



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

### DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

### INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

#### TESIS DE POSGRADO:

**UN ALTO CONTENIDO DE SODIO EN LA DIETA SE ASOCIA A  
LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON  
HEMODIAFILTRACIÓN CRÓNICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ANALY MARTÍNEZ VÁSQUEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. HECTOR ALEJANDRO PEREZ-  
GROVAS GARZA**



Ciudad de México, Julio 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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**



---

**DR. JUAN VERDEJO PARÍS**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**  
**JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA**

---

**DR. HECTOR ALEJANDRO PEREZ-GROVAS GARZA**  
**TUTOR DE TESIS**

---

**DRA. ANALY MARTÍNEZ VÁSQUEZ**  
**TESISTA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi maestro Héctor Pérez-Grovas.

A mis Papás, por todo.

# CONTENIDO

- MARCO TEORICO..... Página 5.
  - Problema y antecedentes
  - Función endotelial
  - Disfunción endotelial en Enfermedad Renal Crónica
    - Glucocálix y función endotelial
    - Sodio y Glucocálix endotelial
  - Balance de Sodio en Enfermedad Renal Crónica
    - Influencia de la ingesta de sal en el nivel sérico de sodio
  - Métodos de medición de la Función Endotelial
  
- JUSTIFICACION ..... Página 15.
  
- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... Página 16.
  
- OBJETIVOS..... Página 17.
  
- METODOLOGÍA..... Página 18.
  
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... Página 24.
  
- RESULTADOS..... Página 25.
  
- DISCUSIÓN..... Página 35.
  
- CONCLUSIONES..... Página 43.
  
- BIBLIOGRAFÍA..... Página 45.

# MARCO TEORICO

## PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular representa el mayor riesgo de muerte prematura en los pacientes con enfermedad renal crónica ( ERC ). A pesar de una terapia de reemplazo renal (TRR) moderna e intervenciones farmacológicas nuevas, hasta un 50 % del riesgo de mortalidad de la población en diálisis es atribuible a ésta causa, afectando sobre todo al grupo de edad más joven (1).

En términos absolutos, los pacientes en diálisis tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor de mortalidad por complicaciones cardiovasculares que controles de edad y género similares en la población general. Resultados del Registro renal del Reino Unido indican que la esperanza de vida en el grupo de edad de 25 a 29 años que se encuentran en TRR es de 18.5 años, 33 años menor que la de una persona del mismo grupo de edad en la población general sin enfermedad renal crónica, siendo en el grupo de 65 a 74 años a su vez el más frecuente en iniciar TRR, de 5 años, 50 % menor que personas del mismo grupo de edad en la población general (2).

En México no se cuenta aún con un Registro Nacional de Enfermedad Renal, lo que representa una limitante debido al impacto que en la actualidad tiene ya ésta etiología en cuanto prevalencia y mortalidad en nuestro país.

En los pacientes con enfermedad renal crónica hay una interacción de factores de riesgo ateroesclerótico tradicionales con otros procesos patológicos presentes a medida que la función renal se deteriora y que contribuyen al deterioro estructural y funcional que los predispone a este incremento en la morbilidad y mortalidad por

enfermedad cardiovascular (3), hablamos de factores de riesgo no tradicionales que incluyen disfunción endotelial, estrés oxidativo, cambios neurohormonales, albuminuria, anemia, hipertrofia ventricular izquierda y calcificación vascular.

## **FUNCION ENDOTELIAL**

El endotelio sano funciona como un transductor de señales que regula la homeostasis vascular, el cual es capaz de responder a estímulos físicos y químicos a través de la generación de una amplia gama de mediadores que regulan el tono, la adhesión celular, trombo resistencia, proliferación e inflamación en la pared del vaso.

La regulación del tono y diámetro vascular por el endotelio es llevada a cabo a través de la síntesis y liberación de moléculas vasoactivas y la respuesta a mediadores circulantes como bradicinina y trombina que mantienen un equilibrio entre la oxigenación y la demanda metabólica tisular. Dentro de los mediadores liberados por el endotelio, el óxido nítrico juega un papel fundamental manteniendo en estado de reposo la pared vascular, es decir, reduciendo la oxidación del colesterol de baja densidad y la liberación de radicales superóxido, controlando la multiplicación de las células del músculo liso en la pared de las arterias y evitando tanto la agregación plaquetaria como la de los monocitos, previniendo de ésta manera la formación de placas de ateroma (4). Por lo tanto, la alteración en la función del endotelio precede al desarrollo de cambios ateroscleróticos morfológicos, pudiendo a su vez contribuir en la generación de lesiones y complicaciones vasculares tardías.

## **DISFUNCION ENDOTELIAL EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA**

La disfunción endotelial es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la asociación de enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica (5), siendo en parte capaz de explicar la correlación que existe entre el grado de deterioro de la función renal y el aumento en el riesgo cardiovascular.

En ERC, la disfunción endotelial se define como el aumento en los niveles de factor von Willebrand, la reducción en los de óxido nítrico (ON) y la sobre expresión de citosinas inflamatorias y proteína C reactiva (6). Es decir, la disfunción endotelial es un estado proinflamatorio y protrombótico asociado a mediadores de inflamación, que conduce a disfunción vascular presente a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye y que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

## **GLUCOCALIX Y FUNCION ENDOTELIAL**

En condiciones fisiológicas, la superficie de las células endoteliales está cubierta de una amplia variedad de macromoléculas unidas a la membrana que constituyen el glucocálix endotelial (GE). Esta estructura formada de glicoproteínas y proteoglicanos unidos principalmente a ácido hialurónico y heparán sulfato, posee una carga negativa y un grosor aproximado de 0.5 Mm características que le otorgan propiedades funcionales importantes.

Un GE intacto funciona como sensor primario de la tensión de cizallamiento generada por el flujo sanguíneo sobre la célula endotelial, capaz de ocasionar señalización intracelular específica con producción secundaria de ON y reorganización del citoesqueleto a través de proteínas de membrana y su conexión con el citoesqueleto de actina proceso conocido como mecanotransducción, demostrando hasta ahora que la capa conformada por el GE, la membrana plasmática apical y la banda de actina debajo de ésta es una zona ion sensible capaz de generar cambios en la superficie celular, participando de ésta forma en la regulación del tono vascular (7). El GE funciona también como un tamiz molecular primario para proteínas plasmáticas, siendo el origen de la presión oncótica que controla el intercambio transcapilar de líquidos y por lo tanto un determinante en la permeabilidad vascular. Por último, juega un papel crítico en la cascada de la respuesta inflamatoria al proporcionar una barrera física que regula y localiza el reclutamiento de leucocitos hacia el tejido inflamado (8), siendo por lo tanto, una estructura bioquímica compleja y necesaria para mantener la normalidad en la función del endotelio y regular la fisiología vascular.

En el caso contrario, un GE estructuralmente dañado por el déficit de algunos de sus componentes perderá su función vaso protectora favoreciendo de ésta manera la adhesión leucocitaria, la inflamación y la aterosclerosis (9).

## **SODIO Y GLUCOCÁLIX ENDOTELIAL**

Una de las principales características del glucocáliz endotelial es su función como un sistema buffer efectivo para el sodio en el endotelio.

Se ha demostrado que canales de sodio endoteliales son los responsables de mantener el grado de flexibilidad de las proteínas y grosor en el glucocálix características de las cuales dependerá su adecuada función, siendo el sodio por lo tanto, capaz de inducir el cambio de un estado de función a disfunción de acuerdo a la cantidad que exista de él.

En condiciones normales de sodio, es decir, con una ingesta baja de sal (< a 5 grs) y una concentración sérica menor a 140 mmol/l, la célula endotelial es protegida por un glucocálix formado de proteoglicanos con carga óptimamente negativa que genera una expresión baja de canales de sodio en la membrana y con esto una entrada limitada de sodio hacia la célula. Por el contrario, en el caso de altas concentraciones de sodio, el glucocálix con un número reducido de proteoglicanos y de carga negativa en la membrana principalmente por disminución en los residuos de heparán sulfato, tendrá un aumento en el número de canales de sodio que facilitarán el libre acceso de éste hacia la célula lo que conducirá a rigidez, disminución en su grosor y finalmente a disminución en la liberación de óxido nítrico, característica principal de la disfunción endotelial (10).

La disfunción del endotelio se presentará posterior a la exposición prolongada de la célula a condiciones persistentemente altas de sodio que modifican de forma significativa la estructura del glucocálix, hipótesis que ha sido probada en arterias umbilicales de humanos ex vivo, midiendo el grosor y grado de rigidez del glucocálix posterior a la exposición de las células del endotelio a un medio con una concentración alta de sodio durante 5 días (150 mmol) lo que las llevo de un

estado de liberación a un estado de absorción de sodio, ocasionando una reducción en los residuos de heparán sulfato y con esto de la carga negativa en la membrana que provocó disminución en el grosor y endurecimiento del glucocálix en un 50 y 130% respectivamente (11). Por lo tanto, la activación persistente de canales de sodio endoteliales podría conducir inevitablemente a disfunción del endotelio vascular y a aterosclerosis secundaria (12).

### **INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SAL EN EL NIVEL SERICO DE SODIO**

En poblaciones occidentales, la ingesta de sal varía en un rango de 8 a 15 g por día (equivalente a 150 mmol de sodio), cantidad que sobrepasa por mucho los requerimientos diarios de un individuo (13).

Una ingesta normal de sal ( menor a 5 g NaCl/día, 65 mmol de Na) condicionará un nivel sérico de sodio en rangos de normalidad y por lo tanto, niveles normales en el intersticio y un adecuado aclaramiento renal con producción baja de aldosterona, generando así una expresión baja pero suficiente de canales de sodio en el endotelio que garantizarán una función vascular y niveles de presión arterial en rangos normales.

El escenario contrario, con concentraciones persistentemente altas de sodio debido a una ingesta alta en sal, sobrepasara la capacidad de aclaramiento por el riñón favoreciendo su acumulación en el intersticio (14) y con el tiempo, provocando daño en el sistema vascular y un incremento de la presión arterial.

## **BALANCE DE SODIO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Desde el punto de vista nefrológico, dos factores frecuentemente vistos en pacientes con enfermedad renal crónica: hipervolemia y sobrecarga de sodio son mediadores importantes de daño estructural en el glucocálix presentes a medida que los pacientes pierden de forma progresiva la capacidad para excretar sal y agua, de tal manera que hasta el 63% de la población en terapia de reemplazo renal tendrá sobrecarga de volumen y de sodio.

El balance de sodio en un paciente en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis crónica depende de forma primordial de la ingesta de sal en la dieta y de la remoción de sodio durante la terapia con diálisis, con una ingesta estimada no diferente a la de una persona sin enfermedad renal (entre 150 y 250 mmol/día). Durante el periodo interdialítico, el consumo de sal que tienen los pacientes juega un papel importante en la determinación del volumen extracelular, quienes presentarán comúnmente datos de sobrecarga hídrica ante una ingesta alta en sodio. De tal manera que uno de los objetivos más importantes de la terapia de reemplazo renal consiste en eliminar el sodio acumulado, logrando así un balance neutro y con esto, un estado de volemia adecuado en los pacientes (16).

La prescripción de las variables ultrafiltración y base de sodio en el líquido dializante durante la sesión de hemodiálisis son determinantes del balance fino en la masa de sodio del paciente en hemodiálisis. La ultrafiltración generará pérdida de sodio a través de convección, y el gradiente de sodio entre el plasma y el líquido dializante determinará la pérdida o ganancia de sodio a través de difusión,

contrarrestando en un 17% el sodio eliminado por convección cuando la base prescrita en el líquido dializante es de 138.7 mmol/l de acuerdo con Basile et al.

Observaciones realizadas por Basile y Peixoto et al. en pacientes en hemodiálisis, demostraron que la concentración de sodio plasmático prediálisis permanece mas bien constante incluso al modificar la base de sodio en el líquido dializante, situación que indica que los pacientes tienden a defender un punto de equilibrio presumiblemente a través de la alteración en su dieta. Munoz Mendoza et al. mostraron que el gradiente de sodio entre el plasma y el líquido dializante en 1084 pacientes clínicamente estables fue en promedio  $4.6 \pm 4.4$  mmol/l, con una correlación directa entre el gradiente y la ganancia interdialítica de peso del paciente.

Por lo tanto, la prescripción de un Na en el líquido dializante igual al sérico mantendrá la difusión aproximadamente neutra y como consecuencia, la GID de peso disminuirá y el control de la presión arterial podría mejorar, haciendo énfasis que ésta mejoría no es simplemente un efecto relacionado con el volumen sino también debido a la menor alteración de las células endoteliales por el sodio en menor cantidad que reduce la liberación de vasoconstrictores, un efecto que persiste durante el periodo interdialítico. Sugiriendo entonces que la titulación de la base de Na en el líquido dializante de los pacientes en hemodiálisis podría tener un potencial beneficio a corto y largo plazo (17), requiriendo de estudios prospectivos intervencionistas para entender mejor sus efectos y corroborar lo antes mencionado.

## **METODOS DE MEDICION DE LA FUNCION ENDOTELIAL**

La apreciación del papel central del endotelio en el proceso de enfermedad

aterosclerótica ha conducido al desarrollo de una serie de métodos que evalúan propiedades funcionales del endotelio tanto normal como activado, los cuales proporcionan conocimientos nuevos acerca de su fisiopatología, evalúan la respuesta a intervenciones de prevención y otorgan la oportunidad clínica de detectar su enfermedad de manera temprana. El efecto vasomotor dependiente de endotelio ha sido el punto clínico final más ampliamente utilizado en la evaluación de la función endotelial. A través de pruebas que involucran el estímulo fisiológico y/o farmacológico de óxido nítrico y otros compuestos vaso activos determinando su biodisponibilidad, se evalúa no solo su influencia sobre el tono vascular sino también sus efectos en el control de la tromboregulación, la adhesión y la proliferación celular (18).

Al ser la disfunción endotelial una afección sistémica, los métodos antes utilizados para su estudio de forma directa en la circulación coronaria han sido sustituidos por un enfoque menos invasivo que conserva el mismo principio. La dilatación mediada por flujo (DMF), es un método en el cual el diámetro de la arteria braquial es medido con un ultrasonido vascular de alta resolución antes y después de incrementar la presión de cizallamiento del flujo sanguíneo utilizando un esfigmomanómetro, lo que condiciona isquemia transitoria, hiperemia reactiva y finalmente vasodilatación como resultado de la liberación local de óxido nítrico. Al ser un método ampliamente reproducible y capaz de identificar el daño en el endotelio de forma temprana, es considerado como Gold estándar para la investigación clínica de la biología endotelial (19), requiriendo sin embargo de ciertas consideraciones para realizar el estudio de manera adecuada lo que incluye un operador ampliamente entrenado, la disponibilidad del equipo de

ultrasonido especial de alta resolución y el control adecuado de variables ambientales (ejercicio, ingesta de café, variaciones en la temperatura).

Un gran número de métodos no invasivos alternativos han sido desarrollados para el estudio de la biología vascular en la circulación periférica, utilizando el fenómeno de hiperemia reactiva para producir cambios en la velocidad y volumen de la onda de pulso en el conducto arterial los cuales pueden ser medidos a través de oscilometría, tonometría de la arteria radial o análisis del contorno del pulso por fotopletoislografía digital, siendo métodos actualmente validados para determinar la biodisponibilidad de ON, sin embargo con una reproducibilidad menor a la de la DMF y sin contar con estudios que correlacionen sus resultados con un pronóstico clínico, por lo que actualmente se considera a la DMF como el estándar para la evaluación no invasiva de la función endotelial, existiendo una experiencia considerable en ensayos clínicos, validación del método y un vínculo firme de sus resultados con la biología endotelial y asociación con eventos cardiovasculares, siendo un método validado en estudios realizados en múltiples poblaciones en el Instituto Nacional de Cardiología, con una variabilidad intra e interobservador en nuestro centro de 1.1-2.1% (52).

La determinación directa de productos de activación endotelial como ON, citosinas inflamatorias, moléculas de adhesión, reguladores de trombosis y marcadores de daño y reparación circulantes representan métodos difíciles y costosos debido a su variabilidad biológica que limita su disponibilidad, por lo que únicamente son considerados en el marco de investigación clínica proporcionando información acerca de los mecanismos y gravedad de la disfunción endotelial en las poblaciones, pudiendo ser complementarios al resto de pruebas fisiológicas (20).

## JUSTIFICACION

El mecanismo por el cual la ERC se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en todas sus etapas sigue siendo un área importante de investigación. La disfunción endotelial asociada a inflamación sistémica y estrés oxidativo en la enfermedad renal incluso desde estadios tempranos se considera un factor clave en el inicio de la aterogénesis y arteriosclerosis que contribuye de forma importante a éste incremento en el riesgo.

De forma reciente se evidenció que el glucocálix endotelial estructura de la cual depende la función del endotelio, se ve afectado por factores universalmente presentes en pacientes con enfermedad renal crónica: la sobrecarga de sodio y la hipervolemia.

Hasta el momento no existen estudios que describan el papel de la ingesta de sodio sobre la función endotelial de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal. Una mejor comprensión de la interacción y la contribución de los mecanismos que potencialmente dañan la función del endotelio podría permitir proteger al menos en parte del daño microvascular que se produce, y eventualmente ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en enfermedad renal crónica particularmente alta en pacientes jóvenes que se encuentran en terapia de reemplazo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿ Existe asociación entre la función endotelial de los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de hemodiafiltración, con la cantidad de ingesta de sal que tienen por día?

### **Hipótesis Nula**

No existe asociación entre la mayor ingesta de sal con la presencia de disfunción endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo con hemodiafiltración.

### **Hipótesis Alterna**

Existe asociación entre la presencia de disfunción endotelial y la mayor ingesta de sal en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo con hemodiafiltración.

# OBJETIVOS

## PRINCIPAL

Evaluar la asociación de la ingesta de sal con la función endotelial de pacientes en hemodiafiltración crónica mediante la prueba de vasodilatación mediada por flujo con ultrasonido vascular de alta resolución.

## SECUNDARIO

Analizar la posible correlación de la función endotelial con variables bioquímicas y hemodinámicas de pacientes en terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración crónica.

# METODOLOGIA

## **Diseño del estudio y Población**

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Pacientes en hemodiafiltración crónica de la unidad del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de la ciudad de México se estudiaron durante el periodo Mayo 2015 - Mayo 2016. Fueron aceptados para su inclusión aquellos pacientes mayores de 18 años en programa de hemodiafiltración crónica durante al menos 3 meses, con un tiempo de tratamiento de diálisis de tres sesiones por semana y duración de 210 minutos por sesión. Se eliminaron aquellos pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus y mayores de 60 años.

Una vez incluidos y previa firma de consentimiento informado se realizó la prueba de dilatación mediada por flujo para valorar la función endotelial en una única determinación. La cantidad de sodio ingerida por día en los pacientes se determinó mediante 3 diferentes formas: A través de un análisis nutricional basado en un promedio de recordatorios dietéticos de 24 hrs obtenidos durante su valoración en consulta externa en 3 visitas diferentes, midiendo de forma directa la concentración de sodio eliminada en el liquido efluente durante una sesión de hemodiafiltración y utilizando la ganancia interdialítica de peso y el sodio sérico del paciente para estimar la ingesta.

Se registraron en una base de datos las variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas documentadas en el expediente clínico individual al momento de la inclusión al estudio. Se obtuvieron datos bioquímicos reportados en los registros

médicos del mismo mes en que se realizaron las mediciones de sodio durante la sesión de hemodiafiltración y la prueba de ultrasonido, determinando niveles séricos de fósforo, albúmina, calcio corregido, potasio, BUN, HB, ácido úrico y parámetros metabólicos. Así mismo se valoró el comportamiento hemodinámico de los pacientes durante un periodo de tres meses con el fin de evaluar el comportamiento en la presión arterial previo y posterior a la sesión de diálisis así como la ganancia interdialítica de peso.

### **Características Hemodiafiltración**

Cada paciente recibió tratamiento de reemplazo renal mediante hemodiafiltración con máquinas Fresenius 4008 H (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania) utilizando un filtro dializador de polisulfona F80 con una superficie de membrana de 1.8 m<sup>2</sup>. El tiempo de terapia dialítica fue constante de 210 minutos por sesión teniendo como acceso vascular una fístula arteriovenosa, catéter tunelizado o catéter temporal, con un flujo sanguíneo efectivo de 400-450 ml/min. La prescripción del líquido dializante para todos los pacientes fue la siguiente: Sodio 137 mmol/l, potasio 2 mmol/l, calcio 3 mmol/l, Bicarbonato 34 mmol/l, temperatura 35.0°C y flujo de 500 ml/min, con un volumen de líquido de sustitución de 18-22 L.

El tratamiento de agua se realizó de acuerdo al Estándar Internacional ISO-DIS-1 13959 recomendado por la NOM-003-SSA3-2010 para la práctica de hemodiálisis. La tasa de ultrafiltración utilizada fue constante durante el total de tiempo de tratamiento y se basó en la meta de peso seco para cada paciente.

## **Medición de Sodio en el Líquido Efluente**

El líquido efluente fue recolectado durante la primera y última media hora de la sesión de hemodiafiltración tomando una muestra de 3 ml al final de la misma a partir de la cual se determinó la concentración de sodio total multiplicando por el volumen de líquido obtenido.

La cantidad sodio eliminada durante la sesión de hemodiafiltración se obtuvo restando al sodio sérico del paciente multiplicado por el volumen del efluente la cantidad previamente descrita, obteniendo finalmente los milimoles de sodio eliminados en 24 hrs.

La concentración de sodio en el líquido efluente fue medida con un equipo *Ilyte Automated electrolyte analyzers*.

## **Determinación de Sodio a través de la Ganancia Interdialítica de Peso**

La ganancia interdialítica de peso fue tomada como parámetro para determinar la ingesta de sodio. Se multiplicó la ganancia de peso entre una sesión y otra por el sodio sérico del paciente. La uresis en caso de existir fue tomada en cuenta midiendo la eliminación de sodio en la recolección de orina de una sesión a otra.

El sodio sérico fue tomado del expediente de la misma fecha en que se realizó la determinación sodio obtenido durante la sesión de hemodiafiltración.

## **Ingesta de Sal a través de la Evaluación Nutricional**

La evaluación cuantitativa de la ingesta dietética fue obtenida por un profesional del servicio de nutrición renal a través de una entrevista que incluyó características antropométricas y alimentarias.

Encuestas alimentarias: Se aplicaron tres encuestas de recordatorio de 24 h a cada paciente con un intervalo de 2 meses durante la consulta externa. Para obtener mayor precisión en la estimación de la cantidad de alimentos consumidos, se utilizó un set de medidas caseras (vasos, platos, cucharas, tazas) e imágenes de los alimentos consumidos que los pacientes traían a la valoración. La cantidad de alimentos fue expresada en gramos por día en el estudio.

Los datos alimentarios se analizaron en el programa *Food Processor Nutrition Analysis Software 11.1* calculando la ingesta de energía y nutrientes con el promedio de las encuestas.

## **Valoración de la Función Endotelial**

Para valorar la función del endotelio se utilizó el método no invasivo de Dilatación Mediada por Flujo. El estímulo en el flujo sanguíneo de la arteria braquial se creó utilizando un esfigmomanómetro colocado en la fosa antecubital o en el antebrazo del paciente. La oclusión arterial se creó mediante insuflación del esfigmomanómetro a 200 mmHg durante 5 minutos provocando isquemia a nivel distal posterior a lo cual se desinfló para generar dilatación por mecanismos autorregulatorios (hiperemia reactiva).

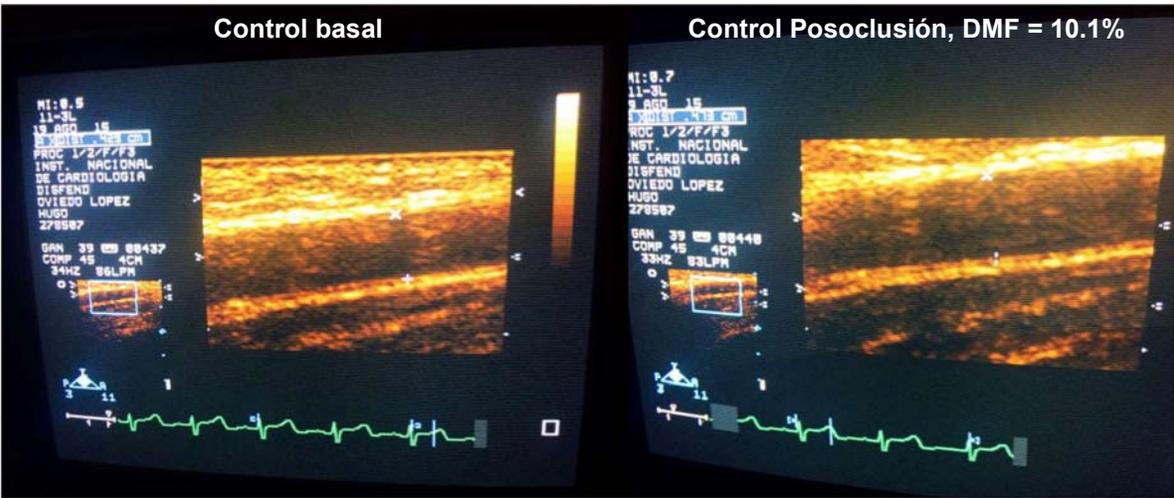
Un ultrasonido con software vascular de alta resolución *HP/Philips Sonos 5500 M2424R Ultrasonido C / T6210 Transductor* fue utilizado para evaluar la arteria braquial en el plano longitudinal 5 cm por encima del pliegue, identificando el centro de la arteria para observar de manera óptima la íntima anterior y posterior manteniendo el brazo del paciente en la misma posición durante todo el estudio. El diámetro de la arteria braquial se midió de forma basal, al primer y al quinto minuto después de desinflar el esfigmomanómetro, realizando un promedio de cada una de las mediciones. El estudio se realizó durante el periodo más prolongado entre sesiones de hemodiafiltración (siempre previo a ésta), verificando que los pacientes tuvieran un ayuno de al menos 8 hrs y que el procedimiento fuera llevado a cabo en un cuarto silencioso con una temperatura ambiente adecuada (Fig. 1).

**Se consideró como prueba anormal o disfunción endotelial al cambio en el diámetro vascular <10% posthiperemia reactiva respecto al diámetro basal de la arteria braquial (Fig. 2).**

El estudio ultrasonográfico fue realizado por un solo evaluador en todos los pacientes.



**Figura 1** Imagen que muestra el laboratorio donde se realizan los estudios vasculares con un equipo de ultrasonido Phillips Sonos 5500, con transductor vascular de 3 a 11 MHz. Se está realizando la valoración de la arteria braquial en el plano longitudinal.



**Figura 2.** Estudio vascular con transductor de 3 a 11 MHz. Se determinó la Dilatación Mediada por Flujo (DMF) en la arteria braquial en uno de los pacientes estudiados evidenciando prueba con dilatación normal posterior al estímulo isquémico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó reportando las variables cualitativas de forma porcentual. Para variables cuantitativas con distribución normal se utilizaron mediana y desviación estándar y para aquellas con distribución no normal media y percentiles. Las asociaciones entre los diferentes parámetros clínicos, nutricionales, metabólicos y hemodinámicos y la presencia de disfunción endotelial se llevó a cabo mediante correlación de Spearman. La ingesta de proteínas y su asociación con la presencia de disfunción endotelial se evaluó mediante regresión lineal simple.

## RESULTADOS

Este estudio incluye a 24 pacientes de la unidad de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología con las siguientes características clínicas basales : 50% fueron hombres con una media de edad de  $35.9 \pm 9.6$  años. La etiología de la enfermedad renal fue dividida por grupos en glomerulopatías primarias (32% de la población), glomerulopatías secundarias (32%) y etiología no determinada (32%), teniendo un tiempo de permanencia en terapia de remplazo renal media de 4 años (3 a 8) e hiperparatiroidismo secundario en 79% de los pacientes (19) como comorbilidad.

Los pacientes tuvieron una ingesta media de  $2268 \pm 950$  kcal/día y  $1295 \pm 1042$  mg de sodio por día de acuerdo al récord dietético evaluado, con los siguientes parámetros metabólicos en suero: colesterol total 140 mg/dl (131-177), triglicéridos 99 mg/dl (79-191), glucosa 87 mg/dl (80-90), albúmina  $4.2 \pm 0.4$  gr/dl.

Los parámetros séricos que se toman en cuenta como parte de la evaluación de la calidad de diálisis otorgada se encontraron en rangos adecuados en todos los pacientes: potasio  $4.7 \pm 0.6$ , nitrógeno de urea en sangre (BUN)  $45 \pm 18.6$ , ácido úrico (AU)  $5.8 \pm 1.9$ , hemoglobina  $8.6 \pm 2.3$  gr/dl, con las siguientes características respecto a parámetros hemodinámicos previo a la sesión de hemodiálisis momento en donde se realizó el estudio de función endotelial: presión arterial sistólica (PAS)  $133 \pm 23.6$  mmHg, presión arterial diastólica (PAD)  $74.2 \pm 17.2$  mmHg, FC  $88 \pm 9.9$  , teniendo una ganancia interdialítica de peso en promedio de

2.5 ± 0.8 Kg y un promedio de ejercicio aeróbico realizado por sesión de diálisis de 16.5 km (13.2-19.5). TABLA 1.

**TABLA 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada**

<b>Características</b>	<b>Total (n=24)</b>	<b>Percentil 25-75 Porcentaje</b>
<b>Edad (años)</b>	35.9 ± 9.6	
<b>Hombres (%)</b>	12	50%
<b>Etiología ERC (%)</b>		
No determinada	8	32%
Glomerulopatía primaria	8	32%
Glomerulopatía Secundaria	8	32%
<b>Al menos 1 comorbilidad</b>	19	79%
<b>Tiempo en Hemodiálisis (años)</b>	4	(3 – 8)
<b>Ingesta de Kcal totales</b>	2268 ± 950	
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	140	(131-177)
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	99	(79-191)
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	87	(80-90)
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4.2 ± 0.4	
<b>PAS (mmHg)</b>	133 ± 23	
<b>PAD (mmHg)</b>	74 ± 17	
<b>Ganancia interdialítica de Peso (kg)</b>	2.5 ± 0.8	
<b>Ejercicio aeróbico realizado por sesión (Km)</b>	16.5	(13.2-19.5)
<b>BUN (mg/dl)</b>	45 ± 18.6	
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	4.4 ± 1.5	
<b>Potasio (mmol/l)</b>	4.7 ± 0.6	
<b>Ácido urico (mg/dl)</b>	5.8 ± 1.9	
<b>HB (gr/dl)</b>	8.6 ± 2.3	

Los valores expresan la media ± desviación estándar, el número (porcentaje) o la percentila 25-75.

Las características clínicas, parámetros metabólicos y parámetros hemodinámicos obtenidos de acuerdo al grupo con función endotelial normal y disfunción endotelial se muestran en la tabla 2,3 y 4 respectivamente.

**Tabla 2. Características de los Pacientes por Grupo**

Parámetro	Disfunción endotelial (n= 12)	Función endotelial normal (n= 12)	p (<0.05)
<b>Edad (años)</b>	37 (24-42.5)	38 (31-40.5)	NS
<b>Hombres n(%)</b>	58.3%	41.6%	NS
<b>Etiología ERC (%)</b>			NS
No determinada	46.1%	16.6%	
Glomerulopatía primaria	23.0%	41.6%	
Glomerulopatía secundaria	30.7%	41.6%	
<b>Tiempo en diálisis (años)</b>	4 (3-10)	4 (2.1-9.8)	NS
<b>Comorbilidades (número)</b>			NS
0	15.4%	33.3%	
1	61.5%	58.3%	
2	15.4%	8.3%	
3	7.7%	0%	

Hubo un predominio de hombres en el grupo con disfunción endotelial y de mujeres en el grupo con función endotelial normal sin significancia estadística. No se observó diferencia en la edad ni el tiempo de permanencia en terapia de reemplazo renal entre ambos grupos.

**Tabla 3. Parámetros Metabólicos ajustados por Grupo de Función**

Parámetro	Disfunción endotelial (n=12)	Función endotelial normal (n=12)	p (<0.05)
Na sérico (mmol/l)	142 (142-143)	141 (140-143)	NS
Ca (mg/dl)	8.3 (7.5-9.4)	8.8 (8.2-9.6)	NS
P (mg/dl)	4.3 (3.4-5.2)	4.2 (2.8-6.5)	NS
Hb (g/dl)	8.4 (7.9-10.6)	8.8 (5.9-9.4)	NS
BUN (mg/dl)	43 (26-55)	49 (30-63)	NS
K (mmol/l)	4.9 (4.5-5)	4.6 (4-5.2)	NS
Alb (g/dl)	4.3 (4-4.5)	4 (3.7-4.3)	NS
AU (mg/dl)	5.6 (3.7-7)	6.2 (4.6-7.5)	NS
CT (mg/dl)	146 (132-189)	138 (122-190)	NS
HDL	41 (38-57)	44 (31-51)	NS
LDL	93 (74-111)	79 (69-114)	NS
TGC (mg/dl)	97 (76-194)	109 (80-183)	NS
Glucosa (mg/dl)	90 (77-93.5)	85 (81-89)	NS

**Tabla 4. Parámetros Hemodinámicos ajustados por Grupo de Función**

Parámetro	Disfunción endotelial (n=13)	Función endotelial normal (n=12)	p (<0.05)
PAS (mmHg)	122 (111-148)	124 (112-141)	NS
PAD (mmHg)	71 (67-80)	66 (60-92)	NS
PAM (mmHg)	91 (82-104)	87 (71-108)	NS
GID Peso (Kg)	2.5 (2-3.3)	2.5 (1.7-2.8)	NS

## Valoración Nutricional e Ingesta de Sodio

Los grupos de macro nutrientes reportados de acuerdo a la valoración de la dieta de los pacientes fueron: calorías totales por día, proteínas totales, proteínas por peso por día, carbohidratos totales y lípidos totales, teniendo los siguientes resultados.

**Tabla 5. Evaluación Nutricional**

Parámetro	Disfunción endotelial (n=12)	Función endotelial normal (n=12)	p (<0.05)
Peso	53.7 (43-64)	60.6 (50.4-72)	NS
Kcal/día	2698 (1976-3579)	1759 (1279-2100)	0.005
Prot (g)	110 (79-139)	73 (59-85)	0.005
Pr/Kg (g)	2.2 (1.3-2.7)	1.1 (0.89-1.7)	0.007
Lip (g)	59 (56-81)	55 (45-68)	NS
Carb (g)	300 (238-497)	222 (172-290)	0.01
Na (mg)	2964 (2303-3891)	2580 (1843-2859)	0.04

Observando una diferencia significativamente estadística respecto al mayor consumo de calorías totales, proteínas, carbohidratos y sodio en el grupo con disfunción endotelial.

Se muestran los resultados obtenidos de acuerdo a los tres diferentes métodos utilizados para evaluar la ingesta de sodio en los pacientes:

**Tabla 6. Ingesta de sodio de acuerdo a los diferentes métodos evaluados.**

<b>Ingesta de Sodio</b>	<b>Disfunción endotelial (n=12)</b>	<b>Función endotelial normal (n=12)</b>	<b>p (&lt;0.05)</b>
<b>Por Recordatorio Dietético (mmol)</b>	131(102-171)	114(81-126)	0.04
<b>Por GIDP (mmol)</b>	209 (177-234)	172 (134-198)	NS
<b>Por medición directa en efluente (mmol)</b>	152(119-172)	118(88-126)	NS

Nuestros pacientes tuvieron una ingesta de sodio mayor a 87 mmol por día en ambos grupos, ingesta que es considerada como alta (87-174 mmol/día) y muy alta (174-261 mmol/día) de acuerdo a los establecimientos de la Liga Mundial de Hipertensión y la Sociedad de Hipertensión en la OMS (34,35) para el consumo de sal, y que es semejante a la de la población general sin enfermedad renal crónica.

### **Análisis de Asociación con Disfunción Endotelial**

La ingesta de sodio determinada a través de los diferentes métodos realizados en los pacientes se correlacionó con la prueba de dilatación mediada por flujo considerando como disfunción endotelial a la ausencia en el cambio del diámetro vascular mayor al 10% post hiperemia respecto al diámetro basal de la arteria branquial. Se observó una correlación positiva respecto al mayor consumo de sodio y presencia de disfunción endotelial a través del recordatorio dietético de 24 horas, sin observar correlación significativa por los otros dos métodos.

**Tabla 7. Correlación Ingesta de Sodio y Disfunción endotelial**

<b>Ingesta de Sodio</b>	<b>r de Pearson</b>	<b>p</b>
<b>Por ganancia interdialítica de peso</b>	<b>0.35</b>	<b>0.09</b>
<b>Por récord dietético</b>	<b>0.41</b>	<b>0.04</b>
<b>Por medición directa en efluente.</b>	<b>0.4</b>	<b>0.05</b>

Respecto al resto de parámetros evaluados en la dieta de nuestros pacientes, la cantidad de calorías totales, proteínas y carbohidratos por día mantuvieron una correlación positiva y estadísticamente significativa con la presencia de disfunción endotelial como se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Correlación por grupos de Macronutrientes con la presencia de Disfunción endotelial**

<b>Macronutrientes</b>	<b>r de Pearson</b>	<b>p</b>
<b>Kcal</b>	<b>0.57</b>	<b>0.001</b>
<b>Proteínas</b>	<b>0.59</b>	<b>0.001</b>
<b>Proteínas/kg</b>	<b>0.59</b>	<b>0.001</b>
<b>Lípidos</b>	<b>0.19</b>	<b>0.17</b>
<b>Carbohidratos</b>	<b>0.43</b>	<b>0.04</b>

Se busco asociación respecto a parámetros metabólicos, parámetros hemodinámicos y características clínicas de los pacientes con la presencia de disfunción endotelial sin encontrar correlación entre estas variables.

**Tabla 9. Correlación de otros parámetros metabólicos y hemodinámicos con la presencia de Disfunción endotelial**

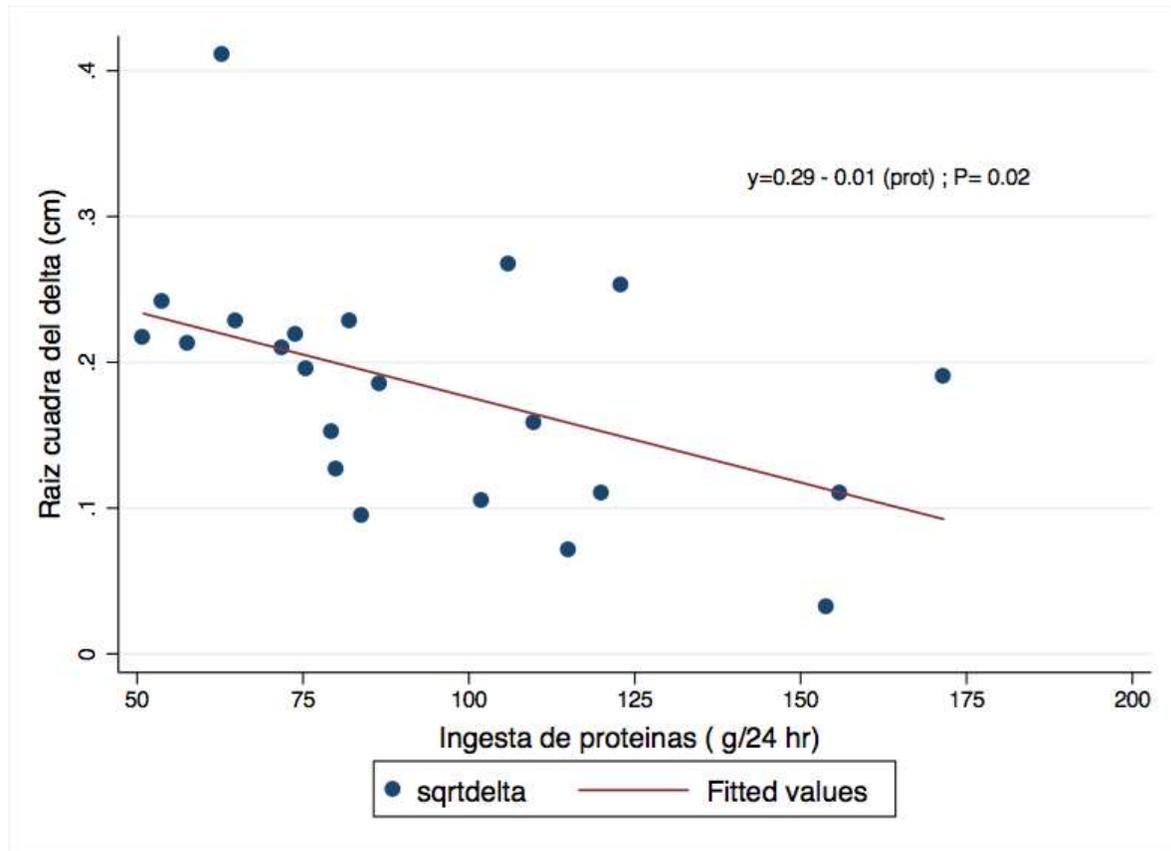
<b>Parámetro</b>	<b>r de Pearson</b>	<b>p</b>
<b>Calcio</b>	<b>-0.23</b>	<b>0.28</b>
<b>Fósforo</b>	<b>-0.05</b>	<b>0.82</b>
<b>HB</b>	<b>0.006</b>	<b>0.97</b>
<b>BUN</b>	<b>-0.18</b>	<b>0.4</b>
<b>Ácido Úrico</b>	<b>-0.1</b>	<b>0.63</b>
<b>Albumina</b>	<b>0.26</b>	<b>0.22</b>
<b>Colesterol Total</b>	<b>0.13</b>	<b>0.54</b>
<b>Triglicéridos</b>	<b>-0.05</b>	<b>0.8</b>
<b>Glucosa</b>	<b>0.25</b>	<b>0.24</b>

Parámetro	r de Pearson	p
PAS	0.13	0.54
PAD	0.11	0.59
Delta de Temperatura	0.09	0.69
KTV	-0.04	0.84
Delta de Na Sérico-Dializante	-0.27	0.19
GIDP	0.11	0.61
Edad	-0.08	0.74
Género	0.17	0.44
Número de comorbilidades	0.27	0.2
Tiempo en Hemodiálisis	0.07	0.74

### Análisis de Correlación mediante Regresión Lineal

Tomando como resultado de la prueba el delta en el diámetro de la arteria braquial con el fin de realizar un análisis de regresión lineal, encontramos que posterior al ajuste de confusores, la única variable que se asoció a disfunción endotelial fue la ingesta de proteínas por los pacientes. A mayor ingesta de proteínas menor respuesta de vasodilatación por el endotelio (Gráfico 1).

**Grafico1. Correlación Ingesta de Proteínas y Disfunción Endotelial**



Asociación entre el delta del diámetro braquial definido como el final menos el inicial y presencia de disfunción endotelial, con una correlación negativa ( $r = -0.049$ ,  $P = 0.02$ ).

	OR	IC 95%	p
<b>Ingesta de Proteínas</b>	<b>1.05</b>	<b>1.01-1.1</b>	<b>0.02</b>

No se encontró asociación significativa de la ingesta de sodio por los tres métodos realizados con la presencia de disfunción endotelial, ni con el resto de variables confusoras.

## DISCUSIÓN

El sodio es el catión extracelular más abundante , el principal determinante de la osmolaridad del plasma y uno de los electrolitos más importantes que intervienen en el control homeostático del volumen extracelular y la presión arterial (33).

La ingesta alta de sodio ha sido reconocida como un problema de salud pública debido a su asociación con enfermedades de alta prevalencia como la hipertensión arterial y el mayor riesgo de presentar complicaciones por enfermedad cardiovascular lo que ha llevado a establecer requerimientos necesarios y no perjudiciales en la ingesta diaria.

El consumo de sodio en múltiples poblaciones a nivel mundial, sobre todo de las sociedades occidentales sobrepasa éstos requerimientos diarios. En México, el consumo de sodio se ha estudiado por diferentes investigadores desde 1978 (29).

El estudio INTERSALT (30) encontró que los indios tarahumaras en el norte del país consumían diariamente entre 3 y 10 gramos de sal (50 a 170 mmol de Na), en habitantes de zonas urbanas en la ciudad de México (31) 7 a 8 gramos ( 120 a 137 mmol de Na ) y en estados del norte entre  $15,2 \pm 3,8$  gramos en los hombres y  $10,2 \pm 3,3$  gramos en las mujeres (32). A nivel mundial este rango en personas sanas va de 0.2 a 242 mmol de sodio al día (30), relacionando el consumo extremadamente bajo a sociedades de economía subdesarrollada cuya repercusión en el ámbito de salud es igual de grave que el consumo alto. De acuerdo a estudios realizado por el doctor Ricardo Correa-Rotter en el INNSZ la cantidad estimada de sal en hombres y mujeres sanos es de 10 y 8 grs al día respectivamente (datos no publicados), sin embargo no existen hasta el momento

en nuestro conocimiento estudios en México en donde se determine la cantidad de sal que ingieren los pacientes con un estadio avanzado de enfermedad renal en terapia de reemplazo.

Desde etapas tempranas de la terapia con hemodiálisis, la restricción de sodio ha sido recomendada como medida terapéutica adyuvante en el balance de sodio de los pacientes y la disminución de problemas de sobrecarga de volumen, hipertensión y ganancia de peso interdialítica, a pesar de una relativa escasez de evidencia (41-45).

Los métodos de medición para determinar la ingesta de sodio por los pacientes incluyen recordatorios dietéticos y mediciones de sodio urinario en muestras aleatorias (poco útiles) y de 24 hrs. Hablando de pacientes con enfermedad renal en diálisis, la propia terapia de reemplazo renal y la ganancia interdialítica de peso toma importancia como método de medición para determinar la cantidad de sodio ingerida de forma indirecta tomando en cuenta que el balance de sodio en nuestros pacientes depende de la ingesta y la eliminación del elemento durante la terapia de diálisis ante una disminución progresiva en la uresis y natriuresis a medida que la tasa de filtración glomerular se deteriora.

En nuestro estudio realizamos mediante tres diferentes métodos la determinación de la ingesta de sodio por los pacientes. El recordatorio dietético trató de ser lo más específico posible incluso a través de imágenes de los alimentos que consumían con las cuales acudían a valoración por el servicio de nutrición que fue repetida en 3 momentos diferentes espaciados en tiempo. La ganancia

interdialítica de peso como método de transferencia de masa de sodio/volumen fue también empleado para la estimación de la ingesta de sodio en nuestros pacientes considerando el concepto del equilibrio de sodio y su distribución constante en el cuerpo (36) y tomando en cuenta la determinación de sodio en orina en aquellos pacientes que conservaban uresis residual con el fin de lograr una medición de mayor valor. Por último la medición directa de sodio en el efluente obtenido durante la sesión de hemodiafiltración fue realizada, para lo que habría que especificar que en la dosis de diálisis que recibieron todos los pacientes tuvieron un KTV siempre mayor a 1, una sustitución de líquido de 18 a 22 litros como parámetros de difusión y convección y una base de sodio otorgada en el líquido dializante de 137 mmol/l evitando una administración exógena de sodio. Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar que esta evaluación se realizó con un recordatorio de 24 horas que aunque fue realizado en 3 determinaciones, reportes previos han descrito a los diarios de dieta de 3 a 7 días como métodos más exactos en las mediciones de consumo (37), los cuales evalúan además días de hemodiálisis y días libres de hemodiálisis en los pacientes lo que podría inducir una diferencia en el consumo.

Importante mencionar que la evidencia emergente sugiere que la fisiología y fisiopatología de la distribución de sodio en el cuerpo es mucho más compleja que el concepto ampliamente aceptado acerca del agua corporal y la homeostasis de electrolitos en la que el sodio se restringe principalmente al líquido extracelular (LEC) y el potasio al intracelular en donde actúan reteniendo agua y de ésta manera controlando el volumen de líquido extra e intracelular gracias a su

actividad osmótica. Estudios recientes han evidenciado la presencia de reservorios de sodio osmóticamente inactivo en el cuerpo, en donde se almacena durante el exceso de sal en la dieta y se moviliza con la restricción de sal a largo plazo, siendo la piel y el músculo tejidos altamente vascularizados, compuestos por una matriz extracelular con un alto contenido de glicosaminoglicanos que funcionan como tales reservorios en estudios realizados de forma experimental y en humanos (38-40). Por lo tanto, el sodio medido a través de la ganancia interdialítica de peso y directamente a través del efluente durante las sesiones de hemodiafiltración probablemente no cuantifique del todo el estado de natremia y sodio corporal en los pacientes, tomando en cuenta que la mayoría de éstos tiene una ingesta como se mencionó previamente alta, pudiendo marcar una diferencia en la cantidad de sal medida en los pacientes.

## SODIO Y DISFUNCION ENDOTELIAL

En nuestro trabajo abordamos uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica: la disfunción endotelial, mecanismo implicado en el desarrollo de aterosclerosis presente desde estadios tempranos de enfermedad renal y que se ha asociado a la disminución en el aclaramiento de agentes pro inflamatorios a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye, incremento en el estrés oxidativo, inflamación, toxinas urémicas, activación del sistema renina angiotensina y presencia de calcificación vascular.

De especial interés en nefrología es el daño que ocasiona la sobrecarga de sodio y volumen a la estructura y función del endotelio, problemas frecuentes en

pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados en terapia de reemplazo. Múltiples estudios sugieren el papel del sodio como factor de daño en la estructura endotelial. Matthews et al. (21) describe la relación entre una dieta alta en sodio ( $> 100$  mmol/día) y la disminución en la vasodilatación evaluada mediante DMF en pacientes con hipertensión controlada sensible y resistente a sal, sugiriendo un efecto deletéreo de la ingesta de sal sobre la función del endotelio independiente a la afección en el nivel de la presión arterial. Dickinson et al. (22) reportaron una mejoría en el porcentaje de vasodilatación obtenido en el test de DMF en sujetos normotensos con sobrepeso posterior a una dieta restringida en sodio durante 2 semanas. De Fang et al. (23) mostraron la asociación entre el consumo alto en sal (18 g de sal / día durante 7 días ) y la reducción en la síntesis de óxido nítrico (ON) en el plasma debido al aumento en los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA) un inhibidor de la sintasa de ON. Una ingesta elevada de sal ha evidenciado disminuir los niveles de ON en plasma en pacientes con hipertensión (24) y se ha observado un incremento en los niveles de ADMA en la sobrecarga de sodio (25). En pacientes en terapia de reemplazo con hemodiálisis la modificación de la base de sodio otorgada en el líquido dializante de 145 a 137 mmol/l modificó la respuesta evaluada mediante DMF en el estudio realizado por A. Aybal Kutlugün y colaboradores ( 47).

El daño de la sobrecarga de sodio en el endotelio se presenta sobre su capa más interna formada de glicoproteínas y proteoglicanos que funciona como buffer para éste elemento: el glucocálix endotelial. El papel de ésta estructura en el control de la función vascular ha tomado cada vez mas importancia al ir reconociendo sus

múltiples propiedades fisiológicas sobre el endotelio, y su daño en la enfermedad renal se ha asociado a la presencia de mediadores inflamatorios, hiperglucemia y la mayor actividad de la hialuronidasa en pacientes en diálisis, sin embargo la repercusión del incremento en el nivel de sodio sobre la función del glucocálix endotelial evidenciado recientemente, toma especial importancia como mecanismo fisiopatológico de disfunción endotelial y abre un nuevo campo de investigación y objetivo de tratamiento en nuestros pacientes.

En nuestro trabajo se evalúa por primera vez la ingesta sodio como potencial mecanismo de daño endotelial en pacientes en terapia de reemplazo renal, encontrando una ingesta similar en nuestros pacientes a la de la población general sin enfermedad renal crónica (de 87 hasta 300 mmol por día), obteniendo una correlación significativa entre la ingesta de sodio por recordatorio dietético y la presencia de disfunción endotelial sin encontrarse el mismo resultado por los otros dos métodos descritos, en donde cabría mencionar nuevamente la posibilidad de tener una limitación al no tomar en cuenta el sodio osmóticamente inactivo en la medición.

Un hallazgo importante en nuestro estudio fue la correlación positiva entre la mayor ingesta de sal con la mayor ingesta de otros macronutrientes en la dieta (proteínas, carbohidratos) y en general con una mayor ingesta calórica total, teniendo el grupo que presentó disfunción endotelial un consumo mayor de calorías totales, proteínas y carbohidratos, siendo el principal hallazgo la correlación significativa posterior al ajuste de factores confusores mediante regresión lineal entre la ingesta de proteínas y la presencia de disfunción

endotelial, sin obtener el mismo resultado para la ingesta de sodio por ninguno de los tres métodos descritos, lo que en un principio llevaría a pensar que pudiera estar relacionado a la alteración en el estado ácido base de los pacientes en relación a un nivel más alto de nitrógeno de urea en sangre (BUN) sin embargo, al comparar ambos grupos no hubo diferencia en el nivel de BUN permaneciendo siempre en un nivel menor a 50 mg/dl como marcador de catabolismo proteico. En este sentido, es importante mencionar las posibles causas que podrían llevar a tener una mayor ingesta de sal, carbohidratos y proteínas al mismo tiempo, con mención especial de los patrones de alimentación actuales sobre todo en poblaciones occidentales, en donde la dieta contiene una gran cantidad de alimentos procesados que son una fuente mayor de ingesta de sodio y fructuosa, con calidad nutricionalmente baja y una densidad energética muy alta (49,49), situación que pudiera estar interviniendo en los resultados obtenidos en nuestros pacientes y que es un elemento en la valoración nutricional a agregar en estudios siguientes determinando el origen específico de cada grupo de macronutrientes en la dieta para corroborarlo. Como parte de la evaluación de otros factores conocidos que intervienen en la patogénesis de disfunción endotelial en enfermedad renal crónica (50,51) los marcadores calcio-fósforo y ácido úrico no mostraron diferencia en ambos grupos, evidenciando niveles de colesterol, triglicéridos y glucemia en rangos de normalidad.

Por último como factor a abordar sería interesante buscar la relación entre la mayor ingesta de proteínas y la mayor acumulación de sodio osmóticamente inactivo en reservorios de tejidos blandos, en donde éste permanece asociado a glicoproteínas y proteoglicanos.

Con todo lo anterior y tomando en cuenta que pudiera ser un factor de prevención en el agravamiento de la función endotelial en pacientes con enfermedad renal cuyo estado vascular se altera por múltiples causas desde estadios tempranos, el estudio de la acumulación de sodio en los pacientes en terapia de reemplazo renal y sus múltiples fuentes debido a su complicado balance aún no está finalizado y hasta el momento no es posible definir un nivel específico y óptimo para la ingesta de sal en pacientes con enfermedad renal crónica lo que plantea la necesidad de realizar estudios controlados de alimentación en ésta población, mientras tanto, consideramos que la ingesta de sodio en la dieta de los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo deberá ser siempre individualizada tomando en cuenta factores hemodinámicos y el estado nutricional de cada paciente.

## CONCLUSIONES

La ingesta de sodio a través de la valoración nutricional con recordatorio dietético guarda una correlación positiva con la presencia de disfunción endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de hemodiafiltración.

El daño endotelial ocasionado por una mayor acumulación de sodio probablemente esté relacionado con la respercusión sobre una parte de su estructura: el glucocálix endotelial.

La mayor ingesta de sodio está asociada a una mayor ingesta calórica total, mayor cantidad de proteínas y de carbohidratos en la dieta.

La ingesta de sodio en nuestra población no es diferente a la ingesta documentada en la población general sin enfermedad renal crónica.

Una mayor ingesta de sodio no se asoció a una mayor ganancia interdialítica de peso ni a descontrol en las cifras de presión arterial, lo que probablemente se deba al ajuste continuo en la meta de ultrafiltración en nuestros pacientes que tiene como finalidad mantenerlos en peso seco y por lo tanto, con presión arterial en valores normales.

Posterior al ajuste de todos los factores confusores, la ingesta de proteínas en la dieta es el único factor que guarda una correlación significativa con la presencia de disfunción endotelial en nuestros pacientes.

A pesar de haberse encontrado un aporte proteico significativamente mayor en los pacientes con disfunción endotelial, ésta última no se explica únicamente por una dieta alta en proteínas ya que los niveles de nitrógeno de urea en sangre y fósforo fueron normales en ambos grupos como marcadores de catabolismo proteico.

Se requieren estudios adicionales para determinar el origen específico de cada grupo de macronutrientes en la dieta con el fin de evaluar patrones de nutrición que favorezcan la mayor ingesta simultánea de sal y proteínas.

No existe un valor óptimo determinado para la ingesta de sodio en los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo, por lo que éste debe ser individualizado tomando en cuenta factores hemodinámicos, el estado nutricional de cada paciente y todo lo que contribuya al balance de sodio en ellos incluyendo el aporte durante la terapia de reemplazo renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early?. *World J Nephrol.* 2014 Nov 6;3(4):143-55.
2. Pruthi R., Steenkamp R., Feest T. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 8 survival and cause of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract.* 2013;125(1-4):139-69.
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97
4. Sandoo A1, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010 Dec 23;4:302-12.
5. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, Townend JN. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis.* 2012 Jul;223(1):86-94.
6. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205-209
7. Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Schillers H. Endothelial cells as vascular salt sensors. *Kidney Int.* 2010 Mar;77(6):490-4.
8. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121-67.
9. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions and visualization. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* (2007) 454:345–35
10. Kusche-Vihrog K, Jeggle P, Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflugers Arch.* 2014 May;466(5):851-9.
11. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, Korte S, Schillers H, Kliche K, Oberleithner K. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch.* 2011 Oct;462(4):519-28.

12. Guo D, Liang S, Wang S, Tang C, Yao B, Wan W, Zhang H, Jiang H, Ahmed A, Zhang Z, Gu Y. Role of epithelial Na<sup>+</sup> channels in endothelial function. *J Cell Sci.* 2016 Jan 15;129(2):290-7.
13. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* 2005 Apr;85(2):679-715.
14. Titze J1, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Jul;19(4):385-92.
15. Padberg JS, Wiesinger A, di Marco GS, Reuter S, Grabner A, Kentrup D, Lukasz A, Oberleithner H, Pavenstädt H, Brand M, Kämpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014 Jun;234(2):335-43.
16. Santos SF, Peixoto AJ. Sodium balance in maintenance hemodialysis. *Semin Dial.* 2010 Nov-Dec;23(6):549-55.
17. Basile C, Lomonte C. It is Time to Individualize the Dialysate Sodium Prescription. *Semin Dial.* 2016 Jan-Feb;29(1):24-7.
18. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007 Mar 13;115(10):1285-95.
19. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65.
20. Smith SC Jr, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Fadhil YY, Koenig W, Libby P, Lipshultz SE, Mensah GA, Ridker PM, Rosenson R; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):e550-3.
21. Matthews EL, Brian MS, Ramick MG, Lennon-Edwards S, Edwards DG, Farquhar WB. High dietary sodium reduces brachial artery flow-mediated dilation in humans with salt-sensitive and salt-resistant blood pressure. *J Appl Physiol* 2015 Jun 15;118(12):1510-5.
22. Dickinson KM, Keogh JB, Clifton PM. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. *Am J Clin Nutr* 2009 89:485–490

23. Fang Y, Mu JJ, He LC et al. Salt loading on plasma asymmetrical dimethyl arginine and the protective role of potassium supplement in normotensive salt-sensitive Asians. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):724-9.
24. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT et al. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444–448
25. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101: 856–861.
26. Juárez, López , Villatoro. (2014). *Apuntes para la investigación en salud. México. Editorial UNAM.*
27. Sánchez-Castillo CP, López P, Pichardo-Ontiveros E. Sodio, cloro y potasio. Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la población mexicana. Bases fisiológicas. Tomo I. México. Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 195-207.
28. Appendix Dietary Reference Values (terminology: UK Department of Health). In: *Human Nutrition*. 11th Ed. Geissler C, Powers H (eds.). Elsevier Churchill Livingstone; 1991. □
29. Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, et al. The plasma lipids, lipoproteins and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1131-42. □
30. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297: 319-28. □
31. Sánchez-Castillo CP, Solano ML, Flores J, et al. Salt intake and blood pressure in rural and metropolitan Mexico. *Arch Med Res* 1996; 27: 556-9. □
32. Grijalva M, Valencia M, Wyatt J. Sodium, potassium and calcium intake in adults consuming normal diets in Northern Mexico determined by analytical and calculated methods. *J Food Compos Anal* 1992; 5: 127-33. □
33. Reinhardt HW, Seeliger E. Toward an integrative concept of control of total body sodium. *News Physiol Sci* 2000; 15: 319–325 □
34. World Health Organization. WHO Guideline: Sodium intake for adults and children. Report, i-46. 2012. Geneva, Switzerland: WHO Press. □
35. Campbell N, Lackland D, Chockalingam A, et al. The World Hypertension League and International Society of Hypertension Call on Governments,

- Nongovernmental Organizations, and the Food Industry to Work to Reduce Dietary Sodium. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:99–100.
36. Santos SF1, Peixoto AJ. Sodium balance in maintenance hemodialysis. *Semin Dial*. 2010 Nov-Dec;23(6):549-55.
  37. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(6 Suppl 2): S1-140. □
  38. Titze J. Water-Free Sodium Accumulation. *Semin Dial*. 2009 May-Jun;22(3):253-5.
  39. Kopp C1, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, Renz W, Santoro D, Niendorf T, Müller DN, Neininger M, Cavallaro A, Eckardt KU, Schmieder RE, Luft FC, Uder M, Titze J.<sup>23</sup> Na Magnetic Resonance Imaging of Tissue Sodium. *Hypertension*. 2012 Jan;59(1):167-72.
  40. Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Garlachs C, Janka R, Cavallaro A, Luft FC, Uder M, Titze J.<sup>23</sup> Na Magnetic Resonance Imaging of the Lower Leg of Acute Heart Failure Patients during Diuretic Treatment. *PLoS One*. 2015 Oct 26;10(10):e0141336
  41. Ozkahya M, Ok E, Cirit M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489–1493 □
  42. Ang KS, Benarbia S, Boulahrouz R et al. Arterial hypertension in the hemodialysis patient. A model of salt-sensitive hypertension in man. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 1023–1026 □
  43. Krautzig S, Janssen U, Koch KM et al. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 552–553 □
  44. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M et al. The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 956–962 □
  45. Maduell F, Navarro V. Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2063 □
  46. Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. The relevance of dietary sodium in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):797-802.
  47. Aybal Kutlugün A1, Erdem Y, Okutucu S, Yorgun H, Atalar E, Arici M. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011

Nov;26(11):3678-82.

48. Martins CA, de Sousa AA, Veiros MB, González-Chica DA, Proença RP. Sodium content and labelling of processed and ultra-processed food products marketed in Brazil. *Public Health Nutr.* 2015 May;18(7):1206-14.
49. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, de Castro IR, Cannon G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr.* 2011 Jan;14(1):5-13.
50. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Turgut F, Saglam M, Cakir E, Yenicesu M, Covic A, Jalal D, Johnson RJ. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):298-304.
51. Watari E, Taketani Y, Kitamura T, Tanaka T, Ohminami H, Abuduli M, Harada N, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E. Fluctuating plasma phosphorus level by changes in dietary phosphorus intake induces endothelial dysfunction. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Jan;56(1):35-42.
52. Sotomayor A, Kostine A, Gómez J, Márquez M, Hermosillo AG. Non-Invasive assessment of endothelial function. Intra and inter-observer variability. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(4):397-400.