



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

**“EFECTOS DEL EJERCICIO INTRADIALÍTICO SOBRE LA COMPOSICIÓN  
CORPORAL Y EFICACIA DE DIÁLISIS: ESTUDIO PILOTO COMPARATIVO ENTRE  
DOS PROGRAMAS DE EJERCICIO”**

### TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMADO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
NEFROLOGIA

PRESENTA:

**JOSÉ ROLANDO RAMOS VÁZQUEZ**

ASESOR DE TESIS:

**DR. HÉCTOR ALEJANDRO PÉREZ-GROVAS GARZA**

CIUDAD DE MÉXICO; FEBRERO 2016



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.

## AUTORIZACION DE TESIS

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Jefe del Departamento de Enseñanza

---

Dra. Magdalena Madero Rovalo  
Jefa del Departamento de Nefrología

---

Dr. Héctor Alejandro Pérez Grovas Garza  
Asesor de Tesis

## Contenido

Agradecimientos.....	4
Marco teórico:	
Composición corporal y su asociación con sobrevida en pacientes con Enfermedad renal crónica en diálisis.....	5
Caquexia y síndrome de desgaste energético-proteico en enfermedad renal crónica.....	7
Utilidad de la Bioimpedancia en pacientes en hemodiálisis crónica.....	8
Desgaste muscular en pacientes en hemodiálisis y estrategias terapéuticas	
- Sistema de Ubiquitina-Proteasoma (SUP).....	10
- Vía proteolítica de Caspasa-3.....	10
- Insulina, factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1), y resistencia a la insulina.....	11
- Glucocorticoides/ Acidosis metabólica/ Hormonas sexuales.....	11
• <i>Ejercicio aeróbico y de resistencia</i> .....	11
• <i>Tratamiento de la resistencia a la insulina</i> .....	12
• <i>Corrección de acidosis metabólica/ Terapia hormonal</i> .....	12
• <i>Nutrición</i> .....	13
Efectos benéficos del ejercicio intradiálitico	
- Ejercicio aeróbico.....	13
- Ejercicio anaeróbico (de resistencia).....	14
- Combinación de ejercicio aeróbico y anaeróbico.....	14
Justificación / Pregunta de investigación.....	15
Objetivos.....	15
Hipótesis (alterna/nula) .....	15
Metodología	
Diseño del estudio.....	15
Criterios de inclusión/ Criterios de exclusión.....	15
Criterios de eliminación.....	16
Material y Métodos.....	16
Pacientes.....	16
Programas de ejercicio.....	16
Mediciones: Composición corporal/ Dinamometría.....	16
Mediciones: Estudios bioquímicos.....	17
Variables.....	18
Análisis estadístico.....	18
Cuestiones éticas.....	18
Resultados .....	18
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Anexos.....	27
Referencias bibliográficas.....	29

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres: por darme la vida, la posibilidad de desarrollarme y alcanzar los objetivos que me he propuesto.

A mis compañeros: por su amistad y apoyo para la realización de éste trabajo.

A mi asesor: por su paciencia y dedicación, por su tiempo, disposición y optimismo.

A mis profesores: Por estar dispuestos a ayudar y a enseñar.

Agradecimientos especiales:

- Irma García Chavarría. ISSEMyM Toluca
- Gabriela Leal Escobar. Instituto Nacional de Cardiología.
- César Flores Gama. Instituto Nacional de Cardiología.
- Yazmín Corona. Instituto Nacional de Cardiología
- Jorge Takeshi Aoyama Núñez. Medicina del Deporte. UNAM

## MARCO TEORICO

### **Composición corporal y su asociación con sobrevida en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis.**

Se ha descrito que en contraste con la población general, en pacientes en diálisis, la disminución en los marcadores nutricionales como índice de masa corporal (IMC) o peso para la estatura, así como colesterol total o creatinina sérica disminuidos están asociados con incremento en la morbimortalidad, incluyendo mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Estas observaciones paradójicas han sido llamadas "epidemiología reversa" ó "factores de riesgo paradójicos". Un número apreciable de estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre obesidad y mayor riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular en la población general. En algunos estudios de adultos sanos se ha observado una curva en forma de J ó U, en las cuales los individuos con IMC bajo tienen mayor mortalidad, aunque no tan alta como los individuos obesos (1).

Se ha reportado que los pacientes en hemodiálisis tienen IMC más bajo respecto a controles de población general, pareados para género y edad. Este IMC bajo de forma consistente se ha visto como un predictor de alto riesgo de mortalidad. En contraste, un IMC más alto, ya sea sobrepeso u obesidad, no se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad excepto en asiáticos americanos. El IMC predice riesgo de mortalidad de pacientes en diálisis independientemente de la albúmina sérica y de otros marcadores clínicos del estado nutricional.

El Diaphane Collaborative Study Group en Francia fue uno de los primeros en reportar la disminución en el riesgo de muerte con incremento del IMC, sin embargo esto fue reportado en una cohorte de pacientes jóvenes, no diabéticos en su mayoría y tratados con hemodiálisis en la década de los 70s (2).

Leavy et al. (3) describieron el valor predictivo para mortalidad a 5 años de seguimiento de un número de factores de riesgo registrados de forma basal, en una muestra nacional de 3607 pacientes en hemodiálisis en la década de 1990. En modelos de regresión de riesgo, IMC bajo predijo independientemente y de forma significativa mayor mortalidad; su valor predictivo independiente persistió 5 años después.

Fleischman et al (4) analizaron el IMC y su relación con mortalidad a 1 año y permanencia hospitalaria en 1346 pacientes en hemodiálisis, principalmente afroamericanos. Se encontró que la sobrevida a 1 año era significativamente mayor en pacientes con sobrepeso y menor en pacientes con bajo peso. Con el incremento de una unidad de IMC por arriba de 27.5 kg/m<sup>2</sup>, el riesgo relativo de muerte disminuía 30%, y con la disminución de una unidad de IMC por debajo de 20, el riesgo relativo incrementaba 1.6 veces. Se observó que entre más tiempo tenían en diálisis, los valores de IMC eran menores.

El estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) en sus reportes de 1996-2000, encontró que un IMC < 20 kg/m<sup>2</sup> estuvo consistentemente asociado al riesgo más alto de mortalidad. En general, se encontró riesgo relativo de muerte más bajo, usando como referencia IMC 23-24.9 kg/m<sup>2</sup>, en pacientes con sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>; RR 0.84), en pacientes con obesidad leve (IMC 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>; RR 0.73) y en pacientes con obesidad moderada (IMC 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>). Cuando se dividió a los pacientes en tertiles según las comorbilidades, se encontraron las mismas asociaciones. Incluso en pacientes jóvenes y con pocas comorbilidades y que tenían sobrepeso/obesidad, se encontró aumento en la sobrevida (5, 6).

Se sabe que en población general, el incremento en creatinina sérica ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. En pacientes en diálisis, la creatinina sérica es reflejo de masa muscular, ingesta de carne y/o el grado de eficiencia de la terapia dialítica; en esta población se ha

encontrado que la creatinina sérica es un marcador de mortalidad, pero en la dirección opuesta, es decir, pacientes en diálisis con niveles de creatinina más altos viven más tiempo. Lowrie y Lew (7) analizaron un grupo de más de 12,000 pacientes en hemodiálisis crónica y encontraron que la creatinina sérica estaba inversamente correlacionada con el riesgo de muerte. Avram et al (8) encontraron que los niveles de creatinina al inicio de la terapia dialítica fueron significativamente mayores en sobrevivientes a largo y muy largo plazo en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

En el reporte anual del United States Renal Data System (USRDS) de 1992, los investigadores analizaron pacientes que iniciaron hemodiálisis en 1986 y 1987, se observó que el incremento en los niveles de creatinina estaba asociado con menor mortalidad (9). De forma similar, Fink et al. (10) estudiaron pacientes que iniciaron hemodiálisis y fueron seguidos por casi 2 años, encontrando que el nivel sérico de creatinina correlacionó inversamente con el riesgo de mortalidad.

Desconocer si la ventaja en sobrevida de pacientes con IMC alto en hemodiálisis estaba dada por incremento en la masa muscular o en la grasa corporal llevó a la realización de múltiples estudios. Uno de éstos incluyó 70,028 pacientes que iniciaron hemodiálisis entre 1995 y 1999. Se usó como subrogado de masa muscular la excreción urinaria en 24 horas de creatinina (CrU) y se examinaron los efectos de la composición corporal estimada y la mortalidad cardiovascular. Inicialmente los pacientes se separaron en dos grupos, uno con IMC normal (18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>) y otro con IMC alto ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), y aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos, hubo mayor porcentaje de fallecimiento en el grupo de IMC normal por causas cardiovasculares y por todas las causas (11).

Se hizo un modelo multivariado (ajustado a factores demográficos, comorbilidades, estado funcional, albúmina sérica y modalidad de diálisis) que mostró menor riesgo de muerte en pacientes con IMC alto (HR, 0.85; 95% IC, 0.83 a 0.87). Además, los pacientes con IMC alto se dividieron en los que tuvieron CrU > 0.55 g/día (masa muscular aumentada y grasa baja inferidas) y los que tuvieron CrU  $\leq 0.55$  g/día (masa muscular baja y grasa corporal aumentada inferidas).

En el modelo multivariado, en comparación con el grupo de IMC normal con CrU >0.55 g/día, los pacientes con IMC alto y grasa corporal baja inferida tuvieron 15% menor riesgo de mortalidad por todas las causas y 11% menos riesgo de muerte cardiovascular. En contraste, los pacientes con IMC alto con grasa corporal alta inferida tuvieron 14% más de riesgo de mortalidad por todas las causas y 19% más de riesgo de mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, se asumió que la ventaja en la sobrevida del IMC alto estaba confinada a los que tenían masa muscular normal o elevada (11).

Un año después del estudio mencionado, fue publicado un trabajo que incluyó 418,055 pacientes que iniciaron diálisis entre 1995 y el 2000 y que al igual que el previo tenía como objetivo esclarecer la relación entre la composición corporal y los desenlaces en una cohorte de pacientes en hemodiálisis. Los pacientes se dividieron en 8 categorías en base al IMC, en incrementos de 3 unidades, en un rango desde < 19 a  $\geq 37$  y se examinó su relación con la sobrevida usando modelos de regresión de riesgo proporcional. El seguimiento promedio fue a 2 años y se hicieron modelos separados para la asociación IMC-sobrevida para caucásicos, afroamericanos, hispanos y asiáticos. Se usaron estimaciones alternativas al IMC para la adiposidad: índice de Benn y la masa grasa estimada. (12)

Como se esperaba, IMC bajo (< 19 - 22 kg/m<sup>2</sup>) se asoció a mayor mortalidad. Para todo el grupo, IMC más alto se asoció a mejor sobrevida y esta asociación positiva se extendió incluso a obesidad extrema y persistió después del ajuste para todas las variables predictoras. El análisis, al usar el índice de Benn o la masa grasa estimada no alteró de forma significativa la forma de la curva de asociación entre la adiposidad estimada y la sobrevida. La mayoría de los grupos étnicos mostró el mismo patrón de asociación entre IMC y sobrevida, con la excepción de los asiáticos.

El análisis de toda la cohorte usando IMC como una variable continua encontró una asociación positiva significativa: un incremento de 8% en sobrevida por cada unidad de IMC; la asociación fue mayor en afroamericanos. Para determinar si la asociación de IMC alto y sobrevida era a causa de mayor masa muscular, se hizo un análisis con y sin ajuste para creatinina sérica, así como para la producción de creatinina en 24 horas ajustada a peso corporal (índice de creatinina). Se hizo análisis de toda la cohorte con y sin ajuste para masa no grasa (ó masa magra). El ajuste para creatinina sérica tuvo un pequeño efecto en la asociación entre IMC y sobrevida, mientras que el ajuste para índice de creatinina tendió a reforzar la asociación. El ajuste para masa no grasa atenuó la asociación entre IMC y sobrevida, pero la sobrevida siguió siendo mayor en las categorías con IMC mayor (12).

A pesar de los hallazgos de estos estudios, en ninguno se determinó de forma apropiada los distintos componentes corporal, sino usando marcadores subrogados. Un estudio japonés incluyó una cohorte de 808 pacientes en hemodiálisis crónica, y usando absorciometría con energía dual de rayos X (DEXA) se evaluó la contribución diferencial de la masa grasa y masa no grasa en desenlaces (mortalidad cardiovascular, muerte no cardiovascular y mortalidad por todas las causas). La tasa de mortalidad en esta cohorte fue de 4% al año, menor que la de los grupos japoneses (6.4%), europeos (15.6%) y norteamericanos (21.7%) incluidos en el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).

Se hicieron tertiles en base a 3 mediciones por separado: IMC, índice de masa grasa (IMG) e índice de masa no grasa (IMNG). Respecto al IMC, los pacientes en el tercil más bajo mostraron el mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, esto debido a un elevado riesgo de mortalidad no cardiovascular. En cuanto al IMG, los pacientes en el tercil más alto tuvieron el menor riesgo para mortalidad por todas las causas, aunque no fue estadísticamente significativa. Los pacientes en el tercil más alto tuvieron una reducción de riesgo significativa para mortalidad no cardiovascular. El mismo análisis se realizó para el IMNG, sin embargo no se encontró asociación significativa en el modelo univariado entre los tertiles de IMNG y el riesgo de muerte por todas las causas, muerte cardiovascular y muerte no cardiovascular. En conclusión se encontró que un IMG mayor estaba asociado a una tasa menor de mortalidad, particularmente por causas no cardiovasculares (13).

En otro estudio se buscó la asociación de sobrevida y grasa corporal medida directamente por interactancia infrarroja en 545 pacientes adultos en hemodiálisis crónica. Se evaluó además calidad de vida con el cuestionario Short Form 36. Los pacientes fueron seguidos  $\leq 30$  meses. Después de un ajuste multivariado para variables demográficas y subrogados de masa muscular e inflamación (vr gr. circunferencia muscular del brazo, creatinina sérica y citocinas proinflamatorias) 46 pacientes con grasa corporal  $< 12\%$  tuvieron un riesgo de muerte (HR) 4 veces mayor que los 199 pacientes con grasa corporal entre 24 y 36%.

En 411 pacientes a los cuales se les midió grasa corporal a los 6 meses, se encontró que la pérdida de  $\geq 1\%$  se asoció a un riesgo de muerte 2 veces mayor respecto a los que ganaron grasa ( $\geq 1\%$  de incremento). Entonces se concluyó que un porcentaje basal bajo de grasa corporal y la pérdida de grasa a través del tiempo están independientemente asociados a mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica (14).

### **Caquexia y síndrome de desgaste energético-proteico en enfermedad renal crónica (ERC).**

Se sabe desde hace siglos que la pérdida de masa grasa y muscular (desgaste) se asocia a malos desenlaces incluyendo muerte en las enfermedades crónicas. Igualmente, las circunstancias que conducen a una nutrición inadecuada están asociadas a mayor mortalidad. En pacientes geriátricos, la sarcopenia asociada al envejecimiento es otro predictor de muerte bien conocido, a pesar de que el proceso de envejecer no es una enfermedad aguda o crónica (15).

Mientras el término “caquexia” se usa para referirse a una forma severa de pérdida de peso con un índice de masa corporal (IMC) bajo ( $< 18.5$  ó  $20.0$  kg/m<sup>2</sup>), cualquier condición que implique desgaste, con pérdida de

grasa corporal o masa muscular pueden anteceder a la caquexia e impactar negativamente en la supervivencia. A pesar de la asociación consistente de caquexia con mortalidad, hasta el momento actual no hay un mecanismo único que explique por qué el desgaste se asocia con un riesgo alto de mortalidad. Se ha alegado que la caquexia es un epifenómeno y no una verdadera causa de muerte. Se han planteado varias hipótesis para explicar la asociación entre caquexia y muerte, entre estas destacan: La vía plaquetaria, en la cual, la trombocitosis relativa (cuenta plaquetaria incrementada), aunada a mayor activación de plaquetas y tamaño de estas, incrementan la predisposición de eventos tromboembólicos, incluyendo eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y muerte súbita.

En un estudio de cohorte de 40,000 pacientes con ERC en hemodiálisis crónica, Molnar et al. (16) han demostrado que la trombocitosis relativa (por ejemplo cuenta plaquetaria  $> 300,000 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) estuvo asociada con mayor riesgo de muerte. Interesantemente, esta asociación disminuyó después de ajustar para marcadores subrogados del complejo desnutrición-inflamación, incluyendo desgaste energético proteico (DEP).

Lee et al. (17) seleccionaron al azar 150 de un grupo de 10,040 pacientes incidentes en hemodiálisis y encontraron que el nivel plasmático de gelsolina, (un marcador de masa muscular sana) está disminuida en pacientes en hemodiálisis, mientras que la actina circulante (un marcador de daño del miocito), está incrementada. El nivel bajo de gelsolina y el nivel alto de actina pueden activar vías plaquetarias, explicando por qué la sarcopenia y la pérdida de masa muscular están fuertemente asociadas con riesgo de muerte (18).

Los hallazgos respecto a los síndromes de desgaste, desnutrición e inflamación en individuos con ERC o lesión renal aguda (LRA) llevaron a la necesidad de nueva terminología. Para esto la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) convocó a un panel de expertos para revisar y desarrollar términos y definiciones de desgaste, caquexia, desnutrición e inflamación en pacientes con ERC y LRA. El panel de expertos recomienda el término "síndrome de desgaste energético-proteico para la pérdida de reserva energética y de masa proteica.

Se hace diagnóstico de este síndrome cuando se tienen tres características: alteraciones en marcadores bioquímicos (niveles bajos de albúmina, prealbúmina o colesterol), disminución en masa corporal (masa corporal o grasa baja o reducida, o pérdida de peso con ingesta reducida de energía y proteína) y reducción de masa muscular (desgaste muscular o sarcopenia, reducción en circunferencia de brazo). La mayor parte del panel de expertos acordaron que un porcentaje de grasa corporal total  $< 10\%$  en individuos con poca masa muscular podría ser peligroso; así como que la disminución en la masa muscular parece ser el criterio más válido de síndrome de desgaste energético proteico. En ese entonces se consideró que no existían mediciones útiles, uniformes y reproducibles, ni los métodos para valorar la presencia de catabolismo proteico muscular acelerado, sin embargo se menciona la utilidad del análisis por bioimpedancia así como la bioimpedancia multifrecuencia para medir el agua en los distintos compartimientos, y por inferencia, la masa muscular (19).

### **Utilidad de la Bioimpedancia en pacientes en hemodiálisis crónica.**

Algunos autores habrían recomendado el análisis por impedancia bioeléctrica (BIA) mediante bioimpedancia de frecuencia única (SFBIA) como herramienta para la valoración nutricional de pacientes con ERC en hemodiálisis, sin embargo fue hasta 1995 cuando Chertow et al realizaron un estudio con la finalidad de validar esta técnica. Incluyeron 33 pacientes, a los cuales además de BIA, se les realizaron mediciones de los distintos compartimientos con pruebas consideradas entonces como estándares de oro: DEXA, pruebas isotópicas con óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O) y bromuro de sodio (NaBr); se hicieron mediciones estándares de agua corporal total (ACT) y masa celular corporal (MCC) y se compararon con las obtenidas por BIA (20).

La MCC estimada por BIA estuvo directamente correlacionada ( $r = 0.92$ ,  $P < 0.0001$ ) con la MCC determinada por DEXA y NaBr. De igual forma, ACT estimada por BIA estuvo directamente correlacionada ( $r = 0.96$ ,  $P <$

0.0001) con ACT determinada por dilución de D2O. El análisis de Bland-Altman mostró que para ACT, BIA tenía un desempeño excelente respecto a dilución con D2O, pero la medición de MCC fue moderadamente subestimada respecto a DEXA/NaBr. El coeficiente de variación en mediciones repetidas de BIA estuvo por debajo de 4%, concluyendo que BIA es un método confiable y válido para la valoración nutricional de pacientes en hemodiálisis crónica (20).

Un estudio transversal exploró la relación entre duración en hemodiálisis (meses a años), estado nutricional y sobrevida en una cohorte de 3009 pacientes prevalentes de hemodiálisis. Peso corporal, agua corporal total, masa celular corporal y ángulo de fase por BIA fueron los parámetros de composición de interés. Se utilizaron modelos de regresión proporcional para evaluar la asociación de la duración de hemodiálisis (HD) y sobrevida con y sin ajuste para casuística y variables de laboratorio. La cohorte tuvo un promedio de 2.6 años de duración en HD, se encontró que los parámetros de composición corporal tendían a disminuir posterior al segundo año. Posterior al ajuste se observó relación de la duración en HD y riesgo relativo de muerte (RR 1.04 por año) (21).

El mismo grupo realizó un estudio longitudinal en el que fueron incluidos 54 pacientes prevalentes en hemodiálisis; el objetivo fue determinar la extensión, velocidad y determinantes de desgaste, así como los métodos óptimos de valorarlo. Se hicieron mediciones bioquímicas, de composición corporal (por BIA), actividad, función y desempeño físicos en 4 ocasiones en el lapso de 1 año. No se encontraron cambios significativos en peso corporal, masa grasa, masa no grasa o en variables de laboratorio. El ángulo de fase, una variable obtenida por BIA y relacionada a masa celular corporal, disminuyó de forma significativa, así como la actividad física medida por acelerometría. Niveles más altos de interleucina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) se asociaron con un ángulo de fase más estrecho y con una disminución más rápida del ángulo de fase con el tiempo; hubo efectos similares de la IL-1 $\beta$  en la actividad física. Se concluyó que BIA es una herramienta útil para identificar cambios discretos en composición corporal a través del tiempo en esta población (22).

El análisis de bioimpedancia con única frecuencia (SFBIA) convencionalmente utiliza frecuencia de 50 kHz. Esta pasa a través del líquido intracelular y del extracelular. Las ecuaciones para estimar agua corporal total están basadas en el modelo del conductor de volumen y en análisis de regresión múltiple. Alternativamente, los valores de resistencia y reactancia corporales totales son usados para el análisis de vectores. El ángulo de fase es el resultado de la combinación de la longitud y dirección del vector (de la relación resistencia-reactancia). Aunque el análisis de vectores ha sido validado, no hay una relación directa entre ángulo de fase y alguna medida numérica de volumen, aunado esto a la variación del ángulo de fase explicado por el estado de hidratación, limita su uso en el manejo clínico (23).

Los dispositivos que emplean el análisis por bioimpedancia multifrecuencia (MFBIA) emiten frecuencias en el rango de 1-1000 kHz. Las frecuencias más bajas son usadas para cuantificar el volumen extracelular. Las corrientes a frecuencias más altas penetran las membranas celulares, permitiendo la predicción del agua corporal total. El volumen intracelular es obtenido de la diferencia entre las mediciones previas.

La bioimpedancia espectroscópica (BIS) es un modelo más sofisticado de MFBIA que usa un rango amplio de frecuencias y algoritmos matemáticos no lineales. Ofrece estimaciones superiores del volumen extracelular respecto a SFBIA. La BIS corporal permite determinaciones de líquido intracelular, extracelular y agua corporal total, e integrando modelos fisiológicos determina estado de hidratación, masa no grasa (o magra) y masa grasa (23).

Kaysen et al. (24) estimaron la masa muscular esquelética total y en las extremidades usando BIS en pacientes en hemodiálisis crónica. Además de medir el volumen intracelular (por BIS) y por medio de éste, estimar la masa muscular esquelética, midieron masa muscular total y de las extremidades por resonancia magnética. Midieron los diferentes compartimientos con métodos de dilución de isótopos (D2O, bromuro de sodio), y usaron potasio corporal total como método independiente para medir masa muscular esquelética total y de las extremidades. El modelo basado en BIS para masa muscular total y de las extremidades tuvo

excelente correlación con las mediciones por resonancia magnética y potasio corporal total. Igualmente, los resultados por BIS de agua corporal total, volumen extracelular e intracelular variaron muy poco de los obtenidos por los métodos de dilución de isótopos, considerados como “estándares de oro”.

### **Desgaste muscular en pacientes en hemodiálisis y estrategias terapéuticas**

A pesar de grandes avances en el manejo de las complicaciones relacionadas a hemodiálisis (HD), el desgaste muscular es un problema de difícil control. Este se define como pérdida de peso no intencionada, la cual puede dividirse en pérdida de masa magra y masa grasa y se ha reconocido como un problema común en ERC, afectando tasa de mortalidad, actividad diaria, función inmune y días de estancia hospitalaria.

En comparación a la población general, existe evidencia clara de atrofia muscular y disminución en la función física en pacientes en HD crónica. Johansen et al. (25) midieron el área de sección transversal en los músculos flexores del dorso de las piernas mediante resonancia magnética, midieron fuerza isométrica y realizaron pruebas funcionales en 38 sujetos en HD crónica y 19 controles sanos sedentarios. Se encontró que los pacientes en HD eran más débiles, menos activos y caminaban más lento que los controles. Se encontró además atrofia muscular e incremento en el tejido no contráctil en el músculo de los pacientes en hemodiálisis (25).

Se ha reportado que los pacientes en HD crónica sufren mayor desgaste muscular que los pacientes en etapa prediálisis. En el estudio de McIntyre et al. se comparó la masa muscular y la función en pacientes con ERC estadio 4 y 5 en HD y diálisis peritoneal (DP). Los tres grupos (ERC 4, HD y DP) estaban pareados para edad, género, diabetes y tiempo en diálisis. Se les midió el área de la sección transversal de una porción del muslo para inferir masa muscular y se les hicieron evaluaciones con pruebas funcionales. En conclusión, los pacientes en terapia sustitutiva exhibieron mayor desgaste muscular con repercusión funcional, respecto a los pacientes con ERC 4 (26).

Se ha dicho que el desgaste muscular ocurre ya sea por degradación proteica acelerada o disminución en la síntesis de proteínas. La homeostasis proteica entre síntesis y degradación depende de la ingesta proteica y la utilización. Aproximadamente 4 gramos de proteína/kg de peso es sintetizada y degradada en un adulto normal. El músculo esquelético es un órgano dinámico y el mayor reservorio de proteínas. La masa muscular representa el indicador más confiable de la homeostasis de proteínas y se ve afectada por una variedad de condiciones catabólicas como el estrés, falla hepática, cáncer, sepsis, diabetes y ERC. La degradación proteica sin aporte suficiente puede llevar a atrofia y desgaste muscular. Se ha demostrado que al medir el recambio de aminoácidos marcados, la tasa de degradación proteica excede la síntesis durante y después de la sesión de HD (27).

El desgaste muscular está determinado por complejos mecanismos y varios de estos se han documentado para explicarlo (28).

Sistema de Ubiquitina-Proteasoma (SUP). Este es el sistema mayor de proteólisis, activado en pacientes con ERC y otras enfermedades crónicas. En estas condiciones, la degradación proteica está incrementada debido a activación y regulación a la alta de este sistema. El proceso consiste en formar una cadena de moléculas de ubiquitina unida a la proteína que va a ser degradada, posteriormente este complejo proteína-poliubiquitina es reconocido y degradado por el proteasoma, en su proceso intervienen tres enzimas, que actúan en conjugación, transporte y ligadura (E1, E2, E3 respectivamente). Cuando se inicia la degradación proteica, existe regulación a la alta de dos ligasas E3, atrogina-1 (conocida como muscle atrophy F-box, MAFbx) y MuRF-1 (muscle specific ring finger-1). El incremento en estas ligasas correlaciona con la aceleración en la degradación proteica. Los factores de transcripción FoxO y factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), son factores reguladores de esas ligasas.

Vía proteolítica de Caspasa-3. Esta es una proteasa que participa en apoptosis celular. Escinde la actomiosina en complejos miofibrilares y genera fragmentos de 14 kDa de actina. La activación de Caspasa-3 acelera la degradación proteica en músculos. Se han encontrado niveles altos de fragmentos de 14 kDa de actina en biopsias musculares de pacientes con ERC en HD o en pacientes que sufrieron quemaduras graves. Niveles elevados de fragmentos de 14 kDa de actina revelaron desgaste muscular activo en pacientes con condiciones catabólicas y se sugirió que los niveles de este fragmento pueden ser usados como biomarcador de degradación proteica muscular.

Insulina, factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1), y resistencia a la insulina. El efecto metabólico de la insulina en el recambio proteico muscular se caracteriza por supresión de la degradación proteica en una vía dependiente de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt. El PI3K activado (por efecto de insulina sobre su receptor y con intervención de proteínas sustrato) cataliza la producción de fosfatidilinositol trifosfato, que activa la serina cinasa Akt por fosforilación. La Akt fosforilada (p-Akt) afecta una variedad de reguladores involucrados en procesos metabólicos del músculo esquelético. La actividad disminuida de p-Akt estimula la expresión de las ligasas E3, MAFbx y MuRF-1 en músculo.

La resistencia a la insulina conduce a una señalización defectuosa de insulina/IGF-1 en el músculo esquelético. Esta alteración en la señalización resulta en nivel disminuido de p-Akt, que causa supresión de la vía PI3K/Akt y por lo tanto degradación proteica. Hay evidencia acumulada de la activación acelerada de la vía de la caspasa-3 y nivel bajo de p-Akt en pacientes que exhiben resistencia a la insulina, exceso de angiotensina II, acidosis y ERC (29).

Glucocorticoides. Se han reportado niveles elevados de cortisol sérico en pacientes con ERC. Al activarse los receptores para glucocorticoides, estos pueden unirse a la subunidad p85 de PI3K, llevando a desgaste muscular al suprimir p-Akt. Se han encontrado además niveles elevados de la subunidad p85 en pacientes con ERC. Los glucocorticoides también inducen regulación a la alta del SUP, atrogina-1 y MuRF1, que pueden ocasionar degradación proteica muscular (30,31).

Acidosis metabólica. Esta es una característica universal en nefrópatas que tienen tasa de filtrado glomerular menor al 20-25% de lo normal. La acidosis metabólica condiciona balance nitrogenado negativo y disminución de la síntesis de albúmina, conduciendo a desgaste muscular. Además, existe degradación proteica muscular por activación del SUP y de caspasa-3, y el pH bajo intracelular altera la señalización de PI3K y de p-Akt. Como mecanismos deletéreos adicionales, existen disminución en la hormona de crecimiento, nivel bajo de IGF-1 e incremento en la producción de glucocorticoides (32, 33).

Hormonas sexuales. Se sabe que los estrógenos y la testosterona intervienen en la síntesis y degradación proteica y que la testosterona tiene un efecto más prominente en el recambio proteico muscular respecto a los estrógenos. Un nivel anormalmente bajo de testosterona puede inducir degradación proteica muscular al alterar la señalización de IGF-1 y promover catabolismo muscular al regular a la alta la expresión de miostatina (34). La evidencia muestra que las concentraciones bajas de testosterona son altamente prevalentes en adultos mayores y pacientes con ERC, y que estos niveles bajos se correlacionan con desgaste muscular y muerte en pacientes en hemodiálisis. Por lo tanto, la deficiencia de andrógenos puede estar involucrada en los complejos mecanismos de desgaste muscular en ERC (35,36).

Para mejorar la calidad de vida y mejorar el pronóstico a largo plazo, es necesario el desarrollo de estrategias efectivas para evitar el desgaste muscular en pacientes en HD crónica. Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el desgaste han aportado esperanza para el desarrollo de nuevas terapias. Las siguientes intervenciones han demostrado ser efectivas en mejorar la fuerza muscular en pacientes con ERC:

*Ejercicio aeróbico y de resistencia.* Se ha reportado que tanto el ejercicio aeróbico al igual que el de resistencia (anaeróbico o entrenamiento de fuerza) reducen el desgaste muscular en pacientes en HD. El ejercicio de resistencia induce contracciones musculares, que pueden incrementar fuerza, resistencia anaeróbica y el tamaño de los músculos esqueléticos, aunque ambos tipos de ejercicio pueden llevar a mayor fuerza y poder muscular (37).

En un programa de ejercicio aeróbico, se debe realizar al menos 30 minutos diarios de ejercicio moderado, 5 días a la semana. En pacientes en HD, con desempeño reducido, conviene iniciar con ejercicio de baja intensidad, menor duración y menos días a la semana. En pacientes en HD crónica se ha demostrado mejoría considerable en la capacidad de ejercicio aeróbico y fuerza muscular al ser entrenados con un programa de ejercicio aeróbico (38). Se ha visto que después de 6 meses de ejercicio aeróbico supervisado, ocurre aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, gasto cardíaco y volumen sostólico (39).

En un estudio que se empleó un programa de ejercicio aeróbico intradialítico con bicicleta estática se encontró reducción considerable en las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas intra e interdialíticas (40). En pacientes prediálisis, el entrenamiento aeróbico durante 4 meses también lleva a mejoría en las cifras tensionales sistólicas y diastólicas, así como a reducción considerable en el número de antihipertensivos. Además, se ha reportado mejoría en la resistencia a la insulina y anorexia en pacientes en HD que realizan ejercicio aeróbico. Es de destacar que los efectos positivos de estos programas de ejercicio fueron completamente revertidos 2 meses después de que el entrenamiento se suspendió (41).

Un programa de ejercicio de resistencia debería incrementarse gradualmente y al menos dos veces por semana, incluyendo entrenamiento para los principales grupos principales. En pacientes en HD con limitación para el ejercicio y atrofia muscular marcada, el ejercicio de resistencia reduce el desgaste e incrementa las fibras musculares al hacer análisis histológico (42). Se ha reportado disminución en niveles séricos de factores proinflamatorios, como proteína C reactiva e interleucina 6, después de 12 semanas de ejercicio de resistencia.

*Tratamiento de la resistencia a la insulina.* Como se ha comentado, la resistencia a la insulina induce desgaste muscular por mecanismos complejos. Por lo que mejorarla es crucial para prevenir desgaste muscular en pacientes en HD. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico es efectivo en mejorar la resistencia a insulina. Las tiazolidinedionas, que son sensibilizadores a la insulina y ampliamente usadas en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, han demostrado mejorar la resistencia a la insulina a través de la activación de la vía de PI3K/Akt iniciando la señalización a través del receptor de insulina. Debido a que el catabolismo de estos fármacos ocurre principalmente en el hígado, constituyen una terapia potencial para mejorar resistencia a insulina en pacientes en HD, sin embargo existe evidencia limitada que apoye el uso de sensibilizadores de insulina para evitar desgaste muscular en esta población. Además las tiazolidinedionas se han relacionado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer vesical (43).

*Corrección de acidosis metabólica.* Esta es una condición inevitable en pacientes con ERC en HD. Se ha demostrado que la suplementación con bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) mejora el crecimiento en población pediátrica con acidosis metabólica. Además, la pérdida de proteína muscular es aproximadamente el doble en pacientes que tienen HCO<sub>3</sub> sérico < 16 mEq/L en comparación con los que tienen > 22.6 mEq/L (44). Esta información sugiere que el mantener HCO<sub>3</sub> por arriba de 22.6 mEq/L puede ser una meta terapéutica para reducir el desgaste muscular.

*Terapia hormonal.* Con frecuencia se han encontrado niveles bajos de testosterona en pacientes con ERC avanzada y en HD, y la señalización alterada de IGF-1 puede participar en el mecanismo de desgaste muscular mediado por deficiencia de andrógenos. En hombres con hipogonadismo, los suplementos de testosterona durante 12 semanas mejoran la masa y fuerza musculares. En pacientes en HD, la composición corporal y la función física mejoran considerablemente después del tratamiento con un esteroide anabólico,

19-nortestosterona (decanoato de nandrolona). La administración de 100 mg de nandrolona semanalmente por 24 semanas incrementó la masa magra aproximadamente 2 veces más (45).

Nutrición. La desnutrición es un problema mayor en pacientes en HD, causada por anorexia e hipercatabolismo por mecanismos complejos incluyendo inflamación, acidosis metabólica, resistencia a la insulina y toxinas urémicas. La anorexia es una manifestación común del síndrome urémico y está asociada con incremento en el riesgo de muerte y hospitalización de pacientes en HD. Los estimulantes del apetito como el acetato de megestrol, melatonina, talidomida, ghrelina y ciproheptadina son agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de la anorexia. El acetato de megestrol es una progestina esteroidea derivada de progesterona que exhibe efectos antiandrogénicos y antiestrogénicos, y se ha usado previamente como estimulante del apetito en pacientes con cáncer. Un estudio piloto comparó los efectos del acetato de megestrol contra placebo en una población de adultos mayores en hemodiálisis crónica, encontrando incremento del peso y en masa magra, mayor capacidad para el ejercicio y disminución en el nivel de citocinas inflamatorias en el grupo que recibió el fármaco (46). Los efectos adversos: impotencia, hipogonadismo y riesgo de tromboembolismo deben vigilarse.

Además de estimulantes del apetito, suplementos nutricionales directos son esenciales para reducir el desgaste muscular. Deberían considerarse suplementos orales, enterales o parenterales si la anorexia persiste. Una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios indicó que el uso de suplementos nutricionales enterales en pacientes con HD resultó en aumento en la energía total, ingesta proteica e incremento en los niveles de albúmina sérica. Los suplementos orales solos y combinados con nutrición parenteral intradialítica revelaron resultados similares, incluyendo mejoría en el IMC, mayor nivel de albúmina y prealbúmina séricas, disminución en la mortalidad a 2 años y menor número de hospitalizaciones (47, 48).

#### **Efectos benéficos del ejercicio en diálisis.**

Los pacientes en diálisis sufren de una serie de condiciones crónicas para las cuales el ejercicio es claramente benéfico, incluyendo hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 y depresión. Además, los pacientes en diálisis tienen pobres capacidad de ejercicio, desempeño y funcionamiento físico (por autoevaluación), los cuales pueden mejorar con entrenamiento. Por estas razones, las intervenciones que incrementan la actividad física de pacientes en diálisis tienen el potencial de ser benéficas. El ejercicio se puede dividir en: ejercicio aeróbico, el cual es continuo y rítmico y usa grandes grupos musculares, prescrito para incrementar la capacidad aeróbica y reducir el riesgo cardiovascular; ejercicio de resistencia o entrenamiento de fuerza, conocido porque incrementa el tamaño muscular y la fuerza en la población general; y la combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia.

#### *Ejercicio aeróbico*

Muchos estudios con esta modalidad se han enfocado en su efecto en el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max). Aunque la intensidad y duración del ejercicio varía, todos los estudios han iniciado con entrenamiento aeróbico moderado y progresan a entrenamiento vigoroso por 30 minutos o más, 3 veces por semana por  $\geq 8$  semanas y hasta 12 meses (la mayoría de 3 a 6 meses). En promedio, el ejercicio aeróbico en estos estudios mejoró el VO<sub>2</sub> max en 17% (49).

Una revisión sistemática y meta análisis reciente que tomó en cuenta solo ensayos controlados y aleatorizados (ECAs), analizó 7 ECAs con 310 participantes en total, en los cuales se midió el VO max, y a pesar de diferente intensidad, duración y modalidad de ejercicio (50). Se encontró mejoría significativa en el consumo máximo de O<sub>2</sub> entre los pacientes ejercitados contra los controles ( $p < 0.001$ ). La heterogeneidad no fue significativa ( $I^2 = 36\%$ ,  $p=0.15$ ). La duración de los estudios varió entre 2-10 meses. En el estudio de subgrupos mostró que la duración de la intervención tuvo influencia en el resultado, cuando la duración fue mayor de 6 meses, la intervención tuvo efecto significativo en el VO<sub>2</sub> max ( $p < 0.001$ ).

Varios estudios han considerado otros desenlaces en adición o en lugar del VO<sub>2</sub> max, incluyendo anemia, niveles de lípidos, función endotelial, inflamación, control de la tensión arterial, salud mental, calidad de vida relacionada a salud y desempeño físico. Aunque algunos estudios pequeños han demostrado mejoría en anemia e incremento en HDL y disminución de triglicéridos, otros estudios no han encontrado estos beneficios. Debido al pequeño número de pacientes y ausencia de grupos control en la mayoría de estos reportes, no es claro el efecto del ejercicio aeróbico en el metabolismo de lípidos (51).

#### *Ejercicio de resistencia*

La fuerza muscular es un determinante importante de desempeño físico y habilidad para vivir de forma independiente en la población geriátrica. Los pacientes en diálisis son más débiles en comparación con sujetos sanos sedentarios. Se ha encontrado que la fuerza muscular es una determinante importante del VO<sub>2</sub> max en pacientes en diálisis; además se ha evidenciado que la fuerza es un predictor de la velocidad de marcha en esta población.

El estudio NEXT (Nandrolone and exercise Trial) consistió en realización de ejercicio de resistencia y administración de esteroide anabólico en 79 pacientes en hemodiálisis crónica. Las intervenciones incluyeron ejercicio de resistencia 3 veces por semana durante 12 semanas con pesas en los tobillos y administración semanal de decanoato de nandrolona (100 mg en mujeres y 200 mg en hombres). El área transversal muscular de cuádriceps medido por resonancia magnética incrementó en pacientes asignados a ejercicio (P=0.01) y a nandrolona (P=0.001) de manera aditiva, pero solo la administración de nandrolona resultó en incremento en la masa magra por DEXA (45).

Otro estudio, el estudio PEAK asignó a 49 pacientes a ejercicio de resistencia progresiva más cuidados habituales (n=24) o solo cuidados habituales (n=25) por 12 semanas. Se realizó ejercicio de extremidad torácica y extremidades pélvicas en los portadores de fístulas arteriovenosas y solo de extremidades pélvicas en usuarios de catéter. El desenlace primario fue el área transversal muscular a mitad de muslo y la atenuación (una medida de calidad muscular o grado de infiltración grasa) por tomografía. El área transversal muscular no cambió entre los grupos después de 12 semanas, pero la atenuación muscular disminuyó (sugestivo de disminución de la grasa). La fuerza de extremidades pélvicas, así como la circunferencia a mitad de brazo incrementaron en el grupo con ejercicio (desenlaces secundarios) (52).

#### *Combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia*

Existen varios estudios que han combinado entrenamiento aeróbico y de resistencia. El primero fue realizado por Kouidi et al, que incluyeron 7 pacientes en HD crónica en un programa de rehabilitación de 6 meses (42). El programa consistió en sesiones de 90 minutos 3 veces por semana en días sin diálisis. La rutina incluía 50 minutos de ejercicio aeróbico, 10 minutos de ejercicio de resistencia de bajo peso, 10 minutos de estiramiento más 10 minutos de calentamiento y enfriamiento. Los desenlaces examinados fueron VO<sub>2</sub> max y morfología muscular. Los pacientes incrementaron su VO<sub>2</sub> max en 48%, incremento mayor que el obtenido en programas que emplearon solo ejercicio aeróbico. Se reportó además mejoría en la atrofia, con incremento del 25.9% en el área de fibras tipo I y 23.7% de incremento en las fibras tipo II.

Kopple et al realizaron un estudio para comparar los efectos del ejercicio aeróbico, ejercicio de resistencia y la combinación de estos en los niveles de RNA mensajero para varios factores de crecimiento que estimulan o suprimen síntesis de proteínas o inhiben la degradación proteica. El entrenamiento de fuerza se realizó antes del inicio de hemodiálisis con máquinas de pesas y el aeróbico en los primeros 60 minutos de sesión con bicicleta estática. El tiempo promedio de duración del ejercicio fue 20 semanas, 51 pacientes fueron incluidos al análisis final. Previo al entrenamiento los pacientes en HD tenían niveles bajos de RNAm para IGF-IEa, receptor de IGF-1, IGF-II, proteína fijadora de IGF (IGFBP)-2 e IGF-3 que el grupo de controles sedentarios (n=20), hallazgos sugestivos de que los pacientes en HD estaban en un estado catabólico. El entrenamiento se asoció a incremento en el RNAm para varios factores de crecimiento: IGF-IEa, IGF-1R, IGF-II, IGFBP-2 e IGFBP-3; además el nivel de miostatina disminuyó de forma significativa en los que realizaron ejercicio.

Desafortunadamente el estudio careció de poder para comparar los efectos anabólicos de las distintas modalidades (53).

Van Vilsteren et al condujeron un estudio de combinación de ejercicio con ejercicio de resistencia previo a la sesión y ejercicio aeróbico durante la sesión por 12 semanas. Cuarenta y tres pacientes fueron asignados a un grupo control (sin ejercicio) y 60 al grupo de ejercicio. No hubo incremento significativo en el VO2 max, pero el tiempo para realizar 10 veces la maniobra "sentarse a pararse" (sit-to-stand) mejoró significativamente en los ejercitados. Además hubo mejoría en las escalas de Salud General y Vitalidad del RAND-36. Es de destacar que el KtV mejoró discretamente de  $1.2\pm 0.2$  a  $1.26\pm 0.2$  en los ejercitados (54)

Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la combinación de programas de ejercicio aeróbico y de resistencia pueden mejorar tanto el rendimiento y la fuerza, con un efecto anabólico.

### **JUSTIFICACION:**

Desconocemos si el incremento en el trabajo físico de pacientes que ya realizaban ejercicio aeróbico durante hemodiafiltración se relaciona con cambios en la composición corporal, respecto a pacientes que solamente realizan ejercicio aeróbico. Además, si la combinación de ejercicio aeróbico y anaeróbico incrementa la eficacia de la terapia dialítica.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe incremento en la masa muscular aunado a la disminución de grasa corporal y segmentarias en pacientes en hemodiafiltración crónica que realizan ejercicio aeróbico adicionado con uso de pesas y bandas de resistencia respecto a los que solamente realizan ejercicio aeróbico?

### **OBJETIVOS**

Primario:

- Investigar y comparar cambios en masa muscular y grasa corporal total en pacientes sometidos a distintos esquemas de ejercicio intradialítico.

Secundarios:

- Buscar cambios en la fuerza muscular en pacientes que realizan diferentes programas de ejercicio intradialítico.
- Analizar e investigar diferencia en remoción de solutos en pacientes con distintos programas de ejercicio intradialítico.

### **HIPOTESIS NULA**

No hay beneficio en relación a cambios de composición corporal y la modificación del programa de ejercicio intradialítico aeróbico.

### **HIPOTESIS ALTERNA**

El programa de ejercicio aérobico usando pesas y bandas de resistencia favorece aumento en masa muscular y disminución de grasa, tanto corporal como segmentaria, a la vez que aumenta la eficacia de la hemodiafiltración.

### **METODOLOGIA:**

**Diseño del estudio:** experimental, analítico, longitudinal, prospectivo.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes hombre y mujeres de 18 años a 65 años, en hemodiafiltración por 3 meses o más y que acudan a sesiones 3 veces por semana.

- Pacientes en peso seco (criterio clínico).

#### **Criterios de exclusión**

- Paciente que no desee participar en el estudio
- Pacientes que tengan limitaciones para realizar ejercicio durante la sesión de hemodiafiltración.
- Pacientes con marcapasos

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que sean receptores de injerto renal
- Pacientes que fallezcan/ o que no deseen seguir participando posterior a su inclusión

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **PACIENTES**

Los pacientes se dividieron en 2 grupos:

- 1) Combinación de ejercicio aeróbico mediante bicicleta estática (toda la sesión) y ejercicio anaeróbico con banda elástica de resistencia. (intervención)
- 2) Ejercicio aeróbico mediante bicicleta estática durante toda la sesión.

### **Programa de ejercicio (intervención)**

- El programa de ejercicio tuvo una duración de 12 semanas, con 2 grupos de pacientes (femenino y masculino); se ejercitaron bajo la supervisión de un fisioterapeuta, enfermera especialista en actividad física, médico residente de nefrología, con una frecuencia de 3 veces por semana, durante la sesión de HDF.
- Se realizó ejercicio anaeróbico isotónico de resistencia progresiva con banda elástica, con una duración aproximada de 60 minutos efectivos, en las primeras 2 horas de sesión de HDF, al mismo tiempo realizaron el ejercicio aeróbico continuo con bicicleta fija y con pesas de 1 kg cada una en los tobillos durante toda la sesión HDF.
- El ejercicio isotónico se realizó con bandas de resistencia, (rosa, azul y verde) cambiando y aumentando resistencia cada 30 días. Se realizaron 2 ciclos de 4 ejercicios, efectuando 4 series de 20 repeticiones de cada tipo de ejercicio (32 series en total) por 1 a 2 minutos de descanso, que involucraban los grupos musculares de la extremidad torácica libre (principalmente bíceps braquial, braquial anterior, deltoides); se supervisó que los segmentos proximales se mantuvieran estabilizados, con el objetivo de evitar sobrecargas innecesarias en estructuras o tejidos blandos adyacentes.

## **MEDICIONES**

### **Composición corporal**

De forma basal y a las 12 semanas se evaluó la composición corporal mediante tecnología de bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia (InBody S10, Biospace Co. Seúl, Korea).

La medición se realizará después de 30 minutos de concluida la sesión, con el paciente descalzo y sin portar elementos metálicos, recostado en una camilla sobre una superficie no conductora de electricidad, con los miembros inferiores suficientemente separados para evitar la conducción entre sí. Ninguna de las mediciones se realizará en ayuno. Se colocaron 4 electrodos de mano (2 por mano) colocados en pulgar y dedo medio, así como electrodos en pies (2 por pie) entre maleólos y talón.

### **Dinamometría**

De forma basal y a las 12 semanas se realizará medición de fuerza con Dinamómetro universal UNAM-MAC consistente en un banco acojinado de aproximadamente 1.5 m de largo y 0.5 m de ancho y otra banca

circular de .5 m de diámetro. El equipo cuenta con un dinamómetro de resorte con capacidad de 0 a 300 kg. Un poste que cuenta con un sistema de apoyo móvil y otro dinamómetro vertical.

#### Dinamometría de cuádriceps:

El sujeto evaluado se sienta sobre la base del dinamómetro, con las rodillas flexionadas a 90° y separadas a manera que el dinamómetro quedó entre ellas. Se coloca una banda en el tercio distal de la pierna y el cable queda horizontal a la banda. Se realiza un esfuerzo en *extensión durante cinco segundos*, pudiéndose sujetar el evaluado en los bordes laterales del base del dinamómetro con las manos para fijar más el tronco y evitar la intervención de otros músculos.

La distancia (d) se tomó del espacio articular de la rodilla, debajo del epicóndilo femoral lateral al centro de la banda. El Dinamómetro permite conocer el valor máximo que genera la fuerza de cuádriceps al realizar una contracción excéntrica máxima de la rodilla. Ese valor se multiplica por la distancia de la línea articular de la rodilla a la perpendicular al cable, con lo que se obtiene el valor del torque del dinamómetro.

#### Dinamometría de Bíceps

El sujeto se coloca de pie frente al dinamómetro con un brazo a 90° y con el antebrazo en supinación apoyando en la base del poste. Se coloca una banda en la parte final del tercio distal del antebrazo, quedando vertical a la banda del cable. El sujeto realiza fuerza hacia arriba durante cinco segundos, únicamente con el bíceps (del brazo libre de acceso vascular), cuidando de no separar el codo de la base del dinamómetro. La distancia (d) se toma del epicóndilo lateral al centro de la banda.

La fuerza que se aplica al dinamómetro (D) se multiplica por la distancia (d) entre la constante del radio (r) de la articulación, para obtener el torque (t). Dónde:  $F = (D \times d) / r$ . Los kilogramos- fuerza (Kgf) resultantes se convierten a Newton (1Kgf = 9.8067 newton).

#### Dinamometría de Mano

Con el sujeto de pie frente al evaluador, se coloca el dinamómetro (DHD-1 Digital Hand Dynamometer-Saehan) en la mano del paciente, con el antebrazo y la muñeca en posición neutra, la articulación del hombro en aducción y el codo flexionado en un ángulo de 90°.

Se pide al paciente que realice fuerza máxima de agarre durante 5 segundos, teniendo en cuenta la extensión de la muñeca de 0 a 30° para favorecer el agarre máximo en tres ocasiones en cada mano. Los datos fueron analizados en kilogramos (Kg.) Repitiendo la prueba en tres ocasiones en la mano libre del acceso, con un descanso corto de 5 segundos, para determinar que el paciente estuviera ejerciendo un esfuerzo máximo.

### **Estudios bioquímicos**

De forma basal en la sesión a mitad de semana (2ª sesión de tres) se medirá en todos los pacientes (ambos grupos): creatinina, fósforo, ácido úrico y nitrógeno de urea (BUN) pre y postdiálisis para medición de KtV de urea y tasa de reducción de urea (URR), además de tasa de reducción del resto de los reactivos.

Se medirán los mismos reactivos del efluente, recolectando éste durante la primera y última media hora de sesión. Se pesó el efluente recolectado y se tomó una alícuota de la mezcla.

En la primera sesión (donde se tomarán muestras de sangre y efluente) los pacientes no realizaron ejercicio. A las 12 semanas se repitieron las mismas mediciones, pero con ejercicio durante la sesión.

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos para química sanguínea con gel para separación de plasma y centrifugadas en los primeros 15 minutos después de su obtención a 3000 rpm por 15 minutos.

Para nuestros cálculos consideramos:

- Aclaramiento del filtro (K) = (extracción por HDF/ Tiempo)/ (N de urea Pre + N de urea Post) x 100
- Extracción por HDF = (N de urea en efluente x Volumen de efluente) x 10
- Volumen (V): agua corporal por bioimpedancia multifrecuencia .

Una vez separado el plasma se tomó con pipeta al menos 1 ml de plasma, las muestras fueron analizadas inmediatamente después o congeladas a -20 grados Celsius para su análisis posterior

Las muestras de efluente fueron analizadas inmediatamente después de su obtención o congeladas a -20 grados Celsius para su análisis posterior.

Se realizaron las mediciones con un analizador de química sanguínea Modelo Ilab 300 plus (Instrumentation Laboratory, EU).

Para ácido úrico y nitrógeno de urea se usaron métodos enzimáticos (uricasa y ureasa respectivamente).

Se usaron métodos colorimétricos para creatinina (reacción de Jaffé) y fósforo.

#### **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

Variables de bioimpedancia: Agua corporal total (ACT), masa celular, porcentaje de masa grasa, ángulo de fase del miembro torácico libre del acceso, promedio de ángulo de fase de miembros pélvicos; relación Agua extracelular/agua corporal total (AEC/ACT): normal < 0.40

Variables de dinamometría: fuerza de mano libre de acceso vascular, fuerza de bíceps del brazo libre de acceso vascular, promedio de fuerza de cuádriceps.

Variables bioquímicas: Niveles séricos de ácido úrico, nitrógeno de urea (BUN), creatinina sérica, fósforo. Porcentajes de reducción de úrico, nitrógeno de urea (BUN), creatinina sérica, fósforo. KtV de urea.

### **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO**

#### **Análisis estadístico**

La estadística descriptiva se realizará de acuerdo al tipo de variable y su distribución.

Se realizaran prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

El comparativo entre los grupos se realizará de acuerdo al tipo de variable y su distribución. Para variables cualitativas se empleara prueba de Ji cuadrada o prueba exacta de Fisher de acuerdo al número esperado, para las variables cuantitativas el comparativo entre los grupos se realizará mediante t-Student no pareada ó U-Mann-Whitney y el cambio dentro del mismo grupo con t-Student pareada o rangos de Wilcoxon de acuerdo a su distribución

Se considerará como estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.05$

Se empleará el programa estadístico Stata/SE v 11.1.

#### **Cálculo de tamaño de muestra**

Se trata de un estudio piloto, por lo que no se realiza cálculo de tamaño de muestra y al término del estudio se evaluará el poder estadístico.

#### **Consideraciones éticas**

Los pacientes firmaron consentimiento informado. El protocolo fue aceptado por el comité de ética local.

### **RESULTADOS**

Al inicio del estudio, había 30 pacientes en la unidad principal de hemodiafiltración, de los cuales 20 no fueron incluidos debido a no completar criterios de inclusión, principalmente negativa a participar en el estudio e incapacidad para realizar ejercicio intradialítico. Diez pacientes consintieron, y fueron asignados de forma no aleatorizada a cinco pacientes (tres masculinos y dos femeninos) por grupo (grupo 1: combinación de ejercicio aeróbico y anaeróbico; grupo 2: ejercicio aeróbico [control]). Previo al inicio del programa de ejercicio, 3 pacientes recibieron injerto renal de donador cadavérico, un paciente del grupo 1, y dos del grupo control, cumpliendo con criterio de eliminación. Por lo tanto se analizaron cuatro pacientes del grupo 1 y tres del grupo 2.

El número de pacientes masculinos fue el mismo para ambos grupos ( $n=2$ ), pero la proporción fue distinta (50 y 66.7% respectivamente); los pacientes del grupo 1 tenían mayor edad ( $46.5 \pm 12.1$  vs  $37 \pm 7$ ), menor IMC ( $22 \pm 1.5$  vs  $25.7 \pm 0.9$ ), mayor tiempo en hemodiafiltración ( $20.8 \pm 10.7$  vs  $14 \pm 10.5$  meses) y menor duración de la sesión ( $191.3 \pm 14.4$  vs  $205 \pm 8.7$  minutos). En cada grupo había un paciente diabético, y en el grupo 1 había dos pacientes hipertensos (ninguno en el grupo 2). En cuanto a accesos vasculares, tenían fistulas

arteriovenosas: 75% del grupo 1 y 66.7% del grupo 2. El resto de accesos correspondió a catéteres yugulares no tunelizados.

Las causas de enfermedad renal crónica en el grupo 1 fueron: Diabetes mellitus (n=1), enfermedad renal poliquística (n=1), Nefropatía por IgA (n=1) y desconocida (n=1). En el grupo 2: Nefropatía por IgA (n=1) y desconocida (n=2). La causa de la enfermedad renal tuvo fundamento en hallazgos histopatológicos y/o estudios de imagen obtenidos del expediente. (Tabla 1)

<b>Tabla 1. Características basales</b>			
	Total n=7	Grupo 1 n=4	Grupo 2 n=3
<b>Hombres</b>	4(57.1)	2 (50)	2(66.7)
<b>Edad</b>	42.4 ± 10.8	46.5±12.1	37±7
<b>IMC</b>	23.6±2.3	22±1.5	25.7±0.9
<b>Diabetes</b>	2 (28.6)	1 (25)	1(33.3)
<b>Hipertensión</b>	2 (28.6)	2 (50)	0 (0)
<b>Etiología</b>			
Diabetes	1 (14.3)	1 (25)	0 (0)
Poliquística	1 (14.3)	1 (25)	0 (0)
Nefropatía por IgA	2 (28.5)	1 (25)	1 (33.3)
Desconocida	3 (48.9)	1 (25)	2 (66.7)
<b>Trasplante previo</b>	4 (57.1)	2 (50)	2 (66.7)
<b>Tiempo en HDF</b>	17.9 ±10.4	20.8±10.7	14±10.5
<b>Tiempo de sesión</b>	197.1 ±13.5	191.3 ±14.4	205±8.7
<b>Uresis residual</b>	1 (14.3)	1(25)	0 (0)
<b>Acceso vascular</b>			
Fístulas	5 (71.4)	3 (75)	2 (66.7)
Catéter temporal	2 (28.6)	1 (25)	1 (33.3)
<b>Acido úrico basal</b>	6.7±1.1	6.2±1.0	7.5±1.2
<b>BUN basal</b>	48.4±13.4	40±8.1	59.7±10.4
<b>Creatinina basal</b>	8.5±1.3	8±1.5	9.3±0.5
<b>Fósforo basal</b>	5.4±1.3	5.3±1.2	5.6±1.7
<b>KtV urea</b>	1.4±0.4	1.2±0.1	1.6±0.4
<b>Valores expresado en: n (%)</b>			

Los valores de los parámetros de bioimpedancia iniciales, para el grupo 1 y 2 fueron: Agua corporal total: 35.5±5.7 vs 31.4±7.3 (P = 0.44); masa celular: 31.1±5.2 vs 27.6±6.3 (P=0.47); porcentaje de masa grasa: 19.1±5 vs 34.9±8 (P=0.02); ángulo de fase miembro torácico: 5.2 ± 1.3 vs 5.7±0.4 (P=0.55), ángulo de fase promedio de miembros pélvicos: 4.7±2 vs 5.1±0.5 (P=0.87); relación agua extracelular/agua corporal total: 0.39 ±0.02 vs 0.39 ±0.01 (P=0.75).

A las 12 semanas, los valores fueron (grupo 1 y 2): 36.5±6.6 vs 33.2±7.9 (P = 0.57); masa celular: 32±5.9 vs 29.4±7.7 (P=0.63); porcentaje de masa grasa: 16.5±7 vs 35.5±5.3 (P=0.01); ángulo de fase miembro torácico: 5.1 ± 1.9 vs 5.6±1.1 (P=0.7), ángulo de fase promedio de miembros pélvicos: 4.8±2.2 vs 5.3±1.5 (P=0.77); relación agua extracelular/agua corporal total: 0.39 ±0.02 vs 0.38 ±0.01 (P=0.64).

Las diferencias en los parámetros en el mismo grupo respecto del basal a la semana 12 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Mediciones de bioimpedancia								
Parámetro	Basal			12 semanas			Grupo 1 Basal-12 semanas	Grupo 2 Basal-12 semanas
	Grupo 1	Grupo 2	P	Grupo 1	Grupo 2	P	P	P
<b>Agua corporal total (L)</b>	35.5±5.7	31.4±7.3	0.44	36.5±6.6	33.2±7.9	0.57	0.22	0.32
<b>Masa celular (kg)</b>	31.1±5.2	27.6±6.3	0.47	32±5.9	29.4±7.7	0.63	0.17	0.36
<b>% Masa grasa</b>	19.1±5	34.9±8	0.02	16.5±7	35.5±5.3	0.01	0.21	0.78
<b>AF miembro torácico (grados)<sup>1</sup></b>	5.2±1.3	5.7±0.4	0.55	5.1±1.9	5.6±1.1	0.7	0.89	0.93
<b>AF miembros pélvicos (grados)<sup>2</sup></b>	4.7±2	5.1±0.5	0.87	4.8±2.2	5.3±1.5	0.84	0.77	0.77
<b>AEC/ACT<sup>3</sup></b>	0.39±0.02	0.39±0.01	0.75	0.39±0.02	0.38±0.01	0.64	1	0.78

1. AF = Angulo de Fase  
2. Promedio de ángulo de fase  
3. AEC: Agua extracelular; ACT: Agua Corporal Total

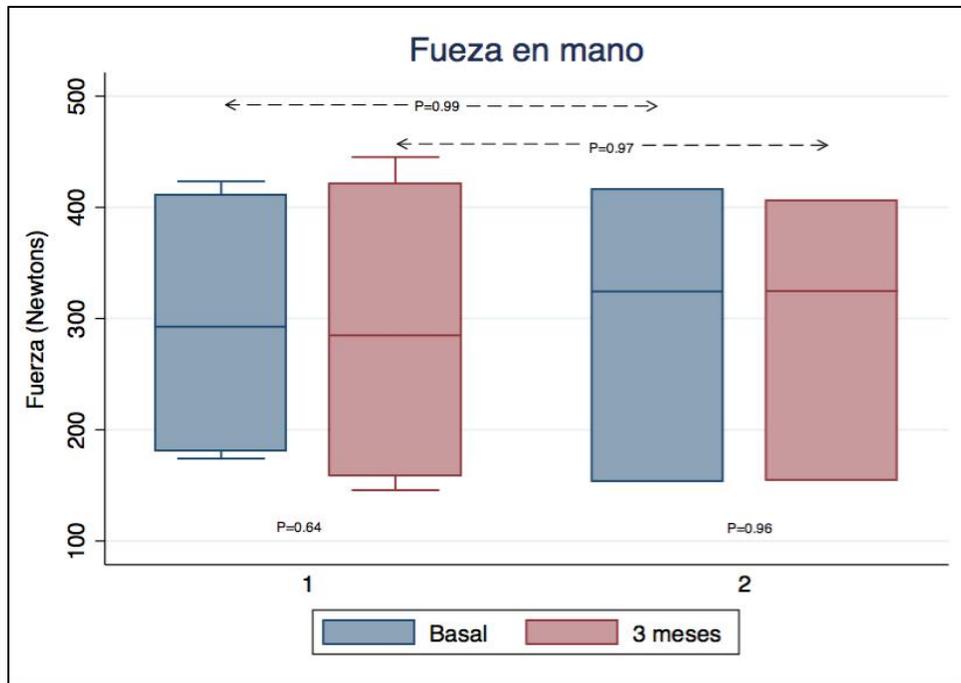
Bioquímicamente, en la determinación basal (prediálisis), los valores séricos de ácido úrico, BUN, creatinina y fósforo para el grupo 1 fueron respectivamente: 6.7 ±1.1 mg/dL; 48.4±13.4 mg/dL; 8.5±1.3 mg/dL; 5.4 ±1.3 mg/dL. Los valores de los mismos reactivos en el grupo 2 fueron: 7.5 ±1.2 mg/dL; 59.7±10. 4 mg/dL; 9.3±0.5 mg/dL; 5.6 ±1.7 mg/dL. El KtV basal de urea para el grupo 1 fue 1.2±0.1 y para el grupo 2, 1.6 ± 0.4. (Tabla 1).

Los porcentajes de reducción basales de ácido úrico, BUN, creatinina y fósforo, así como las diferencias entre grupos (grupo 1 vs grupo 2) fueron: ácido úrico,  $80.6 \pm 3.8$  vs  $80 \pm 2.4$  ( $P = 0.54$ ); BUN,  $76.1 \pm 5.8$  vs  $76.7 \pm 2.1$  ( $P=0.85$ ); creatinina,  $70.8 \pm 7$  vs  $69.8 \pm 4.5$  ( $P=0.85$ ), fósforo  $57.9 \pm 17.5$  vs  $53.9 \pm 14.5$  ( $P=0.76$ ).

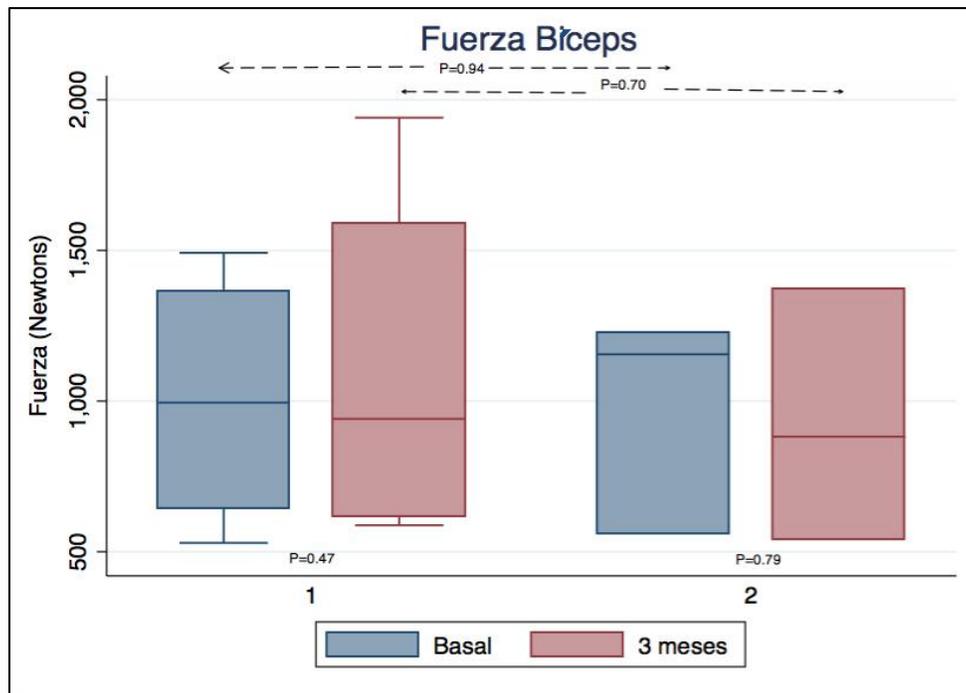
A las 12 semanas, los porcentajes de reducción para las mismas sustancias fueron respectivamente (grupo 1 vs grupo 2):  $78 \pm 8.4$  vs  $82.5 \pm 2$  ( $P = 0.42$ ); BUN,  $75.3 \pm 4.2$  vs  $72.8 \pm 3.7$  ( $P=0.44$ ); creatinina,  $69.1 \pm 9$  vs  $73.4 \pm 3.5$  ( $P=0.47$ ), fósforo  $61.6 \pm 10.6$  vs  $53.8 \pm 18.1$  ( $P=0.5$ ). El KtV a las 12 semanas fue  $1.3 \pm 0.1$  en el grupo 1 y de  $1.8 \pm 0.2$ . La comparación en el mismo grupo de medición basal con la de 12 semanas se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Eficiencia de hemodiafiltración								
Parámetro	Porcentaje de reducción basal			Porcentaje de reducción 12 semanas			Grupo 1 basal a 12 semanas	Grupo 2 basal a 12 semanas
	Grupo 1	Grupo 2	P	Grupo 1	Grupo 2	P	P	P
<b>Ácido úrico</b>	$80.6 \pm 3.8$	$80 \pm 2.4$	0.54	$78 \pm 8.4$	$82.5 \pm 2$	0.42	0.34	0.23
<b>BUN</b>	$76.1 \pm 5.8$	$76.8 \pm 2.1$	0.85	$75.3 \pm 4.2$	$72.8 \pm 3.7$	0.44	0.80	0.80
<b>Creatinina</b>	$70.8 \pm 7$	$69.8 \pm 4.5$	0.85	$69.1 \pm 9$	$73.4 \pm 3.5$	0.47	0.72	0.27
<b>Fósforo</b>	$57.9 \pm 17.5$	$53.9 \pm 14.5$	0.76	$61.6 \pm 10.6$	$53.8 \pm 18.1$	0.50	0.52	0.99
<b>ktV</b>	$1.2 \pm 0.1$	$1.6 \pm 0.4$		$1.3 \pm 0.1$	$1.8 \pm 0.2$		0.19	0.66

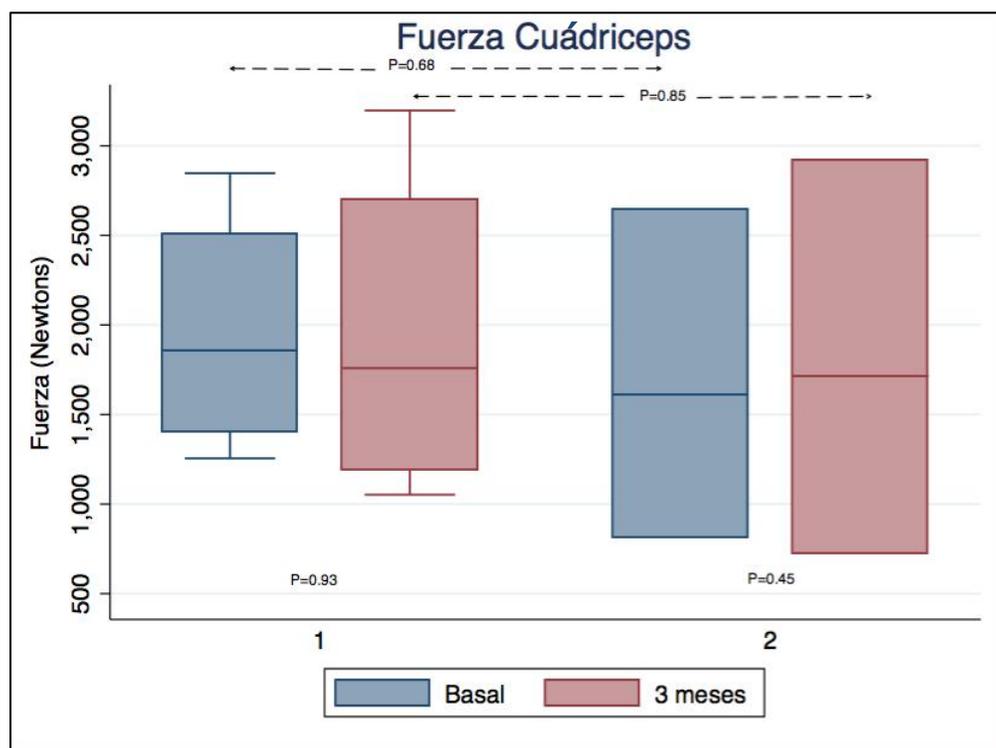
Los resultados basales de fuerza de mano en el grupo 1 y 2 fueron:  $295.7 \pm 66.6$  vs  $297.7 \pm 77.1$  N ( $P= 0.99$ ); fuerza de bíceps:  $1002.7 \pm 439.4$  vs  $979.6 \pm 366.3$  ( $P=0.94$ ); promedio de fuerza cuádriceps:  $1954.5 \pm 704.1$  vs  $1690.1 \pm 919.4$  ( $P= 0.68$ ). Estas mediciones a las 12 semanas resultaron en (grupo 1 vs grupo 2):  $290.2 \pm 66.6$  vs  $294.9 \pm 74.1$  N ( $P= 0.97$ ); fuerza de bíceps:  $1002.5 \pm 630.3$  vs  $931 \pm 418.7$  ( $P=0.70$ ); promedio de fuerza cuádriceps:  $1941.9 \pm 968.6$  vs  $1785.4 \pm 1096.5$  ( $P= 0.85$ ). Las diferencias en cada grupo al comparar su medición basal contra la medición a las 12 semanas se muestran en las figuras 1, 2 y 3.



**Figura 1.** Fuerza en mano. Grupo 1: combinación de ejercicio anaeróbico y aeróbico. Grupo 2: Ejercicio aeróbico. Se muestran diferencias entre grupos (basales y a las 12 semanas) y el cambio en el mismo grupo al comparar medición basal versus medición a las 12 semanas.



**Figura 2.** Fuerza de bíceps. Grupo 1: combinación de ejercicio anaeróbico y aeróbico. Grupo 2: Ejercicio aeróbico. Se muestran diferencias entre grupos (basales y a las 12 semanas) y el cambio en el mismo grupo al comparar medición basal versus medición a las 12 semanas.



**Figura 3.** Fuerza de cuádriceps (promedio). Grupo 1: combinación de ejercicio anaeróbico y aeróbico. Grupo 2: Ejercicio aeróbico. Se muestran diferencias entre grupos (basales y a las 12 semanas) y el cambio en el mismo grupo al comparar medición basal versus medición a las 12 semanas.

## DISCUSION

En los últimos 30 años se ha publicado bastante información acerca de los múltiples efectos benéficos de la actividad física regular en la salud mental y acondicionamiento físico en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal. Es sabido que la inactividad física es uno de los factores contribuyentes más importantes para la aparición del síndrome de desgaste energético-proteico, y que éste síndrome disminuye la calidad de vida e incrementa el riesgo de muerte, aunque no está claro si lo hace de forma directa o en conjunto a otros factores deletéreos.

La realización de ejercicio supervisado durante la sesión de hemodiafiltración representa una posibilidad ideal para evitar el desgaste energético-proteico, principalmente por que el apego es mejor y a que el costo es inferior al compararlo con otras estrategias como suplementos nutricios y terapia hormonal. Además el ejercicio intradialítico tiene varios efectos adicionales de los cuales carecen las terapias alternativas. En varios estudios previos, incluyendo metaanálisis se ha buscado de forma repetitiva: aumento en la remoción de urea (representado como aumento en el KtV de sesión única) y aumento en el consumo máximo de oxígeno (VO2 max), sin embargo es de destacar la mejoría en mejores niveles de hemoglobina, aumento en la extracción de fósforo, control de tensión arterial intradialítica y de forma ambulatoria, así como disminución en el número de antihipertensivos, mejor calidad de vida reportada por los pacientes en cuestionarios, así como representada por mejoría en pruebas de desempeño físico. En varios artículos publicados, los autores han implementado protocolos de ejercicio intradialítico supervisado utilizando cicloergómetros.

El objetivo de nuestro trabajo fue buscar cambios en la composición corporal en dos grupos con protocolos de ejercicio intradialítico diferentes. Los pacientes de nuestra unidad de hemodiafiltración, desde su inclusión al programa realizan ejercicio aeróbico con una bicicleta estática acondicionada para pedalear mientras reciben su sesión. Ya que fueron incluidos los pacientes que tenían al menos tres meses en hemodiafiltración y por lo tanto el mismo tiempo con entrenamiento aeróbico intradialítico, quisimos investigar si la adición de entrenamiento de fuerza con bandas elásticas con resistencia progresiva ofrecía algún beneficio en composición corporal, principalmente aumento en la masa muscular expresada por la "masa celular" obtenida por bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia y disminución en el porcentaje de masa grasa. Además como una valoración más objetiva de desempeño físico medimos fuerza de los grupos musculares involucrados en los programas de ejercicio, mediante dinamometría. Las mediciones fueron realizadas por el mismo evaluador (JTAN) y él estuvo cegado a qué grupo estaba asignado cada paciente. Investigamos además si había mejoría en la remoción de solutos al adicionar entrenamiento de fuerza.

Los hallazgos principales respecto a composición corporal a las 12 semanas fueron: la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en agua corporal total, masa celular, ángulo de fase del miembro torácico libre de acceso vascular, y promedio de ángulo de fase de miembros pélvicos. Aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en porcentaje de masa grasa, esta diferencia existía desde la medición basal, por lo que parece carecer de importancia, sin embargo el comportamiento de la grasa corporal fue diferente entre los grupos, ya que en el grupo con la intervención (combinación de ejercicio) hubo disminución en la grasa corporal a diferencia del grupo control, donde hubo un discreto incremento. Aunque en ambos grupos hubo un incremento en la masa celular (masa muscular), estadísticamente hubo una tendencia a mayor incremento en este parámetro en el grupo con la intervención, al comparar la medición basal versus la medición a las 12 semanas, representado por  $P= 0.17$  vs  $0.36$  en el grupo control.

De igual manera en ambos grupos hubo incremento en el agua corporal total (ACT), por lo que fue necesario evaluar si existía sobrecarga de volumen, representado por el cociente AEC/ACT. A pesar del aumento en el ACT, la relación AEC/ACT se mantuvo  $< 0.4$ , indicando la ausencia de sobrecarga hídrica. Dejando de lado la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas, en el grupo con la intervención hubo aumento en la masa muscular aunado a disminución en el porcentaje de grasa corporal, y estos cambios de composición corporal no se explicaron por sobrecarga hídrica.

Como se mostró no hubo diferencias estadísticamente significativas en fuerza medida por dinamometría. La fuerza de mano libre de acceso incrementó casi en la misma proporción a las 12 semanas en ambos grupos, y la fuerza de cuádriceps incluso disminuyó en el grupo 1 a diferencia de que incrementó en el grupo 2. Estos resultados eran en parte esperados ya que el ejercicio de resistencia no involucró grupos musculares de los miembros pélvicos, y posiblemente tampoco tuvo efecto en músculos del antebrazo. Sin embargo el ejercicio con banda de resistencia estuvo dirigido a los músculos del brazo libre del acceso, principalmente bíceps y deltoides. Como se mostró en la figura 2, en ambos grupos hubo disminución de la fuerza en el bíceps al comparar la medición basal versus la medición a las 12 semanas, pero en el grupo con la intervención, la disminución es menos marcada respecto al grupo control.

Respecto a la remoción de solutos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el porcentaje de reducción de ninguno de los reactivos a las 12 semanas, aunque hubo un incremento en la remoción de fósforo en el grupo con la intervención (de 57.9 basal a 61.6% a las 12 semanas), ya que en el grupo control el porcentaje de reducción de fósforo fue prácticamente el mismo (basal 53.9%, a las 12 semanas, 53.8%). Los valores medidos de KtV, usando las fórmulas ya descritas, fueron diferentes desde la determinación basal, por eso solo buscamos si existió algún incremento a las 12 semanas y en ambos grupos incrementó el KtV medido, aunque debido al mayor valor de la desviación estándar del grupo 2, la diferencia (P) es menos importante.

El estudio tiene varias limitaciones que impactan en los resultados. La muestra de pacientes es pequeña, y debido a que se incluyó a menos del 25% de la población disponible, puede existir un sesgo de selección. Debido a la pequeña muestra de pacientes, no se hizo aleatorización, sino que solo se distribuyó por edad y género en la forma más equitativamente posible. Con la eliminación de 3 pacientes en total, las diferencias basales entre grupos aumentaron. Esta limitante se reflejó en la composición corporal ya que en el grupo 1 quedaron asignados los pacientes de mayor edad (50 y 62 años) y menor IMC, ambas del género femenino. Cabe destacar que ambas pacientes tenían comorbilidades, una de ellas diabética e hipertensa y la otra hipertensa. En una de ellas hubo disminución en la masa celular a 12 semanas respecto de la basal (25.7 y 26.1 kg respectivamente). Los pacientes del grupo de intervención tenían más meses en hemodiafiltración. Estas características pudieron haber hecho menos notable los cambios buscados en composición corporal en el grupo con intervención.

Además, una posible explicación para la disminución en masa celular de la paciente ya mencionada es que haya tenido ingesta proteica inadecuada durante el período que realizó ejercicio anaeróbico, y esto a su vez impidió el aumento de la masa celular. Seguramente también repercuten el estado de salud vascular (hipertensión arterial, tiempo en HDF) y el ambiente hormonal, ambos inapropiados. En el resto del total de los pacientes hubo incremento en tal parámetro, a excepción de uno asignado al grupo control, cuyo resultado a 12 semanas fue menor que el resultado basal (30.0 y 30.4 kg respectivamente), éste paciente tenía el mayor tiempo en HDF del grupo control (24 meses). La diferencia basal en porcentaje de masa grasa entre los grupos fue notable, debido a que dos de los pacientes del grupo control tenía masa grasa alta y esta se mantuvo hasta el final del período de estudio.

A pesar de que se realizó ejercicio anaeróbico supervisado por personal capacitado, éste ejercicio no se individualizó. Idealmente hubiera sido útil determinar la carga de trabajo basal de cada paciente y de acuerdo a los resultados en mediciones subsecuentes ir incrementando la resistencia. Esto se realizó en un estudio que incluyó 23 pacientes en hemodiálisis (HD) y 9 pacientes sanos aleatorizados a ejercicio de resistencia progresiva (PRET) o ejercicio de baja intensidad (grupo SHAM). El ejercicio de resistencia progresiva consistió en extensiones de pierna con un equipo novedoso a base de bandas de resistencia (resistencia máxima de 200 kg). El volumen de trabajo (kg por levantamiento x levantamientos por sesión x sesiones a la semana) incrementó progresivamente en el grupo de HD al igual que en el grupo control y se encontró que el grupo de HD + PRET tuvo una respuesta anabólica similar a los controles sanos, evidenciada por incremento en el volumen muscular por resonancia magnética e incremento de fuerza por dinamometría isométrica. (55).

Es probable que si hubiésemos incrementado la resistencia, la probabilidad de incrementar la fuerza y masa muscular fuera mayor. Sin embargo, la menor disminución en la fuerza en el grupo que realizó ejercicio anaeróbico, sugiere que ésta estrategia puede aminorar la hipotrofia y/o atrofia muscular condicionadas por inactividad durante la sesión de hemodiafiltración. Esta menor "caída" de la fuerza parece estar relacionada al discreto aumento en la masa celular, sin embargo podría existir incluso sin cambios en la composición corporal demostrables por bioimpedancia y deberse a incremento en el área transversal muscular contráctil, como se demostró en el estudio de Johansen et al, donde no hubo diferencia en el compartimiento muscular (de pierna) entre pacientes en hemodiálisis y pacientes sanos (controles) por resonancia magnética, pero sí se evidenció menor área transversal muscular contráctil en los pacientes en HD, incluso después de ajustes para edad, género y actividad física. Se encontró relación entre fuerza y área transversal muscular contráctil (25).

Las diferencias basales que afectaron los resultados de los estudios bioquímicos fueron el mayor tiempo de sesión de HDF y el mayor nivel de nitrógeno de urea en el grupo control, que a su vez resultó en mayor extracción de urea. Sin embargo al ser los valores de aclaramiento (K) similares entre los grupos, el aumento en el KtV en el grupo 2, principalmente es atribuido a mayor tiempo de sesión y a mayor volumen de agua corporal total en el grupo 1 (aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en ese parámetro). Llama la atención que nuestros valores de KtV medidos en el grupo con intervención fueron de 1.2 (basal) y

1.3 (a las 12 semanas). Hicimos el cálculo por el método de Daugirdas y los valores de KtV fueron de 1.28 a 1.89, sin embargo no fue nuestro objetivo investigar remoción de solutos por éste método. Además de usar KtV como parámetro de adecuación de hemodiafiltración, en nuestra unidad tomamos en cuenta la extracción de fósforo como un marcador más útil y fidedigno de eficacia de HDF.

Aunque no hubo diferencia significativa, la extracción de fósforo (% de reducción) a 12 semanas fue mayor en el grupo con la intervención, por lo que es probable que la adición de ejercicio anaeróbico al ejercicio aeróbico aumente aún más (respecto a solo realizar ejercicio aeróbico) la movilización de fósforo del espacio intracelular e intersticial hacia el intravascular.

## **CONCLUSIONES**

Es probable que la adición de ejercicio anaeróbico intradialítico con resistencia progresiva, genere modificaciones en composición corporal, con incremento en la masa muscular y disminución del porcentaje de masa grasa en pacientes en hemodiafiltración crónica que realizaban ejercicio aeróbico.

Aunque no hubo incremento en la fuerza del brazo ejercitado, parece factible que la realización de ejercicio anaeróbico intradialítico evite la pérdida de fuerza a las 12 semanas. Existe la posibilidad que este resultado tenga relación con disminución en el riesgo de atrofia muscular relacionada a la inactividad física.

Para encontrar diferencias significativas son necesarios mayor cantidad de pacientes, parear los grupos por edad, comorbilidades y otras características para que las poblaciones no tengan diferencias basales que podrían dificultar la interpretación de los resultados.

## ANEXOS

### **Efectos del ejercicio intradialítico sobre la composición corporal y eficacia de diálisis: Estudio piloto comparativo entre dos programas de ejercicio”**

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Está usted invitado (a) a participar en un estudio que tiene como objetivo determinar si el empleo de pesas colocadas en los tobillos y la realización de ejercicios con banda de resistencia asociados al ejercicio con bicicleta estática que se realiza durante la sesión de hemodiafiltración puede condicionar cambios en la composición, específicamente aumento en la masa muscular y disminución en el porcentaje de grasa. Se evaluará además si la modificación en el programa de ejercicio durante la sesión de hemodiafiltración mejora la eficacia de la misma.

Usted será asignado (a) a uno de dos grupos que realizarán ejercicio, uno de ellos con ejercicio con banda de resistencia usando el brazo que no tenga el acceso vascular, además del ejercicio con bicicleta estática; el segundo grupo hará ejercicio con bicicleta estática sin modificaciones. Es necesario realizar ejercicio durante toda la sesión de hemodiafiltración.

A los tres grupos se les realizarán mediciones no invasivas al momento de inclusión o cercano a este y a las 12 semanas, medición con bioimpedancia, y determinación de fuerza de los músculos extensores de las rodillas (dinamometría); esta última evaluación será llevada a cabo fuera de éste Instituto.

A todos los pacientes se les harán determinaciones de laboratorio en muestras de sangre al momento que sean incluidos al estudio y a las 12 semanas, estos consistirán en BUN, creatinina, ácido úrico y fósforo. A los pacientes con ejercicio durante la hemodiafiltración se les tomarán tales estudios antes y después de la sesión, 5 ml en cada toma (del acceso vascular). El mismo día se les medirá del efluente: BUN, creatinina, ácido úrico y fósforo.

Participar en el estudio no tiene ningún costo para usted, como tampoco existe remuneración económica por hacerlo. El no participar en el estudio no tiene consecuencia alguna.

Yo \_\_\_\_\_ declaro que he sido informado ampliamente por parte del equipo médico de los detalles del estudio. Como paciente, tengo derecho a que se me respondan las dudas que se generen en el transcurso, al igual que decidir abandonar el estudio en cualquier momento bastando con exponer mis motivos, sin que esto vaya a afectar mi atención médica en el futuro.

ACEPTO participar en esta investigación

---

Nombre y firma del participante

---

Lugar y Fecha

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

---

Lugar y Fecha

---

Nombre y firma del testigo

---

Domicilio del testigo

---

Nombre y firma del testigo

---

Domicilio del testigo

## Referencias bibliográficas:

1. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
2. Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis: Report of the Diaphane Collaborative Study. *Nephron* 1982; 31:103–110.
3. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, et al: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:997–1006.
4. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, et al: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:1560–1567.
5. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, et al: Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2386–2394.
6. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57(Suppl 1):S74–S81.
7. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458–482.
8. Avram MM, Bonomini LV, Sreedhara R, Mittman N: Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:910–917.
9. US Renal Data System, USRD 1992 Annual Data Report, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1992.
10. Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al: Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:694–701.
11. Beddhu S, Pappas LM, Rankumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366-72.
12. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:324-32.
13. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 549-56.
14. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202-10.
15. Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovesdy CP. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 89-94.
16. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Budoff MJ, Nissenson AR, Krishnan M, et al. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients. *Am J Clin Nutr* 2011;94:945–54.
17. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1140–8.
18. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein–energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3–14.
19. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:391-398.

20. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, González J, Lew NL et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:75-81.
21. Chertow GM, Johansen KL, Lowrie EG, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1176-1181.
22. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, Da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 842-6.
23. Oei EL, Fan SL. Practical aspects of volume control in chronic kidney disease using whole body bioimpedance. *Blood Purif* 2015; 39:32-36.
24. Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S, Heymsfield SB, Wong J, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Levin NW. Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 988-95.
25. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003; 63: 291-297.
26. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21 (8): 2210–16.
27. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Phy Endo Metabol* 2002 ; 282, (1): 107-16.
28. Chung-Ting C, Shi-Hua L, Jin-Shuen C, Yu-Juei H. Muscle wasting in hemodialysis patients: New therapeutic strategies for resolving an old problem. *The Scientific World Journal*, vol 2013, Article ID 643954, 7 pages, 2013.
29. Chauveau P, Combe C, Laville M et al. Factors influencing survival in hemodialysis patients aged older than 75 years: 2.5-year outcome study. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37 (5): 997–1003.
30. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine Connections* 2012; 28(1): 23–31.
31. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17 (5): 1388–1394.
32. Brügger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney International* 1997; 51 (1): 216–221.
33. Kuemmerle N, Krieg J, Latta K, Challa A, Hanna JD, Chan JC. Growth hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney International* 1997; 58 (58): S-102–S-105.
34. Sun DF, Chen Y, Rabkin R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney International* 2006; 70 (3): 453–459.
35. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20 (3): 613–620.
36. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 5 (11): 2018–2023.
37. Gianola S, Pecoraro V, Lambiase S et al. Efficacy of muscle exercise in patients with muscular dystrophy: a systematic review showing a missed opportunity to improve outcomes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6) Article ID 65414.

38. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. "Exercise training in patients with end stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs," *Journal of Rehabilitation Medicine* 2002; 34 (1): 40–45.
39. Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E, Gigis P, Tourkantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *International Journal of Cardiology* 1999; 70 (3): 253–266.
40. Anderson JE, Boivin MR, Hatchett L. Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. *Renal Failure* 2004; 26 (5): 539–544.
41. Frey S, Mir AR, Lucas M. Visceral protein status and caloric intake in exercising versus nonexercising individuals with end-stage renal disease," *Journal of Renal Nutrition* 1999; 9 (2): 71–77.
42. Kouidi E, Albani M, K. Natsis K et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; 13 (3): 685–699.
43. Simon D. Thiazolidinediones/insulin use and cancer risk: insights from the recent meta-analyses. *Diabetes and Metabolism* 2013; 39 (1) 3–5.
44. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Seminars in Dialysis* 2004; 17 (6): 455–465.
45. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17 (8): 2307–2314.
46. Shing-Shing Y, Mozhdeh M, Thode HC, Levine DM, Parker T, Dixon T, Schuster MW. Report of a pilot, double-blind, placebo controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *Journal of Renal Nutrition* 2010; 20 (1): 52-62.
47. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46 (3): 387–405.
48. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17 (11): 3149–3157.
49. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18: 1845–1854.
50. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Nephrology* 2014; 40: 478-90.
51. Johansen KL. Exercise and dialysis. *Hemodialysis International* 2008; 12: 290-300.
52. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): A randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18:1594–1601.
53. Kopple JD, Wang H, Casaburi R, Fournier M, Taylor W, Storer TW. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18:2975–2986.
54. Vilsteren MC van, Greef MH de, Huisman RM. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: Results of a randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20:141–146.
55. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM, Macdonald JH. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomized controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5:199-207.