

11230

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

EL EJERCICIO COMO FACTOR FAVORECEDOR DE
EXTRACCIÓN DE FÓSFORO EN HEMODIAFILTRACIÓN

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
N E F R O L O G I A
P R E S E N T A :
DRA. MARIBEL ARELLANO CHAIREZ

ASESOR: DR. HÉCTOR ALEJANDRO PÉREZ GROVAS GARZA.

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0350156





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.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Maribel Arellano

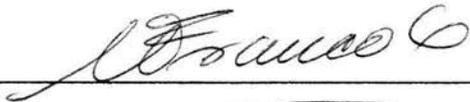
Chavez

FECHA: 26/09/05

FIRMA: [Signature]



Dr. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. MARTHA FRANCO ESCOBEDO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA



Dr. HECTOR ALEJANDRO PÉREZ GROVAS GARZA
TUTOR

AGRADECIMIENTOS

A Dios ... que a pesar de mi tendencia por alejarme de él siempre ha permanecido lo suficiente cerca para hacer que logre lo que más anhelo.

A mis padres ... por haber forjado en mi la necesidad de seguir adelante por más que el camino sea un espino y con fortaleza recibir lo que la vida me tiene destinado.

A mis maestros ... Hector Pérez Grovas, Jaime Herrera Acosta, Francisco E. Rodríguez y Eduardo Mancilla que en forma incondicional han guiado mis pasos para que mi camino no sea en vano.

A mis compañeros y amigos Vladimir, José y Carlitos , que fueron incondicionales en este nuevo peldaño de mi vida, creciendo con nuestras diferencias y evolucionando juntos como lo que somos eternamente estudiantes de la medicina.

A mis pacientes y personal de enfermería que con nobleza dejaron involucrarse en mis libros de enseñanza.

A mi compañero, amigo y cómplice en la travesía de mi vida ... S.
ALBERTO que con cariño, amor y devoción camina a mi lado, sin dejar
que me quede atrás, celebrando mis momentos de triunfo y apoyandome a
seguir con empeño en mis momentos de pesimismo.

Y por último, y no por eso el menos importante. A mi hijo ...
ALBERTO ALEJANDRO que con solo su presencia me embriaga de
vida, alegría y amor para seguir adelante, además de enseñarme como ser
una persona mejor.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el ejercicio intradiálisis es capaz de mejorar la extracción de fosfato total en pacientes con sustitución de la función renal a base de hemodiafiltración.

Material y Métodos: El estudio se realiza en el periodo comprendido del 1° de abril de 2005 al 23 de septiembre del 2005. En la unidad de Hemodiafiltración del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se incluyeron ambos sexos, portadores de IRC avanzada dependientes de hemodiafiltración, estables a nivel cardiovascular, con autorización previa de consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron cuando presentaban recirculación del acceso > 10%, enfermedad arterial coronaria de moderada a severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e historia de cirugía de extremidades inferiores en los 3 últimos meses, desnutrición severa con una tasa catabólica de proteínas <0.7 y albúmina <35gr/l y hospitalizados por infección o falla cardíaca. Protocolo de Estudio: Los pacientes se sometieron una primera semana a HDF durante 4 horas 3 veces por semana en reposo durante la sesión y en la segunda semana cada uno de los parámetros individualizados para todos fueron mantenidos sin cambios, agregando a las sesiones ejercicio intradiálisis. Se cuantificó la extracción total de fósforo en el líquido dializante en cada una de las sesiones y el análisis de la cinética de fósforo solo fue realizado durante el día miércoles o jueves del tratamiento. Los quelantes de fósforo y otros medicamentos se suspendieron durante el estudio. Se les pidió a los pacientes que mantuvieran la misma ingesta de líquido y que la dieta fuera constante lo más que fuera posible durante las 2 semanas previas y durante el estudio. Técnica de Ejercicio: El ejercicio consistió en pedaleo continuo con bicicletas fijas, ergonómicas, adaptadas para el sillón de hemodiafiltración durante las 4 horas de la sesión, a una velocidad de 15 a 20km/hra, con mula resistencia. El ejercicio fue cuantificado por su duración, el gasto de energía en kilocalorías y distancia en kilómetros. Las muestras de sangre fueron tomadas de la arteria necesariamente antes del inicio de HDF (M0), a la hora de iniciada la sesión durante la HDF (M1) y al final del tratamiento sin disminuir la velocidad de la bomba de sangre (M2). Adicionalmente se tomaron muestras a los 30 y 60 minutos postdiálisis (M3,M4) directamente de la fistula. Se cuantificó el fósforo en el dializante con la técnica de muestreo continuo del dializante gastado y la medición del volumen de dializante total a los 60, 120, 180 y 240 minutos. Al inicio del estudio se determinó hemoglobina, fósforo, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, triglicéridos, creatinina y nitrógeno de urea. El fósforo fue analizado en plasma y dializante.

Resultados: Solo 17 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales 8 (47%) fueron del sexo femenino y 9 (53%) masculino, con edad promedio de 32.7 años (rango: 14-55). Su duración promedio en hemodiálisis fue de 14.6 meses (rango 1-40 y mediana de 6 meses). El gasto de energía semanal promedio fue de 1815.8 ± 30 Kcal con una distancia de 57.5 ± 1 km. La cantidad de fósforo en miligramos fue de un promedio diario de 1925.4 ± 603 mg/día. Durante la semana de ejercicio los niveles séricos de fósforo prediálisis reportaron un promedio de 5.51 ± 2 mg/dl (p= 0.32) en comparación con la semana de reposo con 5.30 ± 2 mg/dl, alcanzando una PRR (tasa de reducción de fósforo) en el protocolo con ejercicio de 30.52 ± 12% en comparación con la semana sin ejercicio que fue de 28.61 ± 16% (p= 0.30) con análisis de 1 cola y p= 0.60 con análisis de dos colas). Sin embargo, pudimos observar que durante la semana de ejercicio la extracción total por sesión de fósforo fue de 7378.7 ± 391 mg, 10.5% mayor que en la semana de diálisis en reposo que fue de 6678.1 ± 427mg (p=0.03). En cuanto el rebote de fósforo durante la semana de ejercicio fue de 39.65% ± 3, o sea 14.17% menor (p= 0.31) en comparación con el reposo de 46.2% ± 37.3. En todas las sesiones de diálisis sin excepción se programó un Kt/V mínimo de 1.2, logrando alcanzar un El Kt/V al final de la sesión de diálisis durante la semana de ejercicio de 1.59 (p<0.005) a diferencia del 1.5 alcanzado en la semana de reposo.

Conclusión: Los resultados confirman que la realización de ejercicio durante toda la sesión de hemodiafiltración significativamente aumenta la extracción de fósforo por el procedimiento. La mayor extracción de fósforo se acompañó de mayor extracción de moléculas pequeñas como la urea y de una tendencia a menor rebote de fósforo una hora después de terminado el procedimiento, ambos datos tomados en conjunto sugieren que la mayor extracción, por lo menos en parte es favorecida por un mayor flujo capilar a nivel intramuscular.

**EL EJERCICIO COMO FACTOR
FAVORECEDOR DE
EXTRACCIÓN DE FÓSFORO EN
HEMODIAFILTRACIÓN**

INDICE

Antecedentes Científicos.....	8
Planteamiento del Problema.....	17
Justificación.....	18
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	22
Resultados.....	29
Discusión	37
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	43

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Hiperfosfatemia y repercusión clínica.

El fósforo sérico elevado es un acompañante inseparable de la insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA) en ausencia de una dieta restringida de fósforo. En ausencia de estado hipercatabólico, fósforo sérico alto es debido a la acumulación de fósforo por dieta rica en fósforo, disminución de la eliminación debido a diálisis inadecuada, pobre adaptación al uso de quelantes de fósforo y hueso hiperdinámico debido a hiperparatiroidismo.¹⁶

Las consecuencias de la hiperfosfatemia incluyen el desarrollo y la progresión del hiperparatiroidismo secundario y predisposición a la calcificación metastásica cuando el producto de calcio y fósforo sérico ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$) se eleva.^{1,12,32} Ambas condiciones pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad substancial considerada en pacientes con IRCA.³⁴

En un estudio previó,¹ el riesgo relativo de muerte para aquellos con fósforo sérico mayor de 6.5mg/dl fué de 1.27. La evaluación de predictores de fósforo mayor de 6.5mg/dl revelado en análisis multivariado fue una edad más joven en el inicio de la IRCA, sexo femenino, raza blanca, la diabetes, el tabaquismo activo y los niveles más altos de creatinina sérica. El análisis del calcio sérico no reveló ninguna correlación con el riesgo relativo de la muerte, el producto del $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ (>72mg/dl), sin embargo, demostró una tendencia del riesgo de la mortalidad (1.34) similar a ésa vista con fósforo sérico solamente.³⁴ El riesgo de mortalidad asociado con hiperfosfatemia fue independiente de PTH.

Para los pacientes de hemodiálisis quienes han recibido diálisis por más de 1 año, un gran porcentaje tiene niveles séricos de fósforo cerca de 6.5mg/dl incrementando el riesgo de muerte. Los mecanismos responsables de muerte aún no son conocidos, pero puede estar relacionado a una anomalía elevada del producto $Ca \times PO_4$. Sin embargo, por mecanismos aún no claramente establecidos se requiere el control vigoroso de la hiperfosfatemia para mejorar la sobrevivencia del paciente.

En un reporte preliminar francés, ¹⁶ observaron que en pacientes en hemodiálisis con IRCA la hiperfosfatemia está asociada con una circulación hiperquinética caracterizada por aumento de la presión arterial media asociado con un alto gasto cardiaco pero con disminución de las resistencias periféricas. El incremento del gasto cardiaco es debido al incremento súbito de volumen y la frecuencia cardiaca aumenta. En paralelo con los cambios hemodinámicos centrales, la hiperfosfatemia fue asociada con elevación de la rigidez de arteria carótida común.

Balance de fosfato en hemodiálisis.

En la mayoría de los pacientes en hemodiálisis la absorción de fosfato de la dieta excede a la eliminación a través del tratamiento de hemodiálisis.

La ingesta diaria nutricional de fosfato es de 18 a 36 mmol aproximadamente. Asumiendo una absorción intestinal entre el 40 a 80%, la ingesta diaria efectiva varía de 10 a 30mmol, lo cual es equivalente a una ingesta semanal entre 100 y 210mmol. La extracción de fosfato durante la diálisis para un paciente sin función renal residual es entre 20 y 40mmol por sesión de hemodiálisis. Esto equivale a una extracción semanal entre 60 y

120mmol de fosfato. Así en la hemodiálisis estándar los pacientes tienen un balance de fosfato positivo.

Reducción terapéutica del fosfato plasmático.

En general hay tres maneras para controlar los niveles de fósforo: la disminución de la ingesta de fósforo dietético, los quelantes de fósforo y extracción de fósforo durante la diálisis.¹² Las opciones para reducir la concentración de fosfato junto con sus limitaciones en su aplicación práctica se pueden separar en dos grupos: la reducción de la absorción de fósforo o la mejoría de la extracción de fosfato por hemodiálisis.

Una de las maneras de reducir la absorción de fosfato es disminuir la ingesta del mismo, una situación difícil de alcanzar porque la dieta rica de proteínas contiene niveles altos de fosfato. Prácticamente los quelantes del fósforo son el único acceso que logra disminuir la absorción intestinal, aunque desafortunadamente se han observado muchos efectos adversos. Por esta razón, los quelantes de fósforo basados en calcio (acetato de calcio, carbonato de calcio) actualmente han reemplazado a los basados en aluminio.¹⁷

Mejoría de la extracción de fosfato con hemodiálisis.

Para entender mejor este procedimiento, tiene que considerarse con mayor detalle la cinética de fósforo durante la diálisis.

El fosfato preferencialmente se encuentra intracelularmente y un pequeño porcentaje es distribuido en el espacio extracelular. Solo 3.5 mmol de fosfato plasmático están disponibles para la extracción dialítica. Parte de este fosfato puede originarse del compartimento intersticial, el cual contiene cerca de 10

mmol de fosfato. Sin embargo se considera que la mayor contribución viene del espacio intracelular.

Previo al tratamiento de diálisis, las concentraciones son distribuidas desigualmente entre el espacio extracelular e intracelular: el fosfato intracelular es 50 veces más alto que el del compartimento extracelular, lo cual indica una mayor impermeabilidad de la membrana celular hacia el fosfato.

Cuando comienza la diálisis, la concentración de fosfato plasmático es reducida rápidamente durante la primera fase del tratamiento de hemodiálisis durante típicamente 60 a 90 minutos.⁵ Después de esta fase inicial, la concentración de fósforo plasmático es baja, reduciendo el gradiente de difusión sobre la membrana del dializador.

La limitante de este paso es la transferencia del espacio intracelular al espacio extracelular y no la dializancia de fosfato del dializador. Después de que el tratamiento es completado, el transporte en el paciente continua, permitiendo una nueva situación de balance. Este es el amplio rebote de la concentración de fosfato visto después de la diálisis. El tiempo para completar el rebote es ciertamente mayor de 30 minutos y se estima que pueden ser varias horas.

Con ésta cinética en mente, existen 3 métodos que pueden ser usados para incrementar la extracción de PO₄ durante la diálisis:

- El uso de altos flujos sanguíneos o membranas de diálisis con alta permeabilidad al PO₄;

- Incremento de transporte de PO₄ entre el espacio intracelular al espacio extracelular a través de corrección de acidosis;¹⁰
- Prolongación y/o incremento de la frecuencia de tratamientos de hemodiálisis.

Incremento de la dializancia

En investigaciones en vivo bajo condiciones estandarizadas se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dializadores en un rango de 80.9 a 104.5ml/min con un flujo sanguíneo de 300ml/min y un flujo dializante de 500ml/min. La extracción total de fosfato por tratamiento fue un rango muy estrecho entre 29.4 y 32.9 mmol, con diferencias no estadísticamente significativas entre los dializadores.¹⁷

Retraso de corrección de acidosis

Ha sido discutido que una corrección lenta de la acidosis metabólica durante el tratamiento de hemodiálisis puede permitir el incremento de la extracción de fosfato debido a que aumenta el transporte de fósforo del espacio intracelular al espacio extracelular. Sin embargo, se ha observado que una buena corrección del balance ácido-base de los pacientes reduce el hiperparatiroidismo y, consecuentemente, mejora el estado del paciente.

Duración y frecuencia del tratamiento de hemodiálisis

El aumento en la frecuencia de número de diálisis se conoce aumenta la extracción de fosfato debido a que la tasa de extracción es consecuencia de la primera hora de diálisis reduciéndose posterior a este tiempo.⁴² Sin embargo, en periodos de tratamiento más prolongados, la extracción del fosfato ha sido gentil y el rebote después del tratamiento ha sido evitado.³¹

Estudios previos^{13,41} refiere que el aumento de frecuencia también permite un incremento en el Kt/V_{urea} , la suspensión de antihipertensivos, mejora la nutrición, reduce los requerimientos de eritropoyetina y facilita el control del balance de fosfato.

Efecto del ejercicio durante la hemodiálisis

Estudios previos, ⁶ han observado que la diálisis durante el ejercicio remueve más urea y creatinina, el ejercicio incrementa el Kt/V de urea hasta un 14%, equivalente a incrementar el tiempo de diálisis 20 minutos.

El fenómeno de rebote postdiálisis de algunos solutos (urea, fosfato) esta bien documentado, inmediatamente después de haber terminado la hemodiálisis la concentración plasmática de estos solutos se eleva rápidamente. Esto limita la eficacia de la diálisis.

El rebote es debido a la generación y transferencia de soluto entre los compartimentos, el ejercicio debe de hacer cualquier reducción en la tasa de generación de soluto o incrementar la tasa de transferencia entre los compartimentos. Por otro lado, la urea es generada principalmente por el metabolismo del hígado y es posible, aunque improbable, que pudiera ser

disminuido por el ejercicio. Por esta razón, es más probable que el ejercicio incremente la tasa de transferencia del soluto entre los compartimentos corporales.

Para algunos solutos como la urea y creatinina, los cuales son distribuidos en el agua corporal, más de la mitad de la masa total de estos solutos podrían estar dentro de los músculos, ya que los músculos tienen un contenido relativamente alto de agua corporal. Para ser removidos por diálisis, estos solutos deben transferirse del agua intracelular, a través de la membrana celular y hacia dentro del sistema venoso.

En reposo, la mayoría de los capilares en los músculos se colapsan provocando que algunas regiones de la masa esquelética puedan ser dializadas. Sin embargo, durante el ejercicio el flujo sanguíneo capilar puede aumentar. Esto último, incrementa la perfusión y el área de recambio entre el compartimento intravascular e intracelular.

Si el mecanismo de transferencia de entre compartimentos es mediado enteramente por flujo sanguíneo, el rebote podría ser similar entre todos los solutos. Sin embargo, la transferencia de creatinina dentro del cuerpo no puede ser mediada solo por flujo sanguíneo. La masa molecular de la creatinina es el doble que la urea, lo cual podría explicar la baja tasa de difusión *in vitro* 6.

Además se ha observado que con el ejercicio reduce el rebote tanto de la urea como la creatinina. Esto podría ser explicado debido a que el ejercicio induce incremento sanguíneo en el flujo capilar y reabsorción del

espacio intersticial, incrementando la permeabilidad de la membrana celular.

Los mecanismos que gobiernan la extracción de potasio durante la diálisis son menos claros. El potasio es predominantemente intracelular y la principal barrera a la transferencia entre compartimentos es la membrana celular.

La salida del potasio transmembrana está controlada por la actividad de la Na-K-ATPasa, lo cual puede estar defectuosa en la uremia.⁶ Durante el ejercicio la concentración plasmática del potasio incrementa debido a su salida de los músculos contraídos.

Comparación de la hemodiálisis contra la hemodiafiltración.

La técnica de hemodiafiltración (HDF) ha existido como una alternativa a la hemodiálisis (HD) desde el inicio de la década de los 70s. Esta terapia combina la difusión convencional de la HD con el componente de convección de hemofiltración. De esta forma garantiza el adecuado aclaramiento de las moléculas pequeñas además de sumar beneficios para potencializar la mejoría del aclaramiento de moléculas de mayor calibre y la estabilidad cardiovascular.²⁰

Hay pocos estudios^{20,40,50} en los cuales se compara la mejoría en HDF del aclaramiento de fósforo contra la HD convencional y estos no siempre han sido exitosos. En un trabajo previo⁵⁰ se observó que el equilibrio del calcio y del fósforo en un periodo a 6 meses continuó siendo estable en el periodo de HDF comparado al periodo de HD, sin cambio en los niveles del suero de cualquier parámetro.

Hay que mencionar que en su inicio la HDF proyectaba mayores evidencias de su superioridad sobre la hemodiálisis convencional en aclaración de moléculas de mayor calibre, pero ahora que contamos con filtros de mayor capacidad que potencializan una mejor dializancia, la diferencia se ha atenuado y los trabajos más recientes han sido controversiales.

Con el desarrollo de nuevas técnicas de producción de infusión estéril en línea de dializante,²⁷ se ha difundido el uso de la HDF y seguridad contra la contaminación bacteriana del dializante siendo más aplicable en las unidades de hemodiálisis convencionales.

La HDF de alto flujo permite manejar dosis altas de diálisis en periodos de tiempo relativamente cortos²⁷ gracias a la contribución del aumento de flujo convectivo, lo que resulta en mayor aclaración de un espectro más amplio de toxinas urémicas.

Por otro lado, la producción en línea del fluido de sustitución reduce el costo del tratamiento y simplifica los aspectos técnicos del método, por lo que hasta este momento ha sido considerado el mejor método de diálisis que ofrece una sustitución de la función renal más efectiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia del control adecuado de la hiperfosfatemia en la población de hemodiálisis radica en una referida disminución de la sobrevida a mediano plazo con respecto a los pacientes con un estado normal de fósforo, debido a que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los mecanismos bajo los cuales se asocia a esta última son inciertos, pero la hiperfosfatemia se ha reconocido como un importante determinante de calcificación vascular en pacientes con falla renal avanzada. Las alternativas para mejorar la extracción de fósforo en hemodiálisis no han sido suficientes, requiriendo aún el apoyo de suplementos de calcio y restricción de la ingesta de fósforo. Con anterioridad hemos observado los beneficios que ofrece el ejercicio intradiálisis en el acondicionamiento físico, psicológico, hemodinámico e incluso en la dializancia, por lo que nuestra pregunta obligada es si ...¿EL EJERCICIO DURANTE LA HEMODIÁLISIS PUEDE MEJORAR LA EXTRACCIÓN DE FÓSFORO?

JUSTIFICACIÓN

La mitad de la población en diálisis sufre de hiperfosfatemia, lo cual es ahora reconocido como un factor de riesgo independiente de mortalidad en hemodiálisis a largo plazo y es 1 de los 4 factores potencialmente modificables asociados con la sobrevida a largo plazo como la dosis de diálisis, hematocrito, la conformidad con la terapia y niveles de fósforo sérico. La elevación de los niveles de fósforo permiten la calcificación vascular, claramente definido como un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular , además de ser también relacionado a disturbios hemodinámicos como la hipertensión y la hipertrofia ventricular izquierda.

Hasta ahora el control ha sido enfocado en la reducción de la ingesta de fosfato y disminución de la absorción intestinal usando quelantes de fosfato. Aún así esto representa uno de los problemas persistentes en las áreas de cuidados clínicos ya que estos pacientes requieren de una adecuada ingesta proteica.

Se han intentado varias alternativas para incrementar la extracción de fósforo a través de la hemodiálisis, siendo hasta el momento la HDF considerada como la mejor alternativa que ofrece una sustitución de la función renal más efectiva por lo que utilizamos este método de sustitución para valorar si el ejercicio por sí solo podría superar la extracción de ejercicio. Así mismo el control y cuantificación de la extracción del fosfato por hemodiafiltración ha sido subestimado y hay evidencia muy limitadas

del ejercicio durante la diálisis en la extracción de fósforo y otros solutos presumiblemente porque mejora el flujo sanguíneo muscular por lo que en este trabajo el objetivo principal es evidenciar si el ejercicio intradiálisis es capaz de mejorar la extracción de fósforo en hemodiafiltración y de esta manera establecer mejores estrategias de tratamiento.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el ejercicio intradiálisis es capaz de mejorar la extracción de fosfato total en pacientes con sustitución de la función renal a base de hemodiafiltración.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Analizar la cinética de fósforo durante la hemodiafiltración con y sin ejercicio.
2. Cuantificar la extracción total de fósforo a través del dializante en hemodiafiltración con y sin ejercicio.
3. Comparar y determinar rebote de fósforo posthemodiafiltración con y sin ejercicio

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

El ejercicio intradiálisis no es un factor favorecedor de extracción de fósforo.

HIPÓTESIS ALTERNA

El ejercicio intradiálisis es un factor favorecedor de extracción de fósforo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fecha de inicio y conclusión:

El estudio se realiza en el periodo comprendido del 1º de abril de 2005 al 23 de septiembre del 2005.

Ámbito:

Unidad de Hemodiafiltración del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Universo del estudio:

Pacientes del servicio de Nefrología portadores de insuficiencia renal crónica avanzada dependientes de hemodiafiltración durante el periodo preestablecido del estudio.

Criterios:

a)De inclusión:

Pacientes de ambos sexos, sin edad límite, portadores de IRC independientemente de la etiología, dependientes de hemodiafiltración, estables a nivel cardiovascular, con autorización previa de consentimiento para participar en el estudio.

b)De exclusión:

Una recirculación del acceso > 10%, enfermedad arterial coronaria de moderada a severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e historia de cirugía de extremidades inferiores en los 3 últimos meses, desnutrición

severa con una tasa catabólica de proteínas <0.7 y albúmina $<35\text{gr/l}$ y hospitalizados por infección o falla cardíaca.

Variables:

a) Variables clínicas:

Edad, sexo, duración de hemodiálisis en meses, peso pre y posthemodiálisis, peso seco, IMC (Índice de Masa Corporal), número de reuso del filtro, tipo de dializador, presión arterial.

b) Variables Bioquímicas:

Hemoglobina, fósforo, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, triglicéridos, creatinina, nitrógeno de urea.

DATOS DE ANÁLISIS

Protocolo de Estudio:

Los pacientes se sometieron una primera semana a HDF durante 4 horas 3 veces por semana en reposo durante la sesión y en la segunda semana cada uno de los parámetros individualizados para todos fueron mantenidos sin cambios, agregando a las sesiones ejercicio intradiálisis.

Se cuantificó la extracción total de fósforo en el líquido dializante en cada una de las sesiones y el análisis de cinética de fósforo solo fue realizado durante el día miércoles o jueves del tratamiento.

Los quelantes de fósforo y otros medicamentos se suspendieron durante el estudio.

Se les pidió a los pacientes que mantuvieran la misma ingesta de líquido y que la dieta fuera constante lo más que fuera posible durante las 2 semanas previas y durante el estudio.

Técnica de Diálisis:

Se realizó hemodiafiltración (HDF) usando máquinas de Fresenius 4008D, con fluido de diálisis con calcio de 3.5 mmol/l, con bicarbonato y dializadores de polisulfona de alto flujo (Fresenius F60A o F80A). Las tasas de flujo sanguíneo (Q_s) serán de mínimo 300 ml/min, la tasa de fluido de diálisis (Q_d) de 500 mL/min y la tasa de reemplazo con mínimo 80 a 110 ml/min y una ultrafiltración simultánea similar. El fluido de reemplazo fue generado por filtración del dializante usando el sistema de HDF en línea de Fresenius.

La prescripción de la diálisis fue ajustada hasta alcanzar un Kt/V (urea) deseado de al menos 1.2 por medio del monitor OCM para cada uno de los pacientes, donde K es la tasa de depuración del dializador, t es la duración de la sesión de diálisis y V es el volumen de distribución de urea ó el volumen corporal de agua total (ACT).

Para mantener una temperatura corporal constante, la temperatura del dializante se mantuvo entre 35.5 y 36oC y la temperatura sanguínea de los pacientes fue monitorizada usando un sensor en la línea sanguínea arterial (BTM, Fresenius).

Técnica de Ejercicio:

El ejercicio consistió en pedaleo continuo con bicicletas fijas, ergonómicas, adaptadas para el sillón de hemodiafiltración durante las 4 horas de la sesión, a una velocidad de 15 a 20km /hra, con nula resistencia. El ejercicio fue cuantificado por su duración, el gasto de energía en kilocalorías y distancia en kilómetros; siendo monitorizado los parámetros antes mencionados en forma automatizada a través de un microprocesador integrado a la bicicleta.

Técnicas del muestreo:

Las muestras de sangre fueron tomadas de la arteria necesariamente antes del inicio de HDF (M0), a la hora de iniciada la sesión durante la HDF (M1) y al final del tratamiento sin disminuir la velocidad de la bomba de sangre (M2). Adicionalmente se tomaron muestras a los 30 y 60 minutos postdiálisis (M3,M4) directamente de la fistula.

Se cuantificó el fósforo en el dializante con la técnica de muestreo continuo del dializante gastado y la medición del volumen de dializante total a los 60, 120, 180 y 240 minutos.⁴

La cantidad de la ultrafiltración (Qf) fué calculada de la diferencia del peso pre y postdiálisis.

Al inicio del estudio se determinó hemoglobina, fósforo, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, triglicéridos, creatinina y nitrógeno de urea.

El fósforo fue analizado en plasma y dializante, el plasma fue separado por centrífuga dentro de la primera hora después de la colección.

Las concentraciones del fósforo fueron medidas usando un autoanalizador Hitachi-717.

Análisis de Datos:

a) Análisis estadístico: Los resultados fueron expresados en promedios \pm desviación estándar. La diferencia significativa entre los resultados sin ejercicio y con ejercicio se realizó mediante la prueba del t de Student para muestras pareadas considerando $p < 0.05$ en el análisis de dos colas.

b) Modelos matemáticos:

1) Rebote de postdiálisis de fósforo :

$$\text{Rebote \%} = \frac{(\text{Ct60} - \text{Ct})}{(\text{C0} - \text{Ct})} \times 100$$

Donde C0 es la concentración prediálisis (mmol/l) y Ct y Ct60 son las concentraciones inmediatamente después del término de la diálisis y 60 minutos después.

2) PRR: (Tasa de reducción de fósforo):

$$(\text{M0} - \text{M4}) \times 100$$

Donde MO es la muestra prehemodiálisis y M4 la muestra a la primera hora después de hemodiálisis.

3) VT: (Volumen total de líquido dializante):

UF + Líquido de Sustitución + (Vol. de líquido dializante drenado x 4)

Donde la UF es la diferencia del peso prediálisis y peso postdiálisis. El líquido de sustitución es el total de fluido de reemplazo generado por filtración del dializante usando el sistema de HDF en línea de Fresenius durante 4 horas y volumen del líquido dializante drenado se cuantificó por hora multiplicándolo por el tiempo de duración de la sesión de diálisis expresando su valor en litros.

4) Extracción Total de Fósforo:

$$\frac{[(\text{Promedio D1}+\text{D2}+\text{D3}+\text{D4}) \times \text{VT}]}{0.001}$$

0.001

Es una regla de tres, donde el D1-D4 son las alícuotas de fósforo expresado en mg en alícuotas de 10 ml tomadas en el drenaje de dializante por hora. La división entre 0.001 de los 10 ml es para convertir en litros la alícuota que es como estaba expresado el volumen total de líquido dializante.

Recursos:

Humanos: Médico residente de 3er año encargado del estudio, personal de enfermería designados a la unidad de hemodiafiltración, químico encargado del laboratorio de nefrología y los pacientes de estudio.

Financieros: Recursos destinados a la unidad de hemodiafiltración para la realización de la diálisis, así como los destinados al laboratorio de nefrología para el procesamiento de muestras.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
FECHA	ACTIVIDAD
MARZO-MAYO 2005	REALIZACIÓN Y APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN DE NUESTRO SERVICIO REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ANTECEDENTES CIENTÍFICOS
JUNIO-JULIO-AGOSTO 2005	REALIZACIÓN PRACTICA DE PROTOCOLO DE EJERCICIO CON HEMODIAFILTRACIÓN Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS
SEPTIEMBRE 2005	ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

RESULTADOS

De acuerdo a lo establecido en el protocolo de estudio solo 17 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales 8 (47%) fueron del sexo femenino y 9 (53%) masculino, con edad promedio de 32.7 años (rango: 14-55). Su duración promedio en hemodiálisis fue de 14.6 meses (rango 1-40 y mediana de 6 meses) con una estancia estable en el servicio durante su inclusión al estudio. Diez (58.8%) pacientes dializados a través de una fistula arteriovenosa y 7 (41.2%) por catéter yugular de 2 lumen para hemodiálisis, con una función renal residual nula. El promedio general del número de reuso fue de 14.3 ± 7 (rango 1-26 y mediana de 15), siendo el promedio en la semana de reposo de 15.1 ± 7 en comparación con 13.5 ± 7 en la semana con ejercicio con $p= 0.48$. (Fig.1). Se determinó la etiología de insuficiencia renal por biopsia renal percutánea solo en 3 pacientes, uno por glomerulonefritis focal segmentaria, otro con diabetes mellitus tipo 2 y el último por nefrolitiasis de repetición; en los 15 restantes no se logró determinar debido a la presencia de siluetas renales pequeñas durante el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Características de pacientes para protocolo de Extracción de Fósforo	
Variable	Valores
Masculino:Femenino	09:08
Edad (años)	32.7 ± 11
Tiempo HD(meses)	14.6 ± 16
Ingesta de fósforo (mg)	1952.96 ± 610
No. de reuso	14.3 ± 7
Tipo de dializador 80:60	08:09
Peso seco (Kg)	63.9±12
Presión arterial pre HD sentado (mmHg)	123.4±18 / 67.0±16
IMC	25.13±4

Nota: Todos los parámetros están expresados como promedio ± DE. El género y tipo de Dializador expresan su relación.

Conforme a lo descrito en la técnica de ejercicio todos los pacientes tuvieron la capacidad de realizar el ejercicio con los parámetros antes descritos durante toda la sesión de hemodiafiltración sin evidencia de alguna molestia o efecto adverso secundario al ejercicio. El gasto de energía semanal promedio fue de 1815.8 ± 30 Kcal con una distancia de 57.5 ± 1 kilómetros.

Tabla 2. Parámetros de laboratorio de pacientes en protocolo.	
Variable	Valores
Hemoglobina	9.55 ± 2
Calcio	8.9 ± 1
Fosfatasa Alcalina	209.29 ± 174
Albúmina	3.89 ± 1
Creatinina	8.11 ± 3.05
Nitrógeno de urea	50.7 ± 17
Acido úrico	7.42 ± 3
Triglicéridos	229.2 ± 138
Colesterol	180 ± 32

Nota: Todos los parámetros están expresados como promedio ± DE. Las variables están expresadas en mg/dl, a excepción de la hemoglobina y albúmina que se encuentran en gr/L.

Tab 3. Productividad semanal del ejercicio durante la sesión de diálisis	
	Promedio \pm Desviación Estándar
Gasto de Energía (Kilocalorías)	1815.75 \pm 29
Distancia recorrida (Kilómetros)	57.51 \pm 1

Nota: Los parámetros son el producto del promedio de tres sesiones por semana con duración de cada una de 4 horas, tiempo en el cual los paciente realizaron ejercicio sin complicaciones.

La encuesta diaria sobre la ingesta de alimentos fue aplicada siempre por la misma persona del departamento de Nutrición, calculando la cantidad de fósforo en miligramos con un promedio diario de 1925.4 \pm 603 mg/día. (Tab. 1)

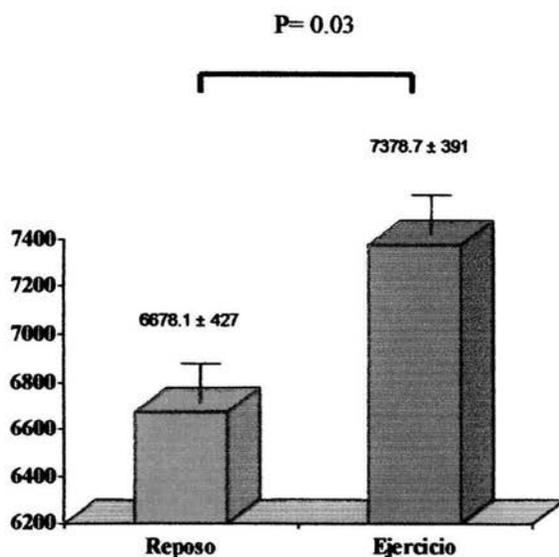
Durante la semana de ejercicio los niveles séricos de fósforo prediálisis reportaron un promedio de 5.51 \pm 2 mg/dl en comparación con la semana de reposo con 5.30 \pm 2 mg/dl ($p= 0.32$), alcanzando una PRR (tasa de reducción de fósforo) en el protocolo con ejercicio de 30.52 \pm 12% en comparación con la semana sin ejercicio que fue de 28.61 \pm 16% ($p= 0.30$) con análisis de 1 cola y $p= 0.60$ con análisis de dos colas) (Tab. 4). Sin embargo, pudimos observar que durante la semana de ejercicio la

extracción total por sesión de fósforo fue de 7378.7± 391 mg, 10.5% mayor que en la semana de diálisis en reposo que fue de 6678.1 ± 427mg (p=0.03). (Fig 1).

Tabla 4. Extracción de fósforo después de Hemodiafiltración con Ejercicio.			
	Reposo	Ejercicio	P
Extracción de fósforo (mg/sesión)	6678.1 ± 427	7378.7 ± 391	0.03
Fósforo sérico prediálisis (mg/dl)	5.31 ± 2	5.51 ± 2	0.32
PRR (%)	28.61 ± 16	30.52 ± 12	0.6
Kt/V (OCM)	1.50 ± 0.3	1.59 ± 0.3	0.005
Rebote del fósforo (%)	46.2 ± 38	39.7 ± 30	0.3

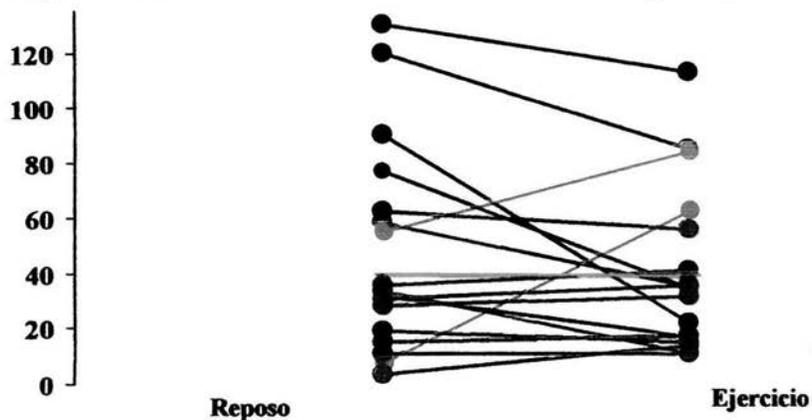
Nota: Los valores son expresados en promedio ± SD. A excepción de la extracción de Fósforo que se encuentra expresado en promedio ± SE. PRR (Tasa de Reducción de Fósforo). De acuerdo a la prueba de t-Student de dos colas la p < 0.05 fue considerada estadísticamente significativa. Para convertir semanalmente la extracción total de fósforo en mg a mmol, se divide entre 30.97; y el fósforo sérico en mg/dl a mmol/L se multiplica por 0.3229.8

Fig.1. Extracción de Fósforo



En cuanto el rebote de fósforo durante la semana de ejercicio fue de $39.65\% \pm 3$, 14.17% menor en comparación con el reposo de $46.2\% \pm 37.3$ ($p= 0.31$)

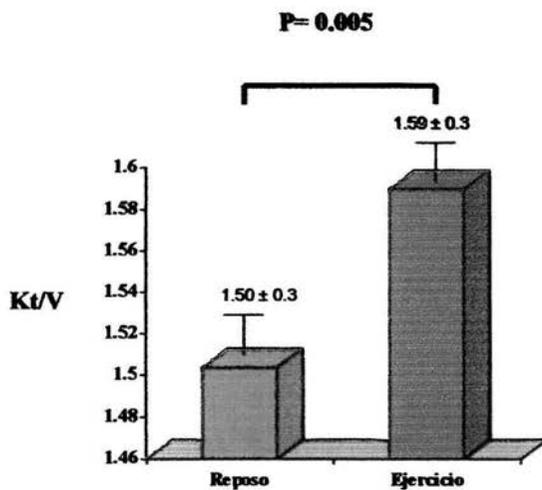
Fig. 2 Tendencia del rebote al final de la diálisis con y sin ejercicio.



Nota: Las líneas de tendencia azules nos señalan los 2 valores de aumento evidente de rebote postdiálisis en el protocolo con ejercicio, lo cual repercutió en la prueba de t-Student de dos colas siendo una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. La línea roja nos marca la tendencia promedio con una $p = 0.30$.

En todas las sesiones de diálisis sin excepción se programó un Kt/V de 1.2, logrando alcanzar un El Kt/V al final de la sesión de diálisis durante la semana de ejercicio de 1.59 ($p < 0.005$) a diferencia del 1.5 alcanzado en la semana de reposo. El Kt/V fue medido a través del OCM de la máquina de hemodiafiltración Fig.2.

Fig.3 Kt/V alcanzado al final de hemodiafiltración



Nota:De acuerdo a la prueba de t-Student de dos colas la $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes en diálisis requieren de un constante apoyo para el control de los niveles séricos de fósforo y esto suele ser un gran reto para el nefrólogo, ya que es un problema que representa un factor de riesgo muy importante para la morbimortalidad, sobre todo a nivel cardiovascular y que persiste a pesar de las múltiples medidas de apoyo a través de la dieta, los quelantes de fósforo y aumento de horas y frecuencia de la diálisis.

De acuerdo a las características clínicas del grupo estudiado (Tab.1) nos podemos dar cuenta que se trata de una población joven, con un parámetro de tiempo corto de sustitución a base de hemodiálisis, ya que la mayor parte se encuentra en protocolo de estudio para protocolo de trasplante de donador vivo y una menor parte en lista de espera de protocolo de trasplante de donador cadavérico. Con parámetros de laboratorio que nos proyectan un estado nutricional y de diálisis aceptable. (Tab 2). El fósforo sérico con valores normales altos a pesar de la alta ingesta diaria de fósforo dietético, ya en su manejo habitual los pacientes no se someten a ninguna clase de limitación en la dieta.

Al igual que otros trabajos⁸, los niveles de fósforo sérico no sufrieron cambios evidentes, esto debido a que el periodo de estudio es muy limitado para poderlos observar, por lo que considerando el tamaño relativo del compartimento intracelular del fósforo se requieren estudios prospectivos de mediano a largo plazo para lograr un impacto evidente en la reducción de los niveles de fósforo sérico.

En estudios previos^{9,13,26,30,37,48} se ha evidenciado que el ejercicio durante la diálisis tiene múltiples beneficios, incluyendo la mejoría de la extracción de solutos como el fósforo.^{6,7} En nuestro estudio, llama la atención la mayor cantidad de extracción total de fósforo durante la diálisis (Tab. 3) en comparación a otros,⁸ esto debido seguramente a que la extracción de fósforo es directamente proporcional a la ingesta diaria de fósforo.

En un estudio reciente, ⁸ lograron mejorar la extracción de fósforo en forma significativa con tan solo agregar ejercicio intradiálisis en los primeros 30 a 60 minutos de iniciada la sesión de hemodiálisis. En nuestro protocolo los pacientes realizaron ejercicio durante el tiempo total de las sesiones, siendo la energía gastada y la distancia recorrida durante el ejercicio (Tab. 3) muy superior en comparación a estudios recientes ^{2,8} con tan solo un promedio semanal de 3 sesiones de diálisis de 1.82 millas de distancia recorrida y un gasto de energía de 148.76 Kcalorías en una duración promedio de ejercicio de 68.75 minutos lo que muy probablemente favoreció los resultados obtenidos en nuestro ensayo.

Sin embargo, nosotros desconocimos el límite máximo de ejercicio de cada uno de nuestros pacientes antes de iniciar el estudio, lo cual valdría la pena disponer en estudios futuros para mejorar la estandarización del ejercicio, tomando en cuenta que en nuestra unidad de hemodiafiltración el ejercicio intradiálisis se practica desde que el paciente inicia con la terapia de sustitución, por lo que el acondicionamiento físico de cada uno de ellos es muy variado y superior a la de algunos otros grupos de estudio,^{6,7} si consideramos que la mejoría inicial en la capacidad funcional

del músculo esquelético periférico ocurre en los programas tradicionales a las 4 semanas y el mayor pico de adaptación se ha logrado de las 16 a las 26 semanas de ejercicio de entrenamiento.⁴

Si el rebote es debido a la generación y transferencia entre los compartimentos, sería fácil suponer que el ejercicio incrementa la tasa de transferencia del soluto entre los diferentes compartimentos. Durante la diálisis, la mayoría de los capilares en los músculos se colapsan dando como resultado que algunas de las regiones de la masa esquelética sean evitadas por la diálisis. Sin embargo durante el ejercicio el flujo sanguíneo puede elevarse de 3-4ml/min por cada 100g a 80ml/min por cada 100g, dependiendo de la intensidad del ejercicio, para abrir el lecho capilar en los músculos.⁶ Este incremento en la perfusión incrementa el área de recambio entre el espacio intravascular e intracelular y por lo tanto reduciría el rebote.

El estudio actual nos proyecta una tendencia hacia la disminución del rebote de fósforo (Fig. 3) en las sesiones acompañadas con ejercicio ($p=0.31$) en comparación con las de reposo. Al analizar los datos, podemos observar que la falta de significancia estadística se debió a 2 valores en los cuales el rebote se elevó en forma evidente. Para poder explicar este último fenómeno debemos recordar que el principal componente del rebote postdiálisis es debido a la transferencia de solutos entre los compartimentos con bajo flujo sanguíneo durante la hemodiálisis.⁴⁹ el mecanismo podría ser la difusión a través de las membranas celulares, lo cual depende del cociente del área de superficie del volumen de los compartimentos periféricos pero esto último no debe de variar

mucho entre los pacientes. Un valor que sí varía significativamente entre los pacientes de hemodiálisis y que puede ser la explicación de nuestros resultados es el tiempo de aclaramiento y esto puede repercutir cuantitativamente y cualitativamente en las diferencias de las membranas celulares. Alternativamente, esto puede reflejar variabilidad en el índice cardíaco u otros mecanismos relacionados con el paciente como cambios osmóticos intra-extracelulares del líquido, cambios en el gasto cardíaco o perfusión que se acentúan con el ejercicio intradiálisis causados por cambios en volumen sanguíneo, enfermedad cardíaca como la cardiopatía urémica o hipertensiva o el efecto vasoactivo de la insuficiencia circulatoria subclínica en los pacientes con hiperfosfatemia.¹⁶

La principal limitante de los solutos intracelulares es la baja tasa de difusión, el ejercicio induce incremento en el flujo sanguíneo capilar, resultando en un incremento de la filtración capilar, reabsorción y mezcla en el espacio intersticial. Alternativamente en estudios in vitro,^{46,47} la tasa de difusión de la creatinina se ha observado que incrementa dramáticamente con un incremento en la temperatura y es posible que in vivo que el componente de difusión transmembrana pueda ser incrementado por ejercicio como resultado de la elevación de la temperatura corporal. Sin embargo, si hubo un cambio de temperatura de nuestros pacientes fue mínimo, muy probablemente debido al uso del sensor BTM que es capaz de mantener una temperatura corporal constante, por lo que valdría la pena en estudios futuros evitar el uso de BTM para observar que efecto tiene el aumento de temperatura durante la diálisis en asociación con el ejercicio

CONCLUSIÓN

Los resultados confirman que la realización de ejercicio durante toda la sesión de hemodiafiltración significativamente aumenta la extracción de fósforo por el procedimiento. La mayor extracción de fósforo se acompañó de mayor extracción de moléculas pequeñas como la urea y de una tendencia a menor rebote de fósforo una hora después de terminado el procedimiento, ambos datos tomados en conjunto sugieren que la mayor extracción, por lo menos en parte es favorecida por un mayor flujo capilar a nivel intramuscular.

Se requiere de mayor número de estudios prospectivos con ejercicio mejor estandarizado y controlado a mayor plazo y con mayor número de pacientes para afirmar estas conclusiones.

Esta mayor extracción de fósforo, se suma a los otros efectos benéficos ampliamente demostrados del ejercicio en pacientes con insuficiencia renal avanzada en terapia sustitutiva de hemodiálisis ya establecidos previamente^{9,13,26,30,37,48}, lo que nos permite sugerir que el ejercicio debería ser aplicado siempre que se pueda en las unidades de hemodiálisis.

en la extracción de fósforo, aunque el riesgo de mayor descompensación hemodinámica es una limitante.

El KTV medido por OCM en la semana de ejercicio fue diferente significativamente. Esto nos hace suponer que a pesar de manejar la misma dosis de diálisis medida para la extracción de urea en las 2 semanas, la extracción de fósforo podría incrementarse con el ejercicio sin necesidad de prolongar la sesión de diálisis. Esta mejoría significativa tal vez se deba gracias al uso de HDF la cuál se ha visto mejora el aclaramiento reflejado en el Kt/V y la TACurea, y es también evidente que hay una excelente correlación entre la cinética de urea calculada y los niveles de urea y creatinina.⁵⁰ Intuitivamente uno podría esperar un incremento en la extracción de fósforo si el Kt/V de urea incrementa. Hay una estrecha correlación entre éstas 2 variables, pero su correlación es pobre. Solo un 28% de variación de extracción de fósforo ha sido explicada por Kt/V de urea.⁷ Si ha sido aceptado la meta de Kt/V de urea de 1.2 como estándar, el intervalo de confianza de 95% para la extracción de fósforo puede cubrir un rango de 15.7 a 29.1 mmol/diálisis. Mientras que el mismo Kt/V se puede obtener con el aumento de los flujos sanguíneos y disminución del tiempo de tratamiento, una disminución del tiempo del tratamiento reducirá substancialmente el retiro total del fósforo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. **ASSOCIATION OF SERUM PHOSPHORUS AND CALCIUM X PHOSPHATE PRODUCT WITH MORTALITY RISK IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS: A NATIONAL STUDY.** American Journal of Kidney diseases 1998; 31(4): 607-617.
2. Caner C, Oxlem S, Yavuz Y and colls. **THE EFFECTS OF EXERCISE DURING HEMODIALYSIS ON ADEQUACY.** Hemodialysis International, 2005; 9(1):77. 25th Annual Dialysis Conference: Abstracts.
3. Elaine M. Spalding, Paul W. Channey and Ken Farrington. **PHOSPHATE KINETICS DURING HEMODIALYSIS: EVIDENCE FOR BIPHASIC REGULATION.** Kidney International 2002; 61(2): 655.
4. Argilés A, Ficheux A, Thomas M, Kerr P. G and Colls. **PRECISE QUANTIFICATION OF DIALYSIS USING CONTINUOUS SAMPLING OF SPENT DIALYSATE AND TOTAL DIALYSATE VOLUME MEASUREMENT.** Kidney International 1997; 52: 530-537.

5. Pohlmeier R. and Vienken J. **PHOSPHATE REMOVAL AND HEMODIALYSIS CONDITIONS.** *Kidney International* 2001; 59, Suppl.78: 190-194.
6. Kong Ch.H, Tattersall J. E, Greenwood R. N. and Farrington K. **THE EFFECT OF EXERCISE DURING HAEMODIALYSIS ON SOLUTE REMOVAL.** *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2927-2931.
7. Gutzwiller J, Schneditz D, Huber A R, Schindler C, Gutzwiller F and Zehnder C. **ESTIMATING PHOSPHATE REMOVAL IN HAEMODIALYSIS: AN ADDITIONAL TOOL TO QUANTIFY DIALYSIS DOSE.** *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1037-1044.
8. Vaithilingam I, Polkinghome K.R. Atkins R.C and Kerr P. G. **TIME AND EXERCISE IMPROVE PHOSPHATE REMOVAL IN HEMODIALYSIS PATIENTS.** *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 43 (1): 85-89.
9. Johansen.K.L., Shubert T., Doyle J.,Soher B., Sakkas G.K. and Kent-Braun J.A. **MUSCLE ATROPHY IN PATIENTS RECEIVING HEMODIALYSIS: EFFECTS ON MUSCLE STRENGTH, MUSCLE QUALITY AND PHYSICAL FUNCTION.** *Kidney International* 2003; 63: 291-297.

10. Harris D.C.H., Yulli E. and Chesher D.W. **CORRECTING ACIDOSIS IN HEMODIALYSIS: EFFECT ON PHOSPHATE CLEARANCE AND CALCIFICATION RISK.** Journal of the American Society of Nephrology; 1995; 6(6):1607-1612.

11. Güerin A.P., London G.M., Marchais S.J. and Metivier F. **ARTERIAL STIFFENING AND VASCULAR CALCIFICATIONS IN END-STAGE RENAL DISEASE.** Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1014-1021.

12. Amman K., Gross M-L., London G.M. and Ritz E. **HYPERPHOSPHATAEMIA- A SILENT KILLER OF PATIENTS WITH RENAL FAILURE?** Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2085-2087.

13. Depner T.A. **BENEFITS OF MORE FREQUENT DIALYSIS: LOWER TAC AT THE SAME Kt/V.** Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (Suppl 6): 20-24.

14. Ward R.A, Buscaroli A, Schmidt B, Stefoni S, Gurland HJ and Klinkmann H. **A COMPARISON OF DIALYSERS WITH LOW-FLUX MEMBRANES: SIGNIFICANT DIFFERENCES IN SPITE OF MANY SIMILARITIES** Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 965 – 972.

15. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, Boscutti A, Mioni G, Cruciatti A, Mazzolini S and Malisan MR. **BEHAVIOR OF PHOSPHATE REMOVAL WITH DIFFERENT DIALYSIS SCHEDULES.** Nephrol Dial transplant 1998; 13 (Suppl 6): 43-48.
16. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP and London GM. **ASSOCIATION OF HYPERPHOSPHATAEMIA WITH HAEMODYNAMIC DISTURBANCES IN END-STAGE RENAL DISEASE.** Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2178-2183.
17. Mucsi I and Hercz G. **CONTROL OF SERUM PHOSPHATE IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE- NEW APPROACHES.** Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2457-2460.
18. Gotch F.A., Panlilio F, Sergeyeva O, Rosales L, Folden T, Kaysen G and Levin N. **EFFECTIVE DIFFUSION VOLUME FLOW RATES (Q_e) FOR UREA CREATININE AND INORGANIC PHOSPHOROUS (Q_{eu} , Q_{ecr} , Q_{eip}) DURING HEMODIALYSIS.** Seminars in Dialysis 2003; 16(6): 474-476.
19. Gotch FA, Panlilio F, Sergeyeva O, Rosales L, Folden T, Kaysen G and Levin NW. **A KINETIC MODEL OF INORGANIC PHOSPHORUS MASS BALANCE IN HEMODIALYSIS THERAPY.** Blood Purif 2003; 21:51-57.

20. Maduell F. **HEMODIAFILTRATION**. Hemodialysis International 2005; 9: 47-55.
21. Johansen KL, Chertow GM, NG AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY and Kent-Braun JA. **PHYSICAL ACTIVITY LEVELS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS AND HEALTHY SEDENTARY CONTROLS**. Kidney International 2000; 57: 2564-2570.
22. Mancini DM and Kunavarapu Ch. **EFFECT OF ERYTHROPOIETIN ON EXERCISE CAPACITY IN ANEMIC PATIENTS WITH ADVANCED HEART FAILURE**. Kidney International 2003; 64 (Suppl 87): S48-S52.
23. Knight EL, Ofsthun N, Teng M, Lazarus M and Curhan GC. **THE ASSOCIATION BETWEEN MENTAL HEALTH, PHYSICAL FUNCTION AND HEMODIALYSIS MORTALITY**. Kidney International 2003; 63: 1843-1851.
24. Castellino P, Bia M and DeFronzo RA. **METABOLIC RESPONSE TO EXERCISE IN DIALYSIS PATIENTS**. Kidney International 1987; 32: 877-883.
25. Shalom R, Blumenthal JA, Williams RS, McMurray RG and Dennis VW. **FEASIBILITY AND BENEFITS OF EXERCISE TRAINING**

- IN PATIENTS ON MAINTENANCE DIALYSIS.** *Kidney International* 1984; 25: 958-963.
26. Sietsema KE, Amato A, Adler SG and Brass EP. **EXERCISE CAPACITY AS A PREDICTOR OF SURVIVAL AMONG AMBULATORY PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE.** *Kidney International* 2004; 65: 719-724.
27. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M and Mion C. **ON-LINE HAEMODIAFILTRATION: STATE OF THE ART.** *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 5): 3-11.
28. Salusky IB and Goodman WG. **MANAGING PHOSPHATE RETENCION: IS A CHANGE NECESSARY?** *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1738-1742.
29. Painter P., Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW and Glass NR. **EXERCISE CAPACITY IN HEMODIALYSIS, CAPD AND RENAL TRANSPLANT PATIENTES.** *Nephron* 1986; 42: 47-51.
30. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, Thornbery DR, Shelp WR, Harrington AR and Weinstein AB. **EFFECTS OF EXERCISE TRAINING DURING HEMODIALYSIS.** *Nephron* 1986; 43: 87-92.

31. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R and Pierratos A. **CONTROL OF SERUM PHOSPHATE WITHOUT ANY PHOSPHATE BINDERS IN PATIENTS TREATED WITH NOCTURNAL HEMODIALYSIS.** *Kidney International* 1998; 53: 1399-1404.
32. Mazhar A.R, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL and Stehman-Breen CO. **RISK FACTORS AND MORTALITY ASSOCIATED WITH CALCIPHYLAXIS IN END-STAGE RENAL DISEASE.** *Kidney International* 2001; 60: 324-332.
33. Fajardo L, Campistrus N, Ríos P and Gómez T. **EVOLUTION OF SERUM PHOSPHATE IN LONG INTERMITTENT HEMODIALYSIS.** *Kidney International* 2003; 63(Suppl 85): S66-S68.
34. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T and Port FK. **ASSOCIATION OF ELEVATED SERUM PO₄, Ca X po₄ PRODUCT, AND PARATHYROID HORMONE WITH CARDIAC MORTALITY RISK IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS.** *Journal American Society Nephrology* 2001; 12: 2131-2138.
35. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P and Johansen KL. **DECREASED SURVIVAL AMONG SEDENTARY PATIENTS UNDERGOING DIALYSIS: RESULTS FROM THE DIALYSIS MORBIDITY AND**

MORTALITY STUDY WAVE 2. American Journal of Kidney Diseases 2003; 41(2): 447-454.

36. Latos DL, Strimel D, Drews MH and Allison TG. **ACID-BASE AND ELECTROLYTE CHANGES FOLLOWING MAXIMAL AND SUBMAXIMAL EXERCISE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.** American Journal of Kidney Diseases 1987; 10(6): 439-45.

37. Deligiannis A, Kouidi E and Tourkantonis A. **EFFECTS OF PHYSICAL TRAINING ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS** American Journal Cardiology 1999; 84:197-202.

38. Colton CK, Henderson LW, Ford CA and Lysaht MJ. **KINETICS OF HEMODIAFILTRATION. I. IN VITRO TRANSPORT CHARACTERISTICS OF A HOLLOW-FIBER BLOOD ULTRAFILTER .** Journal Laboratory Clinical Medical 1975; 85(3): 355-371.

39. Henderson LW, Colton CK and Ford CA. **KINETICS OF HEMODIAFILTRATION. II. CLINICAL CHARACTERIZATION OF A NEW BLOOD CLEANSING MODALITY.** Journal Laboratory Clinical Medical 1975; 85(3): 372-391.

40. Lundin AP, Stein RA, Brown CD, LaBelle P, Kalman FS, Delano BG, Heneghan WF, Lazarus NA, Krasnow N and Friedman EA. **FATIGUE, ACID-BASE AND ELECTROLYTE CHANGES WITH EXHAUSTIVE TREADMILL EXERCISE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.** Nephron 1987; 46: 57-62.
41. Pierratos Andreas. **NOCTURNAL HOME HAEMODIALYSIS: AN UPDATE ON A 5-YEAR EXPERIENCE.** Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2835-2840.
42. DeSoi CA and Umans JG. **PHOSPHATE KINETICS DURING HIGH-FLUX HEMODIALYSIS.** Journal of American Society of Nephrology 1993; 4(5): 1214-1218.
43. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, Terracciano V, Di Iorio BR, Conte G, De Nicola L. **POSTDIALYTIC REBOUND OF SERUM PHOSPHORUS: PATHOGENETIC AND CLINICAL INSIGHTS.** Journal American Society Nephrology 2002; 13: 1046-1054.
44. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. **HEMODIAFILTRATION – A NEW TREATMENT OPTION FOR HIPERPHOSPHATEMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS.** Clinical Nephrology 1999; 52: 152-159.

45. Kouidi E. **CENTRAL AND PERIPHERAL ADAPTATIONS TO PHYSICAL TRAINING IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE.** Sports Med 2001; 31:651-665.
46. Descombes E, Perriard F, Fellay G. **DIFFUSION KINETICS OF UREA, CREATININE AND URIC ACID IN BLOOD DURING HEMODIALYSIS. CLINICAL IMPLICATIONS.** Clinical Nephrology 1993; 40(5): 286-295.
47. Cheung AK, Alfors MF, Wilson MM, Leypoldt JK, Henderson LW. **UREA MOVEMENT ACROSS ELECTOLYTE MEMBRANE DURING ARTIFICIAL KIDNEY TREATMENT.** Kidney International 1983;23: 866-869.
48. Goldberg AP, Geltman EM, Gavin JR. **EXERCISE TRAINING REDUCES CORONARY RISKS AND EFFECTIVELY REHABILITATES HEMODIALYSIS PATIENTS.** Nephron 1986; 42: 311-316.
49. Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN and Farrington. **THE POST-HEMODIALYSIS REBOUND: PREDICTING AND QUANTIFYING ITS EFFECT ON Kt/V.** Kidney International 1996; 50: 2094-2102.

50. Kerr PB, Argilés A, Flavier J-L, Canaud B and Mion C M.
**COMPARISON OF HEMODIALYSIS AND
HEMODIAFILTRATION: A LONG-TERM LONGITUDINAL
STUDY.** *Kidney International* 1992; 41: 1035-104

No temas al desenlace de tu vida. Construye cimientos lo suficiente fuertes y grandes día con día, para que los que se apoyen en ti puedan realizar obras valiosas y maravillosas y te darás cuenta que nunca llegará tu final.

Jaime Herrera Acosta