



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TÍTULO

CINÉTICA DE FÓSFORO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN
HEMODIÁLISIS

TESIS QUE PRESENTA

DR. JUAN MANUEL DURAN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

ASESOR:

DRA MARÍA INÉS GIL ARREDONDO

MEDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

DRA.

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN LA SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

MARÍA INÉS GIL ARREDONDO

ASESORA DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA **09 CEI 023 2017082**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 16 de octubre de 2018.**

**DRA. GIL ARREDONDO MARIA INES
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Cinética de fósforo en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-185

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo y confianza en todo momento

A mi novia y hermanos por ser mi motivación

A mi asesora de tesis Dra. María Inés Gil por su labor incansable, dedicación, disponibilidad y ser un ejemplo a seguir

A mis profesores por sus enseñanzas y en especial al Dr. Pedro Trinidad y a la Dra. Fabiola Pazos por su apoyo incondicional

A mis pacientes por permitirme el placer de atenderlos

ÍNDICE.

I. RESUMEN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	8
III. JUSTIFICACIÓN.....	21
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
V. HIPÓTESIS.....	23
VI. OBJETIVO.....	24
VII. MATERIAL Y MÉTODOS:	
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	25
2.- UNIVERSO DEL TRABAJO.....	25
3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	25
3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
3.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
3.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	26
4.- PROCEDIMIENTOS.....	26
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
VIII. ASPECTOS ÉTICOS.....	27
IX. RESULTADOS.....	28
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
XI. ANEXOS.....	41

I.- RESUMEN

TÍTULO: Cinética de fósforo en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

ANTECEDENTES: El fosfato sérico elevado es un factor fundamental en la disregulación hormonal que subyace a desórdenes en el metabolismo óseo y mineral, así como aumento en la morbimortalidad asociada a riesgo cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica avanzada. **OBJETIVO:** Correlacionar los niveles séricos de fósforo (P) con el tiempo y el flujo sanguíneo (Qs) de una sesión de hemodiálisis (HD), así como los niveles séricos de P pre, intra y poshemodiálisis. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal analítico en el período de septiembre del 2018 a enero del 2019. Se analizaron los niveles séricos de P previo al inicio del tratamiento de HD, a los 60, 120, 180 y 240 minutos de sesión y posteriormente a la hora y 2 horas poshemodiálisis. Los resultados se expresaron en mediana y rangos así como media y desviación estándar dependiendo de la distribución de los datos. Se realizó regresión lineal para determinar factores asociados a los niveles séricos de P poshemodiálisis. En el análisis de los valores de P pre, intra y poshemodiálisis se realizó análisis de U de Mann Withney.

RESULTADOS: Se incluyeron 56 pacientes la media de edad fue de 48 ± 13 años, 53% fueron mujeres, 82% contaban con un angioacceso semipermanente, 51.7% recibieron sesión de HD con duración de 180 minutos. 11% manejaron flujos de 300 ml/min 65% flujos de 350 ml/min y 26% flujos de 400 ml/min. La mediana de los niveles de P basal, a los 60, 120, 180 y 240 minutos fue de 5.3, 3.5, 2.9, 2.7 y 2.6mg/dl respectivamente. Los niveles de P a los 60 minutos posterior al término de la HD fueron de 3.5 y a los 120 minutos 3.75mg/dl respectivamente. En el análisis de regresión múltiple se encontró que los niveles de P al finalizar la sesión son determinados por los niveles de P basal en sesión de 180 minutos ($p= 0.000$, IC 95% 0.162 - 0.33) y en sesión de 240 minutos ($P=0.048$, IC 95% 0.002 - 0.292). Los niveles séricos de hemoglobina (Hb) ($p= 0.019$, IC 95% 0.027 - 0.270) y los de albúmina sérica ($p=0.026$, IC 95% 0.065 - 0.921) en sesión de 240 minutos. Los factores que influyeron en los niveles séricos de P a los 60 minutos posterior de HD fueron el Qs ($p= 0.021$, IC 95% 0.001 - 0.016), los niveles de P basal ($p=0.000$, IC 95% 0.237 - 0.438), P 180 ($p=0.021$, IC 95% 0.084 - 0.94), P 240 ($p 0.00$, IC 95% 0.448 - 1.03) y los niveles de Hb ($p=0.032$ (IC 95% 0.009 - 0.19). Los factores que influyeron en los niveles séricos de P a los 120 minutos posterior a HD fueron el P basal ($p=0.00$, IC 95% 0.313- 0.505), P 180 ($p=0.002$, IC 95% 0.262- 1.021), el P 240 ($p=0.001$, IC 95% 0.265 - 0.905), los niveles de Hb ($p=0.004$, IC 95% 0.041- 0.219). **CONCLUSIONES:** La cinética de fósforo en hemodiálisis muestra que el descenso más significativo de este ión es en la primera hora de sesión y durante la primera hora posthemodiálisis, como factores predictivos como era de esperarse los niveles séricos de fósforo basales (prehemodiálisis), aunado a otros factores que incluyen: niveles séricos de P poshemodiálisis, hemoglobina y albúmina.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad: Carrera: No de cuenta:	Duran — Juan Manuel 56 27 69 00 extensión: 21755 Universidad Nacional y Autónoma de México Medicina Nefrología 517712418
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Gil Arredondo María Inés
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título: No de páginas: Año: Número de registro:	Cinética de fósforo en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis 42 2019 R-2018-3601-185

II.- MARCO TEÓRICO

Aproximadamente más de 2 millones de personas padecen enfermedad renal crónica en etapa terminal (ESRD) en el mundo. El uso de la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis de mantenimiento o diálisis peritoneal sigue aumentando en los pacientes con ESRD. A pesar del continuo avance en la terapia de diálisis, la tasa de mortalidad de estos pacientes sigue siendo inaceptablemente alta. Sin embargo, este aumento en el riesgo de mortalidad no puede explicarse totalmente por la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales. Existe una evidencia acumulada que sugiere que los trastornos del metabolismo mineral óseo contribuyen a la alta carga de muerte en pacientes con ESRD¹². El fosfato sérico elevado es un factor fundamental en la disregulación hormonal que subyace a desórdenes en el metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica. Numerosos estudios observacionales han reportado una asociación independiente entre trastornos en el metabolismo mineral (hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, factor de crecimiento de fibroblástico 23 elevado, niveles deficientes de calcitriol) y aumento de la morbilidad y mortalidad en personas con enfermedad renal crónica avanzada¹.

Si bien la mayoría de la atención se ha centrado en el uso de quelantes de fosfato no cálcicos, como sevelamer y lantano, la modificación de los regímenes de diálisis convencionales para mejorar la depuración de fosfato es un enfoque alternativo que permanece relativamente sin estudiar⁴.

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL FÓSFORO

Papel del fósforo en los procesos celulares

El fosfato es el segundo mineral más abundante del cuerpo con un peso molecular de 95Da, es un componente clave de la hidroxapatita, ácidos nucleicos, proteínas de señalización bioactivas, enzimas fosforiladas y membranas celulares. La deficiencia

prolongada de fosfato causa problemas biológicos importantes, como alteración de la mineralización ósea que provoca osteomalacia o raquitismo, disfunción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, alteración de la integridad de la membrana celular que ocasiona rabdomiólisis, y alteración de la función cardíaca⁴.

El equilibrio del fosfato se mantiene mediante una serie de ajustes metabólicos regulados localmente y hormonalmente. En estados de balance neutro de fosfato la acumulación neta iguala la excreción neta. Los órganos principales implicados en la absorción, excreción y reabsorción de fosfato son el intestino y el riñón. Una dieta con un contenido apropiado de fosfato contiene aproximadamente 1.500 mg de fosfato. Alrededor de 1.100 mg del fosfato ingerido con los alimentos se absorbe en el intestino proximal, predominantemente el yeyuno. Las secreciones pancreática e intestinal vierten alrededor de 200 mg de fosfato en el intestino, con una absorción neta de fosfato de 900 mg/24 h. El fosfato que no se absorbe en el intestino o que se segrega en la luz intestinal aparece finalmente en las heces. El fosfato absorbido se incorpora a la reserva de líquido extracelular y entra y sale del hueso (y en menor medida de los tejidos blandos), según sea necesario (~200 mg). En la orina se excretan alrededor de 900 mg de fosfato (equivalente a la cantidad absorbida en el intestino)⁴.

Fosfato presente en la sangre en diferentes formas

El fosfato está presente en casi todos los líquidos corporales. En el plasma o en el suero humano, el fosfato está en forma de fosfato inorgánico o fosfato (Pi), fosfato lípido y fosfato en éster fosfórico. La concentración sérica total de fosfato varía entre 8,9 y 14,9 mg/dl (2,87 a 4,81 mmol/l), la concentración de fosfato inorgánico (fosfato, Pi) entre 2,56 y 4,16 mg/dl (0,83 a 1,34 mmol/l) (que es la que se determina clínicamente por lo general, denominada fosfato sérico, y cuyos márgenes cambian con la edad), la concentración de

fosfato en éster fosfórico entre 2,5 y 4,5 mg/dl (0,81 a 1,45 mmol/l) y la concentración de fosfato lipídico entre 6,9 y 9,7 mg/dl (2,23 a 3,13 mmol/l). Del fosfato presente en el organismo, el 85% está en los huesos, el 14% en células de los tejidos blandos y un 1% en los líquidos extracelulares. En los mamíferos, el hueso contiene una cantidad considerable de fosfato (~10 g/100 g de tejido sin grasa seco); en comparación, el músculo contiene 0,2 g/100 g de tejido sin grasa, y el encéfalo 0,33 g/100 g de tejido en fresco⁹.

Regulación de la homeostasis del fosfato

Los sistemas de regulación anterógrada intestinal y retrógrada hormonal (sistema endocrino PTH-vitamina D y fosfatoninas) son probablemente responsables del control de la homeostasis del fosfato. Las respuestas a corto plazo que se producen en minutos a horas después de una comida con abundante Pi son importantes para regular la homeostasis del fosfato mediante mecanismos de regulación anterógrada, mientras que los cambios a largo plazo se producen como consecuencia de alteraciones en las concentraciones circulantes de PTH, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y fosfatoninas, como el FGF-23.

La PTH, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la fosfatonina, FGF-23, controlan la homeostasis del fosfato. Las concentraciones de estas hormonas y factores están reguladas por el fosfato para mantener una concentración normal de fosfato. El descenso de la concentración sérica de fosfato, como ocurriría con un consumo escaso de fosfato, aumenta la concentración de calcio iónico, disminuye la secreción de PTH y disminuye la excreción renal de fosfato. Al mismo tiempo, por mecanismos independientes de PTH, aumenta la actividad de la 25-hidroxivitamina D 1α -hidroxilasa renal, aumenta la síntesis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y aumenta la absorción de fosfato en el intestino y la reabsorción en el riñón. Por el contrario, con un consumo alto de fosfato disminuye la concentración de calcio, aumenta la liberación de PTH por las glándulas paratiroideas y aumenta la excreción renal de fosfato. El aumento

de la concentración sérica de fosfato inhibe la actividad de la 25-hidrovitamina D 1 α -hidroxilasa renal y disminuye la síntesis de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. El descenso de la concentración de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ disminuye la absorción intestinal de fosfato y la reabsorción renal de fosfato. Todos estos factores contribuyen a normalizar la concentración sérica de fosfato. El sistema endocrino de la vitamina D, la PTH y las fosfatoninas son responsables del control de la reabsorción renal de Pi a largo plazo (horas a días). Las fosfatoninas, el FGF-23, y la proteína sérica relacionada frizzled 4 (sFRP-4) regulan la reabsorción renal de fosfato. También disminuyen, y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) aumenta, la actividad de la 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa⁹.

Reabsorción de fosfato renal

Casi todo el fosfato sérico se filtra en el glomérulo. Si el consumo alimentario de fosfato es normal, y en presencia de unas glándulas paratiroides intactas, se excreta alrededor del 20% del fosfato filtrado. El 80% restante se reabsorbe por los túbulos renales. Los túbulos proximales son el lugar principal de reabsorción de fosfato a lo largo de la nefrona. El transporte de fosfato es aproximadamente tres veces mayor en el túbulo contorneado proximal que en el túbulo recto proximal⁹.

Fósforo y enfermedad renal crónica

La retención de fósforo como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular produce una disminución de calcio plasmático que desencadenará un aumento secundario de la secreción de PTH. Durante las fases iniciales de la ERC, una sobrecarga de fósforo estimula la síntesis de FGF-23 a nivel de los osteocitos y actúa en las nefronas restantes aumentando la fracción excretada de fósforo y manteniendo la normofosfatemia. Hoy en

día se cree que el aumento de FGF-23 es reflejo de un aumento crónico de fósforo. Por otra parte, las toxinas urémicas parecen inducir la expresión de DNA metiltransferasa (DNMT), una proteína implicada en la silenciación de Klotho a través de hipermetilación. Debido a estos mecanismos, entre otros, y a la pérdida de masa renal, disminuiría la disponibilidad de Klotho desprovveyendo a FGF-23 de su correceptor para actuar. Así, con la progresión de la enfermedad renal, FGF-23 perdería su capacidad fosfatúrica, aumentando visiblemente los niveles plasmáticos de P¹⁰.

FÓSFORO Y HEMODIÁLISIS

Durante la hemodiálisis administrada 3 veces por semana, dependiendo de la eficacia del procedimiento de diálisis y del nivel de fósforo sérico promedio, la eliminación de fósforo está en el rango de 800-1200 mg/ sesión o 2.4-3.6 g/ semana¹.

El control de las concentraciones séricas de fósforo en pacientes en hemodiálisis, generalmente requiere tanto el uso diario de aglutinantes orales para inhibir la absorción intestinal del fosfato en la dieta y la eliminación de fosfato por los tratamientos con HD. A pesar de este enfoque dual, la hiperfosfatemia es frecuente debido a que las dietas occidentales típicas contienen un alto contenido de fosfato¹¹.

Los pesos moleculares de urea, anión fosfato y creatinina son 60, 95 y 113 Da, respectivamente. Por lo tanto, sobre la base solo de la difusión, la eliminación de fósforo de una solución acuosa a través de una membrana de diálisis debe encontrarse en algún lugar entre la difusión de la urea y la creatinina. Sin embargo, mientras que la urea se elimina tanto del plasma como del agua de los glóbulos rojos durante la diálisis, el fósforo, como la creatinina, se eliminan principalmente del plasma¹.

Durante la diálisis, la cantidad de cualquier soluto eliminado está limitada por la concentración su en la sangre. Si la concentración del soluto intradiálisis es baja, su eliminación por diálisis será relativamente ineficiente, independientemente de qué tan intensivo sea el tratamiento extracorpóreo. El nivel de fósforo sérico desciende marcadamente en la mayoría de los pacientes durante la primera hora de diálisis, y en aquellos pacientes donde los niveles caen por debajo de lo fisiológico, los niveles séricos de fósforo se mantienen relativamente bien, incluso durante sesiones de diálisis prolongadas. Cuando se busca mejorar el aclaramiento de cualquier soluto durante la diálisis, comúnmente se han intentado varias estrategias: (a) aumento de la duración de la sesión, (b) aumento del flujo sanguíneo; (c) aumento en el tamaño del dializador; y (d) mayor velocidad de flujo de dializado¹.

Las directrices de KDIGO recomiendan aumentar la eliminación del fósforo dialítico en el tratamiento de pacientes con ERC en estadio 5 con hiperfosfatemia persistente; sin embargo, aún no se han establecido las prescripciones óptimas para mejorar la eliminación del fósforo dialítico. En general, los tratamientos de HD se aplican con más frecuencia que tres veces por semana sin aumentar el tiempo de tratamiento semanal, obteniendo solo modestas reducciones en las concentraciones séricas de fósforo. En cambio, es necesario prolongar los tiempos de tratamiento semanales para lograr aumentos sustanciales en la eliminación del fósforo dialítico⁵.

El grupo de la Red de Hemodiálisis Frecuente (FHN por sus siglas en ingles) concluyó recientemente, basándose en su extensa investigación del metabolismo mineral durante las terapias de HD frecuentes, que la frecuencia óptima y la duración de la sesión para pacientes con hemodiálisis con hiperfosfatemia aún no se han determinado⁵.

Debido a las complejidades para controlar el fósforo en pacientes en diálisis, un modelo matemático que sirva de guía podría ser útil¹.

MODELOS CINÉTICOS DE FÓSFORO

Spalding et al. (2001), estudiaron los niveles de fósforo sérico intradiálisis en múltiples intervalos en 29 pacientes durante sesiones de diálisis cortas (promedio de 2,5 horas) y convencionales (aproximadamente 4 horas). Encontraron que un modelo convencional de urea similar a la cinética de dos compartimentos (dos comportamientos) no podía explicar el perfil de fósforo intradiálisis, ya que el nivel de fósforo sérico se mantenía durante la diálisis a un nivel más constante que el predicho por dicho modelo. Para explicar el perfil de fósforo sérico, postularon un modelo de cuatro grupos, en el que el último grupo de "emergencia" se activó solo si el valor de fósforo sérico alcanzó un valor crítico nivel bajo. El modelo publicado no estaba completamente desarrollado, ya que no abordaba en detalle cómo se rellenarían los diversos depósitos de fósforo durante el período interdiálisis, y los coeficientes de transporte entre los diversos grupos no se dieron en función de la población¹.

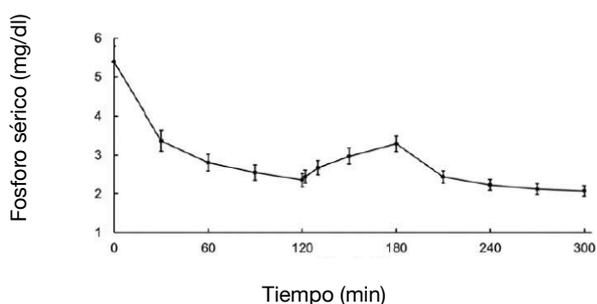
Kjellstrand et al. (2011) Evaluaron el efecto de las alteraciones en la prescripción del tratamiento de la HD sobre la cinética del fósforo en una cantidad considerable de tratamientos con HD. Estos investigadores midieron las concentraciones plasmáticas de fósforo prediálisis y la postdiálisis y todo el fósforo eliminado en el dializado de efluentes durante 455 tratamientos de HD en 47 pacientes. A partir de estos datos, se calculó el volumen fisiológico ($V_r\text{-P}$ o el volumen de distribución aparente asumiendo un modelo cinético de un compartimiento (one pool) como la cantidad total de fosfato removido dividido por la prediálisis menos la concentración plasmática de fósforo postdiálisis. Se demostró que era más alta con tiempos de tratamiento más largos y menores concentraciones de fósforo en plasma prediálisis. Además, hubo una gran variación en $V_r\text{-P}$ entre los pacientes y en pacientes de manera individual según la concentración plasmática de fósforo prediálisis⁷.

Leypold et al. (2013) describió un modelo de un pseudo compartimiento para describir la cinética y el balance de masa del fósforo inorgánico durante la HD. Debido a que este modelo es matemáticamente simple y contiene un número limitado de parámetros, se puede utilizar para estimar o determinar los parámetros cinéticos del fósforo, específicamente el aclaramiento de movilización de fósforo y su volumen de distribución central. Se encontró que estos parámetros cinéticos varían significativamente entre los pacientes con HD, pero se observó que eran similares cuando se determinaban durante tratamientos cortos de HD de 2 horas y convencionales de 4 horas, sugiriendo que los parámetros cinéticos fueron específicos del paciente. Demostraron que dos parámetros cinéticos que describen la cinética del fósforo durante la HD, la depuración de movilización de fósforo (KM) y el volumen de distribución central (o accesible) (V) pueden estimarse cuando se conoce el aclaramiento de fósforo del dializador y se miden varios niveles séricos de concentración de fósforo intradiálisis y posdiálisis. Cuando se conoce el aclaramiento de fósforo del dializador, pero solo se miden las concentraciones séricas de fósforo prediálisis y posdiálisis es posible estimar KM, pero no V. La determinación de parámetros cinéticos del fósforo en 774 pacientes con HD del estudio HEMO demostró que estos parámetros dependían de la concentración de fósforo sérico prediálisis, el peso corporal, la edad y el sexo⁶.

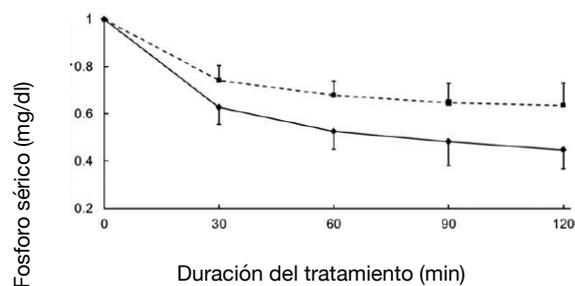
Leypold et al. (2017) realizaron mediciones de la concentración sérica de nitrógeno ureico y fósforo durante dos tratamientos cortos de HD separados por un período de intertratamiento de 60 minutos sin diálisis. En el caso de la urea, el período de 60 minutos después del primer tratamiento fue suficiente para que la urea se equilibrara entre compartimentos corporales, de modo que las disminuciones intradiálisis de la concentración normalizada de nitrógeno ureico durante el segundo tratamiento fueron

idénticas a las del primero. Esto es consistente con la comprensión actual de la cinética de la urea: un período de rebote de 60 minutos después de la diálisis se considera tiempo suficiente para equilibrar esencialmente la urea entre compartimentos del cuerpo.

Con respecto al fósforo, en cambio, el segundo tratamiento con HD comenzó antes del equilibrado del fósforo, como lo demuestran las disminuciones intradiálisis significativamente diferentes en las concentraciones de fósforo sérico normalizadas durante el primer y segundo tratamientos. Aunque la discrepancia en la concentración de fósforo sérico normalizada durante los dos tratamientos de HD demuestra un desequilibrio en la distribución de fósforo entre los compartimentos del cuerpo al inicio del segundo tratamiento HD, no cuantifica la magnitud de dicho desequilibrio⁸.



Concentración sérica de fósforo en función a 2 sesiones cortas de hemodiálisis de dos horas con separación de una hora.



Concentración sérica de fósforo normalizada en función a 2 sesiones cortas de hemodiálisis de dos horas con separación de una hora, los resultados en líneas solidas corresponden al primer tratamiento, las líneas separadas al segundo tratamiento.

- Modificado de Leypoldt JK, Baris U, et al. A Pseudo-One Compartment Model of Phosphorus Kinetics During Hemodialysis: Further Supporting Evidence. Artificial Organs

MANEJO DE LA HIPERFOSFATEMIA EN HEMODIÁLISIS

La guía de práctica clínica de la Sociedad Japonesa de Diálisis (JSDT) recomienda que los pacientes en diálisis mantengan los niveles de fosfato sérico dentro de 3.5-5.5 mg / dL.

Siendo la corrección de fósforo una prioridad, seguida de calcio y luego PTH. Informes anteriores mostraron que el control apropiado de los niveles de fósforo y calcio dieron como resultado un mejor pronóstico que el control solo de la PTH¹³.

Los médicos utilizan un enfoque triple para controlar el suero P en pacientes de diálisis: (1) eliminación de fósforo con diálisis, (2) restricción de la ingesta de fosfato en la dieta y (3) uso de aglutinantes de fosfato administrados por vía oral para limitar la absorción de los contenidos intestinales de fosfato ingerido. A pesar de estos esfuerzos, los niveles séricos de P en un tercio a la mitad de todos los pacientes en diálisis superan los 5,5 mg / dL. Si bien esto a menudo se atribuye a la falta de adherencia del paciente, hay una serie de factores legítimos que contribuyen a la hiperfosfatemia persistente en pacientes en diálisis, incluidos los siguientes:

La eliminación de fosfato durante una sesión de hemodiálisis asciende a solo 800 mg a 1,000 mg. Por lo tanto, la diálisis 3 veces a la semana es insuficiente para eliminar la ingesta diaria recomendada de fósforo para pacientes que requieren diálisis ($\leq 1,000$ mg). Es extremadamente difícil limitar la ingesta de fosfato para cumplir con la ingesta de proteína diaria recomendada para pacientes con hemodiálisis crónica de 1,1 a 1,3 g / kg de peso corporal peso. Muchos productos alimenticios al por menor tienen una gran cantidad de fosfato agregado como conservante para mantener la frescura. Los pacientes en diálisis deben tomar múltiples medicamentos, y los quelantes de fosfato aumentan la carga de píldoras del paciente. Los quelantes de fosfato generalmente son píldoras grandes que son difíciles de tragar, o si se mastica durante una comida puede distorsionar el sentido de gusto, dificultando la adherencia. Además, estos medicamentos a menudo causan malestar gastrointestinal. Finalmente, se han resaltado dos factores adicionales, una es la administración de altas dosis de calcitriol, o sus análogos, que se sabe que mejoran la actividad absorción de fosfato del intestino delgado. El otro factor es la disminución de la

concentración intestinal de fosfato libre, ya sea por restricción de fosfato en la dieta o con fosfato aglutinantes, que es un estímulo conocido para aumentar el fosfato¹⁹.

Cuando se busca mejorar la eliminación de cualquier soluto durante la diálisis, varias estrategias son comúnmente utilizadas: (a) aumento de la duración de la sesión, (b) aumento del flujo sanguíneo; (c) aumento del dializador tamaño; y (d) mayor velocidad de flujo de dializado¹.

M. Albalate et al (2003) diseñaron un estudio con medidas para aumentar la eliminación de fósforo durante la hemodiálisis, aportando diferentes soluciones con distintas concentraciones de bicarbonato y glucosa en el baño, flujo de líquido de diálisis (Qd) y superficie del dializador (S) sobre la eliminación de fósforo. Encontraron como principal factor determinante de la eliminación de fósforo a la concentración plasmática inicial, ninguno de los cambios efectuados en la composición del baño mejoran la cantidad de P eliminado, el aumento de S de 2 a 2,6 m² de un dializador de baja permeabilidad, si bien mejora el Kt/V, no afecta a la eliminación de P; el aumento de Qd no induce modificaciones¹³.

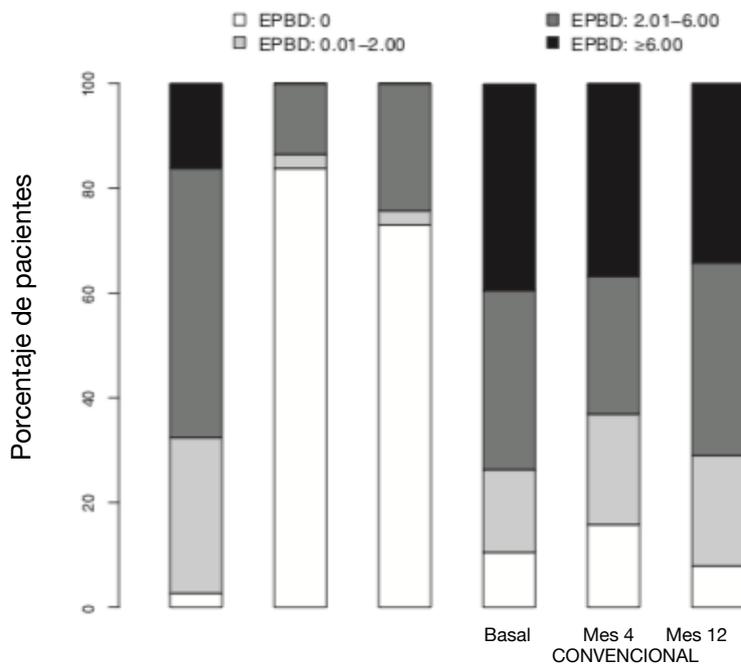
P. Gallar et al. (2007) seleccionaron 108 pacientes en hemodiálisis. El 78% disponía de FAVI y 22% de catéter tunelizado. La membrana del dializador fue de polisulfona de alta permeabilidad en 31 (30%) y de permeabilidad media en 77 (70%). La superficie del dializador fue: 1,7 m²: 17 (16%); 1,8 m²: 77 (71%); 2,1 m²: 14 (13%). Flujo del líquido de diálisis: 500 ml/min: 55 pacientes; 700 ml/min: 53 pacientes. Duración de la sesión: 4,14 ± 0,41 (Rango 3,5-5 horas). El 85% se dializaban entre 4 y 5 horas. Concluyeron que en la depuración de fósforo en una sesión de hemodiálisis intervienen además del fósforo plasmático, la cantidad de sangre depurada que es en general superior cuando el acceso vascular es una FAVI. Otros factores como la duración de la sesión y la superficie del dializador, la ultrafiltración, el flujo del líquido de diálisis, la permeabilidad de la membrana

o la técnica de hemodiafiltración on-line no la incremento de forma significativa la depuración de fósforo¹⁴.

Tonelli et al. (2009) estudió tres estrategias para aumentar la eliminación de el fósforo en pacientes muy grandes: aumento de la sesión duración de 4.0 a 4.5 horas, aumentando el flujo de dializado, o el uso de dos dializadores en paralelo. De las tres estrategias, solo el uso de los dos dializadores en paralelo fue la única estrategia que tenía un clínicamente impacto significativo en la eliminación de fósforo²⁰. Daugirdas (2012) analizó sesiones de hemodiálisis diarias cortas y hemodiálisis nocturna las cuales redujeron los niveles séricos de fósforo en 0.6 y 1.6 mg / dL respectivamente, en relación con 3 sesiones por semana. En el brazo de hemodiálisis cortas diarias, la HD intensiva redujo significativamente la dosis estimada de quelante de fosfato por día, mientras que en el brazo nocturno, la HD intensiva provocó la interrupción del aglutinante en el 75% de los pacientes. Sin embargo, la HD intensiva parece no tener efectos significativos sobre las concentraciones séricas de calcio y hormona paratiroidea. En conclusión, la HD intensiva, especialmente la HD nocturna, disminuye los niveles de fósforo sérico y disminuye la necesidad de quelantes de fosfato¹⁶. Jenan G, et al (2015) Comparando hemodiafiltración y HD, no observaron ninguna diferencia en los niveles séricos de fosfato¹⁷.

Bertocchio JP, et al. (2016) concluyen que la modulación del bicarbonato sérico puede jugar un papel en el control del compartimento del fosfato, observando que en un intento por corregir la acidosis metabólica durante la hemodiálisis, el exceso alcalino puede perjudicar el aclaramiento de movilización de fosfato¹⁸.

Dosis de quelante de fosforo requerida de acuerdo a hemodiálisis intensiva y convencional



Modificado de Daugirdas JT, Chertow GM, et al. Effects of Frequent Hemodialysis on Measures of CKD Mineral and Bone Disorder. J Am Soc Nephrol. 2012

III. JUSTIFICACIÓN

La hiperfosfatemia es un factor importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y de calcificaciones vasculares que generan enfermedad cardiovascular como principal causa de mortalidad. No obstante el advenimiento de quelantes de fósforo, el apego dietético y la terapia con diálisis adecuada, los pacientes generalmente no logran niveles séricos de fósforo (P) recomendados por guías internacionales vigentes, debido a que el aporte dietético supera la remoción dialítica.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar el comportamiento de P durante la hemodiálisis (HD), sin embargo, hasta nuestro conocimiento no se cuenta con un método estandarizado para predecir el comportamiento trashemodiálisis o poshemodiálisis de acuerdo nivel sérico basal prehemodiálisis

La remoción de P durante una sesión de HD podría ser modificada por el flujo sanguíneo (QS), flujo dializante(Qd), tiempo de tratamiento, tipo de membrana de diálisis, concentración de bicarbonato en la solución de diálisis, niveles de hemoglobina (Hb), P sérico prehemodiálisis, estado acido base, por lo que consideramos pertinente analizar la cinética de P durante una sesión de HD y determinar los factores que influyen en la misma. De este modo emplear medidas preventivas y terapéuticas oportunas en pacientes con insuficiencia renal crónica en HD.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Qué correlación existe entre los niveles séricos de fósforo con el tiempo de una sesión de hemodiálisis?
- ¿Qué correlación existe entre los niveles séricos de fósforo con el flujo sanguíneo de una sesión de hemodiálisis?
- ¿Qué correlación existe entre los niveles séricos de fósforo pre, intra y poshemodiálisis ?

VI.- HIPÓTESIS

- Existe correlación negativa entre los niveles de fósforo sérico con el tiempo de una sesión de hemodiálisis.
- Existe correlación negativa entre los niveles séricos de fósforo posthemodiálisis con el flujo sanguíneo empleado durante una sesión de hemodiálisis.
- Existe correlación negativa entre los niveles de fósforo sérico intra y poshemodiálisis con los niveles de fósforo prehemodiálisis.

V.- OBJETIVOS

GENERALES

- Correlacionar los niveles séricos de fósforo con el tiempo de una sesión de hemodiálisis.
- Correlacionar los niveles séricos de fósforo con el flujo sanguíneo de una sesión de hemodiálisis.
- Correlacionar los niveles séricos de fósforo pre, intra y poshemodiálisis.

VII.- MATERIAL Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio transversal analítico.

2.- UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizó en la unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis durante el período de tiempo comprendido de septiembre del 2018 a enero del 2019.

3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad > 18 años
- Genero indistinto
- Pacientes con niveles de fósforo sérico prehemodiálisis >5.5mg/dl
- Insuficiencia renal crónica de cualquier etiología en hemodiálisis con 3 sesiones por semana con duración mínima de 9 hrs semanales
- Pacientes con angioaccesos semipermanentes o permanentes funcionales.
-

3.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No acepten participar en el estudio
- Que cursen con proceso infeccioso agudo o crónico a cualquier nivel
- Que cursen con proceso neoplásico activo

3.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Disfunción aguda del angioacceso durante la toma de muestras
- Que no concluya las tomas sanguíneas programadas
- Que revoque el consentimiento informado.

4.- PROCEDIMIENTOS

El estudio analizó dos sesiones de hemodiálisis a mitad de semana, una de 180 y otra de 240 minutos. Se tomaron muestra de sangre de 2 ml a través de la línea arterial del angioacceso previo al inicio del tratamiento. A los 60, 120, 180 y 240 minutos de sesión se tomaron muestras de 2ml a través de la línea arterial del circuito extracorpóreo.

A la hora y 2 horas poshemodiálisis se tomó muestra de sangre de 2ml vía periférica.

Todas las muestras se tomaron con jeringa estéril, se colocó en tubo de bioquímica con gel BD Vacutainer SST (R) REF368159, se centrifugó a 3500 revoluciones durante 15 minutos, almacenando muestra a 4 grados centígrados, siendo procesada en un periodo no mayor a 2 hrs con el reactivo PHOS2 (R) y analizado mediante Roche/Hitachitachi COBAS c 701/702.

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva y los resultados se expresaron en mediana y rangos así como media y desviación estándar dependiendo de la distribución de los datos. Se realizó regresión lineal para determinar factores asociados a los niveles séricos de fósforo post hemodiálisis previa normalización de datos por transformación logarítmica. En el análisis de los valores de fósforo pre, intra y poshemodiálisis se realizó análisis de U de Mann Withney.

VIII.- ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el comité local de investigación en salud 3601 con número de registro 17CI09015034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082. La investigación clínica fue dirigida de acuerdo a los principios expresados en la declaración de Helsinki (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

IX.- RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron 56 pacientes cuyas características demográficas se muestran en la Tabla 1. La edad promedio fue de 48 ± 13 años, 53% de la población eran mujeres (n=30), con un índice de masa corporal (IMC) de 24.9 ± 3.5 kg/m². Del total de accesos vasculares, 82% eran semipermanentes y 18% fístulas. 51.7% recibieron sesión de HD con duración de 180 minutos y el resto sesión de 240 minutos. Los flujos sanguíneos variaron de acuerdo al acceso vascular, 11% se prescribió con flujos de 300, 63% con 350 y 26% con 400 ml/min. Los niveles de pH sérico al inicio de la sesión de HD fueron de 7.3 ± 0.6 , Hb de 9.4 ± 1.6 g/dl y albúmina de 3.7 ± 0.5 mg/dl.

Tabla 1. Características demográficas de la población

N = 56	
Edad (años)	48 \pm 13
IMC (kg/m²)	24.9 \pm 3.5
Sexo	
Masculino	46%
Femenino	54%
Acceso vascular	
Semipermanente	82%
FAVI	18%
Duración de sesión (minutos)	
180	52%
240	48%
Flujo sanguíneo (ml/min)	
QS 300	11%
QS 350	63%
QS 400	26%
pH	7.3 \pm 0.6
Hemoglobina (g/dl)	9.4 \pm 1.6
Albumina (g/dl)	3.7 \pm 0.5

Niveles de fósforo pre, intra y posthemodiálisis.

Tabla 2. Concentraciones séricas de fósforo pre, intra y posthemodiálisis.

Variabes	Medidas de dispersión
P basal (mg/dl)	5.3 (3.1 - 12.7)
P 60	3.5 (2.2 - 7.5)
P 120	2.9 (1.8 - 5.7)
P 180	2.7 (1.8 - 5.1)
P 240	2.6 (1.6 - 3.9)
RP + 60	3.5 (2.1 - 7.1)
RP + 120	3.75 (2.3 - 8.0)

P basal (niveles séricos de fósforo al inicio de sesión de hemodiálisis), P 60 (fósforo a los 60 minutos de sesión de hemodiálisis), P 120 (Fósforo a los 120 minutos), P 180 (fósforo a los 180 minutos), P 240 (fósforo a los 240 minutos), RP + 60 (niveles de fósforo a los 60 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis), RP +120 (niveles de fósforo a los 120 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis).

La mediana de los niveles de P al inicio de la sesión de HD (P basal), a los 60 (P 60), 120 (P 120) , 180 (P 180) y 240 minutos (P 240) fue de 5.3mg/dl (3.1 - 12.7), 3.5mg/dl (2.2 - 7.5), 2.9 mg/dl (1.8 - 5.7), 2.7mg/dl (1.8 - 5.1) y 2.6 (1.6 - 3.9) respectivamente como se muestra en la tabla 2. Los niveles de P a los 60 minutos posterior al término de la HD (P + 60) fueron de 3.5mg/dl (2.1 - 7.1) y a los 120 minutos (P +120) de 3.75mg/dl (2.3- 8.0).

Los niveles de P al finalizar sesión de 180 minutos disminuyeron un total de 2.55mg/dl ($p=0.000$, IC 95% 0.162 - 0.333) mientras que al finalizar sesión de 240 minutos disminuyeron 2.65 mg/dl ($p=0.0481$, IC 95% 0.002-0.292).

Niveles séricos de fósforo al finalizar sesión de hemodiálisis de 180 minutos

El factor que influyó en los niveles séricos de P al finalizar la sesión de HD de 180 minutos únicamente fue P Basal ($p=0.000$, IC 95% 0.162 - 0.33) como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3. Regresión lineal múltiple de los determinantes del nivel de fósforo sérico a los 180 minutos

Variable	Beta estandarizado	P=	IC 95%
QS	0.26	0.073	0.8 - 1.1
Duración de HD	0.07	0.450	0.04 - 0.20
pH	0.06	0.909	1.08 - 2.87
Edad	0.24	0.071	0.05 - 1.53
Sexo	0.17	0.280	0.47 - 2.45
Hb	0.11	0.317	1.7 - 35.5
P basal	0.61	0.000	0.162 - 0.33
Albumina	0.019	0.070	0.02 - 0.89
IMC	0.08	0.538	0.34 - 1.65

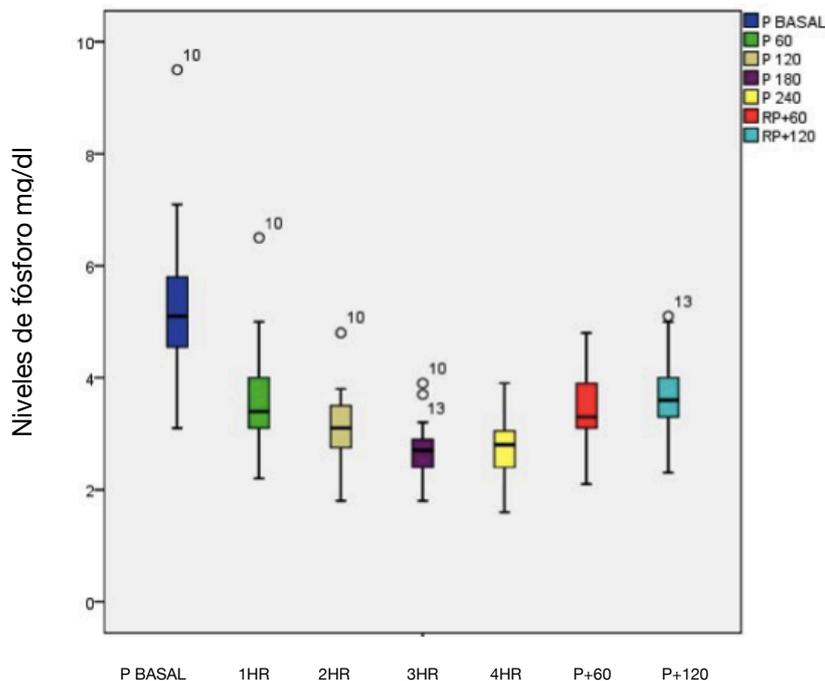
QS (flujo sanguíneo empleado en sesión de hemodiálisis), Hb (niveles sericos de hemoglobina), IMC (indice de masa corporal)

Niveles séricos de fósforo al finalizar sesión de hemodiálisis de 240 minutos

Los factores que influyeron en las concentraciones de P sérico al finalizar una sesión de HD de 240 minutos fueron el P Basal ($P=0.048$, IC 95% 0.002 - 0.292), los niveles séricos de Hb ($p= 0.019$, IC 95% 0.027 - 0.270), albúmina sérica ($p=0.026$, IC 95% 0.065 - 0.921) como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Regresión lineal múltiple de los determinantes de niveles séricos de fósforo a los 240 minutos

Variable	Beta estandarizado	P=	IC 95%
QS	0.43	0.063	0.00- 0.016
PH	0.36	0.178	4.62 - 9.08
Edad	0.18	0.696	0.21 - 1.15
Sexo	0.05	0.983	0.48- 2.47
HB	0.45	0.019	0.027 - 0.270
P basal	0.36	0.048	0.002 - 0.292
Albumina	0.04	0.026	0.065 - 0.921
IMC	0.26	0.896	0.69 - 15.61



Duración de hemodiálisis

Niveles séricos de fósforo a los 60 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis

Los factores que influyeron en los niveles séricos de P a los 60 minutos de finalizada la sesión de HD fueron el Qs ($p= 0.21$, IC 95% 0.001 - 0.016), los niveles de P basal ($p=0.000$, IC 95% 0.237 - 0.438), P 180 ($p=0.021$, IC 95% 0.084 - 0.94), los niveles de P 240 ($p 0.00$, IC 95% 0.448 - 1.03) y los niveles de Hb ($p=0.032$ (IC 95% 0.09 - 0.19) como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Regresión lineal múltiple de los determinantes de los niveles de fósforo a los 60 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis.

Variable	Beta estandarizado	P=	IC 95%
Qs	0.310	0.021	0.001 - 0.16
Duración de HD	0.064	0.224	0.693 - 2.16
P 180	0.367	0.021	0.084 - 0.94
P240	0.629	0.000	0.448 - 1.03
pH	0.079	0.555	2.42 - 4.52

Tabla 6. Regresión lineal múltiple de los determinantes de los niveles de fósforo a los 60 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis.

Variable	Beta estandarizado	P=	IC 95%
Edad	0.024	0.107	0.03 - 2.32
Sexo	0.061	0.246	0.702 - 5.18
HB	0.204	0.032	0.09 - 0.19
P basal	0.629	0.000	0.237 - 0.438
Albumina	0.05	0.127	0.43 - 0.89
IMC	0.112	0.417	-0.038 - 0.091

Niveles séricos de fósforo a los 120 minutos de finalizar sesión

Los factores que influyeron en los niveles séricos de P a los 120 minutos de finalizada la sesión de HD fueron P basal ($p=0.00$, IC 95% 0.313- 0.505), P 180 ($p=0.002$, IC 95% 0.262- 1.021), P 240 ($p=0.001$, IC 95% 0.265 - 0.905) y los niveles de Hb ($p=0.004$, IC 95% 0.041- 0.219) como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Regresión lineal múltiple de los determinantes de los niveles de fósforo a los 120 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis

Variable	Beta estandarizado	P	IC 95%
QS	0.39	0.118	-0.052 - 0.808
Duración de HD	0.023	0.145	0.075 - 14.08
P 180	0.641	0.002	0.262 - 1.021
P240	0.503	0.001	0.265 - 0.905
PH	0.042	0.247	6.1 - 9.6
Edad	0.163	0.244	2.29 - 10.08
Sexo	0.022	0.161	0.822 - 1.44
HB	0.247	0.004	0.041 - 0.219
P basal	0.721	0.000	0.313 - 0.505

Tabla 7. Regresión lineal múltiple de los determinantes de los niveles de fósforo a los 120 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis

Variable	Beta estandarizado	P	IC 95%
Albumina	0.017	0.196	0.281 - 0.342

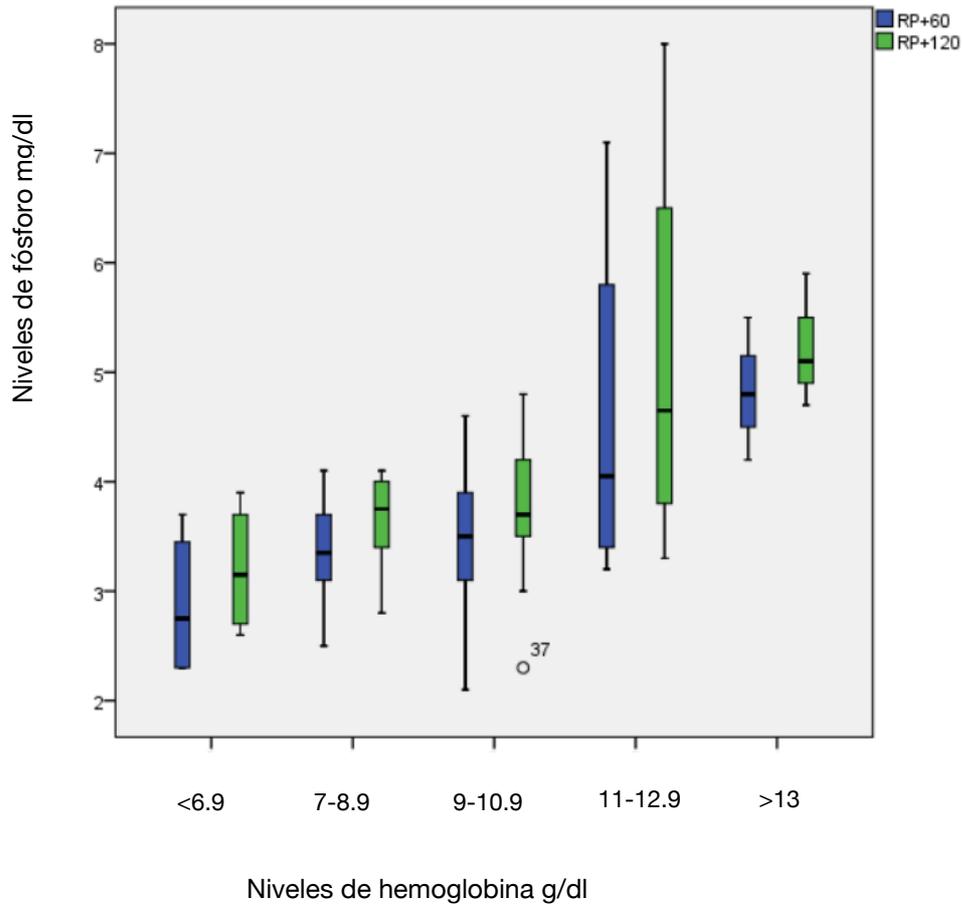


Figura 3 Niveles de fósforo con respecto a niveles de hemoglobina sérica a los 60 y 120 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis.

Cambio en la concentración sérica de fósforo a los 60 y 120 minutos de finalizar sesión de hemodiálisis

Los niveles de P al finalizar la sesión de HD de 180 minutos aumentaron al RP + 60 0.84mg/dl ($p=0.001$), y al RP + 120 0.34 ($p=0.000$). Los niveles de P al finalizar la sesión de 240 minutos aumentaron al RP +60 0.72mg/dl ($p=0.001$), y al RP + 120 0.30mg/dl adicional ($p=0.001$).

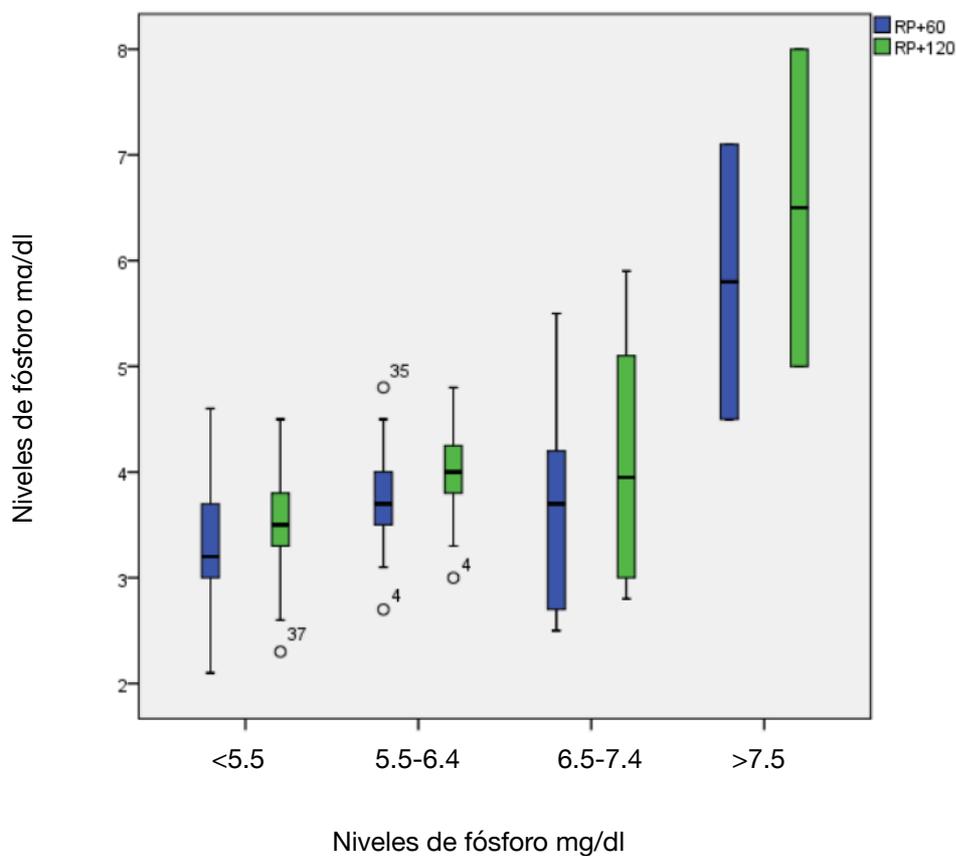


Figura 4 Niveles de fósforo a los 60 y 120 minutos de finalizar sesión con respecto a fósforo basal.

Discusión

En este estudio se describe la cinética de fósforo durante una sesión de hemodiálisis, el cual muestra una disminución de 33.8% con respecto al nivel basal durante la primera hora, con una disminución progresiva de 44.4, 48.4 y 49.2% a la segunda, tercer y cuarta hora de sesión respectivamente. Al finalizar la sesión hubo un aumento del P basal de 66 y 71% en la primera y segunda hora respectivamente. DeSoi et al²⁴ evaluó la cinética de P en HD de alto flujo encontrando una disminución precipitada de niveles de P en etapas tempranas, alcanzando el nivel más bajo a los 30-150 minutos, posteriormente con tasas de disminución menores hasta alcanzar una meseta y alcanzar un valor de P prehemodiálisis a las cuatro horas de finalizar la sesión. Leypold et al²⁵ describió una disminución significativa del P sérico durante los primeros 60 minutos de HD con posterior disminución en la concentración que continuo hasta finalizar el tratamiento.

La cinética de P se determinó por los niveles pre y poshemodiálisis, flujo sanguíneo, hemoglobina y albúmina.

Encontramos correlación significativa negativa entre los niveles de P prehemodiálisis y los niveles de P al finalizar la sesión, con una disminución mayor en las sesiones de 240 minutos. Kjellstrand et al²⁶ estudiaron la dinámica de P considerando las siguientes variables: número de sesiones, duración, flujos sanguíneos, flujos de dializado y tipo de membrana con medidas séricas pre y poshemodiálisis, encontrando una correlación negativa entre el P removido y las concentraciones prediálisis ($p < 0.0001$).

Observamos que los niveles más altos de Hb se asociaron a niveles séricos de P mas elevados intra y poshemodiálisis, posiblemente en relación a que los niveles de P intradialíticos se mantienen bajos y que el P es removido casi exclusivamente desde el plasma en su paso por el dializador, esto reduce el aclaramiento de P con respecto a la urea (que se depura de plasma y células sanguíneas) y este efecto se ve potenciado por

los niveles de hematocrito como lo describe Daugirdas et al¹. Descombes et al²³ realizó estudios de balance y equilibrio de masa in vivo e in vitro para examinar la cinética de difusión de P donde demostraron que el aclaramiento del dializado es muy cercano al dializado del plasma.

Los niveles de P poshemodiálisis a los 60 y 120 minutos, estuvieron determinados por los niveles de P basal y poshemodiálisis inmediato. Agar et al¹¹ analizó los niveles de P a los 60 minutos poshemodiálisis en sesiones de 2 y 4 hrs, no encontrando diferencia en el porcentaje de P posdialítico ($p = <0.001$). Leypoldt et al⁸ propone que la movilización de P desde los tejidos es proporcional a la diferencia entre los niveles séricos prediálisis y las concentraciones finales.

En relación al Qs prescrito no observamos diferencias estadísticamente significativas en la reducción de P. Leclerc M, et al²² realizaron un estudio prospectivo donde evaluaron el impacto de la tasa de Qs en la dosis de diálisis con flujos de dializado bajo, encontrado que el porcentaje de reducción de P aumenta de 0.46 ± 0.1 a 0.49 ± 0.07 , al incrementar el Qs de 300 a 450 mL/min respectivamente. El incremento del flujo de bomba de sangre 1 mL/min involucra un aumento de 0.00017% de reducción ($p = 0.28$, 95%, IC $-0.0001 - 0.0005$). Aunque algunos reportes indican que la extensión del tiempo de diálisis semanal mejora la remoción de P e incluso disminuye la necesidad de uso de quelantes de P en nuestro estudio no encontramos correlación estadísticamente significativa respecto a sesiones de 180 o 240 minutos, situación contraria a lo descrito por Toneli et al²⁰ en sesiones de HD de 4.5 horas con respecto a sesión de 4 hrs ($P=0.04$) y Elliot et al²⁷ evidenciaron un aclaramiento mayor en sesiones de HD de 4, 6 y 8 horas ($p=<0001$).

Se identificaron niveles de P sérico intradiálisis constantes, independiente de la duración de la HD, como lo reportado por Spalding et al²¹ quienes observaron que los niveles de P sérico no disminuían a niveles críticamente bajos probablemente asociado al transporte de

P desde sitios de depósito de acuerdo a su modelo cinético de P de cuatro compartimentos. Con respecto a los niveles de albúmina evidenciamos niveles de P poshemodiálisis mas altos en sesión de 240min (2.57 vs 3.15mg/dl) con niveles de albúmina por debajo de 3.5 y por arriba de 4mg respectivamente, esto probablemente en relación a que el P se mantiene unido a proteínas hasta en un 10% y el resto es ultrafiltrable²⁸.

Los resultados de este estudio tuvieron como limitación el número reducido de pacientes, la falta de control en los cambios séricos de pH, bicarbonato, temperatura, que podrían modificar el movimiento intracelular de P, así como la falta de control del uso de quelantes y apego dietético que pudieran influir en la cinética. Se requieren de nuevas evaluaciones que permitan estandarizar un modelo que explique la cinética de P durante la terapia hemodialítica.

Conclusiones

La cinética de fósforo en hemodiálisis muestra que el descenso más significativo de este ión es en la primera hora de sesión y durante la primera hora poshemodiálisis, como factores predictivos como era de esperarse los niveles séricos de fósforo basales (prehemodiálisis), aunado a otros factores que incluyen: niveles séricos de P poshemodiálisis, hemoglobina y albúmina.

X.- BIBLIOGRAFÍA

1. Daugirdas T. Removal of Phosphorus by Hemodialysis. *Semin Dial.* 2015; 28(6): 620-3.
2. Wu L, Bai H, Chen T, et al. The relation of calcium-phosphorus metabolism related indexes with cardiac damages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 3244-3248.
3. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate a poison for humans? *Kidney Int.* 2016; 90(4): 753-63.
4. Thompson S, Manns B, Lloyd A, et al. Impact of using two dialyzers in parallel on phosphate clearance in hemodialysis patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 32(5):855-861.
5. Leyboldt JK, Baris U, et al. Simplified phosphorus kinetic modeling: predicting changes in predialysis serum phosphorus concentration after altering the hemodialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(7):1423-9.
6. Leyboldt JK, Baris U, et al. Phosphorus Kinetics during Hemodiafiltration: Analysis Using a Pseudo-One-Compartment Model. *Blood Purif.* 2013; 35 (suppl 1): 59-63.
7. Leyboldt JK, AKONUR A, et al. Physiologic volume of phosphorus during hemodialysis: Predictions from a pseudo one-compartment model. *Hemodial Int.* 2012; 16: S15-19.
8. Leyboldt JK, Baris U, et al. A Pseudo-One Compartment Model of Phosphorus Kinetics During Hemodialysis: Further Supporting Evidence. *Artif Organs.* 2017; 41(11): 1043-1048.
9. Berndt TJ, Thompson JR, et al. Regulación de la excreción renal de calcio, de magnesio y de fosfato. *El riñón.* Elsevier. 2018. pp 185-203.
10. Lloret MJ, Bover J, et al. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2013; 4(2): 2-10.

11. Baris U, Akonur A, et al. Kinetic Model of Phosphorus Mobilization during and after Short and Conventional Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(12):2854-60.
12. Hou Y, Li X, et al. Phosphorus and mortality risk in end-stage renal disease: A metaanalysis. *Clin Chim Acta*. 2017; 474: 108-113.
13. Albalade M, Fernández C, et al. ¿Se puede aumentar la eliminación de fósforo con la hemodiálisis convencional. *Nefrología*. 2003; 23(6): 520-7.
14. Gallar P, Ortiz M, Ortega O., et al. Factores en la eliminación de fósforo en hemodiálisis. *Nefrología*. 2007; 27(1): 46-52.
15. Copland M, Komenda P, et al. Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(5): S24-32.
16. Daugirdas JT, Chertow GM, et al. Effects of Frequent Hemodialysis on Measures of CKD Mineral and Bone Disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(4): 727-38.
17. Jean G, Hurot JM, et al. Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: a cross-over study. *BMC Nephrol*. 2015;16:70.
18. Bertocchio JP, Mohajer M, et al. Modifications to bicarbonate conductivity: A way to increase phosphate removal during hemodialysis? Proof of concept. *Hemodial int*. 2016 Oct; 20(4): 601-609.
19. Wadi N, Suki M.D, et al. Phosphorus regulation in chronic kidney disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2016; 12(Suppl 4): 6-9.
20. Tonelli M, Wang W, Hemmelgarn B, et al. Phosphate Removal With Several Thrice-Weekly Dialysis Methods in Overweight Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54(6): 1108-15.
21. Spalding E, Chamney P, et al. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int*. 2002;61(2): 655-67.

22. Leclerc M, Bechade C, et al. Does the Blood Pump Flow Rate have an Impact on the Dialysis Dose During Low Dialysate Flow Rate Hemodialysis?. *Blood Purif.* 2018;46(4):279-285.
23. Descombes E, Jutzet A, et al. Diffusion kinetics in blood during haemodialysis and in vivo clearance of inorganic phosphate. *Blood Purif.* 2001;19(1): 4-9.
24. DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Nov;4(5): 1214-8.
25. Leyboldt JK, Agar BU, et al. Determinants of phosphorus mobilization during hemodialysis. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4): 841-8.
26. Kjellstrand CM, Ing TS, Kjellstrand PT, et al. Phosphorus dynamics during hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011 Apr;15(2): 226-33.
27. Eloit S, Van Biesen W, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(6): 765-70.
28. Carral F, Oliveira G, et al. Homeostasis del calcio, fósforo y magnesio. *Med Integr* 2000 Oct;36(7): 243-276.

XII.- ANEXOS

ANEXO 1.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	CINÉTICA DE FÓSFORO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El valor elevado del fósforo en sangre se relaciona con alteraciones cardíacas que pudieran contribuir entre otras causas a la mortalidad del paciente en hemodiálisis. Es importante conocer el comportamiento del nivel de fósforo en la sangre en una sesión de hemodiálisis para determinar si el flujo de sangre durante el tratamiento es el adecuado.
Procedimientos:	<p>El estudio consiste en que de sus tres sesiones que recibe, en dos de ellas, una será de 180 minutos y otra de 240 minutos con el flujo de sangre que usted maneja habitualmente procedente de su catéter y/o fístula. Se le tomarán muestras de sangre de 2 ml, una previa a su sesión de hemodiálisis, otra a los 60, 120, 180 en una sesión y en otra sesión hasta los 240 minutos.</p> <p>En ambas sesiones a la primera y segunda hora de terminado su tratamiento, para lo cual usted requiere esperar en la unidad por solo dos ocasiones.</p>
Posibles riesgos y molestias:	Las tomas de muestras puede ocasionar de manera poco frecuente dolor en el sitio de punción o hematoma (moretón), en los casos de las tomas en la primera y segunda poshemodiálisis, debido a que el resto de tomas se obtendrán de las líneas de la máquina.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Una vez que se conozcan sus niveles en sangre de fósforo, antes, durante y después de las dos hemodiálisis nos permitirá decidir cambios en sus indicaciones de hemodiálisis y ajuste medico dietético de la ingesta de fósforo si fuera el caso.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le informará del comportamiento de los niveles en sangre de fósforo, antes, durante y después de las dos hemodiálisis para tomar medidas médico dietéticas.

Participación o retiro:	Su participación en el estudio es voluntario y puede ser revocable en cualquier momento, si embargo de ninguna manera habrá repercusión en la atención que recibe en esta unidad
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento si el flujo sanguíneo modifica sus niveles sanguíneos de fósforo.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr Duran Juan Manuel. Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP. 06720. Tel. 56276900, ext 21755 correo electrónico: drjuanduran.100@gmail.com
Colaboradores:	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

ANEXO 2.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE		NSS	AGREGADO	EDAD	GENERO	IMC
ETIOLOGIA DE LA ERC		HB	ALBUMINA	TIPO DE ACCESO		
SESION 180 MINUTOS				SESION DE 240 MINUTOS		
FECHA:				FECHA:		
FLUJO DE DIALIZADO (ml/min)				FLUJO DE DIALIZADO		
FLUJO SANGUINEO (ml/min)				FLUJO SANGUINEO		
PH BASAL				PH BASAL		
P BASAL (mg/dl)				P BASAL		
P 60MIN				P 60MIN		
P 120 MIN				P 120 MIN		
P180 MIN				P180 MIN		
P 240 MIN				P 240 MIN		
RP 60				RP 60		
RP 120				RP120		
SANGRE PROCESADA (L)				SANGRE PROCESADA		