiltración debido a un mayor flujo convectivo.

Objetivo: Evaluar la posible asociación entre un estricto control del fósforo sérico obtenido con hemodiafiltración y mejoría en parámetros de estructura cardíaca y función cardiovascular en un plazo medio de seguimiento y comparar los cambios en dichos parámetros en un grupo de pacientes recibiendo hemodiálisis convencional el mismo período de tiempo.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada de la unidad de hemodiálisis del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", quienes fueron asignados en forma aleatoria a recibir hemodiafiltración o a continuar en hemodiálisis regular durante un período de 3 meses. Se midieron variables clínicas y bioquímicas cada mes y se efectuó un estudio de cardioresonancia al momento de su inclusión al estudio y a los 3 meses de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron en total 24 pacientes, 10 en HD y 14 en HDF, con una edad promedio de 34.7 ± 11.4 años. Las principales causas de insuficiencia renal fueron etiología no determinada (48 %), nefropatía crónica del injerto (18 %), glomerulopatías primarias (16%), nefropatía lúpica (9%) y nefropatía diabética (9%). No se encontraron diferencias significativas entre grupos al comparar edad, tiempo de insuficiencia renal y tiempo de estancia en diálisis. Al final del seguimiento el nivel sérico de fósforo fue significativamente menor en el grupo de HDF (3.4 ± 0.8 vs. 4.5 ± 1.6 mg/dl). Asimismo, la masa removida de fósforo fue significativamente mayor en el grupo de HDF en cada punto de corte del periodo de estudio. El grupo de HDF mostró mejoría significativa de la fracción de eyección, así como menor incremento de la masa miocárdica y disminución del volumen diastólico final del VI. Dichos cambios se asociaron en forma significativa con la disminución del fósforo sérico, tanto en el análisis bivariado así como en el multivariado.

Conclusión: En un plazo medio de seguimiento, la HDF mostró superioridad en lo que a control del fósforo sérico se refiere, así como en alcanzar un cambio favorable en las variables de estructura y función cardiovascular analizadas, al compararse con HD convencional.

*INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen ECV seria y llevan un alto riesgo cardiovascular desde antes del inicio de la terapia de reemplazo renal. La severidad de la ECV que ha sido observada en pacientes en diálisis ha llevado a una creciente investigación para evaluar la patogénesis y la progresión de la ECV durante el periodo de progresión de la enfermedad renal crónica hasta la enfermedad renal en estadio terminal, es decir, la fase pre-diálisis. Múltiples factores están involucrados en el desarrollo de la ECV en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), sin embargo es importante señalar, que factores clave parecen desarrollarse de manera temprana en el curso de la enfermedad renal, por lo que puede considerarse que existe un deterioro prevenible de la ECV en esta población de pacientes (1).

La mortalidad anual por ECV en pacientes en diálisis es sustancialmente mayor comparada con la población general. La sobrevivida a 5 años de hombres mayores de 64 años que inician diálisis es menor que la de hombres con cáncer de colon y cáncer de próstata. La sobrevivida a 5 años de mujeres mayores de 64 años que inician diálisis es menor que la de mujeres con cáncer de mama y cáncer de colon (2). Aproximadamente la mitad de las muertes en pacientes en diálisis son atribuidas a ECV y se considera que al menos una tercera parte de las hospitalizaciones de pacientes en diálisis son el resultado de ECV.

PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIACA EN IRC

Las manifestaciones de cardiopatía isquémica, tales como angina o infarto del miocardio, son causadas por alteraciones de la perfusión de vasos coronarios. La cardiopatía isquémica usualmente es el resultado de una enfermedad arterial coronaria crítica, pero en 27% de pacientes en hemodiálisis (HD) los síntomas de isquemia son causados por enfermedad no aterosclerosa (3).

Esta última, se asocia con la cardiomiopatía subyacente, enfermedad de pequeños vasos causada por hipertensión arterial, diabetes mellitus, depósito de fosfato de calcio, disminución de la densidad capilar y un estado bioenergético alterado del miocito (3). Además, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) predispone a síntomas isquémicos reduciendo la reserva coronaria.

La insuficiencia cardíaca (IC) es el síntoma más común de una cardiomiopatía subyacente. La estructura y la función del ventrículo izquierdo (VI) se alteran como resultado de sobrecarga de presión y volumen y como resultado de la muerte de miocitos (4). Inicialmente la hipertrofia del VI (HVI) se considera adaptativa en ambos tipos de sobrecarga y es útil, ya que mantiene estable el stress de la pared, sin embargo, eventualmente se vuelve deletérea debido a la muerte de miocitos, a la disminución de la densidad capilar, al aumento en la fibrosis miocárdica, a disfunción diastólica y a alteraciones de la conducción del VI.

La muerte de miocitos induce dilatación del VI con hipertrofia compensadora y eventualmente se presenta disfunción sistólica del VI. La reducción de la densidad capilar puede interferir con el aporte sanguíneo y de oxígeno al miocardio y llevar además a un incremento en la distancia intercapilar, lo cual puede comprometer más el aporte de sangre y oxígeno de cardiomiocitos bajo condiciones de una mayor demanda (5).

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CARDIACA EN INSUFICIENCIA RENAL

La prevalencia de enfermedad coronaria en la población general es de 5 a 12%, de HVI 20% y de IC de 5%. En pacientes con IRC la prevalencia de HVI varía de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG): 27% en aquellos con TFG \geq 50 ml/min, 31% en aquellos con TFG de 25 a 49 ml/min y 45% en sujetos con TFG $<$ 25 ml/min (6). Pacientes jóvenes (promedio de edad de 10 años) con IRC tienen aumento del índice de masa del VI así como disfunción diastólica comparados con individuos normales.

La prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes que inician diálisis ha variado de acuerdo a varios registros nacionales, siendo de 41% en USA, 36% en Australia y Nueva Zelanda y 28% en Canadá. En USA se ha reportado una prevalencia de IC al inicio de diálisis de 40% (7-11). En USA la mortalidad anual por ECV en la población general es de 0.27%, mientras que en pacientes en HD es 35 veces mayor (9.5%), lo cual ocurre en hombres, mujeres, blancos, negros y diabéticos.

Un estudio longitudinal multicéntrico canadiense siguió 822 pacientes en 11 centros de diálisis a partir del día de inicio de diálisis de 1993-1994. La prevalencia de angor pectoris fue de 21%, de infarto agudo del miocardio 18%, de IC 35% y de enfermedad vascular periférica 16% (3).

Otro estudio canadiense siguió 432 pacientes quienes sobrevivieron al menos 6 meses en diálisis, entre 1983 y 1991. El estudio ecocardiográfico basal reveló HVI concéntrica en 42% de los casos, HVI excéntrica en 23%, dilatación aislada del VI en 4% y disfunción sistólica en 16%. Solo 16% de los casos tuvieron un ecocardiograma normal. En esta cohorte, la prevalencia de IC al inicio de diálisis fue de 31% y la prevalencia de cardiopatía isquémica al inicio de diálisis fue de 22% (12).

La presencia de HVI concéntrica, dilatación del VI o disfunción sistólica al inicio de diálisis se ha asociado con un aumento de 3 veces en el riesgo de IC subsecuente, independientemente de edad, diabetes y cardiopatía isquémica (12). La mediana de supervivencia de pacientes con disfunción sistólica al inicio de diálisis se ha reportado de 38 meses con una razón de momios para mortalidad, comparada con aquellos con un ecocardiograma normal, de 1.88, independientemente de edad, género, diabetes y cardiopatía isquémica (12).

La mortalidad tardía (después de dos años de diálisis) tanto para HVI concéntrica como para dilatación del VI es peor que para aquellos con un ecocardiograma normal.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIACA EN PACIENTES EN DIALISIS

La alta prevalencia de ECV al inicio de diálisis sugiere que la fase prediálisis de la IRC es un estado de alto riesgo cardiaco.

Parte de este riesgo puede ser atribuido a la contribución de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial en la etiología de la enfermedad renal avanzada. En USA en 1996, 42% de casos nuevos fueron consecuencia de diabetes mellitus y 26% de hipertensión arterial (3). La diabetes se asocia con enfermedad coronaria más extensa y severa en comparación con pacientes no diabéticos.

Los factores de riesgo cardiaco en el paciente con IRC se han dividido en 3 grupos: 1)factores de riesgo cardiaco tradicional, los cuales incluyen hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo e inactividad física; 2)factores de riesgo alterados por la uremia, tales como desnutrición e inflamación, dislipidemia, niveles séricos elevados de lipoproteína a, factores protrombóticos y la hiperhomocisteinemia; y 3)factores de riesgo relacionados con uremia, que incluyen sobrecarga hemodinámica, anemia, aumento del stress oxidante, hipoalbuminemia, diálisis inadecuada, acidosis metabólica, hipo/hiperkalemia, alteraciones de iones divalentes, hiperparatiroidismo, y la hiperfosfatemia (**HF**) (3), esta última asociada con fibrosis miocárdica, hipertrofia y calcificación vascular (13).

HIPERFOSFATEMIA, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Por décadas ha sido conocido que los pacientes con insuficiencia renal avanzada tienen un excesivo riesgo cardiaco y coronario. Existe también un amplio consenso de que la aterosclerosis coronaria y sus complicaciones no son completamente explicadas por factores de riesgo clásicos, tales como dislipidemia, concentraciones elevadas de homocisteína, hipertensión, resistencia a la insulina, fibrinógeno elevado, etc. Block y colaboradores (14) sorprendieron a la comunidad nefrológica cuando encontraron que la HF predecía una menor supervivencia, lo cual se explicaba por una excesiva mortalidad cardiaca. El riesgo relativo ajustado de muerte en pacientes con falla renal es mayor con niveles séricos de $P > 6.5$ mg/dl y cuando el producto calcio x P es > 72 mg²/dl² (15). El metabolismo anormal de calcio y P en la enfermedad renal crónica inicia desde antes del comienzo de la terapia de reemplazo renal, sin embargo, dicha alteración metabólica se encuentra ya avanzada al momento de inicio de diálisis y la HF es un hallazgo bien reconocido en la fase prediálisis. Se ha reportado que aproximadamente el 50% de pacientes en diálisis tienen valores pre-diálisis de P mayores de 6.5 mg/dl y un 19% valores mayores de 7.9 mg/dl (16).

En USA la prevalencia de HF en pacientes en diálisis es muy alta, con un 60% de pacientes teniendo un nivel sérico de $P > 5.5$ mg/dl (17).

Pacientes con HF (>6.2 mg/dl) han mostrado tener mayor presión arterial diastólica y media, aumento del índice cardiaco y aumento del stress tensional de la arteria carótida, lo cual parece ser resultado de rigidez arterial no relacionada a aterosclerosis.

Se ha encontrado que pacientes en HD tienen significativamente mayor calcificación de arterias coronarias en comparación con pacientes sin enfermedad renal (13), además de mayor incidencia de calcificación valvular. Calcificaciones de placas coronarias, del tejido miocárdico y de válvulas cardíacas, además de fibrosis miocárdica difusa, son hallazgos patológicos comunes en corazones urémicos (18).

La calcificación es una característica del estadio avanzado de la transformación de la placa. Los centros necróticos de las placas se calcifican fácilmente, lo cual se acompaña de expresión de genes que potencialmente juegan un papel en el metabolismo del calcio, tales como aquellos que codifican para osteopontina y osteocalcina (18), lo cual parece tener relación con los mecanismos directos o indirectos a través de los cuales la HF promueve calcificación.

La HF puede afectar adversamente el pronóstico cardíaco modificando la morfología de la placa coronaria pero también afectando la estructura del corazón incluyendo la microvasculatura, lo cual agrega un elemento de enfermedad microvascular post-coronaria con obvia repercusión en la tolerancia a isquemia (19). Dichas alteraciones pueden verse agravadas por los cambios inducidos por HF en las arterias elásticas (20), lo cual explicaría la disminución de la elasticidad aórtica con una mayor carga de trabajo para el corazón del paciente urémico.

Se ha demostrado que las células de músculo liso vascular pueden mineralizarse en presencia de niveles séricos elevados de P (21). La exposición a concentraciones elevadas de P produce cambios fenotípicos y moleculares en las células de músculo liso vascular (22).

Estudios de Moe y colaboradores (23), mostraron que la adición de P a células de músculo liso vascular en cultivo produjo sobreexpresión de Cbfa1. Cbfa1 es un factor de transcripción crítico para la diferenciación osteoblástica y para la expresión de las proteínas de matriz ósea, tales como osteopontina, osteocalcina y colágena tipo I.

TRATAMIENTO DE HIPERFOSFATEMIA

El reconocimiento de que la HF incrementa el riesgo cardíaco ha llevado a considerar como urgente el control de la HF. La magnitud del riesgo se ilustra por el hecho de que pacientes hiperfosfatémicos comparados con pacientes normofosfatémicos tienen un 52% mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, un 26% mayor riesgo de muerte súbita, un 34% mayor riesgo de muerte por otras causas cardíacas y un 39% mayor riesgo de muerte por accidentes cerebrovasculares (24).

Recientemente se han recomendado como metas terapéuticas, un nivel sérico de P de 2.5 a 5.5 mg/dl y un producto $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (25).

Más allá de simplemente alcanzar un menor nivel sérico de P, hay datos que sugieren que la manera con la cual se alcanza el control del P puede tener impacto en el riesgo de calcificación vascular. Las estrategias existentes para alcanzar el control del P sérico se han basado principalmente en la restricción dietética y en el uso de quelantes de P para reducir la absorción intestinal del mismo.

Sin embargo, es difícil lograr una menor ingesta de P debido a la necesidad de mantener una adecuada ingesta proteica, por lo que es probable que pacientes en programas de HD regular mantengan un balance positivo de P a pesar del uso de quelantes de P. La restricción dietética de P es impráctica debido a que requiere la disminución de la ingesta proteica por debajo de 1 - 1.2 g/kg/día. Por otra parte, los quelantes de P comúnmente usados en la práctica clínica pueden inducir alteraciones esqueléticas, hematopoiéticas y neurológicas, así como hipercalcemia.

El tratamiento dialítico es la herramienta terapéutica adicional para controlar la HF relacionada a uremia, sin embargo, su utilidad se ve limitada por la insuficiente remoción de P debido a que la mayor parte del P corporal total se localiza en el compartimento intracelular (26). Otra limitante de dicho procedimiento esta dada por el rebote post-dialítico de este soluto que es el rápido incremento del nivel de P durante las primeras horas después del final del tratamiento. La magnitud del rebote post-dialítico del P puede ser suficiente como para permitir restaurar el nivel de P pre-diálisis dentro de 4 a 12 h después del término de la sesión de diálisis.

Recientemente se ha propuesto aumentar la remoción dialítica de P por medio de hemodiafiltración (HDF), una técnica dialítica caracterizada por un mayor transporte convectivo de solutos.

CINETICA DE FOSFORO, HEMODIALISIS Y HEMODIAFILTRACION

Para incrementar la remoción de P durante diálisis, en teoría podría ser útil lo siguiente: 1) aumentar el aclaramiento de P con mayor flujo sanguíneo o usando una membrana con mayor permeabilidad al P; 2) aumentar el transporte de P entre el espacio intra y el extracelular; y 3) aumentar la remoción prolongando y/o aumentando la frecuencia de los tratamientos de HD.

Chauveau (27) mostró que diferencias en el aclaramiento de P del dializador no llevan a diferencias en la remoción de P. Por otra parte, un aumento en el tiempo de tratamiento no contribuye proporcionalmente a un aumento en la remoción de P. Un esquema de diálisis más frecuente (6 a 7 veces por semana) resulta en mejor control de la HF, sin embargo, esto implica problemas de organización y un mayor costo del tratamiento (28, 33, 34, 37).

Se conoce que la remoción de P no sigue la misma cinética de difusión descrita para la urea. Independientemente de la duración de la diálisis, una fase de meseta característica se alcanza rápidamente por debajo de la cual no hay mayor caída de los niveles de P. Las razones de esto son complejas y se relacionan con la movilización de P de almacenes no identificados durante el proceso de diálisis. Tratamientos dialíticos más largos remueven una mayor masa de P pero también resultan en una significativamente mayor concentración de P post-diálisis, lo cual indica que el P se moviliza en mayor grado en diálisis largas. En el período post-diálisis hay un fenómeno de rebote que persiste más allá de una hora. La tasa de rebote con el tiempo es significativamente mayor en tratamientos cortos lo cual puede deberse al efecto aditivo del reequilibrio de P a partir de compartimentos periféricos que han sido pobremente perfundidos durante tratamientos de diálisis cortos (28).

La HD convencional al permitir una remoción semanal de aproximadamente 2500 mg de P, resulta inadecuada para eliminar la cantidad total de P absorbido en una semana (4000 –5000 mg) a partir de una ingesta proteica estándar. Por lo tanto, la HD estándar con duración de 4 h no es eficaz si no se le asocia con cierta restricción dietética, así como con terapia con quelantes de P. El aumento en la remoción de P puede lograrse mediante HDF debido a un mayor flujo convectivo. En un estudio llevado a cabo por Minutolo y colaboradores (29), la HDF permitió una remoción de P que fue aproximadamente 44% mayor que la obtenida con HD. Los efectos benéficos de la HDF se vuelven aparentes en un plazo medio. En un periodo de observación de 3 meses, se ha encontrado que la HDF mejora el control del P y los niveles del producto $\text{Ca} \times \text{P}$, lo cual ha sido independiente de la dosis de diálisis y de cambios en las dosis de quelantes de P y del nivel de ingesta proteica (29, 30, 35, 36). La disminución de los niveles prediálisis de P en HDF es probable que se relacione con la progresiva reducción del contenido de P en el compartimiento profundo (36).

HEMODIAFILTRACION EN LINEA

Aumentando el aclaramiento convectivo a través de una membrana altamente permeable, la HDF ofrece los más altos flujos de solutos por área de superficie de membrana, tanto para solutos de bajo como de alto peso molecular. Produciendo un líquido de sustitución a partir de solución dializante fresca vía ultra filtros y mediante un proceso de esterilización en frío, ésta técnica se ha vuelto económicamente factible. La producción instantánea y permanente “en línea” de un líquido de infusión que no requiere almacenamiento, se convirtió en un abordaje eficiente para prevenir el crecimiento y la contaminación bacteriana. El uso de agua ultrapura para alimentar máquinas de HDF es un requerimiento básico para la HDF en línea.

El módulo de infusión consiste de una bomba ajustable con velocidad de hasta 200 ml/min, con un contador que calcula la cantidad total de líquido infundido al paciente. La seguridad del módulo de infusión esta ligada a las alarmas generales del sistema de monitoreo de HDF. Una fracción de solución dializante fresca (100/600 ml/min) producida por el sistema, es apartada por la bomba de infusión e infundida a la trampa venosa del paciente (HDF post-dilucional) después de un proceso de filtración en 3 pasos (Esquema). En esta configuración, el flujo infundido derivado de la solución dializante es compensado por un flujo de ultrafiltración equivalente tomado del paciente a través del filtro (38).

El esquema usual de HDF consiste de 3 sesiones semanales de 4 horas cada una (12 h/semana) de acuerdo a las necesidades metabólicas y a la estabilidad cardiovascular. El flujo sanguíneo prescrito oscila entre 350-500 ml/min y el flujo de dializante entre 500-800 ml/min. Los filtros son del tipo F80 de polisulfona (Fresenius, 1.8 m², de alto flujo). De acuerdo a la fracción de solución dializante apartada para producir el líquido de infusión (100 ml/min o 6 l/h), el flujo dializante neto a través del filtro es de 500-550 ml/min. La tasa de ultrafiltración neta para controlar el volumen de líquido extracelular es en promedio de 2.4 l/sesión mientras que la cantidad total de líquido intercambiado es de 23 a 27 l/sesión (38).

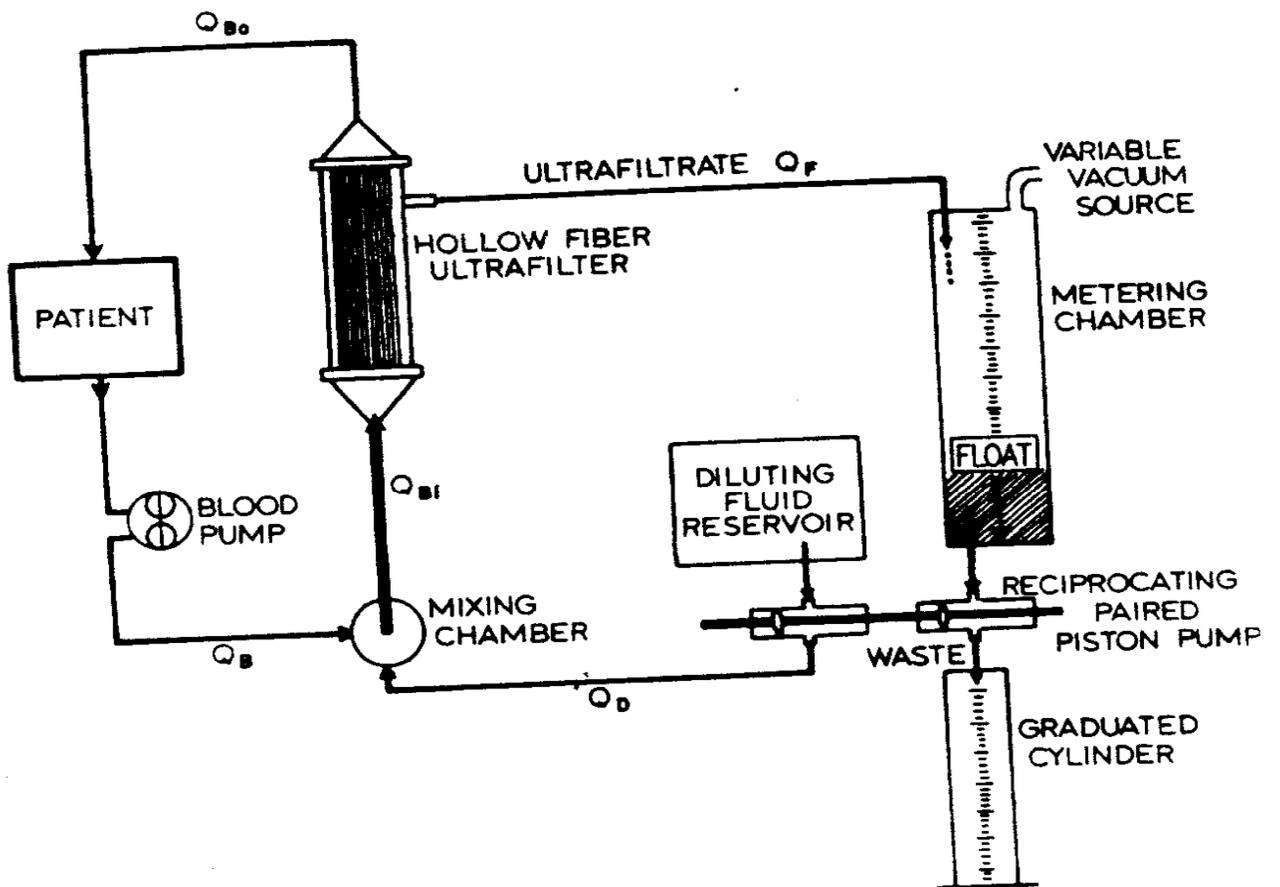


Fig. 2. Schematic representation of fluid cycling equipment for hemodiafiltration.

*JUSTIFICACION

La asociación de niveles elevados de P con ECV in vivo sugiere que la HF observada en pacientes urémicos puede ser el mecanismo primario para una mayor calcificación vascular, por lo tanto, el control de la HF representa una piedra angular en el manejo de pacientes en diálisis. La prevención de la HF se basa en la restricción dietética de P y en la reducción de la absorción intestinal de P, sin embargo, ambas medidas terapéuticas tienen serias limitaciones. El tratamiento dialítico constituye la opción terapéutica para el control de la HF relacionada a uremia, sin embargo su efectividad se ve limitada por una insuficiente remoción de P, lo cual se acentúa por el rebote post-dialítico de este soluto. Por lo anteriormente mencionado, recientemente se ha propuesto aumentar la remoción dialítica de P por medio de HDF, una técnica dialítica caracterizada por un mayor transporte convectivo de solutos. No cabe duda, que esfuerzos continuos para optimizar el balance de P son de gran importancia, ya que la mejoría en el manejo clínico de este compuesto podría ayudar a reducir la elevada morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, será de gran utilidad, evaluar el impacto de una mayor remoción de P, así como los efectos a corto plazo (y probablemente después en otro estudio, a mediano y largo plazo) de la HDF sobre la morfología y la función cardiovascular en pacientes en terapia de reemplazo renal.

*JUSTIFICACION DEL USO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR ("CARDIORESONANCIA")

Como un nuevo "estándar de oro" en cuanto a masa, volumen y flujo, la resonancia magnética nuclear (RMN) es probablemente la técnica con evolución más rápida en diagnóstico cardiovascular y se ha convertido, en la última década, en el método de elección para el diagnóstico, el estudio y el seguimiento de una gran cantidad de patologías del aparato cardiovascular.

La RMN posee la propiedad única de individualizar tejidos blandos como ningún otro método en uso hasta el presente y puede tipificarlos con gran exactitud. Cada tejido, acorde con su estado funcional presenta un comportamiento diferente a nivel molecular que éste método detecta, individualiza y analiza (cualitativa y cuantitativamente) con altísima reproducibilidad y muy baja variabilidad interobservador e intraobservador, lo cual hace única a ésta técnica en este sentido. Otra ventaja de éste estudio, es la de poder realizar cortes tomográficos en cualquier plano imaginable. Son de destacar la alta resolución de las imágenes y la posibilidad de realizar el estudio sin obstáculos relativos a conformación del tórax, grandes mamas u obesidad, situaciones que muchas veces impiden la evaluación por otros métodos.

Un examen cardiaco completo con RMN permite la evaluación de la morfología, la función global y regional, la anatomía coronaria, la perfusión, la viabilidad y el metabolismo miocárdicos, todos ellos en una sola prueba diagnóstica y en forma totalmente no invasiva. Pueden medirse en forma exacta masa, volúmenes ventriculares, velocidades de flujos en cualquier plano, hacer análisis segmentarios, detectar malformaciones, evaluar fracción de eyección y función de

ambos ventrículos en forma global y regional, así como la relación flujo pulmonar/flujo sistémico (Qp/Qs). Además, puede ayudar a reducir el número de procedimientos invasivos requeridos en la evaluación preoperatoria y postoperatoria.

La RMN es de gran utilidad en la mayoría de las afecciones cardiacas, tales como cardiopatías congénitas, enfermedad de aorta y grandes vasos, enfermedades del pericardio, enfermedades del miocardio (miocardiopatías, displasia arritmogénica, miocarditis aguda, masas cardiacas tumorales y no tumorales) y cardiopatía isquémica.

En conclusión, la RMN, con gran resolución espacial, realizando estudios incruentos y de alta calidad diagnóstica, ofrece la posibilidad de llevar a cabo un estudio anatomofuncional cardiaco completo en un tiempo corto (31, 32).

*PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la HDF superior a la HD convencional en cuanto a lograr un control estricto del fósforo sérico y en alcanzar cambios favorables en parámetros de estructura y función cardiovascular (fracción de eyección, masa miocárdica y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo) medidos mediante resonancia magnética nuclear en pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben terapia de reemplazo renal?

*HIPOTESIS

La HDF logrará un control más estricto del fósforo sérico (3.5-4.5 mg/dl) y mejoría ($\geq 10\%$) en parámetros de estructura cardiaca y función cardiovascular (fracción de eyección, masa miocárdica y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo) medidos mediante cardioresonancia, en comparación con la HD convencional en pacientes con IRC en terapia de reemplazo renal.

*OBJETIVOS

Principal

Evaluar la posible asociación entre un estricto control del fósforo sérico obtenido con HDF y mejoría en parámetros de estructura cardiaca y función cardiovascular medidos mediante cardioresonancia, en un plazo medio de seguimiento (3 meses) y comparar los cambios en dichos parámetros en un grupo de pacientes recibiendo HD convencional el mismo período de tiempo.

Secundarios

- Evaluar los posibles cambios en fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida mediante cardioresonancia, después de 3 meses de tratamiento con HDF y comparar dicho parámetro con un grupo tratado durante 3 meses con HD convencional.

- Evaluar los posibles cambios en masa miocárdica medida mediante cardioresonancia, después de 3 meses de tratamiento con HDF y comparar dicho parámetro con un grupo tratado durante 3 meses con HD convencional.
- Evaluar los posibles cambios en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo medido mediante cardioresonancia, después de 3 meses de tratamiento con HDF y comparar dicho parámetro con un grupo tratado durante 3 meses con HD convencional.
- Comparar el control obtenido del fósforo sérico entre un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben tratamiento sustitutivo con HDF y un grupo de pacientes que reciben terapia sustitutiva con HD convencional posterior a 3 meses de seguimiento.
- Evaluar la posible correlación entre un control más estricto del fósforo sérico y cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por cardioresonancia.
- Evaluar la posible correlación entre un control más estricto del fósforo sérico y cambios en la masa miocárdica medida por cardioresonancia.
- Evaluar la posible correlación entre un control más estricto del fósforo sérico y cambios en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo medido por cardioresonancia.
- Evaluar la posible correlación entre cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y cambios en masa miocárdica medidas por cardioresonancia.
- Evaluar la posible correlación entre cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y cambios en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo medidos por cardioresonancia.
- Evaluar la posible correlación entre cambios en la masa miocárdica y cambios en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo medidos por cardioresonancia.

*MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Experimento: implica aleatorización de las categorías del factor de estudio o tratamiento entre todos los sujetos y control o manipulación de la variable de intervención o factor de estudio.

Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, de grupos paralelos.

PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada que recibían terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis regular, pertenecientes al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, que reunieran las siguientes condiciones:

1. Pacientes adultos (de cualquier edad y sexo).
2. Funcionalmente anéfricos (anúricos).
3. Que hubiesen alcanzado su peso seco (definido como el peso en el que no es posible alcanzar un mayor grado de ultrafiltración).
4. Que estuviesen siendo tratados en forma regular con HD 3 veces por semana, con 4 horas por sesión, con una dosis de Kt/V aportado de por lo menos 1.2 en los últimos dos meses previos a su inclusión al estudio.
5. Que consumieran una dieta conteniendo al menos 30-35 Kcal/kg de peso corporal y 1.2 g/kg de peso de proteínas (50% de alto valor biológico) y que tomaran en forma regular un quelante de fósforo (carbonato de calcio o aloglutamol a dosis convencionales).
6. Fueron asignados en forma aleatoria (tablas de números aleatorios) a recibir durante un período mínimo de 3 meses, HDF o a continuar con HD convencional, previa firma de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Signos clínicos y de laboratorio de hiperparatiroidismo 2° severo en los 6 meses previos al inicio del estudio (fracturas óseas y niveles plasmáticos de iPTH > 1000 pg/ml).
2. Enfermedad infecciosa no resuelta.
3. Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA clase III o IV).
4. Enfermedad hepática avanzada (clínica, bioquímica y/o histológica).
5. Antecedente de infarto agudo del miocardio o presencia actual de angina inestable.
6. Albúmina sérica < 3.5 g/l (al menos en 2 mediciones con intervalo de 1 mes).
7. Anemia (Hb < 10 g/l) sin respuesta a rHuEpo (dosis convencionales: 50 U/kg 3 veces por semana por vía subcutánea) en los últimos 2 meses.
8. Hipertensión arterial sistémica sin control (TAS y TAD promedios en el mes previo a su inclusión > 140 mmHg y > 90 mmHg respectivamente) posterior a haber alcanzado peso seco o bien que requiera del uso de más de un medicamento antihipertensivo.
9. Presencia de marcapaso temporal o definitivo, desfibrilador o prótesis valvulares cardíacas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Desarrollo de insuficiencia coronaria aguda (angina inestable, infarto agudo del miocardio).
2. Presencia de arritmias ventriculares o trastornos avanzados de la conducción (bloqueo AV de II o III grado).

VARIABLES Y MEDICIONES

VARIABLES CLINICAS

1. Edad al momento de entrada al estudio (años)

Variable potencialmente confusora, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Tiempo de existencia desde el nacimiento.

*Definición operacional: años cumplidos al momento de ingreso al estudio.

2. Duración de la insuficiencia renal (meses)

Variable potencialmente confusora, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de insuficiencia renal y hasta el momento de inclusión al estudio.

*Definición operacional: meses transcurridos desde el diagnóstico de insuficiencia renal.

3. Género

Variable potencialmente confusora, nominal

*Definición conceptual: Conjunto, grupo con características comunes.

*Definición operacional: indica el sexo de la persona.

4. Causa de insuficiencia renal

Variable potencialmente confusora, nominal

*Definición conceptual: Motivo, fundamento u origen de la insuficiencia renal.

*Definición operacional: indica la enfermedad que llevó al paciente a la insuficiencia renal.

5. Condiciones comórbidas no cardiovasculares

Variables potencialmente confusoras, nominales

*Definición conceptual: Padecimientos o enfermedades que no afectan al aparato cardiovascular.

*Definición operacional: indica las alteraciones que padece el enfermo en aparatos o sistemas diferentes al cardiovascular.

6. Tiempo en terapia de reemplazo renal (meses)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Epoca durante la cual el paciente ha vivido recibiendo terapia de reemplazo renal debido a insuficiencia renal.

*Definición operacional: indica el número de meses que el paciente ha recibido terapia sustitutiva de la función renal.

7. Peso pre y post-HD en cada sesión (Kg)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Cantidad que pesa un paciente al inicio y al final de cada sesión de hemodiálisis.

*Definición operacional: indica los kilogramos que pesa un paciente al inicio y al final de cada sesión de hemodiálisis medido con una báscula de pie debidamente calibrada.

8. Presión arterial sistémica pre y post-HD en cada sesión (mmHg)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Presión que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias.

*Definición operacional: presión arterial sistólica y diastólica al inicio y al final de cada sesión de hemodiálisis medida con un esfigmomanómetro de columna de mercurio.

VARIABLES BIOQUIMICAS

Muestras de solución dializante así como de sangre pre y post-diálisis fueron obtenidas cada mes en la sesión intermedia de la semana para medir:

1. Hemoglobina (g/l)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Pigmento proteínico colorante de los glóbulos rojos y plasma sanguíneo que permite el transporte de oxígeno.

*Definición operacional: gramos de dicha proteína presentes por cada litro de sangre medidos con un sistema automatizado (Coulter).

2. Fósforo sérico (mg/dl)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Elemento químico sólido, amarillento, inflamable y luminoso en la oscuridad y constituyente de los organismos vegetales y animales. Su símbolo es P y su número atómico 15. Se le ha relacionado con el fenómeno de calcificación vascular y en válvulas cardiacas, así como con el desarrollo de fibrosis miocárdica en enfermos con insuficiencia renal crónica.

*Definición operacional: cantidad de fósforo presente en suero medido por medio de autoanalizador y expresado en mg por cada 100 ml.

3. Calcio sérico (mEq/l)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Elemento químico metálico blanco que, combinado con el oxígeno, forma la cal y es esencial para la formación de huesos, conchas y espinas. Su símbolo es Ca y su número atómico 20.

*Definición operacional: cantidad de calcio presente en suero medido por medio de autoanalizador y expresado en mEq por cada 1000 ml.

4. Albúmina sérica (g/dl)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Proteína natural simple, animal o vegetal, que se disuelve en agua y se coagula por el calor. Indicador del estado nutricional en seres humanos.

*Definición operacional: cantidad de albúmina presente en suero medida por medio de autoanalizador y expresada en gramos por cada 100 ml.

5. Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dl)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: compuesto nitrogenado de desecho, derivado del metabolismo proteico. Considerado uno de los indicadores de función renal.

*Definición operacional: cantidad de nitrógeno de la urea presente en suero medida por medio de autoanalizador y expresada en miligramos por cada 100 ml.

6. Creatinina sérica (mg/dl)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición conceptual: Producto de desecho derivado del metabolismo de la creatina muscular. Considerado un marcador práctico de función renal.

*Definición operacional: cantidad de creatinina presente en suero medida por medio de autoanalizador y expresada en miligramos por cada 100 ml.

7. Producto calcio x fósforo (mg^2/dl^2)

Variable independiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: biproducto empleado como un indicador del metabolismo mineral.

*Definición operacional: producto de la multiplicación del nivel sérico de calcio por el nivel sérico de fósforo.

REMOCION DE FOSFORO

- Se calculó cada mes mediante la siguiente fórmula:

$$M_{PO4pred} = 0.1 t - 17 + 50 c_{ds60} + 11 c_{b60}$$

Donde t es el tiempo de tratamiento en minutos, c_{ds60} y c_{b60} son las concentraciones de P en solución dializante y plasma en mmol/l medidas a los 60 minutos de HD y $M_{PO4pred}$ es la remoción estimada de P en mmol.

ESTUDIO CARDIACO ANATOMOFUNCIONAL POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El estudio se efectuó con un equipo Magnetom Sonata Siemens, de 1.5 Tesla, con Imán Superconductor, optimizado para estudios cardiovasculares.

Se hizo un estudio al momento de la inclusión al protocolo y otro después de 3 meses de iniciada la terapia de reemplazo renal asignada. Se obtuvieron las siguientes variables en valores absolutos y normalizados para el área de superficie corporal del paciente:

1. Fracción de eyección (%)

Variable dependiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: parámetro de función cardíaca obtenido mediante cortes perpendiculares en eje corto de ambos ventrículos desde la porción basal hasta el apex durante cine eco de gradiente.

*Definición operacional: relación entre volumen latido y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo medida por el método de Simpson. Fracción del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo expulsado en cada latido.

2. Masa miocárdica (g)

Variable dependiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: parámetro de estructura cardíaca obtenido mediante cortes perpendiculares en eje corto de ambos ventrículos desde la porción basal hasta el apex durante cine eco de gradiente.

*Definición operacional: cálculo tridimensional de la masa de ambos ventrículos expresado en gramos.

3. Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (ml)

Variable dependiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: parámetro de función cardiaca obtenido mediante cortes perpendiculares en eje corto de ambos ventrículos desde la porción basal hasta el apex durante cine eco de gradiente.

*Definición operacional: cantidad de sangre presente en la cavidad ventricular izquierda al final de la diástole.

4. Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (ml)

Variable dependiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: parámetro de función cardiaca obtenido mediante cortes perpendiculares en eje corto de ambos ventrículos desde la porción basal hasta el apex durante cine eco de gradiente.

*Definición operacional: cantidad de sangre presente en la cavidad ventricular izquierda al final de la sístole.

5. Volumen latido (ml)

Variable dependiente, numérica continua, de razón

*Definición Conceptual: parámetro de función cardiaca obtenido mediante cortes perpendiculares en eje corto de ambos ventrículos desde la porción basal hasta el apex durante cine eco de gradiente.

*Definición operacional: cantidad de sangre expulsada en cada latido por parte de ambos ventrículos.

*ESTADÍSTICA

TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando comparación de dos medias y teniendo como base los resultados de estudios previos (no publicados) efectuados en el propio departamento de nefrología, que han evaluado el cambio en el nivel sérico de fósforo al comparar grupos de pacientes con una dosis estándar y una mayor dosis de hemodiálisis (más no hemodiafiltración), definida en función de parámetros de adecuación basados en cinética de urea y tomando en cuenta los siguientes parámetros:

α (probabilidad de error tipo I): 0.05, β (probabilidad de error tipo II): 0.20, delta (diferencia en los promedios de las poblaciones estudiadas): 2, S (desviación estándar intra grupo para diseños independientes): 2, M (número de pacientes control por caso): 1, de acuerdo al programa POWER, se requerirían 17 pacientes por grupo.

ANALISIS

Los resultados se expresan como promedio \pm DS o bien como proporciones, según corresponda. Las comparaciones se efectuaron empleando X^2 para proporciones y mediante prueba T de student para muestras independientes (comparaciones entre grupos) o T para muestras dependientes en el caso de las comparaciones intragrupo (antes-después) o bien, se emplearon sus alternativas no paramétricas (U Mann-Whitney o Wilcoxon respectivamente) para comparación de medias, dependiendo de si las variables seguían o no una distribución normal. Asimismo, se realizaron pruebas de asociación mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Finalmente, se efectuó un análisis de regresión lineal múltiple teniendo como variables blanco a las mediciones cardiacas obtenidas por cardioresonancia.

Se consideró un valor significativo a una $p < 0.05$.

Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

*CONSIDERACIONES ETICAS Y ECONOMICAS

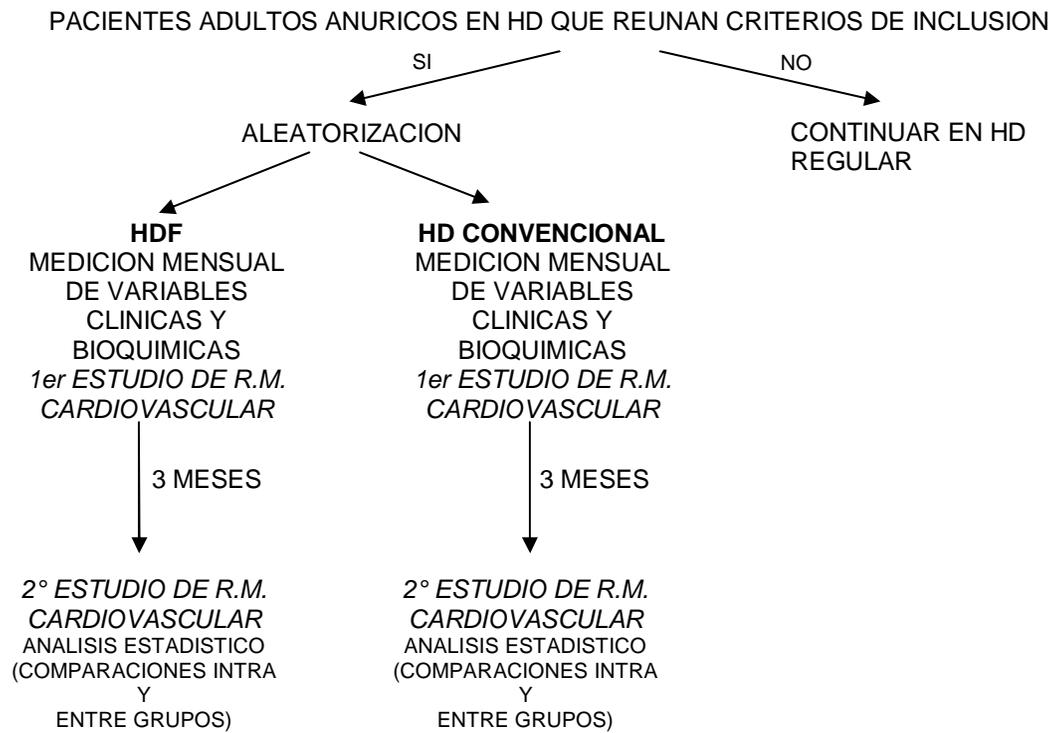
Es muy importante señalar que prácticamente a todos los pacientes de la unidad de hemodiálisis, perteneciente al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", se les considera candidatos a trasplante renal, ya sea de donador vivo o de donador cadavérico, por lo que, como parte del protocolo de estudio pre-trasplante, son sometidos entre otras cosas, a una detallada evaluación cardiovascular, la cual habitualmente comprende un electrocardiograma de superficie, un ecocardiograma transtorácico y un estudio de perfusión miocárdica con tecnecio 99. Dado que en el momento actual el Instituto Nacional de Cardiología cuenta con un servicio de resonancia magnética nuclear, orientado predominantemente al área cardiovascular, se ha decidido llevar a cabo en la mayor parte de los pacientes candidatos a trasplante renal, un estudio cardiovascular anatomo-funcional por resonancia magnética, considerando que dicho estudio ha sido validado en el mundo y que aporta aun más información que un ecocardiograma y un estudio de medicina nuclear en conjunto. Cabe destacar entonces, que los pacientes incluidos en el presente protocolo de estudio, no fueron sometidos a ningún otro estudio, más allá de lo indicado dentro de la evaluación pre-trasplante.

Teniendo en cuenta además, que más del 90% de dicha población pertenece a un nivel socioeconómico bajo (clasificación 1, 2 y 3 según la escala del departamento de trabajo social del propio instituto, siendo el nivel 1 el más bajo), el costo de un estudio cardiovascular por resonancia magnética, resulta muy similar en comparación con el gasto que representa un ecocardiograma transtorácico aunado a un estudio de perfusión miocárdica, como podemos observar en la siguiente tabla:

ESTUDIO	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
Ecocardiograma Transtorácico	\$ 70	\$ 158	\$ 471
Perfusión miocárdica con Tecnecio 99	\$ 50	\$ 342	\$ 1,027
TOTAL (ecocardiograma + perfusión)	\$ 120	\$ 500	\$ 1,498
<i>Resonancia magnética cardiovascular</i>	<i>\$ 200</i>	<i>\$ 532</i>	<i>\$ 1,596</i>

Considerando por otra parte que el paciente requirió de 2 evaluaciones con resonancia magnética, se obtuvo apoyo económico por parte del propio departamento de nefrología para cubrir básicamente el costo del segundo estudio, el cual no suele efectuarse como parte de la valoración pre-trasplante, salvo en algunos casos en que se justifica un segundo estudio debido a la magnitud del problema cardiovascular al momento de inicio de la terapia con diálisis.

*DIAGRAMA DE FLUJO



*PROCEDIMIENTO

- El estudio se llevó a cabo en los departamentos de Nefrología y Resonancia Magnética Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- El reclutamiento de los pacientes, su aleatorización y la medición de las variables clínicas se efectuaron por parte del investigador principal (Dr. Francisco Rodríguez C.)
- La toma de muestras para la medición de las variables bioquímicas fue responsabilidad directa del investigador principal, sin embargo, dichas muestras fueron también obtenidas por miembros de la unidad de hemodiálisis (residentes y/o enfermeras) bajo supervisión del investigador principal.
- Las variables bioquímicas fueron medidas en el laboratorio central del propio instituto o bien en el laboratorio de la sección de estudios metabólicos del departamento de Nefrología, a cargo del Ing. Arturo Ruíz.
- Los estudios de cardioresonancia fueron efectuados e interpretados por la Dra. Aloha Meave, jefa del departamento de Resonancia Magnética Nuclear del propio instituto.
- Al momento de la aleatorización todos los pacientes se encontraban estables con un Kt/V unicompartamental de urea mínimo de 1.3.
- La HDF en línea se llevó a cabo con el método post-dilucional, con máquinas Fresenius 4008H y filtros de alto flujo con membrana de polisulfona. El promedio del tiempo de tratamiento fue de 4h, el Qb 430 ml/min, Qd 500 ml/min. El volumen de infusión máximo fue de 120 ml/min y el volumen de infusión total de 18 l/sesión.
- El grupo de HD convencional recibió el tratamiento con máquinas Fresenius 4008S, con un promedio de Qb de 400 ml/min, tiempo de diálisis de 4h y Qd 500 ml/min, empleando filtros de polisulfona de alto flujo.
- La prescripción de quelantes de P se efectuó de acuerdo a la necesidad de cada paciente en base al juicio clínico del nefrólogo tratante. La información de tal prescripción se obtuvo en las visitas regulares (mensuales) a la consulta de diálisis.
- En ambos grupos, tanto de HDF y de HD convencional, se empleó líquido de diálisis ultrapuro, cuya calidad fue monitoreada en forma regular.
- El peso seco de cada paciente fue clínicamente determinado, siendo el menor peso que el paciente pudiese tolerar sin síntomas ni hipotensión intra dialíticos en ausencia de datos de sobrecarga hídrica y fue modificado por el médico tratante según fuera necesario.

*RESULTADOS

Se incluyeron en total 24 pacientes, 10 en HD y 14 en HDF, con una edad promedio de 34.7 ± 11.4 años, (rango de 17 a 57 años). La mediana del tiempo de estancia en terapia sustitutiva de la función renal fue de 7 meses (IQR 25-75%: 5 – 20).

Las principales causas de insuficiencia renal fueron las siguientes en orden decreciente: etiología no determinada (48 %), nefropatía crónica del injerto (18 %), glomerulopatías primarias (16%), nefropatía lúpica (9 %) y nefropatía diabética (9%).

El acceso vascular consistió en catéter doble lumen tipo Mahurkar en 15 casos y fístula arterio-venosa interna en 9 casos.

Los pacientes en el grupo de HDF fueron tratados con un volumen convectivo promedio de 18 ± 4.3 L/tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos al comparar edad (HD = 31.6 ± 13.5 años vs HDF = 36.7 ± 9.9 años) y tiempo de estancia en diálisis (HD= 13, IQR 25-75%: 5-19 meses vs HDF= 8, IQR 25-75%: 4 -20 meses). Tampoco se identificaron diferencias significativas al comparar la distribución por género (HD= 7 mujeres y 3 hombres vs HDF= 9 mujeres y 5 hombres), el nivel de clase funcional según la NYHA, niveles de presión arterial (HD= 128 ± 20 mmHg sistólica y 76 ± 16 mmHg diastólica vs HDF= 124 ± 22 mmHg sistólica y 72 ± 14 mmHg diastólica) en el tiempo cero, así como en los valores basales de las diferentes variables bioquímicas estudiadas. Únicamente los valores basales de ácido úrico y albúmina mostraron diferencia significativa, siendo ambos mayores en el grupo de hemodiálisis.

(TABLAS 1 Y 2).

Tabla 1

VARIABLES BIOQUIMICAS* (valores basales)			
VARIABLE	GRUPO TOTAL (N=24)	HD (N=10)	HDF (N=14)
Albúmina (g/dl)	3.9 ± 0.4	4.2 ± 0.35	3.8 ± 0.41 [§]
BUN (mg/dl)	41 ± 18	40 ± 20	41 ± 18
Creatinina (mg/dl)	6.3 ± 2.6	6.7 ± 3.3	6 ± 2.1
Colesterol (mg/dl)	162 ± 34	152 ± 32	169 ± 34
Triglicéridos (mg/l)	160 ± 51	155 ± 37	163 ± 59
Fosfatasa alcalina (U/l)	157 ± 72	169 ± 94	151 ± 59
Acido úrico (mg/dl)	6.3 ± 2.1	7.9 ± 2.1	5.2 ± 1.4 [§]

*X ± DS
& p<0.05 HDF vs HD

Tabla 2

VARIABLES BIOQUIMICAS* (valores basales)			
VARIABLE	GRUPO TOTAL (N=24)	HD (N=10)	HDF (N=14)
HB (g/dl)	9.7 ± 0.74	9.5 ± 0.66	9.8 ± 0.79
Calcio (mg/dl)	9.4 ± 1.5	9.9 ± 1.6	9.1 ± 1.4
Fósforo (mg/dl)	3.9 ± 1.8	3.5 ± 1.9	4.1 ± 1.7
Ca x P (mg ² /dl ²)	35 ± 12.6	32.5 ± 12.2	36.7 ± 13.1

*X ± DS
& p<0.05 HDF vs HD

Asimismo, las presiones de pulso pre y post diálisis al momento basal no fueron significativamente diferentes (pre diálisis: HD= 64 ± 16 mmHg vs HDF= 65 ± 14 mmHg y post diálisis: HD= 52 ± 14 mmHg vs HDF= 54 ± 14 mmHg).

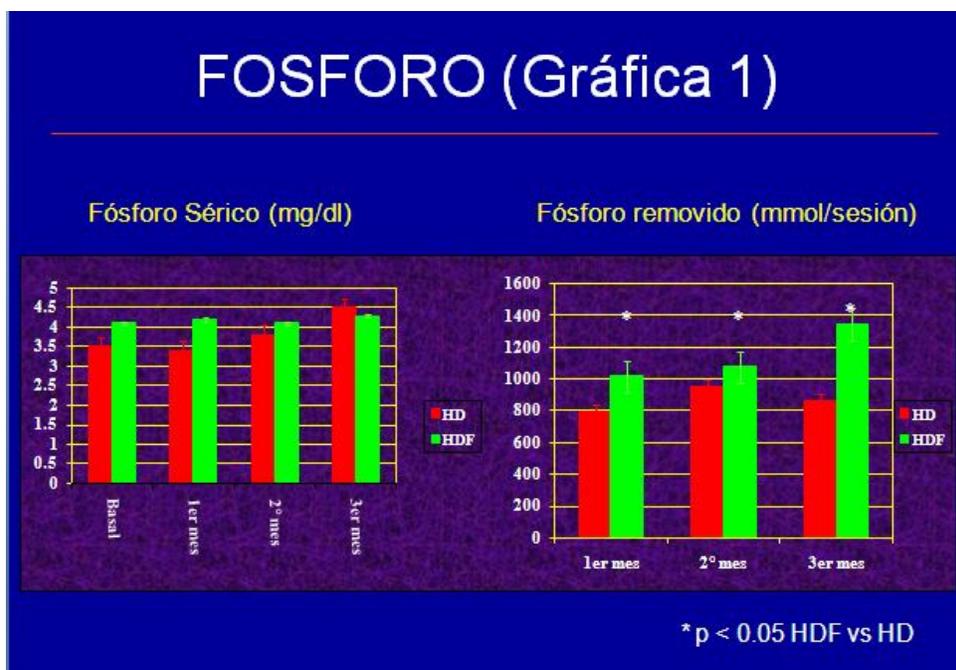
Al analizar el promedio de ganancia de peso interdialítica entre grupos en el tiempo cero, no se observaron diferencias significativas (HD= 3.21 ± 0.56 kg vs HDF= 2.70 ± 0.69 kg).

A lo largo de los 3 meses de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con las ganancias de peso interdialíticas (1er mes: HD= 2.9 ± 0.61 kg vs HDF= 3.1 ± 1.3 kg, 2º mes: HD= 3 ± 0.63 kg vs HDF= 3.4 ± 1.8 kg, 3er mes: HD= 3.2 ± 0.65 kg vs HDF= 2.9 ± 0.86 kg), así como en las cifras de presión arterial sistémica pre y post diálisis.

En lo que respecta a la evolución de la presión de pulso durante el período de estudio, si bien no se identificaron diferencias significativas entre los dos grupos al comparar los valores antes y después de la terapia dialítica, hubo una clara tendencia a un mayor descenso de la misma en el grupo de HDF al analizar los cambios porcentuales al final de cada mes del seguimiento (1er mes: HD= -15.1% vs HDF= -24.8% , 2º mes: HD= -11% vs HDF= -18.8% , 3er mes: HD= -6.8% vs HDF= -14.4%).

En relación con los cambios en el nivel sérico de fósforo durante el estudio, no se encontraron diferencias significativas entre grupos al comparar los valores en los primeros dos meses del seguimiento, sin embargo, para el tercer mes del estudio, sí se encontró un nivel sérico de fósforo significativamente menor en el grupo de HDF (4.5 ± 1.6 HD vs. 3.4 ± 0.8 mg/dl HDF).

La masa removida de fósforo fue significativamente mayor en el grupo de HDF en cada punto de corte del periodo de estudio (GRAFICA 1).



El 50% de los pacientes empleaba en forma irregular y a dosis variables un quelante de P, siendo el más usado el carbonato de calcio (en promedio 600 mg 2 veces al día). Dicha proporción no varió durante el seguimiento y no se encontró una diferencia significativa entre grupos en lo que respecta al uso de dicho compuesto.

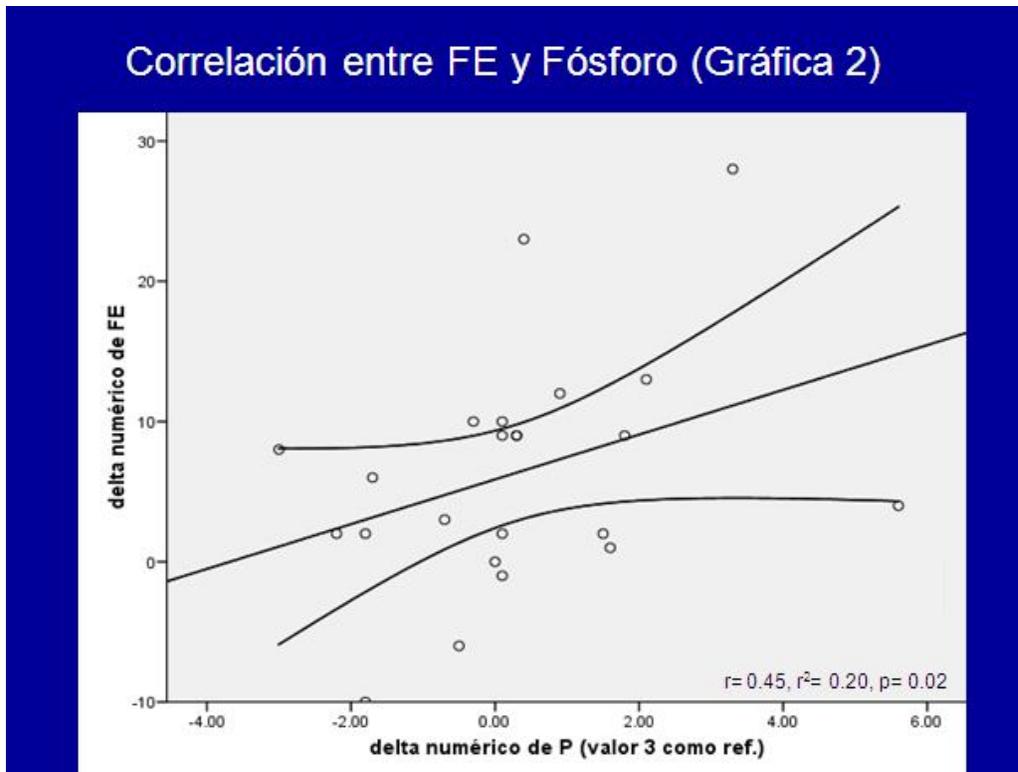
Al analizar durante el seguimiento las diferentes variables bioquímicas estudiadas, no hubo diferencias significativas entre grupos, excepto en el valor sérico de albúmina, el cual fue significativamente mayor al 2º y 3er mes de seguimiento en el grupo de HD (2º mes: HD= 4.3 ± 0.43 g/dl vs HDF= 3.7 ± 0.45 g/dl, $p=0.006$, 3er mes: HD= 4.3 ± 0.36 g/dl vs HDF= 3.7 ± 0.47 g/dl, $p=0.006$).

Desde el punto de vista de las variables medidas por cardioresonancia, las diferencias mostradas entre ambos grupos no alcanzaron significancia estadística. Únicamente se encontró una diferencia significativa al comparar el valor de la FE al principio y al final del estudio en el grupo de HDF (TABLA 3).

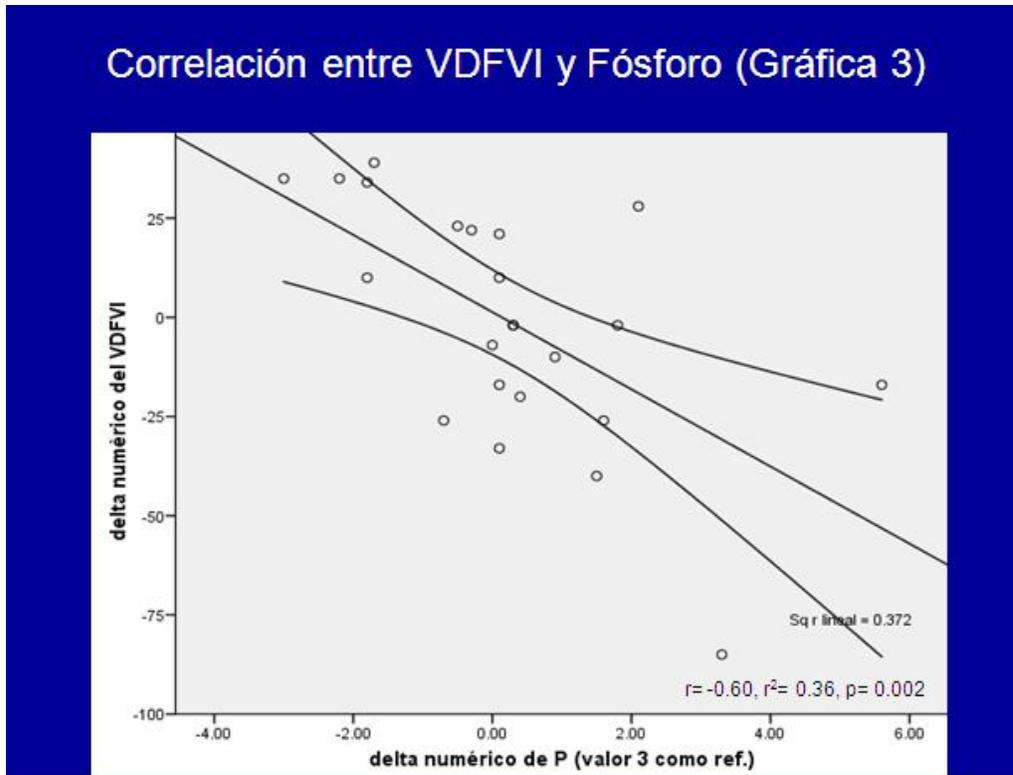
CARDIORESONANCIA (Tabla 3)				
Variable*	HD		HDF	
	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
Fracción eyección (%) (nl: 70-80)	52 ± 10	58 ± 10	50 ± 8	58 ± 6 _{&}
Masa miocárdica (g/m ²) (nl: < 95)	106 ± 37	121 ± 42	98 ± 27	100 ± 12
VDFVI (ml) (nl: 60-140)	99 ± 38	99 ± 28	105 ± 32	103 ± 16

* Valores en $X \pm DS$, & $p < 0.05$ final vs inicial

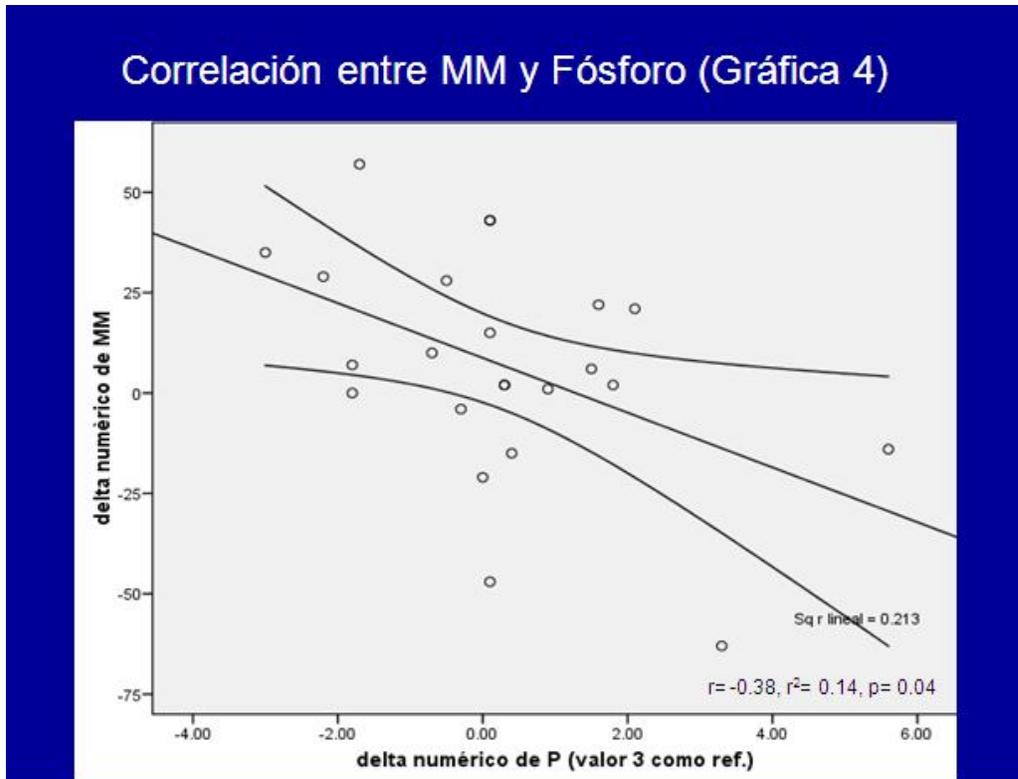
Dentro de las diferentes pruebas de asociación llevadas a cabo (Rho de Spearman), al buscar una posible asociación entre el fósforo sérico y los diferentes parámetros cardiovasculares evaluados, se encontró una correlación significativa positiva entre la magnitud del cambio en el nivel sérico de fósforo y el cambio en la fracción de eyección ($r= 0.45$, $r^2= 0.20$, $p= 0.02$), sugiriendo, que a mayor cambio (descenso) en el nivel sérico de fósforo, la fracción de eyección incrementa (GRAFICA 2).



La correlación entre el cambio en el nivel sérico de fósforo y el cambio en el volumen diastólico final del VI fue también significativa pero inversa ($r = -0.60$, $r^2 = 0.36$, $p = 0.002$), sugiriendo un cambio favorable (disminución) en la cavidad ventricular izquierda a medida que el fósforo sérico disminuye (GRAFICA 3).



En el mismo sentido, se observó una correlación significativa negativa entre el cambio en el nivel sérico de fósforo y el cambio en la masa miocárdica ($r = -0.38$, $r^2 = 0.14$, $p = 0.04$) (GRAFICA 4).



Por otra parte, se encontró una asociación significativa positiva entre el cambio en la masa miocárdica y el cambio en el volumen diastólico final del VI ($r = 0.55$, $r^2 = 0.30$, $p = 0.006$), entre el cambio en el volumen diastólico final del VI y el cambio en el volumen sistólico final del VI ($r = 0.57$, $r^2 = 0.32$, $p = 0.004$), entre el volumen diastólico final del VI y el volumen latido ($r = 0.75$, $r^2 = 0.56$, $p = 0.000$) y entre el volumen sistólico final del VI y el volumen latido ($r = 0.56$, $r^2 = 0.31$, $p = 0.005$).

En el contexto del análisis multivariado, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple tomando como variables blanco las magnitudes de cambio (deltas) de los 3 parámetros cardíacos de mayor peso, los cuales son: fracción de eyección, masa miocárdica y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, considerando que se tuvieron 2 mediciones de cada uno de ellos y que interesaba analizar el posible cambio de dichas variables al final del periodo de estudio.

En el primer caso, es decir, tomando como variable dependiente el delta de la fracción de eyección, se obtuvo un modelo con una $R= 0.590$, $R^2= 0.348$ y R^2 corregida= 0.283, con un valor de $F= 5.339$ y $p= 0.014$, identificando 2 predictores de dicho cambio: delta de presión de pulso (Beta= 0.467, $t=2.577$, **$p= 0.018$** , IC 95%= 0.080 - 0.763, tolerancia= 0.991, FIV= 1.009) y delta de fósforo sérico (Beta= 0.408, $t=2.247$, **$p= 0.036$** , IC 95%= 0.128 - .958, tolerancia= 0.991, FIV= 1.009).

Para la segunda variable dependiente (delta de la masa miocárdica), se obtuvo un modelo con una $R= 0.461$, $R^2= 0.213$ y R^2 corregida= 0.175, con un valor de $F= 5.681$ y $p= 0.027$, identificando como único predictor de dicho cambio, el delta del fósforo sérico (Beta= -0.461, $t= -2.383$, **$p= 0.027$** , IC 95%= -12.772 - -0.870, tolerancia= 1.0, FIV= 1.0).

Finalmente, para la tercer variable dependiente (delta del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo), se obtuvo un modelo con una $R= 0.610$, $R^2= 0.372$ y R^2 corregida= 0.342, con un valor de $F= 12.426$ y $p= 0.002$, identificando como único predictor de dicho cambio, nuevamente, el delta del fósforo sérico (Beta= -0.610, $t= -3.525$, **$p= 0.002$** , IC 95%= -15.469 - -3.989, tolerancia= 1.0, FIV= 1.0).

Cabe comentar que dentro del mismo análisis de regresión lineal múltiple, al tomar como variables dependientes los otros 2 parámetros cardíacos evaluados (volumen sistólico final del ventrículo izquierdo y volumen latido), no se identificó ninguna variable predictora del cambio en los mismos.

*DISCUSION

La hiperfosfatemia es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica avanzada, la cual, si no es tratada, puede llevar a una morbilidad significativa, así como contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular. El manejo de la HF en pacientes con insuficiencia renal es crítico, debido a que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en esta población de pacientes. Las tasas de mortalidad cardiovascular anual son varias veces mayores en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada en comparación con población general, aun cuando se ajustan para edad, género, raza y la presencia de diabetes.

Además de los factores de riesgo tradicional (edad, género, raza, diabetes, hipertensión, estilo de vida, tabaquismo, lípidos e hiperhomocisteinemia), la inflamación, el stress oxidativo como resultado de uremia y/o diálisis, y las alteraciones del metabolismo mineral, pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. En particular, los trastornos del metabolismo mineral pueden favorecer la

calcificación cardiaca y vascular, lo cual, puede a su vez, aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de muerte.

Pacientes en programas de diálisis tienen mayor riesgo de desarrollar calcificaciones vasculares severas y se ha demostrado una asociación entre el grado de calcificación coronaria y la prevalencia de enfermedad vascular aterosclerosa.

La HF se asocia con elevado riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular. Estos efectos adversos de la HF se relacionan con la capacidad del fósforo para promover la calcificación vascular, si bien los mecanismos exactos aun no son del todo conocidos, pues parecen ser más complejos que la teoría tradicional de cristalización pasiva y depósito tisular (39). Dichos mecanismos pueden reflejar interrelaciones entre hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de vitamina D, así como con promotores o inhibidores de la calcificación (40).

Si bien la hiperfosfatemia no es el único factor desencadenante de enfermedad CV en el paciente con IRC, la mejoría de parámetros cardiovasculares asociada con un nivel sérico de fósforo más bajo, como se observó en el presente estudio, sugiere que dicho mineral participa en forma importante en los cambios vasculares observados en el paciente urémico. La disminución en el fósforo sérico podría implicar menor activación del proceso de transdiferenciación de las células de músculo liso vascular (39, 41).

Desde el punto de vista de tratamiento de la HF varias opciones tanto en forma aislada como en combinación, han sido planteadas. La duración y frecuencia de diálisis puede ajustarse para normalizar los niveles séricos de fósforo, incluso la hemodiálisis nocturna con largos tiempos de tratamiento ha mostrado ser más efectiva, sin embargo, factores de tipo económico y logístico han impedido su uso a gran escala (37).

Otras variantes de la terapia dialítica, con énfasis en formas de tratamiento con mayor flujo convectivo, como es la hemodiafiltración, han sido propuestas. En el presente trabajo se ha confirmado que la HDF permite obtener una mayor masa removida de P y alcanzar un mejor nivel sérico del mismo en comparación con HD convencional, en concordancia con lo publicado por otros autores como es el caso de Lornoy y Penne, quienes han informado que la HDF en línea con método post-dilucional lleva a una mayor remoción de fósforo (35, 42, 43).

Asimismo, el menor nivel sérico de fósforo alcanzado en el grupo de HDF en nuestro estudio en comparación con lo observado en el grupo de HD convencional, es un hallazgo consistente con lo reportado en otros estudios que han empleado otros regímenes de diálisis más intensos (44).

Además, en nuestro estudio, la mayor capacidad de la HDF para remover fósforo se asoció con un nivel significativamente menor de fósforo sérico al final del seguimiento, lo cual sugiere mayor movilización de dicho elemento a partir de compartimientos profundos, de acuerdo con lo sugerido por modelos cinéticos de fósforo (26, 45).

Durante hemodiálisis convencional el fósforo es removido básicamente por difusión y por lo tanto su remoción es dependiente de la concentración plasmática, sin embargo esto depende de un adecuado paso de fósforo al plasma a partir de almacenes intracelulares durante una sesión de hemodiálisis, por lo que para mejorar su remoción se requiere de sesiones más frecuentes o prolongar la

duración del tratamiento, como en el caso de la hemodiálisis nocturna. Además, debe recordarse que el fósforo existe en el plasma en múltiples formas, tales como pirofosfatos, decametfosfatos o unido a proteínas. Dichas formas del fósforo tienen mayor peso molecular y menor capacidad de difusión, por lo que sólo pueden ser mejor depuradas con la adición de convección. En este sentido la HDF al incrementar la depuración de moléculas mayores, podría potencialmente tener un beneficio adicional al modificar la concentración de proteínas involucradas en la regulación del fósforo (46).

Nuestros resultados señalan que en comparación con la HD convencional, el tratamiento con HDF logró un mejor control de la presión arterial, así como una mayor y significativa reducción en la presión de pulso, sugiriendo cierta recuperación de las propiedades elásticas de la pared arterial. En este sentido, el nivel más bajo de fósforo sérico observado en el grupo de HDF al final del seguimiento, pudo haber contribuido favoreciendo una menor actividad del co transportador sodio-fósforo (PIT-1) en la superficie de las células del músculo liso vascular, lo cual se ha asociado con disminución de la rigidez vascular (41). Además, la mejoría en la rigidez vascular pudo haber sido un factor adyuvante en la disminución de la masa ventricular izquierda documentada en este estudio en el grupo asignado a HDF.

Mayores niveles séricos de fósforo se han asociado con calcificación de arterias coronarias y rigidez vascular en seres humanos, hallazgos que han sido consistentes en cohortes con o sin enfermedad renal crónica. En modelos animales y estudios en humanos con enfermedad renal crónica, niveles séricos de fósforo elevados se han asociado con hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica (41).

Por lo tanto, es posible que el fósforo lleve a calcificación vascular, mayor rigidez vascular y la exposición crónica a dicha rigidez vascular contribuya a una mayor masa ventricular izquierda.

Las alteraciones en el metabolismo mineral y en particular la HF, pueden promover el desarrollo de cardiomiopatía, por lo que la mejoría observada en este estudio en parámetros de estructura cardiaca relacionados con un control más estricto del fósforo sérico, podría reflejar el papel de la hiperfosfatemia en la activación de cardiomiocitos (mayor expresión de PCNA, PDGF y VEGF mediada por hiperfosfatemia?, sobre regulación de Pit-1 por PDGF?), (39).

El mayor control del fósforo sérico alcanzado en el grupo de HDF podría también relacionarse con un menor grado de apoptosis del cardiomiocito y de células de músculo liso vascular (47).

Aman y su grupo (22) han encontrado asociación entre hiperfosfatemia y enfermedad microvascular, así como con fibrosis cardiaca en pacientes urémicos hiperfosfatémicos. Dichas alteraciones interferirían con la reserva vasodilatadora y con la tolerancia a isquemia. Además, la fibrosis intersticial podría reducir la compliance ventricular izquierda e incrementar la arritmogenicidad.

El cambio en los parámetros cardiacos evaluados (fracción de eyección, masa miocárdica y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo) observados en el grupo de HDF, no parecen directamente atribuibles a mejoría de la anemia, mejor control de lípidos o mejoría del estado nutricional, ya que dichos parámetros no mostraron un cambio significativo entre grupos a lo largo del seguimiento, sin

embargo, el mayor control de la presión arterial y una mayor reducción de la presión de pulso, sugieren que los pacientes en el grupo de HDF tuvieron también un control más estricto del volumen de líquido extracelular, si bien este aspecto no pudo demostrarse dado que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo que a ganancia de peso interdialítica, episodios de hipotensión intra diálisis, uso de fármacos antihipertensivos y a tasa de ultrafiltración neta por sesión se refiere. Asimismo, la mejoría en la presión arterial y en particular, de la presión de pulso, sugiere disminución de la post carga del ventrículo izquierdo, al mejorar la distensibilidad arterial.

Por otra parte, si bien el control del fósforo puede verse afectado por la ingesta dietética y por el uso de quelantes de fósforo, nosotros no identificamos, a lo largo del seguimiento, diferencias significativas entre grupos en la ingesta al analizar los diarios dietéticos ni tampoco en la dosis promedio diaria de quelantes de fósforo, siendo el carbonato de calcio el quelante mayormente empleado.

Es importante señalar que aunque en este estudio no evaluamos calcificación vascular, la mejoría en los diferentes parámetros estudiados, en particular en el grupo que recibió HDF, sugiere que el mejor control del fósforo sérico pudo haberse asociado a una interrupción del programa de diferenciación osteoblástica heterotópica desencadenado a nivel de pared vascular por la hiperfosfatemia, lo cual podría explicar, al menos en parte, la mejoría en parámetros de estructura y función cardiovascular analizados. En este sentido, se ha reconocido al fósforo como una molécula de señalización activa, la cual lleva a un aumento en la expresión de osterix, un factor de transcripción propio de células formadoras de hueso, lo cual ha sido mostrado en modelos in vitro. Asimismo, el control de la hiperfosfatemia ha logrado reversión de la calcificación y menores niveles de expresión de osterix y RUNX2 en aortas en comparación con los niveles de animales control (48).

Es probable que el cambio favorable observado en los diferentes parámetros de estructura y función cardiovascular analizados, en el grupo que recibió HDF, se asocie con mejoría en la sobrevida de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada que reciben terapia de reemplazo renal, lo cual deberá estudiarse en un estudio posterior. En este sentido el estudio HEMO ha reportado una asociación significativa entre HD de alto flujo y reducción en la tasa de mortalidad de origen cardíaco, así como con la frecuencia de hospitalización por causa cardiovascular (49).

Asimismo, otros estudios han reportado disminución en el riesgo de muerte con el uso de HDF, como el estudio Euro-DOPPS, el cual reportó una disminución del 35% en el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a HDF con alto volumen de intercambio en comparación con pacientes que reciben HD de bajo flujo (50, 51 52).

Otras ventajas potenciales de la HDF, además de aumentar la transferencia de masas de varios solutos, son la movilización de toxinas urémicas de mayor peso molecular, reducir el perfil de micro inflamación de pacientes que reciben terapia dialítica a través de mayor remoción de citocinas y obtener un mejor control de la volemia (53).

Finalmente, es importante resaltar, que se ha documentado que aun elevaciones leves en el nivel sérico de fósforo, se han asociado con aumento en el riesgo de

mortalidad general y cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad renal crónica, así como en población general (54, 55, 56). Se ha estimado que cada mg/dl de incremento en el nivel de fósforo sérico, aumenta el riesgo relativo de mortalidad en 5% e incrementa el riesgo de muerte cardiovascular en un 10% (43). Por lo tanto, aun en ausencia de hiperfosfatemia, un control más estricto del fósforo sérico, incluso en el rango de normalidad, puede aportar beneficio en lo que a disminución del riesgo cardiovascular se refiere, en particular en enfermos con IRC.

Este estudio representa una exploración más en lo que a eficacia, seguridad y factibilidad de la HDF se refiere. Se requieren estudios con un mayor tamaño de muestra, aleatorizados y controlados para evaluar dicho procedimiento dialítico a largo plazo. Nuestro estudio muestra que la HDF es un procedimiento seguro y efectivo y ofrece una opción más para pacientes que requieren de terapia sustitutiva de la función renal.

*CONCLUSIONES

En un plazo medio de seguimiento, la HDF mostró superioridad en lo que a control del fósforo sérico se refiere, así como en alcanzar un cambio favorable en las variables de estructura y función cardiovascular analizadas, al compararse con HD convencional.

La HDF puede ser una estrategia dialítica eficiente para mejorar el control del fósforo en cierto tipo de pacientes, sin necesidad de incrementar el tiempo de tratamiento, la dosis de quelantes de fósforo o modificar recomendaciones dietéticas.

*LIMITANTES DEL ESTUDIO

- Tamaño de muestra reducido.
- Período de seguimiento corto.
- Falta de medición de otros mediadores importantes de lesión vascular (PTH, aldosterona, entre otros).
- Posible remoción (no documentada) de otras toxinas urémicas relacionadas con riesgo cardiovascular (sulfato de p-cresol, sulfato de indoxil) o bien FGF23.

*REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pozzoni P, Pozzi M, Del Vecchio L, Locatelli F: ***Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Complication in Chronic Kidney Disease Patients***. *Sem Nephrol* 2004; 24: 417-422
2. U.S. Renal Data System: ***USRDS 1998 Annual Data Report***, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, MD, April 1998.
3. Parfrey PS, Foley RN: ***The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure***. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-1615
4. London G, Parfrey PS: ***Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis***. *Adv Renal Replac Ther* 1997; 4: 194-211
5. Tyralla K, Amann K: ***Morphology of the heart and arteries in renal failure***. *Kidney Int* 2003; 63: S80-S83
6. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: ***Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention***. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-354
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M: ***Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure***. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S12-S19
8. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JA: ***Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon***. *Kidney Int* 2002; 62: S73-S80
9. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR: ***Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease***. *Kidney Int* 1996; 50: 998-1006
10. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EF, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O: ***Left ventricular mass increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin***. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 440-448
11. U.S. Renal Data System: ***The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study, Wave 2***. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S67-S85

12. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: ***The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia.*** *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-1285
13. Jaradat MI, Molitoris BA: ***Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease.*** *Sem Nephrol* 2002; 22: 459-473
14. Block G, Hulbert ST, Levin N: ***Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysed patients: a nation study.*** *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617
15. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Shearon TH, Port FK: ***Association of Elevated Serum PO₄, Ca x PO₄ Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients.*** *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138
16. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM: ***Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease.*** *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2178-2183
17. Gallieni M, Cucciniello E, Fatuzzo P, Gaggiotti A, Maringhini S, Rotolo U, Brancaccio D: ***Calcium, phosphate and PTH levels in the hemodialysis population: A multicenter study.*** *J Nephrol* 2002; 15: 165-170
18. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E: ***Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure?*** *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-2087
19. Block GA, Port FK: ***Re-Evaluation of Risks Associated With Hyperphosphatemia and Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: Recommendations for a Change in Management.*** *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237
20. London GM: ***The concept of ventricular/vascular coupling: functional and structural alterations of the heart and arterial vessels go in parallel.*** *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 250-253
21. Jono S, McKee MD, Murry CE: ***Phosphate regulation of vascular smooth muscle calcification.*** *Circ Res* 2000; 87: E10-E17
22. Amann K, Törnig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakman A, Szabo A, Ritz E: ***Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia.*** *Kidney Int* 2003; 63: 1296-1301
23. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX: ***Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels.*** *Kidney Int* 2003; 63: 1003-1011

24. Levin NW, Hulbert TE, Strawderman RL: **Which causes of death are related to hyperphosphataemia in hemodialysis patients?** *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 217A
25. Levin NW, Gotch FA, Kuhlmann MK: **Factors for increased morbidity and mortality in uremia: hyperphosphatemia.** *Sem Nephrol* 2004; 24: 396-400
26. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K: **Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation.** *Kidney Int* 2002; 61: 655-667
27. Chauveau P, Poignet JL, Kuno T, Bonete R, Kerembrun A, Naret C, Delons S, Man NK, Rist E: **Phosphate removal rate: A comparative study of five high-flux dialysers.** *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 114-115
28. Pohlmeier R, Vienken J: **Phosphate removal and hemodialysis conditions.** *Kidney Int* 2001; 59: S190-S194
29. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, Di Iorio BR, Conte G, De Nicola L: **Postdialytic Rebound of Serum Phosphorus: Pathogenetic and Clinical Insights.** *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1046-1054
30. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K: **Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients.** *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-159
31. Fernández CC, Obregón R: **Resonancia magnética nuclear en cardiología, “cardiorresonancia”.** *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 210-216
32. Kühl HP, Spuentrup E, Wall A, Franke A, Schröder J, Heussen N, Hanrath P, Günther RW, Buecker A: **Assessment of Myocardial Function with Interactive Non-Breath-hold Real-time MR Imaging: Comparison with Echocardiography and Breath-hold Cine MR Imaging.** *Radiology* 2004; 231: 198-207
33. Achinger SG, Ayus JC: **The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia.** *Kidney Int Suppl* 2005; 95: S28-32
34. Leypoldt JK: **Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration.** *Semin Dial* 2005; 18: 401-8
35. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiow JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M: **Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients.** *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53

36. Tuccillo S, Bellizzi V, Catapano F, Di Iorio B, Esposito L, et al: **Acute and chronic effects of standard hemodialysis and soft hemodiafiltration on interdialytic serum phosphate levels.** *G Ital Nefrol* 2002; 19: 439-45
37. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A: **Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis.** *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404
38. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C: **On-line haemodiafiltration: state of the art.** *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3-11
39. Giachelli C. **The emerging role of phosphate in vascular calcification.** *Kidney Int* 2009; 75: 890-897
40. Silver J and Naveh-Many T. **Phosphate and the parathyroid.** *Kidney Int* 2009; 75: 898-905
41. Saab G, Whooley MA, Schiller NB and Ix JH. **Association of Serum Phosphorus With Left Ventricular Mass in Men and Women With Stable Cardiovascular Disease: Data From the Heart and Soul Study.** *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 496-505
42. Feliciani A, Riva MA, Zerbi S, Ruggiero P, Plati AR, Cozzi G and Pedrini LA. **New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF.** *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1672-1679
43. Penne EL, van der Weerd NC, van der Dorpel MA et al. **Short term effects of on-line hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled convective transport study (CONTRAST).** *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 77–87
44. Bugeja A, Dacouris N, Thomas A, Marticorena R, McFarlane P, Donnelly S and Goldstein M. **In-center Nocturnal Hemodialysis: Another Option in the Management of Chronic Kidney Disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 778–783
45. Leypoldt JK. **Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration.** *Sem Dial* 2005; 18: 401–408
46. Davenport A, Gardner C, Delaney M. **The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration–The Pan Thames Renal Audi.** *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 897–901

47. Clarke M and Bennett M. ***The Emerging Role of Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis in Atherosclerosis and Plaque Stability.*** *Am J Nephrol* 2006; 26: 531–535
48. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L and Hruska KA. ***The Mechanism of Phosphorus as a Cardiovascular Risk Factor in CKD.*** *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1092–1105
49. Cheung A, Sarnak M, Yan G, et al. ***Cardiac disease in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study.*** *Kidney Int* 2004; 65: 2380–2389
50. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. ***Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS.*** *Kidney Int* 2006; 69: 2087–2093
51. Ng TG and Tan SH. ***Novel Trends in Haemodialysis: Where Are We Heading?*** *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 482-488
52. Schiff H. ***Prospective randomized cross-over long term comparison of on-line haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis.*** *Eur J Med Res* 2007; 12: 26-33
53. Racki S, Kes P, Basić-Jukić N. ***The technological progress in haemodialysis: on-line hemodiafiltration.*** *Acta Med Croatica* 2008; 62 Suppl 1: 44-48
54. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. ***Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease.*** *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528
55. Foley RN. ***Phosphate Levels and Cardiovascular Disease in the General Population.*** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1136–1139
56. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. ***Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease.*** *Circulation* 2005; 112: 2627-2633

*CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Estudio comparativo del efecto de hemodiálisis convencional vs hemodiafiltración en el control del fósforo sérico y en parámetros de estructura cardíaca y función cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal

INVITACION A PARTICIPAR

Usted está invitado a participar en el estudio que incluye a pacientes con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica avanzada y que reciben terapia sustitutiva de la función renal mediante hemodiálisis regular 3 veces por semana. El objetivo del estudio es determinar si algunos de los pacientes con el diagnóstico ya mencionado, pueden obtener mayor beneficio con otro tipo de sistema de diálisis conocido como hemodiafiltración, el cual se usa en varias partes del mundo desde hace varios años y puede permitir obtener un mejor control del fósforo en sangre y de esta manera reducir el riesgo de daño en vasos sanguíneos y corazón. Los pacientes con insuficiencia renal crónica suelen tener una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en comparación con población general y dentro de los factores reconocidos como de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica, está la elevación del fósforo en sangre, lo cual se conoce como hiperfosfatemia. Al comparar la hemodiálisis convencional con la hemodiafiltración en lo que al control del fósforo en sangre se refiere, podremos definir si tratando con hemodiafiltración a los pacientes con insuficiencia renal crónica ofrecemos un mayor beneficio desde el punto de vista de enfermedad cardiovascular.

Su aceptación en el estudio no implica la administración de medicamentos diferentes a los que usted recibe hasta la actualidad. Usted continuaría recibiendo su tratamiento de diálisis en forma regular 3 veces por semana, ya sea la hemodiálisis convencional o la hemodiafiltración, lo cual se asignaría al azar, teniendo la característica ésta última de poder “extraer” un mayor volumen ultrafiltrado de su sangre reponiéndolo parcialmente con una solución especial que se genera en forma estéril dentro de la misma máquina durante el mismo procedimiento.

La decisión de participar implica que usted tenga un conocimiento completo de los riesgos y beneficios, los cuales se detallan en esta carta.

Cualquier duda adicional puede ser aclarada por el investigador responsable.

Una vez que usted lea este escrito y aclare sus dudas, podrá decidir si desea participar en el estudio o no.

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Inicialmente se revisarán sus antecedentes en el expediente clínico y en el expediente de la unidad de hemodiálisis y como se hace de rutina en la unidad de hemodiálisis, se le tomarán al final de cada mes y antes de la sesión intermedia de la semana, muestras de sangre para la medición de los diferentes componentes químicos de su sangre, incluyendo el fósforo.

Como se comentó previamente usted recibiría su tratamiento de diálisis, ya sea hemodiálisis o hemodiafiltración 3 veces por semana hasta completar su protocolo de estudio para trasplante renal, lo cual en promedio requiere 3-4 meses. Por otra parte y con el fin de evaluar su estado cardiovascular, se efectuaría dentro del propio instituto un estudio de corazón con resonancia magnética nuclear (cardioresonancia), tanto al inicio del protocolo de estudio (es decir, cuando se le asigne una de las dos formas de tratamiento de diálisis) y al término del mismo (en promedio 3-4 meses después) para poder evaluar los posibles cambios en la forma y función de su corazón después de haber recibido su terapia con diálisis y de esta forma poder comparar el efecto de la hemodiafiltración con el efecto de la hemodiálisis sobre su corazón.

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

Cuando la sangre es obtenida, usted podrá experimentar un leve dolor en el sitio de punción. Raras veces ocurren infecciones o inflamación local. Estos riesgos se reducen al emplear al personal especializado para la obtención de muestras. Por otra parte, el tratamiento de hemodiafiltración no representa ningún riesgo adicional en comparación con un tratamiento convencional con hemodiálisis. Finalmente es importante señalar que el estudio de cardioresonancia se haría sin la administración de material de contraste intravenoso por lo que no estaría expuesto a algún efecto indeseable relacionado con dicho material.

BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

En caso de asignación a hemodiafiltración podría beneficiarse de un mejor y más rápido control del fósforo en sangre, lo cual representaría una ventaja desde el punto de vista de enfermedad cardiovascular. En caso de continuar con terapia de hemodiálisis obtendría los beneficios propios de dicho procedimiento, requiriendo probablemente más tiempo para alcanzar un adecuado control del fósforo en su sangre.

CONSIDERACIONES ECONOMICAS

Usted no pagaría ningún costo adicional en caso de recibir el tratamiento con hemodiafiltración.

El costo de un estudio de cardioresonancia es muy parecido a lo que usted gastaría en un ecocardiograma (ultrasonido del corazón) y un estudio de medicina nuclear del corazón, los cuales son necesarios como parte de su valoración antes del trasplante renal.

Para cubrir el costo del segundo estudio de cardioresonancia se le daría un precio especial por parte del departamento de resonancia magnética nuclear.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos generados durante este estudio tendrán un carácter estrictamente confidencial. Solo los investigadores tendrán acceso a los datos generados durante el estudio.

DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO

Su participación se considera completamente voluntaria y usted puede desistir de participar o continuar en el estudio en el momento que lo desee. Esta determinación no afectará de ninguna manera su relación con el hospital o el grupo médico.

Si usted considera que cualquiera de los puntos antes mencionados no está claro, o le surgen dudas nuevas, le suplicamos aclararlas con el investigador responsable antes de determinar si participará o no en el estudio. Al Dr. Francisco Rodríguez Castellanos podrá localizarlo en el teléfono siguiente: 55732911, ext. 1354 o 1262.

AUTORIZACION

He leído el contenido de este escrito y he decidido por voluntad propia participar en este estudio. Sus objetivos generales, los particulares y los riesgos posibles e inconveniencias me han sido explicados y aclarados a satisfacción. Mi firma indica también que he recibido una copia de la presente autorización para participar.

_____ Nombre	_____ Firma
_____ Fecha:	_____ Teléfono:
_____ Firma de quien obtiene el consentimiento	
_____ Testigo	_____ Testigo

DATOS DEL PACIENTE**Nombre completo:****Edad:****Sexo:****Ocupación:****Religión:****Domicilio:****N° Registro I.N.C.:****DATOS DEL MEDICO TRATANTE****Nombre completo:** Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos**N° Cédula profesional:** 1065917**Cédula de especialista:** AESSA-19314**Clave institucional:** 41 13

*AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Ramón Paniagua por su invaluable orientación y enseñanza en el análisis de datos y por su guía incondicional y paciente.
- Al CONACYT por la beca otorgada.
- A la UNAM por el apoyo para la obtención del grado.
- A la Lic. Margarita Barreto por su paciencia y orientación.
- A la Dra. Elba Rosa Leyva por su apoyo y guía.
- A los residentes de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que colaboraron en este proyecto por su esfuerzo y participación constantes.
- Al Ing. Arturo Ruíz por la información proporcionada a partir del procesamiento de muestras.
- A la Dra. Aloha Meave por la realización e interpretación de los estudios de cardioresonancia.

*INDICE

Título	2
Resumen	5
Introducción	6
<i>Patogénesis de la enfermedad cardiaca en IRC</i>	6
<i>Epidemiología de la enfermedad cardiaca en insuficiencia renal</i>	7
<i>Factores de riesgo para enfermedad cardiaca en diálisis</i>	8
<i>Hiperfosfatemia, enfermedad cardiaca e insuficiencia renal</i>	8
<i>Tratamiento de hiperfosfatemia</i>	9
<i>Cinética de fósforo, hemodiálisis y hemodiafiltración</i>	10
<i>Hemodiafiltración en línea</i>	11
Justificación	13
Justificación para el uso de resonancia magnética	13
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	14
Objetivos	14
Material y Métodos	15
<i>Tipo de estudio</i>	15
<i>Pacientes</i>	16
<i>Criterios de inclusión</i>	15
<i>Criterios de exclusión</i>	16
<i>Criterios de eliminación</i>	17
<i>Variables y mediciones</i>	17
<i>Variables clínicas</i>	17
<i>Variables bioquímicas</i>	18
<i>Remoción de fósforo</i>	20
<i>Estudio de cardioresonancia</i>	20
Estadística	21
<i>Tamaño de muestra</i>	21
<i>Análisis</i>	22
Consideraciones éticas y económicas	22
Diagrama de flujo	24
Procedimiento	25
Resultados	26
<i>Tabla 1</i>	27
<i>Tabla 2</i>	27
<i>Gráfica 1</i>	28
<i>Tabla 3</i>	29
<i>Gráfica 2</i>	30
<i>Gráfica 3</i>	31
<i>Gráfica 4</i>	32
Discusión	33
Conclusiones	37

Limitantes del estudio	37
Referencias bibliográficas	38
Consentimiento informado	43
Agradecimientos	47
Indice	48