



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA DR. IGNACIO
CHÁVEZ

**EFFECTO EN REMOCIÓN DE TOXINAS URÉMICAS
UTILIZANDO FILTROS DE MEDIANO PORO MÁS
TERAPIA DE HEMODIAFILTRACIÓN**
TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA
PRESENTA

DR. JOSE SALVADOR LOPEZ GIL

ASESOR DE TESIS:
DRA MAGDALENA MADERO ROVALO

PROFESOR TITULAR:
DRA MAGDALENA MADERO ROVALO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. AGOSTO 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. Magdalena Madero Rovalo
Asesor de Tesis
Jefe de Servicio nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Héctor Alejandro Pérez-Grovas Garza
Jefe de unidad de hemodiafiltración, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Índice

Lista de abreviaturas.....	4
Resumen	5
Executive summary.....	7
Marco teórico-referencial	9
Planteamiento del problema.....	11
Justificación	11
Pregunta de investigación	11
Objetivos	12
Hipótesis.....	12
Metodología	13
Tipo de estudio	
Universo de estudio	
Criterios de selección	
Recolección de datos	
Variables de estudio	
Descripción del estudio	
Análisis estadístico	
Consideraciones éticas	
Resultados	17
Discusión	21
Conclusiones	24
Referencias	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ERCT --> enfermedad renal crónica terminal

HDF --> hemodiafiltración

HD --> hemodiálisis

BIA --> bioimpedancia

IMSS --> Instituto Mexicano del Seguro Social

HDF-OL --> hemodiafiltración on line

AEC/ACT --> relación agua extracelular/agua corporal total

RRI --> Renal Research Institute

INC --> Instituto Nacional de Cardiología

HD HF --> hemodiálisis “high flux” alto flujo

HD MCO --> hemodiálisis “medium cut off” poro mediano

HDF HF --> hemodiafiltración “high flux” alto flujo

HDF MCO --> hemodiálisis “medium cut off” poro mediano

UF --> ultrafiltración

IMLG --> índice de masa libre de grasa

AEC/ACT: agua extracelular/agua corporal total

AF --> ángulo de fase

RESUMEN

Métodos: En este estudio de 4 semanas, 12 pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de la unidad de hemodiafiltración (HDF) del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez fueron tratados con cuadros diferentes modalidades que consistieron en una combinación de hemodiafiltración o hemodiálisis (HD) con filtros de alto flujo (Fx120) o con filtros de mediano poro (Theranova 400). **Ver figura 1** para ver la cronología del estudio. 6 ml de sangre y 6 ml de dializante fueron recolectadas en dos sesiones.

Figura 1. Diseño del estudio



Un total de 12 pacientes fueron incluidos en el estudio, los pacientes incluidos fueron > o igual a 18 años, no presentaban función renal residual, clínicamente estables definidos como no hospitalización durante los 3 meses previos a la inclusión. 6 pacientes fueron hombres y 6 mujeres, edad promedio de 43.8 años, la etiología de la enfermedad renal crónica fue diversa, los pacientes 1 al 6 se llevaron a cabo sesiones de HD los lunes y miércoles, mientras que los pacientes 7 a 12 los martes y jueves. Se tomaron muestras tanto de sangre como de dializante en casa sesión pre-diálisis pre- and post- filtro al minuto 10 y 230. Las muestras del líquido dializante fueron tomadas a los minutos 5, 10, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210 y 230. Así mismo se realizó bioimpedancia (BIA) previo al a primera sesión y posterior a la última sesión del estudio.

Resultados: Existe diferencia estadísticamente significativa en la depuración de ácido úrico a los 10 minutos con HDF + Theranova versus HD + Theranova (291.4 ± 32.4 versus 289.9 ± 32.3 ml/min $p=0.046$) y HDF + AF versus HD + Theranova (289.9 ± 32.3 ml/min vs $253,0 \pm 41,8$ ml/min $p=0.05$). En cuanto a la depuración de albúmina y urea no existe diferencia significativa en ninguna modalidad ni filtro utilizado

Conclusiones: Este estudio demuestra de manera preliminar que a los 10 minutos de iniciar la sesión, no existe mayor pérdida de proteínas específicamente albúmina

al utilizar de forma concomitante hemodiafiltración con filtro de mediano poro (Theranova) hecho que se había reportado en estudios experimentales previos. Por otro lado, la depuración de ácido úrico fue mejor en terapias convectivas sin importar el filtro que se utilice ya sea de alto flujo o mediano poro.

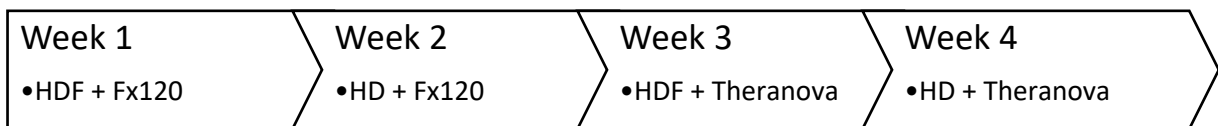
Executive Summary

Title: EFFECT OF HEMODIAFILTRATION PLUS MEDIUM CUT – OFF MEMBRANES ON UREMIC TOXINS REMOVAL

Study design

In this 4-week study, 12 end stage renal disease patients at the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez in Mexico City, Mexico, were treated with four different modalities consisting of a combination of hemodiafiltration (HDF) or hemodialysis (HD) with the high-flux dialyzer Fx120 or the Theranova 400. See Figure 1 for the study timeline. 6-ml blood and 6-ml dialysate samples were collected at two sessions per modality.

Figure 1. Study design



Patient numbers

A total of 12 patients were enrolled in the study. Patients included were >18 years old, had no renal residual function. They had to be clinically stable, defined as no hospitalization during the 3 months prior to inclusion. 6 patients were female and 6 patients were male with mean age of 43.8 years, the ESRD etiology. Subjects 1-6 were treated on Monday and Wednesday and subjects 7-12 were treated on Tuesday and Thursday.

Treatment

The sessions were 4 h long and the dialysis treatments were based on their current prescription, with blood flow > 300 ml/min. The OL-HDF sessions were performed in post-dilution mode with no restriction on the total convective ultrafiltration volume. In every session the ultrafiltration flow rate was adjusted to reach dry weight. Any individual anticoagulant treatment was continued as previously prescribed. During sessions all patients realize exercise by static bicycle during 240 min of session.

Sample numbers

A total of 5 blood samples were collected per session including a systemic pre-dialysis blood sample as well as pre- and post-dialyzer blood samples at 10 min

and 230 min. Blood samples were centrifuged and plasma was stored at -80°C . A total of 13 dialysate samples were collected per session at 5, 10, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, and 230 min. Dialysate samples were stored at -80°C . All samples were shipped de-identified to the RRI Research Laboratory located at 315 East 62nd Street, 3rd Floor, New York, NY, 10065.

Laboratory measurements

The laboratory measurements that will be performed on these samples may include, but are not limited to, routine diagnostic markers, uremic toxins, and metabolomics biomarkers. Examples of molecules of interest are uric acid, albumin, phosphorus, vitamin B12, urea, $\beta 2$ microglobulin, and protein-bound uremic toxins. With subject consent, samples will be stored at the RRI Research Laboratory for a wide array of analyses in the future to collect biological information. Such analyses will be aimed at promoting health and wellbeing of dialysis patients.

Results: There is a statistically significant difference in uric acid clearance at 10 minutes with HDF + Theranova versus HD + Theranova (291.4 ± 32.4 versus 289.9 ± 32.3 ml / min $p = 0.046$) and HDF + AF versus HD + Theranova (289.9 ± 32.3 ml / min vs 253.0 ± 41.8 ml / min $p = 0.05$). As regards the clearance of albumin and urea, there is no significant difference in any modality or dialyzer used.

Conclusions: This study demonstrates in a preliminary data that within 10 minutes of starting the session, there is no greater loss of albumin when concomitantly using hemodiafiltration with a medium cut-off dialyzer (Theranova), a fact that had been reported in previous experimental studies. On the other hand, uric acid clearance was better in convective therapies regardless of the dialyzer used either high flow or medium cut off dialyzer.

MARCO TEORICO

Actualmente en México, de acuerdo a los datos publicados por el IMSS, del total de la población mexicana que se encuentra en diálisis, el 41% corresponde a terapia de reemplazo renal con hemodiálisis.¹ Pacientes con enfermedad renal crónica terminal que se encuentran en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis tiene mayor riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, esto puede explicarse por el aumento en prevalencia de factores comórbidos como diabetes mellitus e hipertensión arterial así como los factores asociados por la propia uremia que conlleva a inflamación crónica y alteraciones en metabolismo óseo mineral.²

El escenario clínico emanado por el síndrome urémico así como los mecanismos que llevan a él, son complejos y multifactoriales, dentro de los principales mecanismos fisiopatológicos destaca la inflamación, desgaste protéico-energético, alteraciones en metabolismo de glucosa, trombogénesis y fibrosis. El conocimiento sobre la toxicidad urémica ha ido creciendo de manera exponencial en las últimas décadas así como la creación de grupos de colaboración enfocados en la misma como la European Uremic Toxin Work Group (EuTox), donde actualmente se han descubierto alrededor de 130 toxinas urémicas³. Estos solutos, tradicionalmente se han clasificado de acuerdo a su peso molecular en solutos pequeños (< 500 daltons y de mediano peso (500 a 60 kiloDaltons), hidrosolubles y sustancias unidas a proteínas.⁴

La hemodiafiltración on-line (HDF-OL) con alto volumen de reposición combina el tratamiento difusivo con el convectivo, permite un mayor aclaramiento de solutos de mediano y alto peso molecular y mejora la tolerancia hemodinámica intradiálisis.⁵ El estudio ES-HOL demostró que la hemodiafiltración on-line con sustitución posdilucional redujo la mortalidad por cualquier causa con respecto a hemodiálisis convencional, posteriormente, la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados con más de 2700 pacientes y varios metaanálisis, han confirmado la disminución de la mortalidad global y cardiovascular.⁶

Los principales factores limitantes en la consecución de altos volúmenes convectivos son el flujo de sangre, el tiempo de sesión y el dializador, ante esto, la industria farmacéutica ha mejorado los dializadores optimizando el tamaño del poro para conseguir mayores volúmenes de sustitución y mayor depuración.⁷

Más allá de la membranas utilizadas para la hemodiálisis convencional, nuevas membranas con poros de mayor tamaño han sido desarrolladas para tratamientos específicos, estas membranas especializadas, permiten la remoción de moléculas de muy alto peso molecular como mediadores de inflamación en el contexto de sepsis, o remoción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, sin embargo, este tipo de tratamiento permite pérdida significativa de proteínas plasmáticas como albúmina. La nueva generación de membranas altamente selectivas de mediano poro, permiten remoción de solutos grandes tanto como las membranas de poros de mayor tamaño sin aparente pérdida mayor de albúmina; para solutos urémicos entre 15,000 y 45000 Da, estas membranas de mediano poro permiten mayor aclaramiento en comparación con filtros de alto flujo.⁸

En contrario a la función del riñón normal, la terapia con hemodiálisis causa cambios o “shifts” dramáticos en la composición de líquidos corporales y una remoción de solutos vitales además de las toxinas urémicas, ante esto, la reciente utilización de la metabolómica para estudiar metabolitos en plasma en pacientes en hemodiálisis, ha mostrado resultados prometedores, este estudio evaluó 80 sesiones de hemodiálisis, donde además de toxinas urémicas, se comprobó la depleción de componentes biológicamente vitales durante la diálisis que puede contribuir a mayor morbimortalidad en este tipo de población⁹

En cuanto al contexto nutricional y la prescripción dialítica, no debería existir un simple camino para la prescripción, esto debido a los cambios en la población en diálisis, la mejoría en las técnicas dialíticas, sin embargo, aún en la práctica clínica actual, la prescripción con frecuencia permanece la regla “un solo tamaño para todos”, es por eso que la prescripción debe ser individualizada de acuerdo a la

población y al estado nutricional, con este último respecto los pacientes con mejor estado nutricional se podrían beneficiar de terapias de reemplazo renal de mayor eficiencia ya que la pérdida de proteínas por estas membranas es compensada por la producción endógena del organismo.¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retención de toxinas urémicas de mediano tamaño que son pobremente removidas por terapia de hemodiálisis convencional se han asociado a características patológicas secundarias a la uremia que juegan un papel muy importante en morbilidad cardiovascular, en décadas recientes se han hecho esfuerzos en mejorar la remoción de este tipo de toxinas, actualmente el uso de hemodiafiltración online con filtros de mediano poro no ha sido explorado ni comparado con hemodiafiltración online con filtros de alto flujo.

JUSTIFICACION

Este estudio pretende demostrar la eficacia en la remoción de toxinas urémicas de mediano tamaño con el uso de filtro de mediano poro utilizando terapia de hemodiafiltración online así como evaluación del estado nutricional y pérdida de albúmina con el uso de esta terapia que no ha sido previamente evaluado

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el efecto en remoción de toxinas urémicas de mediano tamaño del filtro de mediano poro con la terapia de hemodiafiltración y su efecto en parámetros nutricionales?

OBJETIVOS

- **Primario**

Conocer el efecto en la remoción de toxinas urémicas de mediano tamaño utilizando filtros de mediano poro aunado a la terapia de hemodiafiltración

- **Secundarios:**

-Evaluación nutricional durante la utilización de filtros de mediano poro

-Efecto del ejercicio con bicicleta estática en la remoción de dichas toxinas e impacto en contexto nutricional

-Utilidad de metabolómicas en cuanto al comportamiento de las toxinas urémicas y su utilidad en la práctica clínica nefrológica

HIPOTESIS

La remoción de moléculas de mediano tamaño utilizando terapia de hemodiafiltración con filtro de mediano poro será mayor con respecto a otras modalidades sin presentar pérdida significativa de albúmina ni afectación a otros parámetros nutricionales

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio piloto cuasi-experimental, cruzado, abierto
- Por la participación del investigador: Cuasi-experimental
- Por temporalidad del estudio: Prospectivo
- Por la lectura de datos: Prolectivo
- Por el análisis de datos: Analítico

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

- Población objetivo

Pacientes con registro Institucional con antecedente de enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal con Hemodiálisis de la Unidad de Hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez

Criterios de inclusión

- Edad > o igual a 18 años
- Pacientes que se encuentren en hemodiálisis 3 veces por semana en la unidad de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología
- Pacientes sin función renal residual (sin volumen urinario residual)
- Pacientes con niveles de Hemoglobina > 7 g/L previo al inicio del estudio
- Pacientes que puedan realizar ejercicio con bicicleta estática durante cada sesión
- Aceptación y firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes menores a 18 años
- Pacientes que presenten función renal residual (volumen urinario residual)
- Pacientes con niveles de hemoglobina < 7 previo al inicio del estudio
- Pacientes incapaces de realizar ejercicio con bicicleta estática durante cada sesión

Criterios de eliminación

- Pacientes que requieran hospitalización por cualquier causa durante la realización del estudio
- Pacientes que no puedan completar las sesiones de hemodiálisis por cualquier causa

Tamaño muestral

Tipo de muestreo por conveniencia, de acuerdo a esto, se determinó tamaño muestral de 12 pacientes

Especificación de variables

Se tomarán como variables independientes los cuatro tipos de modalidades de terapia de reemplazo renal que se realizarán:

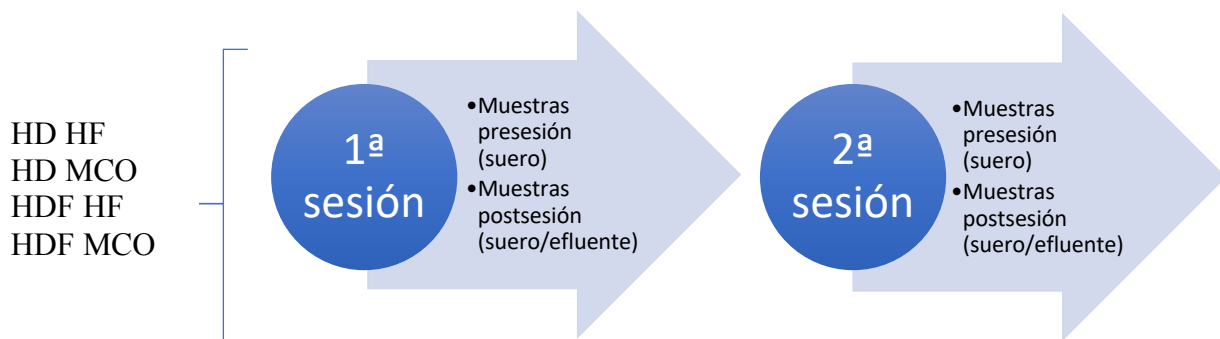
1. Hemodiálisis convencional con filtro de alto flujo
2. Hemodiálisis convencional con filtro de mediano poro
3. Hemodiafiltración online con filtro de alto flujo
4. Hemodiafiltración online con filtro de mediano poro

Como variables independientes se encuentran las moléculas de mediano tamaño a determinar enlistadas como sigue: albúmina, urea, ácido úrico,

Descripción del estudio

Una vez seleccionado a los pacientes, se dividirán en 4 grupos para recibir el siguiente esquema de tratamiento:

1. (HD alto flujo "HD HF") Hemodiálisis convencional con filtro de alto flujo (Cordiox Fx120) → 2 sesiones
2. (HD filtro mediano "HD MCO") Hemodiálisis convencional con filtro de mediano poro (Theranova) → 2 sesiones
3. (HDF alto flujo "HDF HF") Hemodiafiltración online con filtro de alto flujo (Cordiox Fx120) → 2 sesiones
4. (HDF poro mediano "HDF MCO") Hemodiafiltración online con filtro de mediano poro (Theranova) → 2 sesiones



Determinación (suero/efluente):

- Albúmina
- Urea
- ácido úrico

Previo al inicio de la primera sesión y posterior a la última sesión de cada grupo de tratamiento se llevará a cabo la siguiente evaluación nutricional:

- a) Realización de bioimpedancia con determinación de relación agua extracelular/agua corporal total (AEC/ACT) y ángulo de fase
- b) Evaluación de la dieta

Las muestras almacenadas serán enviadas al Renal Research Institute para su procesamiento y determinación de metabolómicas de dichas toxinas para evaluar la eficacia de la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis.

Para fines de este estudio, se determinaron las depuraciones a los 10 minutos (instantáneas) arteriovenosas y del dializante para los solutos: urea, albúmina y ácido úrico utilizando las siguiente fórmula:

$$Cl_{AV_Uric} = (Q_b * Conc[3,1] - (Q_b - Fluid_removal_rate) * Conc[2,1]) / Conc[3,1]$$

$$Cl_{Dia_Uric} = (Q_d + Fluid_removal_rate) * Conc[1,1] / Conc[3,1]$$

$$Cl_{AV_Albumin} = (Q_b * Conc[3,2] - (Q_b - Fluid_removal_rate) * Conc[2,2]) / Conc[3,2]$$

$$Cl_{Dia_Albumin} = (Q_d + Fluid_removal_rate) * Conc[1,2] / Conc[3,2]$$

$$Cl_{AV_Urea} = (Q_b * Conc[3,3] - (Q_b - Fluid_removal_rate) * Conc[2,3]) / Conc[3,3]$$

$$Cl_{Dia_Urea} = (Q_d + Fluid_removal_rate) * Conc[1,3] / Conc[3,3]$$

$$Cl_{AV_BUN} = (Q_b * Conc[3,4] - (Q_b - Fluid_removal_rate) * Conc[2,4]) / Conc[3,4]$$

$$Cl_{Dia_BUN} = (Q_d + Fluid_removal_rate) * Conc[1,4] / Conc[3,4]$$

$$Cl_{AV_PO4} = (Q_b * Conc[3,5] - (Q_b - Fluid_removal_rate) * Conc[2,5]) / Conc[3,5]$$

$$Cl_{Dia_PO4} = (Q_d + Fluid_removal_rate) * Conc[1,5] / Conc[3,5]$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó del programa SPSS, versión 23.0 (SPSS INC, Chicago, Illinois). Las variables continuas se reportarán con media y desviación estándar, las variables categóricas como frecuencias y porcentajes, se utilizará T de student o U de Mann Whitney para diferencias de medias de acuerdo a la distribución de cada variable y prueba de ANOVA asumiendo normalidad y varianzas iguales para diferencia de proporciones entre los grupos.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 12 pacientes en total, 50% correspondió a género masculino, la edad promedio fue de 43.83 ± 18.51 , el tiempo en terapia de reemplazo renal promedio fue 35.17 ± 27.78 meses. Dentro de las principales etiologías de enfermedad renal destacaron: no determinada en 33%, enfermedad renal diabética 16.6% y nefropatía lúpica en 8.3%. 41.6% de los pacientes cumplían criterios para hipertensión. En cuanto a las características de las sesiones de hemodiálisis destacó el flujo sanguíneo (Qs) promedio 367 ± 22.87 ml/min, el flujo dializante (Qd) promedio 493.14 ± 57.04 ml/min, el volumen total de ultrafiltración promedio fue de 2382.4 ± 568.3 ml (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características basales

Característica	Valor
N= 12	
Edad (años)	43.83 ± 18.51
Mujeres n (%)	6 (50)
Peso (kg)	61.2 ± 9.58
Tiempo en HD (meses)	35.17 ± 27.78
Etiología no determinada n (%)	4 (33.3)
Enfermedad renal diabética n (%)	2 (16.6)
Nefropatía lúpica n (%)	1 (8.3)
Hipertensión n (%)	5 (41.6)
Total de UF (ml)	2382.4 ± 568.3
Qs (ml/min)	367.02 ± 22.87
Qd (ml/min)	493.14 ± 57.04
Duración sesión (min)	240

Dentro de los cálculos de depuración a los 10 minutos de los solutos previamente mencionados (ácido úrico, albúmina y urea) con las diferentes modalidades y filtros (**Gráfica 1.**) existe diferencia estadísticamente significativa en la depuración de ácido úrico a los 10 minutos con HDF + Theranova versus HD + Theranova (291.4 ± 32.4 versus 253.0 ± 41.8 ml/min $p=0.046$) (**Tabla 2**) y HDF + AF versus HD + Theranova (289.9 ± 32.3 ml/min vs $253,0 \pm 41,8$ ml/min $p=0.05$) (**Tabla 3**).

En cuanto a la depuración de albúmina y urea no existe diferencia significativa en ninguna modalidad ni filtro utilizado (**Tablas 2.3.4.**) En cuanto a los litros de sustitución en hemodiafiltración utilizando filtro de AF versus filtro Theranova, se documentó diferencia estadísticamente significativa 26.7 ± 3.31 litros vs 24.7 ± 3.45 litros ($p=0.005$).

Gráfica 1.

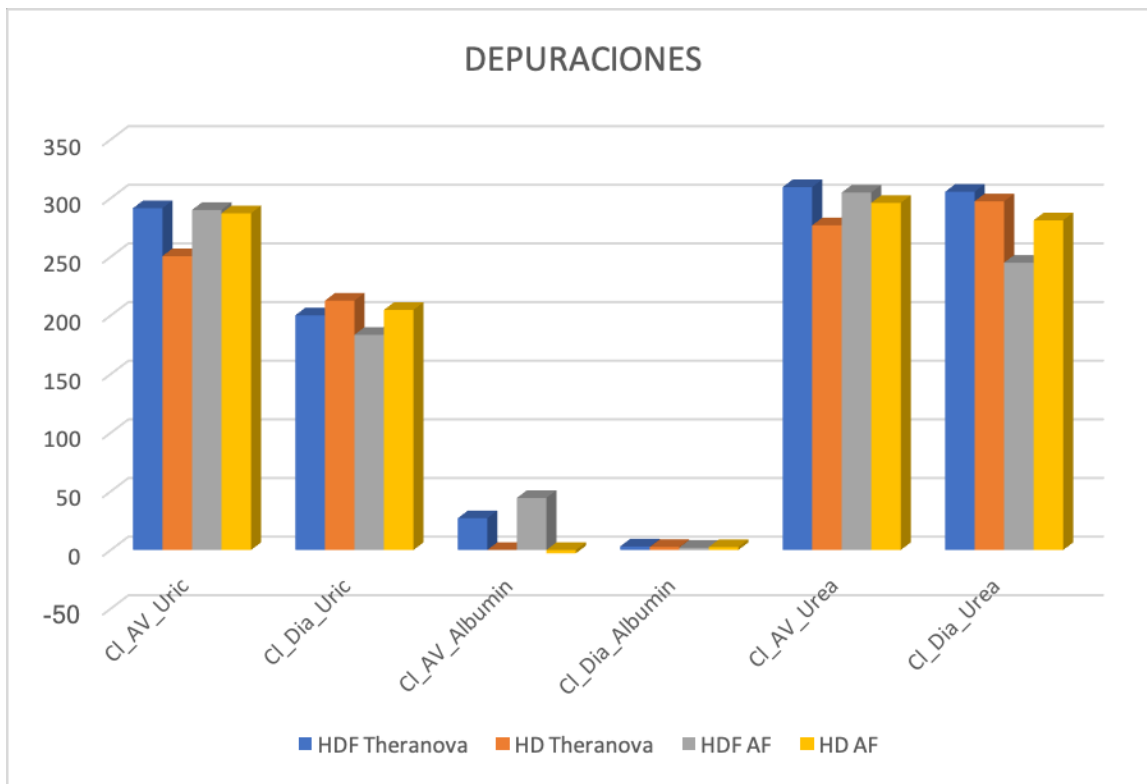


Tabla 2. HDF + Theranova

	HDF + Theranova (ml/min)	HD + Theranova (ml/min)	p.	HDF AF (ml/min)	p.	HD AF (ml/min)	p.
AV AU	291.4±32.4	253.0±41.8	0.04	289.9±32.3	1.00	287.1±31.5	0.99
Dial AU	200.1±58.9	211.9±59.6	0.98	168.2±125.2	0.76	204.7±56.2	0.99
AV alb	27.1±101.4	-0.6±20.8	0.72	44.4±76.7	0.96	-2.8±20.6	0.67
Dial alb	3.0±1.76	2.6± 0.65	0.99	4.3±8.5	0.95	2.5±1.00	0.99
AV urea	309.4±39.4	279.4±46.3	0.34	304.8±29.6	0.99	296.0±29.2	0.78
Dial urea	305.4±74.5	296.3±42.7	0.99	245.0±139.4	0.33	281.1±58.6	0.90

AV: arterio-venosa, AU: ácido úrico, Dial: dializante, Alb albúmina

Tabla 3. HD + Theranova

	HD + Theranova (ml/min)	HDF + Theranova (ml/min)	p.	HDF + AF (ml/min)	p.	HD + AF (ml/min)	p.
AV AU	253.0±41.8	291.4±32.4	0.04	289.9±32.3	0.05	287.1±31.5	0.09
Dial AU	211.9±59.6	200.1±58.9	0.98	168.2±125.2	0.54	204.7±56.2	0.99
AV alb	-0.6±20.8	27.1±101.4	0.72	44.4±76.7	0.25	-2.8±20.6	1.00
Dial alb	2.6± 0.65	3.0±1.76	0.99	4.3±8.5	0.89	2.5±1.00	1.00
AV urea	279.4±46.3	309.4±39.4	0.34	304.8±29.6	0.40	296.0±29.2	0.69
Dial urea	296.3±42.7	305.4±74.5	0.99	245.0±139.4	0.47	281.1±58.6	0.97

AV: arterio-venosa, AU: ácido úrico, Dial: dializante, Alb albúmina

Tabla 4. HDF + alto flujo

	HDF + AF	HDF + Theranova	p.	HD + Theranova	p.	HD + AF	p.
AV AU	289.9±32.3	291.4±32.4	1.0	253.0±41.8	0.05	287.1±31.5	0.99
Dial AU	168.2±125.2	200.1±58.9	0.76	211.9±59.6	0.54	204.7±56.2	0.68
AV alb	44.4±76.7	27.1±101.4	0.96	-0.6±20.8	0.25	-2.8±20.6	0.30
Dial alb	4.3±8.5	3.0±1.76	0.95	2.6± 0.65	0.89	2.5±1.00	0.74
AV urea	304.8±29.6	309.4±39.4	0.99	279.4±46.3	0.40	296.0±29.2	0.93
Dial urea	245.0±139.4	305.4±74.5	0.33	296.3±42.7	0.47	281.1±58.6	0.74

AV: arterio-venosa, AU: ácido úrico, Dial: dializante, Alb albúmina

Los parámetros nutricionales medidos por análisis de bioimpedancia por multifrecuencia (dispositivo InbodyS10) fueron el índice de masa libre de grasa (IMLG), el porcentaje de masa grasa, la relación agua extracelular/agua corporal total (AEC/ACT) y el ángulo de fase tanto al inicio como al final del estudio. Destacando disminución del IMLG de 17.05 ± 1.55 a 16.46 ± 1.26 sin significancia estadística ($p=0.08$), disminución en la relación AEC/ACT 0.395 ± 0.01 a 0.385 ± 0.01 ($p=0.002$) y aumento del ángulo de fase 4.53 ± 0.82 a 5.21 ± 1.12 ($p=0.006$). **Tabla 5.**

Tabla 5.

PARAMETRO	MEDIA	p.
IMLG basal (kg/m^2)	17.05 ± 1.55	0.08
IMLG final (kg/m^2)	16.46 ± 1.26	
Masa grasa basal (%)	$30.72 \pm 10,21$	0.46
Masa grasa final (%)	$31.45 \pm 9,36$	
Rel AEC/ACT basal (L)	0.395 ± 0.01	0.002
Rel AEC/ACT final (L)	0.385 ± 0.01	
Ángulo de fase basal (°)	4.53 ± 0.82	0.006
Angulo de fase final (°)	5.21 ± 1.12	

DISCUSION

Las técnicas de hemodiálisis que se utilizan actualmente en nuestro país se encuentran limitadas a hemodiálisis convencional, lo que repercute en pobre remoción de toxinas urémicas de mayor peso molecular con efecto a mediano y/o largo plazo en el contexto cardiovascular. El uso de hemodiafiltración es limitado a sólo unos centros de nuestro país.

Hasta el día de hoy no existen estudios que hayan realizado sesiones de HDF utilizando filtros de mediano poro como el filtro Theranova (Baxter). Este estudio piloto con resultados preliminares de depuraciones iniciales (primeros 10 minutos de sesión) pretende comparar la modalidad HDF utilizando el filtro Theranova como objetivo principal con las diferentes modalidades previamente mencionadas en la metodología y tablas de resultados y buscar el efecto en remoción de toxinas urémicas así como evaluar si existe mayor pérdida de proteínas ante el poder convectivo de la terapia de hemodiafiltración y el uso del filtro de mediano poro.

Dentro de los resultados a destacar, en primer lugar, no existió diferencia significativa con la remoción de albúmina con ninguna de las modalidades, esto puede deberse al número reducido de sesiones que podrían no reflejar por completo el impacto en el estado nutricional del paciente. Kirsch et al¹¹ en su estudio demostró mayor pérdida de albúmina al utilizar HD con filtros de mediano poro versus HDF con filtros de alto flujo (3.2 gramos vs 0.4 gramos). La pérdida de proteínas en pacientes en diálisis peritoneal estable, sin alta tasa de catabolismo proteico es mayor cuando se compara con cualquier modalidad de hemodiálisis, la disminución de albúmina sérica es del 10-15% de acuerdo a estudio realizado por Caravaca et al¹² con seguimiento a 24 meses, lo cual, ante estos resultados, la pérdida de albúmina podría ser menor utilizando filtros de mediano poro + HDF en pacientes con adecuado estado nutricional. Esto último cobra relevancia al correlacionar los hallazgos en los parámetros nutricionales determinados por bioimpedancia, donde podemos documentar mejoría en el ángulo de fase al finalizar el estudio con respecto al valor basal (4.53 ± 0.82 vs 5.21 ± 1.12 , $p = 0.006$). En un estudio cruzado

realizado en población asiática donde se incluyeron 173 pacientes en hemodiálisis de mantenimiento se realizó bioimpedancia y determinación de ángulo de fase, donde se determinó punto de corte de 4.6° para riesgo de desgaste proteico energético¹³, en nuestro estudio el ángulo de fase promedio final fue de 5.2° esto asociado a mejoría en estado de volumen lo cual se puede confirmar con la disminución en la relación agua extracelular/agua corporal total (AEC/ACT) observada en este grupo de pacientes .

Al comparar la media de las depuraciones calculadas de los solutos (urea, albúmina, ácido úrico) tanto con las diferentes modalidades (HD, HDF) como los diferentes filtros (alto flujo, Theranova), podemos destacar que a los 10 minutos de inicio de sesión, la depuración de ácido úrico es mayor utilizando HDF + Theranova que con HD + Theranova con significancia estadística (291.4 ± 32.4 versus 253.0 ± 41.8 ml/min $p=0.046$) así como al comparar HDF + AF con HD + Theranova (289.9 ± 32.3 ml/min vs 253.0 ± 41.8 ml/min $p=0.05$) lo que sugiere que el efecto principal sea debido a la convección en lugar del filtro que se utilice.

En un estudio publicado en el año 2000 por Ziolk et al¹⁴ se describieron los modelos matemáticos de depuración para ciertos solutos en hemodiálisis, los autores reportan que desde los primeros minutos existe aumento en la concentración de ácido úrico en el dializante así como aumento del coeficiente de transferencia de masa, por lo que nuestras determinaciones estadísticamente significativas en la depuración inicial del ácido úrico con los diferentes filtros son relevantes

Actualmente existe evidencia contradictoria del papel del ácido úrico en pacientes en hemodiálisis en cuanto a morbimortalidad cardiovascular, previamente se había demostrado asociación de hipertensión y desenlaces cardiovasculares adversos a mayores niveles de ácido úrico en pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que a mayores niveles se asocia a mejor estado nutricional y a que la dieta alta en proteínas contiene concentraciones elevadas de

purinas. Un estudio observacional publicado en el año 2016 por Kalantar et al¹⁶ evaluó a 4928 pacientes en hemodiálisis, demostró mayor mortalidad en hipouricemia (< 5 mg/dl) [hazard ratio (HR) 1.67, 95% CI 1.38–2.03] con respecto a pacientes con hiperuricemia (> 8 mg/dl). Esto podría traducir que aunque exista mayor depuración de ácido úrico con terapias convectivas no se afecta la concentración de ácido úrico en sangre ante la posibilidad de mayor aporte protéico en la dieta de los pacientes en hemodiálisis.

Dentro de las limitaciones de este estudio destacan: el tamaño de muestra, el tiempo de realización del estudio así como no contar con las determinaciones de depuración a los 240 minutos ya que actualmente contamos con resultados a los 10 minutos de haber iniciado la sesión, si bien, se arrojan resultados significativos, el contar con los resultados de las demás muestras aportaría mayor información.

Actualmente se lleva el procesamiento de las muestras en el Renal Research Institute para continuar con el protocolo de estudio además de determinar metabolómicas para mayor evaluación de pérdida de proteínas en este tipo de modalidad y filtro previamente estudiado.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra de manera preliminar que a los 10 minutos de iniciar la sesión, no existe mayor pérdida de proteínas específicamente albúmina al utilizar de forma concomitante hemodiafiltración con filtro de mediano poro (Theranova) hecho que se había reportado en estudios experimentales previos. Por otro lado, la depuración de ácido úrico fue mejor en terapias convectivas sin importar el filtro que se utilice ya sea de alto flujo o mediano poro.

La modalidad de HDF + Theranova podría ser una alternativa terapéutica de reemplazo renal para pacientes con adecuado estado nutricional ya que podría impactar de manera positiva en la remoción de toxinas urémicas sin un probable efecto negativo en pérdida de proteínas.

Se requieren más estudios controlados y aleatorizados que evalúen el efecto de HDF + Theranova en la pérdida de proteínas a largo plazo ya que en este estudio sólo se valoraron 2 sesiones y la muestra fue pequeña.

REFERENCIAS

1. Tamayo Juan, Lastiri H. Santiago et al. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. Gaceta médica Academia Nacional de Medicina. 2016
2. A. García Prieto et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clinical Kidney Journal*, 2018, vol. 11, no. 5, 742–746
3. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934–1943
4. Vanholder, R.; Fouque, D.; Glorieux, G.; Heine, G.H.; Kanbay, M.; Mallamaci, F.; Massy, Z.A.; Ortiz, A.; Rossignol, P.; Wiecek, A.; et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, 4, 360–373
5. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1798–807.
6. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al., ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24: 487–97.
7. Maduell F, et al. Evaluation of the dialyser inner diameter in online haemodiafiltration. *Nefrologia* 2018;38(1):34–40

8. Zweigart et al. MCO membranes: a new generation of HD membranes with extended toxin removal. *Int J Artif Organs* 2017; 40(7): 328-334
9. Zhang et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. *Clinical Biochemistry* 50: 1078-1086
10. Piccoli et al. Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When One Size Does Not Fit All the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 331
11. A.H. Kirsch et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1–8
12. Caravaca F, Arrobas M, Dominguez C. Serum albumin and other serum protein fractions in stable patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 703–707
13. Tan et al. Bioelectrical Impedance Analysis–Derived Phase Angle Predicts Protein–Energy Wasting in Maintenance Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 29, No 4 (July), 2019: pp 295-301
14. Ziolkowski et al: Hemodialysis modeling. *Kidney International*, Vol. 57 (2000), pp. 1152–1163
15. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition* 2015; 31: 138–147
16. *Kalantar-Zadeh et al.* Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 32, Issue 10, October 2017, Pages 1750–175.