



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**Factores de predicción para remoción de fósforo  
y ácido úrico en hemodiafiltración**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
**NEFROLOGIA**

PRESENTA:

**DR. EMMANUEL ERNESTO PEREZ GRANADOS**

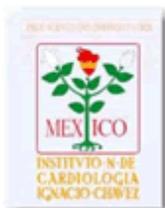
TUTOR DE TESIS:

DR HECTOR PEREZ-GROVAS GARZA

ASESORES:

DR ARMANDO VAZQUEZ RANGEL

DR ALFONSO MARISCAL RAMIREZ



México DF, Agosto de 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

Dr. Fernando Guadalajara Boo  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

---

Dra. Martha Franco Guevara  
Jefe del Departamento de Nefrología  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

---

Dr. Héctor Pérez-Grovas Garza  
Tutor de Tesis  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

---

Dr. Emmanuel Ernesto Pérez Granados  
Autor de Tesis  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

## **INDICE**

<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>6</b>
<b>FÓSFORO.....</b>	<b>7</b>
<b>Contenido de fósforo corporal y distribución.....</b>	<b>7</b>
<b>Absorción intestinal de fósforo en la dieta.....</b>	<b>8</b>
<b>Aclaramiento renal de fósforo.....</b>	<b>8</b>
<i>Calcificación vascular.....</i>	<i>9</i>
<i>Presión arterial.....</i>	<i>10</i>
<i>Riesgo de infección.....</i>	<i>10</i>
<b>Niveles de fósforo sérico ideal.....</b>	<b>10</b>
<b>Control de hiperfosfatemia en pacientes en diálisis.....</b>	<b>11</b>
<i>Restricción de fósforo en la dieta.....</i>	<i>11</i>
<i>Quelantes de fósforo.....</i>	<i>12</i>
<b>Cinética de fósforo durante la hemodiálisis.....</b>	<b>12</b>
<i>Ejercicio intradialítico y fósforo.....</i>	<i>14</i>
<i>Tipo de filtro y fósforo.....</i>	<i>15</i>
<b>Hemodiafiltración y remoción de fósforo.....</b>	<b>16</b>
<b>ACIDO URICO.....</b>	<b>17</b>
<b>Producción de Ácido Úrico.....</b>	<b>17</b>
<b>Excreción de ácido úrico.....</b>	<b>18</b>
<i>Excreción gastrointestinal de ácido úrico.....</i>	<i>18</i>
<i>Excreción urinaria de ácido úrico.....</i>	<i>18</i>
<b>Niveles séricos de ácido úrico.....</b>	<b>20</b>
<b>Ácido úrico e Hipertensión Arterial.....</b>	<b>21</b>
<i>Modelos experimentales: Hipertensión en ratas hiperuricémicas.....</i>	<i>22</i>
<b>Acido úrico y afección vascular.....</b>	<b>23</b>
<i>Acido úrico, disfunción endotelial y alteración en la producción de óxido nítrico.....</i>	<i>23</i>
<b>Acido úrico y Síndrome Metabólico.....</b>	<b>24</b>
<b>Acido úrico y progresión de insuficiencia renal crónica.....</b>	<b>25</b>
<b>Acido úrico y mortalidad en hemodiálisis.....</b>	<b>26</b>
<b>Acido úrico y remoción por hemodiálisis.....</b>	<b>26</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION.....</b>	<b>28</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>28</b>
<i>Hipótesis nula.....</i>	<i>28</i>
<i>Hipótesis alterna.....</i>	<i>28</i>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<i>Objetivo Primario.....</i>	<i>28</i>
<i>Objetivo Secundario.....</i>	<i>29</i>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>29</b>

<b>DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN</b> .....	29
<b>Población objetivo</b> .....	29
<b>Población elegible</b> .....	29
<b>Técnica de muestreo</b> .....	30
<b>Criterios de inclusión</b> .....	30
<b>Criterios de exclusión</b> .....	30
<b>Criterios de eliminación</b> .....	30
<b>PROCEDIMIENTOS</b> .....	31
<b>Características de prescripción de la sesión de hemodiafiltración</b> .....	32
<i>Tiempo de sesión y Ultrafiltración</i> .....	32
<i>Flujo sanguíneo, flujo de líquido dializante y volumen de sustitución</i> .....	33
<b>MEDICIONES Y VARIABLES</b> .....	33
<b>Parámetros clínicos</b> .....	33
<i>Evaluación nutricional</i> .....	34
<b>Parámetros de diálisis</b> .....	34
<b>Parámetros de laboratorio</b> .....	35
<i>Recolección de líquido de diálisis</i> .....	35
<i>Muestras aisladas de líquido efluente</i> .....	36
<i>Muestras de Sangre</i> .....	36
<b>Variables dependientes</b> .....	37
<b>Variables independientes</b> .....	37
<b>DEFINICIONES</b> .....	38
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	39
<b>RESULTADOS</b> .....	40
<i>Correlación de variables independientes con extracción total de fósforo y ácido úrico</i> ....	42
<i>Comparación de extracción total de fósforo y ácido úrico según género</i> .....	44
<i>Comparación de extracción total de fósforo y ácido úrico de acuerdo a acceso vascular</i> .....	44
<i>Comparación de extracción total de ácido úrico y fósforo con y sin ejercicio</i> .....	45
<i>Comparación de extracción total de ácido úrico y fósforo según filtro</i> .....	45
<i>Modelo de predicción para extracciones de fósforo y ácido úrico</i> .....	46
<i>Cinética de extracción de fósforo y ácido úrico en hemodiafiltración</i> .....	49
<b>DISCUSIÓN</b> .....	50
<b>FILTROS</b> .....	56
<b>PARÁMETROS DE DIÁLISIS</b> .....	60
<i>Relación de tiempo de sesión y extracción de fósforo y ácido úrico</i> .....	60
<b>EJERCICIO</b> .....	66
<b>LIMITACIONES</b> .....	68
<b>CONCLUSIONES</b> .....	69
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	70

## **INDICE**

### **AGRADECIMIENTOS**

A Dios ... que me ha acompañado a lo largo de ésta maravillosa etapa de mi vida y me ha permitido integrar conocimiento y actitudes para el futuro.

A mis padres .... Siempre ejemplo de compromiso, amor y lealtad, a quienes agradezco infinitamente su apoyo y que sin ellos nada de esto habría pasado

A mi esposa Jazel ..... Quién ha sido mi gran compañera en todo éste tiempo, por su paciencia, consideración y esa forma tan particular que tiene de ver la vida de la mejor manera.

A mis hermanos .... A quienes sacrifiqué tiempo y han sido siempre mis grandes amigos y aliados.

A mis maestros ....Héctor Pérez-Grovas, mi gran maestro, Martha Franco, Francisco Rodríguez, Magdalena Madero, Eduardo Mancilla, Juan Pablo Herrera, quienes han despertado en mi un sentido de compromiso y esfuerzo para con ellos mismos y con los pacientes.

A mis compañeros residentes .... especialmente Chucho, Severo, Emilio, Carmina, Alfonso y Armando con quienes aprendí que la mejor manera de crecer es hacerlo en compañía de alguien, hombro a hombro, y que la lealtad es uno de los principales valores dentro de ésta maravillosa profesión.

A mis queridos pacientes .... quienes son el motor de mi aprendizaje, los héroes anónimos que libran grandes batallas y nos permiten acompañarlos en ellas, y quienes siempre tienen para ti un gesto de amabilidad y esperanza.

## **MARCO TEORICO**

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial <sup>1</sup>. Los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada en programa de hemodiálisis tienen una mortalidad anual de 20%, lo que traduce un riesgo de 10 a 100 veces mayor comparado con la población general, siendo las complicaciones cardiovasculares la principal causa. La esperanza de vida según la base de datos del USRDS fue entre 7 y 11 años para pacientes con edades entre 40 y 44 años, y entre 4 y 6 años de sobrevida para aquellos con edades entre 60 y 64 años, teniendo variaciones dependiendo de la raza. Estos valores son apenas superiores con respecto a pacientes con cáncer de pulmón <sup>2</sup>.

En pacientes con alteraciones del metabolismo mineral se ha descrito un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas incluyendo origen cardiovascular. Aunque no consistente en todos los estudios<sup>3</sup>, se ha encontrado asociación entre menor sobrevida y niveles elevados de fósforo, calcio, ácido úrico, producto calcio- fósforo y hormona paratiroidea. Todos éstos pudieran estar relacionados con aterosclerosis acelerada y calcificación arterial.

# FÓSFORO

## Contenido de fósforo corporal y distribución

El fósforo inorgánico es crítico para numerosas funciones fisiológicas incluyendo desarrollo esquelético, metabolismo mineral, y tanto función como contenido de fosfolípidos en la membrana celular. Los niveles séricos de fósforo son mayores en niños y descienden durante el crecimiento, alcanzando los niveles propios del adulto a final de la adolescencia. Los depósitos corporales de fósforo son aproximadamente de 700 gramos, de los cuáles el 85% se encuentra en hueso en la forma de hidroxapatita. De los restantes, el 14% es intracelular y sólo el 1% es extracelular. De éste fósforo extracelular 70% es orgánico formando parte de la estructura de los fosfolípidos y 30% es inorgánico. La fracción inorgánica se une a proteínas en un 15% y el 85% restante se encuentra formando complejos con sodio, magnesio o calcio, o circulando como formas monohidrogenadas o dihidrogenadas ( $\text{HPO}_4$  o  $\text{H}_2\text{PO}_4$ )<sup>4</sup>.

El fósforo se encuentra en casi todos los alimentos. La dieta promedio en Estados Unidos contiene aproximadamente 1000 a 1400 mg de fósforo por día, mientras que lo recomendado es 800 mg/día, con lo que cerca de 4000 a 5000 mg de fósforo entran al compartimiento extracelular por semana.

## **Absorción intestinal de fósforo en la dieta**

Cerca del 60 al 70 % del fósforo consumido en condiciones normales se absorbe a nivel intestinal en prácticamente todos los segmentos, y es dependiente en un 85 a 90% del transporte pasivo relacionado a la concentración en el lumen a través del co-transportador de Na-P (Npt2b) situado en el borde apical, utilizando la energía de la bomba Na-K ATPasa situada en el borde basolateral. Algunos medicamentos o alimentos que fijan el fósforo a nivel intestinal (antiácidos, calcio y otros quelantes de fósforo) pueden disminuir su absorción neta reduciendo la porción de fósforo libre <sup>5</sup>.

El transporte activo es mediado por 1,25(OH)<sub>2</sub>D (vitamina D) y hormona paratiroidea, regulando solo el 10 al 15% de la absorción total, la cual se mantiene prácticamente sin variaciones aún en ausencia de vitamina D <sup>6</sup>.

## **Aclaramiento renal de fósforo**

Aproximadamente 2/3 del fósforo ingerido se excretan en la orina, y el resto en las heces <sup>7</sup>. Su aclaramiento renal se mantiene intacto hasta etapas tardías de la insuficiencia renal crónica, cuando las nefronas remanentes ya no son capaces de excretar la cantidad suficiente estimada en aproximadamente 750 mg al día para contrarrestar los ingresos a través de la dieta. Se ha demostrado que los pacientes tienden a la hiperfosfatemia una vez que el filtrado glomerular cae por debajo de 25 ml/min.

## **Consecuencias de hiperfosfatemia**

Las principales consecuencias de la retención de fósforo se han relacionado a: estimulación sobre hormona paratiroidea en forma directa o indirecta (mediada por reducción de calcio y vitamina D), participación en calcificaciones extra-óseas, y mayor afección de la función renal.

### *Calcificación vascular*

La calcificación vascular es común en pacientes en diálisis y es un factor de riesgo de mortalidad <sup>8</sup>. La prevalencia de enfermedad arterial coronaria en estos pacientes es aproximadamente del 40%. Dentro de los mecanismos propuestos para calcificación arterial coronaria se encuentra la salida de calcio del hueso dada su relación con masa esquelética reducida <sup>9</sup>.

Mientras la asociación entre calcificación vascular e hiperfosfatemia se ha descrito claramente en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada no diabéticos, su papel en diabéticos no se ha aclarado debido a la coexistencia de otros múltiples factores previos al desarrollo de la insuficiencia renal crónica, como hiperglicemia, estrés oxidativo, etc.

### *Presión arterial*

En un estudio de cohorte de 70 pacientes con seguimiento a 27 meses se encontró que el depósito mineral en vasos sanguíneos incrementó las cifras de presión arterial y presión de pulso, traduciendo rigidez vascular, aunque hacen falta más estudios para confirmar este hallazgo <sup>10</sup>.

### *Riesgo de infección*

Sigue existiendo debate si la hiperfosfatemia per se puede ser un factor de riesgo para infección. Una cohorte de 1010 pacientes en Estados Unidos encontró que niveles de fósforo por encima de 5.5 mg/dl eran un factor predictor independiente para infecciones de cualquier causa, sepsis y osteomielitis, y no así para infecciones del tracto respiratorio superior <sup>11</sup>. Estos hallazgos deberán ser igualmente confirmados.

### **Niveles de fósforo sérico ideal**

Las guías de práctica K/DOQI hacen las siguientes recomendaciones para la meta de niveles de fósforo sérico a diferentes estadios de insuficiencia renal crónica <sup>12</sup>:

- Fósforo entre 2.7 y 4.6 mg/dl (0.87 y 1.49 mmol/L) ante un filtrado glomerular de 15 a 59 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal total (etapa 3 y 4 de insuficiencia renal crónica).

- Fósforo entre 3.5 y 5.5 mg/dl (1.13 y 1.78 mmol/L) ante filtrado glomerular por debajo de 15 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal total (etapa 5 de insuficiencia renal crónica).

No obstante, basado en el estudio DOPPS II (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study II), solo el 44 por ciento de los pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 de Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Estados Unidos y el Reino Unido tiene niveles de fósforo dentro de los rangos recomendados <sup>13</sup>.

### **Control de hiperfosfatemia en pacientes en diálisis**

Dentro de las medidas para lograr un adecuado control de la hiperfosfatemia en pacientes con sustitución de la función renal de manera crónica se encuentran la dieta con ingesta proteica baja, la prescripción de fármacos quelantes de fósforo, y la intensificación del procedimiento de diálisis <sup>3</sup>. Cada uno de estos métodos ha desencadenado en buena medida efectos colaterales a tener en consideración.

#### *Restricción de fósforo en la dieta*

La restricción proteica como medida de control en la ingesta de fósforo contribuye a malnutrición en un buen número de pacientes. Por otro lado, el apego a dicha restricción dietética es difícil de mantener a largo plazo, una vez que se generan cambios significativos en el estilo de vida <sup>14</sup>.

## *Quelantes de fósforo*

La gran mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada requieren de la administración de quelantes de fósforo oral para limitar su absorción intestinal. Dentro de ellos las principales opciones han sido a base de calcio, aluminio o lantano, y recientemente sevelamer. El empleo de aluminio se ha restringido debido a los casos de intoxicación por dicho elemento en pacientes en diálisis. Para los antiácidos que contiene magnesio existe el riesgo de desarrollar hipermagnesemia y diarrea. Probablemente la mayor difusión la ha tenido el calcio, sin embargo su uso crónico en dosis altas se ha planteado como potencial factor de riesgo para hipercalcemia y calcificaciones vasculares <sup>15</sup>.

## **Cinética de fósforo durante la hemodiálisis**

Dado que una sesión de 4 horas de hemodiálisis convencional remueve en promedio 800 a 1000 mg de fósforo tres veces por semana, esto no es suficiente para mantenerlo dentro de las metas de tratamiento en la gran mayoría de pacientes<sup>16</sup>. Esta cantidad por sesión supera evidentemente a la disponibilidad plasmática de fósforo, por lo que el movimiento a partir de otros compartimientos debe contribuir, tanto de origen intersticial como intracelular.

Si bien el fósforo inorgánico posee un peso molecular bajo (31 Da), con un volumen de distribución que se asume igual al del agua corporal total, ha sido

claro que su cinética difiere con respecto a la de urea (Figura 1 y 2), un marcador clásico para moléculas de peso bajo.

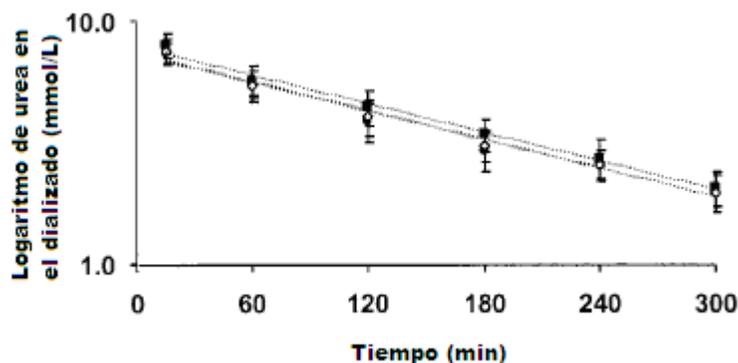


Figura 1. Cinética de remoción de urea en hemodiálisis <sup>16</sup>

Se ha estudiado previamente cuáles con los principales factores que incrementan la remoción de fósforo durante las sesiones de hemodiálisis convencional, e incluso existe un modelo de predicción en este sentido <sup>16</sup>. Cabe mencionar que en el mismo estudio se encontró una pobre correlación entre el  $Kt/v$  de urea y la remoción de fósforo.

Mientras que la extracción de urea presenta una caída constante de inicio a fin de la sesión, la extracción de fósforo tiene una forma curvilínea en descenso durante las primeras 2 hrs, posterior a lo cual forma una meseta hasta el final de la sesión.

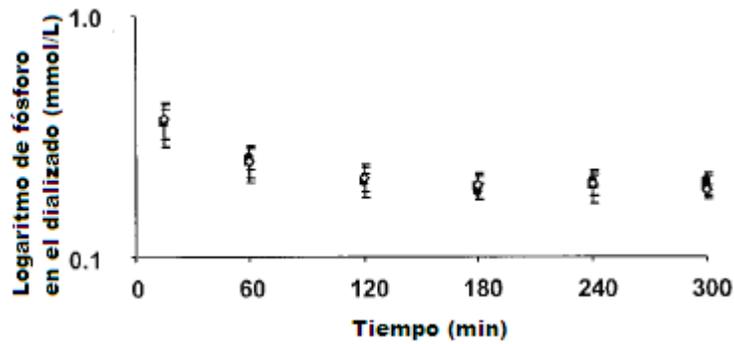


Fig. 2. Cinética de remoción de fósforo en hemodiálisis <sup>16</sup>.

La reducción intradialítica en los niveles de fósforo durante la primera mitad de la hemodiálisis es rápida y hasta cierto punto predecible. El cese de la caída en remoción durante la segunda mitad sugiere que una fracción substancial del fósforo removido proviene del espacio intracelular, tomando en cuenta que el aclaramiento del dializador no sufre modificación.

Por lo tanto, el factor limitante para la remoción de fósforo no es solo el flujo de fósforo a través del dializador, sino que también intervienen dos factores muy importantes. El primero es el nivel de fósforo sérico que a su vez influye sobre la velocidad de remoción de la primera fase de la sesión de diálisis; y el segundo es la movilización del intracelular al plasma durante la segunda fase.

#### *Ejercicio intradialítico y fósforo*

El ejercicio isocinético intra-dialítico podría incrementar la remoción de toxinas urémicas. Se ha reportado un aumento en la remoción de fósforo hasta del 6% en pacientes con hemodiálisis convencional con actividad física pre-diálisis y 9% con

actividad intra-diálisis, posiblemente debido al aumento en el flujo sanguíneo capilar, incrementando así el área de recambio entre el compartimiento intra-vascular y extra-vascular<sup>17-19</sup>.

### *Tipo de filtro y fósforo*

Desde mediados de los 60's se emplea un dializador estándar de capilares introducido por Dow Cordis, permaneciendo sin cambios hasta ahora. Sin embargo varios tipos de membranas se han desarrollado en un intento por mejorar la biocompatibilidad o efectividad. En la actualidad la más frecuentemente empleada es a base de polisulfona. Un desarrollo relativamente reciente ha sido la introducción al mercado de las membranas llamadas Helixone por la empresa Fresenius. Para su diseño se escogió al polipropileno como material para el filtro, reduciendo a su vez su diámetro sin alterar su longitud, lo cual mejora la distribución del flujo del dializante al permitirle una velocidad promedio mayor. La membrana se caracteriza por una modulación a nanoescala de las estructuras de su superficie interna logrando homogeneidad en el tamaño de los poros, lo cual lleva a mayor remoción de moléculas tales como  $\beta$ 2- microglobulina, manteniendo baja la fuga de albúmina<sup>20</sup>.

Un estudio investigó la acción del dializador Fx60 con atención especial en la distribución del flujo del dializante. Los datos in vitro resultaron en valores de KoA (coeficiente de área de transferencia de masa) para urea de 1000 ml/min (30% por encima del F-60) con sólo 1.4 m<sup>2</sup> de superficie de membrana. In vivo se demostró

el efecto a diferentes flujos de líquido dializante demostrando un descenso de 9% en el aclaramiento para moléculas de pequeño tamaño cuando el flujo dializante se disminuía en un 20% (de 500 a 400 mL/min), efecto menos notable para las moléculas de peso molecular mediano, lo que pone de manifiesto la importancia del transporte convectivo para la eliminación de éstas últimas <sup>21</sup>.

### **Hemodiafiltración y remoción de fósforo**

Mediante la combinación de las técnicas de difusión y convección, la hemodiafiltración ofrece un aclaramiento superior del 19% más con respecto a hemodiálisis, convirtiéndose en la modalidad de mayor eficiencia en la actualidad. Debido a que el líquido removido mediante esta técnica sobrepasa la pérdida de peso deseada, el equilibrio se mantiene mediante la infusión de solución ultrapura, libre de pirógenos. La hemodiafiltración aumenta la transferencia de masa de solutos y el espectro de toxinas urémicas removidas. En hemodiafiltración, no solo las moléculas de pequeño tamaño (<5kDa) son removidas de manera más efectiva comparándolas con hemodiálisis de bajo flujo, sino que además también se obtiene un aclaramiento considerable de las moléculas de peso molecular mediano (5-50 kDa), como por ejemplo  $\beta$ 2 microglobulina <sup>22-24</sup>.

Otros ejemplos de moléculas de mediano peso molecular incluyen marcadores de inflamación tales como Interleucina-6, Factor de necrosis tumoral-alfa y factor de complemento, productos finales de glucosilación avanzada, y mediadores de

estrés oxidativo entre otros, que pudieran ser relevantes en la fisiopatogenia de las complicaciones cardiovasculares.

## **ACIDO URICO**

### **Producción de Ácido Úrico**

El proceso de producción de ácido úrico involucra el metabolismo de los nucleótidos de las purinas, ácido guanílico (GMP), ácido inosínico (IMP) y ácido adenílico (AMP). En situaciones de isquemia, el ATP se transforma progresivamente a ADP, AMP, adenina, hipoxantina y xantina, para por último producirse ácido úrico ante niveles aumentados de xantina oxidasa <sup>25</sup>. Es decir, el ácido úrico no se ingiere de manera típica, sino que se produce en el hígado a partir de la degradación de estos compuestos sintetizados de manera endógena o provenientes de la dieta. En pacientes con dieta libre de purinas, se disminuye la excreción de ácido úrico en aproximadamente 40% <sup>25</sup>.

El ácido úrico se degrada a alantoína en la mayoría de los mamíferos por el hígado mediante la enzima urato oxidasa (uricasa), y excretada libremente en la orina. Sin embargo debido a una mutación del gen para uricasa, los humanos y los simios tienen niveles mayores de ácido úrico (>2 mg/dl) que la mayoría de los mamíferos (<2 mg/dl).

En el hombre adulto se estima un contenido aproximado de 1200 mg de ácido úrico total en el organismo, que es el doble con respecto a las mujeres adultas. Además se calcula un recambio diario del 60% dado por el balance entre su producción y excreción.

### **Excreción de ácido úrico**

Para mantener la homeostasis, el ácido úrico debe ser eliminado primariamente por el riñón, y de manera secundaria por el intestino.

#### *Excreción gastrointestinal de ácido úrico*

La entrada de ácido úrico en el intestino es un proceso pasivo que varía según su concentración sérica. Las bacterias del tracto intestinal, principalmente cólon, son capaces de degradarlo casi en su totalidad, proceso conocido como uricolisis y que es responsable de aproximadamente un tercio del total del recambio de ácido úrico, abarcando prácticamente la totalidad del ácido úrico eliminado por vías extra-renales. La uricolisis hace que sólo una pequeña porción de ácido úrico sea encontrada en las heces <sup>26</sup>.

#### *Excreción urinaria de ácido úrico*

La excreción urinaria corresponde a 2/3 del ácido úrico que se genera diariamente. Se encuentra en el rango de 250 a 750 mg por día. Para su cinética

se describe un modelo de 4 compartimentos que consiste de filtración glomerular, reabsorción, secreción y reabsorción post-secretora, con los últimos 3 pasos ocurriendo en el túbulo proximal<sup>27</sup>. Como consecuencia, la fracción excretada de ácido úrico es de sólo 8 a 10% en el adulto normal. Existe una adaptación en los pacientes con insuficiencia renal crónica, en los cuáles la fracción excretada aumenta a un rango de 10 a 20%, además de la contribución intestinal.

Ya que sólo el 5% del ácido úrico circulante está unido a proteínas séricas, tiene disponibilidad para la libre filtración en el glomérulo. Una vez filtrado, la mayoría se reabsorbe en el túbulo proximal. Esto es seguido de secreción tubular en el segmento S2 que regresa aproximadamente el 50% del ácido úrico filtrado a luz del túbulo y constituirá la mayoría del ácido úrico excretado. Este proceso se lleva a cabo por transportadores de ácido úrico sensibles a voltaje localizados en la porción apical (UAT y MRP4 secretor). Sin embargo, la mayoría del ácido úrico secretado vuelve a sufrir reabsorción a nivel del segmento S3. Uno de los transportadores de mayor importancia como mecanismo regulador de los niveles sanguíneos es el intercambiador aniónico URAT-1 que es un mediador de la reabsorción de ácido úrico localizado en la membrana apical. El balance neto es una reabsorción tubular de cerca del 90% del ácido úrico filtrado<sup>28</sup>.

Otro gen involucrado en el transporte renal de ácido úrico es el que codifica para la proteína de Tamm-Horsfall, también conocida como uromodulina. Esta proteína se expresa y secreta en las células epiteliales del asa gruesa ascendente, co-localizada con el transportador Na-K-2Cl lo que sugiere una interacción

funcional. Se han detectado mutaciones en el gen de uromodulina en sujetos con enfermedad renal quística medular tipo 2 y en pacientes con nefropatía hiperuricémica familiar juvenil. Si bien el mecanismo que desencadena hiperuricemia no está bien determinado, se piensa que la mutación lleva a pérdidas renales de agua y sodio resultando en un estímulo para la reabsorción proximal de ácido úrico <sup>29</sup>.

Los diuréticos tales como las tiazidas, aumentan los niveles de ácido úrico estimulando la reabsorción de sodio y ácido úrico en el túbulo proximal.

### **Niveles séricos de ácido úrico**

El término hiperuricemia habitualmente se define como mayor a 6.5 o 7 mg/dl en hombres o mayor a 6 mg/dl en mujeres, y se estima que se encuentra aproximadamente en 5 a 8 % de la población en los Estados Unidos.

Los niveles de ácido úrico varían fuertemente entre los humanos como resultado de factores que aumentan su generación (tales como las dietas altas en purinas o en proteínas, condiciones con alto recambio celular o defectos enzimáticos en el metabolismo de las purinas), o una excreción renal disminuida. Incluso existe una variación circadiana con niveles mayores durante la mañana. Los niveles de ácido úrico pueden variar en el mismo individuo tanto como 1 a 2 mg/dl durante el día debido a efectos de la dieta y el ejercicio. Los niveles más elevados de ácido úrico en hombres y mujeres post-menopáusicas son debido a

que los estrógenos tienen efecto uricosúrico. En sujetos con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, es decir “Síndrome Metabólico”, la hiperuricemia frecuentemente está presente debido a que la insulina estimula reabsorción de sodio y ácido úrico en el túbulo proximal. La ingesta de alcohol resulta en niveles elevados de ácido úrico debido a un aumento en su generación (recambio incrementado de nucleótido de adenina) y una excreción disminuida (bloqueo del transporte tubular de ácido úrico por lactato).

### **Ácido úrico e Hipertensión Arterial**

La hiperuricemia se ha asociado comúnmente con Hipertensión Arterial. Se presenta en 25% de los sujetos hipertensos no tratados, en 50% de sujetos con ingesta de diuréticos, y en 75% de sujetos con hipertensión maligna <sup>30</sup>.

El aumento del ácido úrico en hipertensión puede deberse a un descenso en el flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de sodio y ácido úrico. La hipertensión también resulta de daño microvascular y esto puede llevar a isquemia tisular local generando lactato, con el efecto ya comentado, y directamente ácido úrico. La generación de ácido úrico ante isquemia podría explicar la asociación con pre-eclampsia.

### *Modelos experimentales: Hipertensión en ratas hiperuricémicas*

Recientemente se desarrolló un modelo en ratas con niveles apenas elevados de ácido úrico mediante el uso de un inhibidor de uricasa (ácido oxónico) donde a diferencia de modelos previos, éste no se asoció con el depósito de cristales de ácido úrico en el riñón y mantuvo una función renal preservada, a pesar de lo cual se observó el desarrollo de hipertensión arterial sistémica<sup>31</sup>. Dicha hipertensión se asoció con un incremento en los niveles de renina y disminución de la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) en el aparato yuxtaglomerular, y previniéndose con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, con L-arginina (un sustrato para óxido nítrico) aunque con menor eficacia, con alopurinol (inhibidor de xantina oxidasa) o con benzbromarona (uricosúrico).

Así mismo, las ratas también demostraron tener una alta sensibilidad a la sal, esto es, un mayor incremento en la presión arterial para la misma carga de sodio comparado contra ratas normales. Lo anterior podría ser el resultado de una nefropatía isquémica con infiltrado inflamatorio, generación de oxidantes, vasoconstricción, y por ende hipoperfusión acentuada que llevan a reabsorción de sodio e hipertensión.

Consistente a ésta hipótesis las ratas crónicamente hiperuricémicas tienen engrosamiento e hiper celularidad de la arteriola aferente, remodelamiento vascular hipertrófico, y engrosamiento de la capa media, con reducción subsecuente en el diámetro de la luz capilar.

## **Acido úrico y afección vascular**

A nivel sistémico, las células del músculo liso vascular tienen transportadores que permiten la recaptura de ácido úrico, el cual activa cinasas específicas para la inducción de novo de ciclo-oxigenasa 2, formación de tromboxano, y sobre-regulación de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGF- $\alpha$ ) y su receptor.

El ácido úrico estimula la síntesis de la proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP-1) en las células de músculo liso vascular a través de p38 MAPK y factores de transcripción nuclear (NF-kB y AP-1), lo que le confiere un papel pro-inflamatorio. El ácido úrico también estimula las células mononucleares humanas para producir interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  <sup>32</sup>.

### *Acido úrico, disfunción endotelial y alteración en la producción de óxido nítrico*

Waring y colaboradores reportaron que la infusión de ácido úrico en humanos previamente sanos en el antebrazo resultó en bloqueo de la vasodilatación inducida por acetilcolina, documentando liberación disminuida de óxido nítrico traduciendo disfunción endotelial.

Nuevamente la relación entre isquemia, estrés oxidativo e hiperuricemia pueden explicar la disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes <sup>33</sup>.

### **Acido úrico y Síndrome Metabólico**

La obesidad se ha cuadruplicado en los últimos 25 años, afectando al 16% de los niños y 30% de los adultos en los Estados Unidos y es considerada ya como una epidemia. Más aún, es a destacar su predisposición a desarrollar Síndrome Metabólico. El incremento en el consumo calórico debido al acceso a dietas altas en grasa y azúcar en las llamadas “comidas rápidas” conlleva a una mayor ingesta de fructosa al ser utilizada por su bajo costo en muchos de estos alimentos.

La fructosa a diferencia de otros azúcares, eleva los niveles de ácido úrico, ya que se requiere de la degradación de ATP para la fosforilación de fructosa por fructoquinasa en los hepatocitos, desencadenando la disponibilidad de sustratos para la producción de ácido úrico. Los cambios en el ácido úrico promedio correlacionan con la prevalencia incrementada de Síndrome Metabólico en los Estados Unidos y en países en vías de desarrollo. Además, niveles de ácido úrico por encima de 5.5 mg/dL predicen de manera independiente el desarrollo de hiperinsulinemia a 6 y 12 meses en pacientes no diabéticos con infarto al miocardio <sup>34</sup>.

## Acido úrico y progresión de insuficiencia renal crónica

Anteriormente a la hiperuricemia se le consideraba únicamente como un marcador de disfunción renal más que como un factor de riesgo para progresión. Estudios recientes en ratas previamente sanas han reportado que hiperuricemia leve inducida por ácido oxónico resulta en hipertensión, enfermedad vascular intra-renal y daño renal. Johnson y colaboradores demostraron mayores niveles de presión arterial, creatinina y proteinuria, así como mayor hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, y engrosamiento de arterias pre-glomerulares con proliferación de músculo liso vascular a nivel histológico. Dichos hallazgos fueron atenuados al ser tratadas con alopurinol. Estos estudios proveen evidencia directa que el ácido úrico podría ser un verdadero mediador de progresión y enfermedad renal <sup>35</sup>.

En la clínica, un estudio realizado en Corea en pacientes en diálisis peritoneal demostró una mayor tasa de reducción de la función renal residual en aquellos con niveles de ácido úrico mayores a 7 mg/dL, ajustada para datos demográficos, condiciones co-mórbidas, índice de masa corporal, nivel de función renal residual basal y uso de medicamentos. Harán falta más estudios que corroboren éste hallazgo <sup>36</sup>.

## **Acido úrico y mortalidad en hemodiálisis**

Es conocido que en los pacientes en hemodiálisis los niveles séricos de ácido úrico muestran una asociación en forma de “J” con todas las causas de mortalidad. Esto también se ha demostrado con anterioridad en relación a enfermedad cardiovascular y mortalidad como en el estudio Framingham. La asociación para niveles bajos de ácido úrico y mortalidad parece estar en relación con mayor grado de desnutrición y complicaciones infecciosas <sup>37</sup>. Para hiperuricemia y mortalidad la relación es más clara como se describió previamente.

## **Acido úrico y remoción por hemodiálisis**

El ácido úrico es considerado una molécula de bajo peso molecular (168 Da), la cuál no se une a proteínas. Se ha encontrado que los niveles séricos antes de hemodiálisis habitualmente se encuentran por encima de los rangos de normalidad, teniendo promedios cercanos a 7.5 mg/dL, y solo en algunos estudios se encontró diferencia en cuanto a género. La remoción de ácido úrico es aproximadamente 1000 mg por sesión de hemodiálisis incluso ante alto flujo, con una tasa de reducción del 64%<sup>38</sup>.

Estudios experimentales han descrito la cinética de ácido úrico en hemodiálisis, en donde la velocidad de difusión del compartimiento intracelular al extracelular

fue menor comparado contra urea, lo que representa cierta limitante para su remoción y podría hacerla dependiente de tiempo.

## **JUSTIFICACIÓN**

En pacientes con hemodiálisis convencional ya se ha estimado la remoción de fósforo mediante un modelo de regresión, sin embargo al momento no existe un método apropiado que permita predecir la remoción de fósforo y ácido úrico en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada en hemodiafiltración crónica. De manera convencional la cuantificación del fósforo y del ácido úrico removido requiere de la recolección total del líquido de dializado, lo cuál dentro del contexto clínico es poco factible.

El contar con un modelo que permita predecir la remoción de fósforo y ácido úrico considerando sólo algunas de las principales variables involucradas y el muestreo aislado de líquido en hemodiafiltración permitiría de forma sencilla ser utilizada no solo para estimar su extracción total, sino también como herramienta para adecuación de la dosis de diálisis en la práctica diaria, e inclusive algunas de éstas variables ser manipuladas para impactar en el control y pronóstico de éstos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Puede la identificación de los principales factores involucrados en la extracción de fósforo y ácido úrico en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis crónica predecir su remoción total?

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis nula**

No es factible poder predecir la extracción de fósforo y ácido úrico en hemodiafiltración, por lo que es necesaria la recolección total de fósforo y ácido úrico en líquido dializante.

### **Hipótesis alterna**

Es posible predecir la extracción de fósforo y ácido úrico en hemodiafiltración identificando las principales variables independientes que influyen en su remoción.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primario**

Obtener un modelo de predicción para la remoción total de fósforo y ácido úrico a través de la identificación de variables relacionadas en pacientes con hemodiafiltración crónica.

## **Objetivo Secundario**

Evaluar el efecto independiente del ejercicio isocinético de baja resistencia intra-dialítico y el tipo de filtro en la remoción de fósforo y ácido úrico.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Ensayo Clínico Controlado con diseño factorial para las variables ejercicio y tipo de filtro.

### **DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN**

#### **Población objetivo**

Pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiafiltración crónica.

#### **Población elegible**

Pacientes incluidos en el programa de hemodiafiltración crónica en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y con al menos 4 semanas de tratamiento.

#### **Técnica de muestreo**

No aleatorizado, por conveniencia basada en criterios de inclusión y riesgo de pérdida a lo largo del tiempo (trasplante renal).

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes sometidos a hemodiafiltración crónica mayores a 15 años, con la capacidad de realizar ejercicio isocinético de baja resistencia con ergómetro, y sin uremia residual.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con flujo sanguíneo efectivo menor a 300 mL/min por problemas en su acceso vascular. Pacientes que tengan por datos clínicos o por pruebas bioquímicas proceso infeccioso activo o inflamatorio agudo a cualquier nivel 4 semanas antes del inicio del tiempo del estudio.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes que presenten durante la sesión inestabilidad hemodinámica o quisieran ser retirados del estudio

## PROCEDIMIENTOS

La hemodiafiltración post-dilucional se realizó en máquinas Fresenius 4008 H, con concentración en el líquido dializante de sodio de 138 mEq/L, calcio de 3.5 mEq/L, bicarbonato 35 mEq/L y potasio de 1 a 2 mEq/L de acuerdo a niveles séricos previos.

Se realizaron 4 sesiones diferentes en cada paciente, en las cuales se asignaron las combinaciones de las variables ejercicio (si o no) y tipo de filtro (F-80 con superficie de membrana de 1.8m<sup>2</sup> vs Helixone Fx60 de 1.4 m<sup>2</sup> o Helixone Fx80 de 1.8 m<sup>2</sup>). La asignación de filtro Helixone Fx60 o Fx80 fue en forma pareada para las variables edad, sexo y peso, con una relación 2:1.

Todos los pacientes iniciaron con filtro F80 para sus primeras dos sesiones, y filtros Helixone para sus últimas dos sesiones. El tiempo entre las evaluaciones de ambos filtros fue entre 2 y 4 semanas, concluyendo primariamente todas las sesiones con los filtros F-80. Se empleo solo un filtro de cada tipo para cada paciente, lo que implica un reuso por cada filtro.

Todos los pacientes recibían 3 sesiones por semana, siendo evaluadas las dos primeras para el presente estudio. La primera sesión de cada semana se prescribió sin ejercicio y la segunda con ejercicio. Esta decisión fue basada en el conocimiento de factores potencialmente adversos para la remoción de toxinas

como menor periodo inter-dialítico y reuso de filtro puestas en contra de la variable ejercicio.

El tipo de ejercicio realizado fue isocinético de baja resistencia (1 watt) mediante ergómetro marca Lode, modelo Angio Single Set.

### **Características de prescripción de la sesión de hemodiafiltración**

De manera uniforme los pacientes en la Unidad de Hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez tienen como meta una ingesta hipercalórica e hiperproteica, sin uso de ningún fármaco incluyendo antihipertensivos, quelantes de fósforo o alopurinol.

#### *Tiempo de sesión y Ultrafiltración*

El tiempo de sesión fue el predeterminado para cada paciente y el volumen de ultrafiltración correspondió a la ganancia de peso inter-dialítico para llegar al peso seco estimado en sesiones previas. Se mantuvo una tasa de ultrafiltración constante durante toda la sesión.

El paciente debía mantener estabilidad hemodinámica a lo largo de la sesión sin apoyo de soluciones hipertónicas.

*Flujo sanguíneo, flujo de líquido dializante y volumen de sustitución.*

Para el prescribir el flujo sanguíneo se tomó como meta la presión de la línea arterial de entre -220 a -240 mmHg hasta un flujo sanguíneo efectivo máximo de 500 ml/min.

La tasa de líquido de sustitución de hemodiafiltración fue prescrita para una meta de presión transmembrana de 300 mmHg hasta un máximo de 1/3 del flujo sanguíneo efectivo.

La temperatura del líquido dializante fue fijada en 35.5 °C.

## **MEDICIONES Y VARIABLES**

### **Parámetros clínicos**

Se registraron en la base de datos las siguientes variables obtenidas por evaluación directa: edad en años, género, talla en metros, peso seco, peso pre-diálisis y peso post-diálisis en kg, ganancia de peso inter-dialítico en kg, índice de masa corporal en  $\text{kg}/\text{m}^2$ , presión arterial sistólica y diastólica pre-diálisis en mmHg.

## *Evaluación nutricional*

Con el apoyo del servicio de Nutrición y Dietología del Instituto se realizó entrevista y recordatorio de las 24 horas previas a cada sesión de hemodiafiltración para determinar la ingesta de kilocalorías, porcentaje de carbohidratos, proteínas y lípidos, así como ingesta de fósforo y purinas en mg.

Se estimó la composición corporal y gasto metabólico basal por bioimpedancia eléctrica con el equipo Maltron BF-900 de 50 Khz en un minuto con rango de impedancia de 200 a 1000 Ohms al término a cada sesión de hemodiafiltración. Dicha medición se basa en una sola frecuencia de la impedancia eléctrica con colocación de 4 electrodos autoadhesivos y desechables, 2 en muñeca y 2 en pie en las extremidades opuestas al sitio del acceso vascular, en posición supina con los brazos separados del cuerpo y sobre una superficie no conductora.

## **Parámetros de diálisis**

Los datos generados durante las sesiones de hemodiafiltración fueron registrados en la base de datos Finesse, FMC. Estos incluyeron: tiempo efectivo de tratamiento en minutos, flujo sanguíneo promedio y flujo de líquido dializante promedio en ml/min, volumen de sangre total dializado en ml, presión de la línea arterial y venosa en mmHg, presión transmembrana (PTM) en mmHg, volumen de ultrafiltrado (UF) total en ml, tasa de ultrafiltración en ml/hr, volumen de líquido de sustitución de hemodiafiltración en litros, y tasa de hemodiafiltración en ml/min.

La asignación de ejercicio y filtro, así como el tipo de acceso vascular fueron introducidos a la base de datos.

## **Parámetros de laboratorio**

### *Recolección de líquido de diálisis*

Se recolectó el líquido efluente de los primeros 60 minutos, los segundos 60 minutos (60-120 min de la sesión), y el restante hasta finalizar la sesión (minuto 120 hasta el final) en 3 tanques separados. Cada uno de estos tanques fue pesado en la misma báscula previamente calibrada y se restó el peso del tanque vacío para obtener el volumen recolectado en cada una de las 3 etapas.

Para homogeneizar el contenido de los tanques y evitar la precipitación de los solutos se agitó con un tubo plástico de 100 cm por 20 vueltas, para posteriormente tomar una muestra de 10 ml de cada uno de los 3 tercios (superior, medio e inferior) del tanque, mezclándose estos 30 ml y a su vez obteniéndose 5 ml de este último rotulándolo como muestra representativa de la concentración total de cada tanque. Este se almacenó a -20 °C hasta la determinación de la concentración de fósforo y ácido úrico correspondiente.

Para determinar la extracción de cada tanque se multiplicó la concentración respectiva de fósforo o ácido úrico por el volumen recolectado correspondiente.

Para determinar la extracción total de la sesión de hemodiafiltración se sumaron las extracciones de los 3 tanques.

#### *Muestras aisladas de líquido efluente*

Se obtuvieron 2 ml de líquido efluente por toma directa del drenaje del líquido a los 30, 90 y 150 minutos de cada sesión, almacenándose a -20 °C hasta su análisis para determinación de la concentración de fósforo y ácido úrico.

#### *Muestras de Sangre:*

Se tomaron 7 ml de sangre directamente del acceso vascular al inicio, al final de la sesión, y 30 minutos después de finalizada la sesión de hemodiafiltración (al rebote). Dichas muestras se centrifugaron a 5 °C y 3500 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Del suero obtenido se almacenó a -20 °C hasta su análisis, en donde se midieron las concentraciones de fósforo, ácido úrico, creatinina, calcio, albúmina y nitrógeno de urea al momento inicial, y fósforo, ácido úrico y nitrógeno de urea al final y al rebote.

El procesamiento de muestras de sangre y líquido efluente en general fue a través de una máquina automatizada ILab 300 plus del Departamento de Nefrología. Los valores de nitrógeno de urea pre y post-diálisis fueron empleados para el cálculo del índice catabólico proteico y Kt/v de acuerdo a las fórmulas publicadas por Daugirdas y colaboradores.

## Variables dependientes

- Extracción total de fósforo (cuantitativa continua)
- Extracción total de ácido úrico (cuantitativa continua)

## Variables independientes

Categorías: Género, tipo de acceso vascular, ejercicio y tipo de filtro

Cuantitativas:

Edad	Ingesta de calorías	Flujo sanguíneo	Creatinina
Peso seco	Ingesta proteínas	Flujo dializante	Fósforo sérico inicial
Peso pre-diálisis	Ingesta carbohidratos	Ultrafiltración total	Fósforo sérico final
Peso post-diálisis	Ingesta lípidos	Tasa de ultrafiltración	Fósforo sérico rebote
Ganancia de peso	Ingesta fósforo	Vol hemodiafiltración	Fósforo líquido 30´
Peso ideal	Ingesta purinas	Tasa hemodiafiltración	Fósforo líquido 90´
Talla	Tensión art diastólica	Índice catabólico proteico	Fósforolíquido150´
Índice masa corp.	Tensión art sistólica	Kt/v	Acido úrico sérico inicial
Resistividad	Tiempo de sesión	Albúmina	Acido úrico sérico final
% grasa	Línea arterial	Calcio	Ácido úrico rebote
Grasa corporal	Presión venosa	Nitrógeno de urea inicial	Ácido úrico líquido 30´
Masa magra	Presión	Nitrógeno de urea final	Ácido úrico líquido 90´
Gasto metabólico	Sangre total	Nitrógeno de urea rebote	Acido úrico líquido150´

## **DEFINICIONES**

Hemodiafiltración crónica: Pacientes en programa de hemodiafiltración con al menos 4 semanas de tratamiento de sustitución con dicha modalidad.

Inestabilidad hemodinámica: Presión arterial sistólica menor a 90 mmHg y diastólica menor a 60 mmHg, en presencia de sintomatología como mareo, obnubilación, calambres, fosfenos, hipoacusia, cefalea o malestar general.

Proceso infeccioso activo: Foco evidente de infección clínica más respuesta inflamatoria sistémica o cultivos positivos a cualquier nivel 24 horas antes de sesión de hemodiafiltración.

Peso seco: Peso predeterminado en sesiones previas dado por normotensión tanto al inicio como al final de la sesión de hemodiafiltración sin sintomatología de cefalea, mareo o calambres durante el periodo inter-dialítico.

Líquido efluente: Líquido de drenaje de la máquina de hemodiafiltración compuesto por la suma de líquido dializante + volumen ultrafiltrado + volumen de sustitución para hemodiafiltración.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las variables con una distribución normal se emplearon promedios  $\pm$  desviación estándar, de lo contrario se expresaron en medianas con intervalo de confianza al 95%. La prueba de normalidad empleada fue la W de Shapiro-Wilk, además de su exploración gráfica con histogramas.

Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Pearson o Spearman según su distribución. Para el análisis de las variables categóricas “género” y “acceso vascular” con respecto a las variables dependientes se utilizó la prueba t-student o U de Mann-Whitney, mientras que para las variables “tipo de filtro” y “ejercicio” se empleo t-pareada o Wilcoxon.

Para el modelo de predicción se utilizó la regresión lineal múltiple para variables independientes que demostraron significancia estadística en el análisis univariado. Se consideró una diferencia significativa con  $p < 0.05$ . El programa estadístico empleado fue Statistica v6.0.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Ensayo Clínico Controlado con diseño factorial para las variables ejercicio y tipo de filtro.

### **DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN**

#### **Población objetivo**

Pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiafiltración crónica.

#### **Población elegible**

Pacientes incluidos en el programa de hemodiafiltración crónica en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y con al menos 4 semanas de tratamiento.

#### **Técnica de muestreo**

No aleatorizado, por conveniencia basada en criterios de inclusión y riesgo de pérdida a lo largo del tiempo (trasplante renal).

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes sometidos a hemodiafiltración crónica mayores a 15 años, con la capacidad de realizar ejercicio isocinético de baja resistencia con ergómetro, y sin uremia residual.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con flujo sanguíneo efectivo menor a 300 mL/min por problemas en su acceso vascular. Pacientes que tengan por datos clínicos o por pruebas bioquímicas proceso infeccioso activo o inflamatorio agudo a cualquier nivel 4 semanas antes del inicio del tiempo del estudio.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes que presenten durante la sesión inestabilidad hemodinámica o quisieran ser retirados del estudio

## PROCEDIMIENTOS

La hemodiafiltración post-dilucional se realizó en máquinas Fresenius 4008 H, con concentración en el líquido dializante de sodio de 138 mEq/L, calcio de 3.5 mEq/L, bicarbonato 35 mEq/L y potasio de 1 a 2 mEq/L de acuerdo a niveles séricos previos.

Se realizaron 4 sesiones diferentes en cada paciente, en las cuales se asignaron las combinaciones de las variables ejercicio (si o no) y tipo de filtro (F-80 con superficie de membrana de 1.8m<sup>2</sup> vs Helixone Fx60 de 1.4 m<sup>2</sup> o Helixone Fx80 de 1.8 m<sup>2</sup>). La asignación de filtro Helixone Fx60 o Fx80 fue en forma pareada para las variables edad, sexo y peso, con una relación 2:1.

Todos los pacientes iniciaron con filtro F80 para sus primeras dos sesiones, y filtros Helixone para sus últimas dos sesiones. El tiempo entre las evaluaciones de ambos filtros fue entre 2 y 4 semanas, concluyendo primariamente todas las sesiones con los filtros F-80. Se empleo solo un filtro de cada tipo para cada paciente, lo que implica un reuso por cada filtro.

Todos los pacientes recibían 3 sesiones por semana, siendo evaluadas las dos primeras para el presente estudio. La primera sesión de cada semana se prescribió sin ejercicio y la segunda con ejercicio. Esta decisión fue basada en el conocimiento de factores potencialmente adversos para la remoción de toxinas

como menor periodo inter-dialítico y reuso de filtro puestas en contra de la variable ejercicio.

El tipo de ejercicio realizado fue isocinético de baja resistencia (1 watt) mediante ergómetro marca Lode, modelo Angio Single Set.

### **Características de prescripción de la sesión de hemodiafiltración**

De manera uniforme los pacientes en la Unidad de Hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez tienen como meta una ingesta hipercalórica e hiperproteica, sin uso de ningún fármaco incluyendo antihipertensivos, quelantes de fósforo o alopurinol.

#### *Tiempo de sesión y Ultrafiltración*

El tiempo de sesión fue el predeterminado para cada paciente y el volumen de ultrafiltración correspondió a la ganancia de peso inter-dialítico para llegar al peso seco estimado en sesiones previas. Se mantuvo una tasa de ultrafiltración constante durante toda la sesión.

El paciente debía mantener estabilidad hemodinámica a lo largo de la sesión sin apoyo de soluciones hipertónicas.

*Flujo sanguíneo, flujo de líquido dializante y volumen de sustitución.*

Para el prescribir el flujo sanguíneo se tomó como meta la presión de la línea arterial de entre -220 a -240 mmHg hasta un flujo sanguíneo efectivo máximo de 500 ml/min.

La tasa de líquido de sustitución de hemodiafiltración fue prescrita para una meta de presión transmembrana de 300 mmHg hasta un máximo de 1/3 del flujo sanguíneo efectivo.

La temperatura del líquido dializante fue fijada en 35.5 °C.

## **MEDICIONES Y VARIABLES**

### **Parámetros clínicos**

Se registraron en la base de datos las siguientes variables obtenidas por evaluación directa: edad en años, género, talla en metros, peso seco, peso pre-diálisis y peso post-diálisis en kg, ganancia de peso inter-dialítico en kg, índice de masa corporal en  $\text{kg/m}^2$ , presión arterial sistólica y diastólica pre-diálisis en mmHg.

## *Evaluación nutricional*

Con el apoyo del servicio de Nutrición y Dietología del Instituto se realizó entrevista y recordatorio de las 24 horas previas a cada sesión de hemodiafiltración para determinar la ingesta de kilocalorías, porcentaje de carbohidratos, proteínas y lípidos, así como ingesta de fósforo y purinas en mg.

Se estimó la composición corporal y gasto metabólico basal por bioimpedancia eléctrica con el equipo Maltron BF-900 de 50 Khz en un minuto con rango de impedancia de 200 a 1000 Ohms al término a cada sesión de hemodiafiltración. Dicha medición se basa en una sola frecuencia de la impedancia eléctrica con colocación de 4 electrodos autoadhesivos y desechables, 2 en muñeca y 2 en pie en las extremidades opuestas al sitio del acceso vascular, en posición supina con los brazos separados del cuerpo y sobre una superficie no conductora.

## **Parámetros de diálisis**

Los datos generados durante las sesiones de hemodiafiltración fueron registrados en la base de datos Finesse, FMC. Estos incluyeron: tiempo efectivo de tratamiento en minutos, flujo sanguíneo promedio y flujo de líquido dializante promedio en ml/min, volumen de sangre total dializado en ml, presión de la línea arterial y venosa en mmHg, presión transmembrana (PTM) en mmHg, volumen de ultrafiltrado (UF) total en ml, tasa de ultrafiltración en ml/hr, volumen de líquido de sustitución de hemodiafiltración en litros, y tasa de hemodiafiltración en ml/min.

La asignación de ejercicio y filtro, así como el tipo de acceso vascular fueron introducidos a la base de datos.

## **Parámetros de laboratorio**

### *Recolección de líquido de diálisis*

Se recolectó el líquido efluente de los primeros 60 minutos, los segundos 60 minutos (60-120 min de la sesión), y el restante hasta finalizar la sesión (minuto 120 hasta el final) en 3 tanques separados. Cada uno de estos tanques fue pesado en la misma báscula previamente calibrada y se restó el peso del tanque vacío para obtener el volumen recolectado en cada una de las 3 etapas.

Para homogeneizar el contenido de los tanques y evitar la precipitación de los solutos se agitó con un tubo plástico de 100 cm por 20 vueltas, para posteriormente tomar una muestra de 10 ml de cada uno de los 3 tercios (superior, medio e inferior) del tanque, mezclándose estos 30 ml y a su vez obteniéndose 5 ml de este último rotulándolo como muestra representativa de la concentración total de cada tanque. Este se almacenó a -20 °C hasta la determinación de la concentración de fósforo y ácido úrico correspondiente.

Para determinar la extracción de cada tanque se multiplicó la concentración respectiva de fósforo o ácido úrico por el volumen recolectado correspondiente.

Para determinar la extracción total de la sesión de hemodiafiltración se sumaron las extracciones de los 3 tanques.

#### *Muestras aisladas de líquido efluente*

Se obtuvieron 2 ml de líquido efluente por toma directa del drenaje del líquido a los 30, 90 y 150 minutos de cada sesión, almacenándose a -20 °C hasta su análisis para determinación de la concentración de fósforo y ácido úrico.

#### *Muestras de Sangre:*

Se tomaron 7 ml de sangre directamente del acceso vascular al inicio, al final de la sesión, y 30 minutos después de finalizada la sesión de hemodiafiltración (al rebote). Dichas muestras se centrifugaron a 5 °C y 3500 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Del suero obtenido se almacenó a -20 °C hasta su análisis, en donde se midieron las concentraciones de fósforo, ácido úrico, creatinina, calcio, albúmina y nitrógeno de urea al momento inicial, y fósforo, ácido úrico y nitrógeno de urea al final y al rebote.

El procesamiento de muestras de sangre y líquido efluente en general fue a través de una máquina automatizada ILab 300 plus del Departamento de Nefrología. Los valores de nitrógeno de urea pre y post-diálisis fueron empleados para el cálculo del índice catabólico proteico y Kt/v de acuerdo a las fórmulas publicadas por Daugirdas y colaboradores.

## Variables dependientes

- Extracción total de fósforo (cuantitativa continua)
- Extracción total de ácido úrico (cuantitativa continua)

## Variables independientes

Categorías: Género, tipo de acceso vascular, ejercicio y tipo de filtro

Cuantitativas:

Edad	Ingesta de calorías	Flujo sanguíneo	Creatinina
Peso seco	Ingesta proteínas	Flujo dializante	Fósforo sérico inicial
Peso pre-diálisis	Ingesta carbohidratos	Ultrafiltración total	Fósforo sérico final
Peso post-diálisis	Ingesta lípidos	Tasa de ultrafiltración	Fósforo sérico rebote
Ganancia de peso	Ingesta fósforo	Vol hemodiafiltración	Fósforo líquido 30´
Peso ideal	Ingesta purinas	Tasa hemodiafiltración	Fósforo líquido 90´
Talla	Tensión art diastólica	Índice catabólico proteico	Fósforolíquido150´
Índice masa corp.	Tensión art sistólica	Kt/v	Acido úrico sérico inicial
Resistividad	Tiempo de sesión	Albúmina	Acido úrico sérico final
% grasa	Línea arterial	Calcio	Ácido úrico rebote
Grasa corporal	Presión venosa	Nitrógeno de urea inicial	Ácido úrico líquido 30´
Masa magra	Presión	Nitrógeno de urea final	Ácido úrico líquido 90´
Gasto metabólico	Sangre total	Nitrógeno de urea rebote	Acido úrico líquido150´

## **DEFINICIONES**

Hemodiafiltración crónica: Pacientes en programa de hemodiafiltración con al menos 4 semanas de tratamiento de sustitución con dicha modalidad.

Inestabilidad hemodinámica: Presión arterial sistólica menor a 90 mmHg y diastólica menor a 60 mmHg, en presencia de sintomatología como mareo, obnubilación, calambres, fosfenos, hipoacusia, cefalea o malestar general.

Proceso infeccioso activo: Foco evidente de infección clínica más respuesta inflamatoria sistémica o cultivos positivos a cualquier nivel 24 horas antes de sesión de hemodiafiltración.

Peso seco: Peso predeterminado en sesiones previas dado por normotensión tanto al inicio como al final de la sesión de hemodiafiltración sin sintomatología de cefalea, mareo o calambres durante el periodo inter-dialítico.

Líquido efluente: Líquido de drenaje de la máquina de hemodiafiltración compuesto por la suma de líquido dializante + volumen ultrafiltrado + volumen de sustitución para hemodiafiltración.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las variables con una distribución normal se emplearon promedios  $\pm$  desviación estándar, de lo contrario se expresaron en medianas con intervalo de confianza al 95%. La prueba de normalidad empleada fue la W de Shapiro-Wilk, además de su exploración gráfica con histogramas.

Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Pearson o Spearman según su distribución. Para el análisis de las variables categóricas “género” y “acceso vascular” con respecto a las variables dependientes se utilizó la prueba t-student o U de Mann-Whitney, mientras que para las variables “tipo de filtro” y “ejercicio” se empleo t-pareada o Wilcoxon.

Para el modelo de predicción se utilizó la regresión lineal múltiple para variables independientes que demostraron significancia estadística en el análisis univariado. Se consideró una diferencia significativa con  $p < 0.05$ . El programa estadístico empleado fue Statistica v6.0.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 15 pacientes para un total de 60 sesiones analizables.

Con respecto a las variables categóricas se incluyeron 10 mujeres (66.7%) y 5 hombres (33.3%). El tipo de acceso vascular fue catéter venoso central en 10 casos (66.7%) y fístula arterio-venosa en 5 pacientes (33.3%). Para la variable tipo de filtro se obtuvieron 30 sesiones por grupo (F-80 vs Helixone), mismo caso que para ejercicio (30 sesiones con y 30 sin ejercicio). Dentro de la etapa de filtros Helixone 10 pacientes (66.7%) fueron tratados con Fx60 y los restantes 5 (33.3%) con Fx80.

La descripción de las variables cuantitativas se muestra en la Tabla 1. Variables a destacar fueron: edad de 33.0 (16.0-61.0) años, presión arterial pre-diálisis sistólica de  $124.7 \pm 25.2$  con diastólica de  $63.9 \pm 16.9$  mmHg, ingesta calórica promedio estimada en 32 kcal/kg con índice catabólico proteico de  $1.1 \pm 0.2$  g/kg. En cuanto a parámetros de diálisis un tiempo promedio de 03 hrs y 40 min, flujo sanguíneo de  $438.4 \pm 45.0$  mL/min, con Kt/v de  $1.5 \pm 0.4$ . Los promedios de fósforo sérico inicial en  $5.27 \pm 1.39$  mg/dL y de ácido úrico en  $7.03 \pm 1.54$  mg/dl, con descensos hasta  $2.97 \pm 0.85$  y  $1.5$  (0.8-2.6) mg/dL respectivamente para fósforo y ácido úrico al rebote. La extracción total de fósforo fue de 807.4 (812.3-1008.3) mg, y para ácido úrico de  $1238.5 \pm 347.4$  mg por sesión de hemodiafiltración.

**Tabla 1.** Estadística descriptiva de las variables

<b>Parámetros clínicos</b>			
Edad en años	33.0 (16.0-61.0)	Grasa kg	15.1 (2.4-36.0)
Peso pre-diálisis kg	61.2 (38.7-89.0)	Masa magra kg	42.1 (31.8-57.7)
Peso post-diálisis kg	59.2 (38.2-86.5)	Gasto Metabólico Kcal	1295.0 (1215.0-1822.0)
Índice masa corporal kg/m <sup>2</sup>	22.1 (15.5-33.3)	% grasa	26.6 ± 11.0
Ganancia peso kg	2.6 ± 1.1	Ingesta Kcal	1924.5 ± 622.4
Peso seco kg	60.0 ± 13.2	Ingesta lípidos %	31.8 ± 5.5
Talla m	1.6 ± 0.1	Ingesta carbohidratos %	49.3 ± 7.0
Peso ideal kg	56.9 ± 5.1	Ingesta proteínas %	18.5 (14.0-23.0)
Resistividad	636.1 ± 177.8	Ingesta fósforo mg	1316.0 (539.0-2217.0)
Tensión art sistólica mmHg	124.7 ± 25.2	Ingesta purinas MG	130.9 (18.2-429.9)
Tensión art diastólica mmHg	63.9 ± 16.9	Índice catabólico proteico g/kg	1.1 ± 0.2
<b>Parámetros de diálisis</b>			
Tiempo de sesión min	221.0 ± 18.7	Ultrafiltración total ml	2480.1 ± 1053.7
Flujo sanguíneo ml/min	438.4 ± 45.0	Tasa ultrafiltración ml/hr	667.1 ± 277.5
Sangre total L	96.8 ± 12.5	Volumen de hemodiafiltración L	21.7 ± 4.2
Flujo dializante ml/min	687.5 (533.0-769.0)	Tasa hemodiafiltración ml/min	98.7 ± 19.0
Línea arterial mmHg	-209.5 ± 26.5	Ejercicio km	13.0 ± 2.1
Línea venosa mmHg	184.1 (104.0-334.0)	Kt/v	1.5 ± 0.4
Presión transmembrana	276.5 (87.0-345.0)		
<b>Parámetros de laboratorio</b>			
Nitrógeno urea inicial mg/dL	52.4 ± 15.6	Creatinina mg/dL	8.9 (5.4-15.8)
Nitrógeno urea final mg/dL	10.0 (3.0-28.0)	Albúmina g/dL	3.6 (2.6-4.2)
Nitrógeno urea rebote mg/dL	13.0 (4.0-34.0)	Calcio mg/dL	10.0 (9.0-12.6)
Fósforo sérico inicial mg/dL	5.27 ± 1.39	Ácido úrico sérico inicial mg/dL	7.03 ± 1.54
Fósforo sérico final mg/dL	2.37 ± 0.85	Ácido úrico sérico final mg/dL	1.2 (0.6-2.1)
Fósforo sérico rebote mg/dL	2.97 ± 0.85	Ácido úrico sérico rebote mg/dL	1.5 (0.8-2.6)
Fósforo líquido 30' mg/dL	0.65 (0.20-1.40)	Ácido úrico líquido 30' mg/dL	1.27 ± 0.39
Fósforo líquido 90' mg/dL	0.53 (0.20-1.60)	Ácido úrico líquido 90' mg/dL	0.73 ± 0.24
Fósforo líquido 150' mg/dL	0.42 (0.15-1.10)	Ácido úrico líquido 150' mg/dL	0.46 ± 0.18
Fósforo tanque1 mg	287.9 (112.0-704.2)	Ácido úrico tanque1 mg	608.7 ± 67.5
Fósforo tanque2 mg	216.3 (106.2-454.0)	Ácido úrico tanque2 mg	325.3 ± 93.8
Fósforo tanque3 mg	168.7 (44.4-569.6)	Ácido úrico tanque3 mg/hr	178.2 ± 57.8
Extracción total fósforo mg	807.4 (812.3-1008.3)	Extracción total ácido úrico mg	1238.5 ± 347.4

## **Correlación de variables independientes con extracción total de fósforo y ácido úrico**

Debido a la distribución no paramétrica de la extracción total de fósforo, dicha variable fue transformada a su logaritmo natural para su análisis.

Para la extracción total de fósforo, las variables independientes que tuvieron correlación estadísticamente significativa fueron (Tabla 2):

- Parámetros clínicos: peso pre-diálisis, peso post-diálisis, ganancia de peso, peso seco, peso ideal, índice de masa corporal, masa magra, y gasto metabólico basal.
- Parámetros de diálisis: Kt/v, volumen y tasa de ultrafiltración.
- Parámetros de laboratorio: fósforo sérico inicial, nitrógeno de urea inicial, creatinina, fósforo en líquido a los 30', 90' y 150'.

Para la extracción total de ácido úrico, las variables independientes que tuvieron correlación estadísticamente significativa fueron (Tabla 2):

- Parámetros clínicas: peso pre-diálisis, peso post-diálisis, ganancia de peso, peso seco, talla, peso ideal, índice de masa corporal, grasa corporal, masa magra, gasto metabólico basal, e ingesta de calorías.
- Parámetros de diálisis: Kt/v, tiempo de sesión, sangre total, volumen y tasa de ultrafiltración, y presión de línea arterial.
- Parámetros de laboratorio: ácido úrico sérico inicial, nitrógeno de urea inicial, creatinina, ácido úrico en líquido a los 30', 90' y 150'.

**Tabla 2.** Índices de correlación (r) para extracción total de ácido úrico y fósforo

	Extracción ác úrico	Extracción log-fósforo		Extracción ác úrico	Extracción log-fósforo
<b>Parámetros Clínicos</b>			<b>Parámetros de laboratorio</b>		
Edad	-0.05	-0.13	Albúmina	-0.07	0.19
Peso pre-diálisis	0.67*	0.35*	Fósforo sér inicial	0.13	0.43*
Peso post-diálisis	0.65*	0.32*	Ác úrico sér inicial	0.74*	0.35*
Ganancia peso	0.46*	0.32*	Nitróg urea inicial	0.55*	0.47*
Tensión sistólica	-0.14	-0.04	Creatinina	0.55*	0.41*
Tensión diastólica	-0.07	0.05	Fósforo liq 30'	0.16	0.50*
Peso seco	0.69*	0.38*	Fósforo líq 90'	0.18	0.44*
Talla	0.38*	0.16	Fósforo líq 150'	0.22	0.58*
Peso ideal	0.56*	0.31*	Ác úrico líq 30'	0.67*	0.11
Índice masa corp	0.51*	0.31*	Ác úrico liq 90'	0.75*	0.45*
% grasa	0.21	0.04	Ác úrico liq 150'	0.70*	0.35*
Resistividad	-0.14	-0.06	<b>Parámetros de diálisis</b>		
Grasa corporal	0.36*	0.13	Kt/v	-0.32*	-0.30*
Masa magra	0.61*	0.33*	Tiempo	0.66*	0.24
Gasto metabólico	0.50*	0.36*	Sangre total	0.47*	0.11
Ingesta calorías	0.43*	0.19	Flujo sanguíneo	0.04	-0.07
Ingesta proteínas	0.11	0.14	Flujo dializante	0.05	0.01
Ingesta lípidos	0.11	-0.01	Ultrafiltración total	0.55*	0.32*
Ingesta carbohidrat	-0.13	-0.01	Línea arterial	0.36*	0.09
Ingesta fósforo	0.50*	0.10	P transmembrana	0.20	0.06
Ingesta purinas	0.24	0.03	Tasa ultrafiltración	0.47*	0.29*
Índice catabol prot	0.1	0.16	Vol sustitución	0.15	-0.07
			Tasa sustitución	-0.16	-0.18

\*p<0.05

VARIABLES EN COMÚN, SIGNIFICATIVAS TANTO PARA FÓSFORO COMO PARA ÁCIDO ÚRICO, RESULTARON PESO EN SUS DIFERENTES EXPRESIONES, LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS INICIALES DE LAS RESPECTIVAS TOXINAS, EL MUESTREO AISLADO DEL LÍQUIDO EFLUENTE A LOS 30, 90 Y 150 MIN PARA LAS CORRESPONDIENTES TOXINAS, Y LA ULTRAFILTRACIÓN.

Debido a la correlación significativa pero inversa entre Kt/v y ambas extracciones totales, y dado la correlación positiva con peso también para ambas, se disecó la variable analizando solo kt, la cual no mostró correlación con ninguna.

### **Comparación de extracción total de fósforo y ácido úrico según género**

La extracción total de fósforo fue de  $797.5 \pm 292.8$  mg para mujeres y  $1135.9 \pm 436.2$  mg para hombres ( $p=0.00$ ). De igual forma, la extracción total de ácido úrico fue de  $1096.3 \pm 264.1$  mg para mujeres y  $1522.9 \pm 322.6$  mg para hombres ( $p=0.00$ ). El análisis de variables independientes y su relación con género arrojó que los hombres tenían significativamente mayor peso, ingesta de calorías y fósforo, fósforo, ácido úrico y nitrógeno de urea séricos iniciales, tiempo de sesión, volumen de ultrafiltración y presión de línea arterial.

### **Comparación de extracción total de fósforo y ácido úrico de acuerdo a acceso vascular**

Para los pacientes con catéter central, la extracción de ácido úrico fue de  $1151.3 \pm 307.1$  mg comparados contra  $1412.9 \pm 365.1$  mg en pacientes con fístula ( $p=0.00$ ). Para extracción de fósforo no se encontró diferencia relacionada al acceso vascular ( $876.5 \pm 318.7$  vs  $978.0 \pm 480.4$  mg,  $p=0.40$ ). En el sub-análisis de los pacientes con fístula se encontraron peso, tiempo de sesión y presión de línea arterial significativamente mayores que en pacientes con catéter.

### **Comparación de extracción total de ácido úrico y fósforo con y sin ejercicio**

La extracción total de fósforo fue de  $964.7 \pm 377.3$  mg en pacientes sin ejercicio y  $855.9 \pm 379.6$  mg en aquellos con ejercicio ( $p=0.08$ ). Para la extracción de ácido úrico las cifras arrojaron  $1308.4 \pm 379.6$  mg sin ejercicio y  $1168.6 \pm 302.3$  mg con ejercicio ( $p=0.00$ ). Se analizaron las variables independientes con respecto a la variable ejercicio encontrándose las diferencias mostradas en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Comparación de variables independientes con y sin ejercicio

	<b>Sin ejercicio</b>	<b>Con ejercicio</b>	<b>P</b>
Índice catabólico proteico g/kg	$0.93 \pm 0.12$	$1.10 \pm 0.21$	0.00
Volumen ultrafiltración L	$2712.1 \pm 968.6$	$2248.1 \pm 1099.8$	0.01
Tasa ultrafiltración ml/hr	$731.0 \pm 255.8$	$603.2 \pm 287.8$	0.01
Ác úrico sérico inicial mg/dl	$7.48 \pm 1.60$	$6.59 \pm 1.35$	0.00
Fósforo sérico inicial mg/dl	$5.54 \pm 1.38$	$5.00 \pm 1.37$	0.01

En el sub-grupo de pacientes asignados a ejercicio (30 sesiones), no se encontró correlación entre la cantidad de kilómetros medidos por ergómetro y las extracciones de fósforo o ácido úrico.

### **Comparación de extracción total de ácido úrico y fósforo según filtro**

La extracción total de fósforo fue de  $1073.6 \pm 396.6$  mg con filtro F-80 y  $746.9 \pm 282.9$  con Helixone ( $p=0.00$ ). Para extracción de ácido úrico los valores fueron  $1237.2 \pm 320.2$  y  $1239.8 \pm 276.4$  mg respectivamente ( $p=0.35$ ). No se encontraron diferencias entre variables independientes con respecto a filtro. Dentro de la asignación a filtros Helixone, se compararon las extracciones para Fx60 (20 sesiones) y Fx80 (10 sesiones) obteniéndose para fósforo valores de  $751.7 \pm 307.9$  y  $737.5 \pm 240.1$  mg, y para ácido úrico  $1171.6 \pm 379.7$  y  $1376.1 \pm 354.5$  mg respectivamente para Fx60 y Fx80, sin diferencia significativa para ninguna

extracción. En la exploración de variables independientes por subtipo de filtro Helixone tampoco se encontraron diferencias.

### **Modelo de predicción para extracciones de fósforo y ácido úrico**

Las variables con significancia estadística en el análisis univariado fueron consideradas candidatas para regresión lineal múltiple. Durante el proceso se demostró la colinearidad en ciertos grupos de variables:

- Peso pre-diálisis, peso post-diálisis, peso seco, peso ideal, Índice de masa corporal, gasto metabólico basal, masa magra y grasa corporal.
- Ganancia de peso, volumen de ultrafiltración, ingesta de calorías y fósforo, y tasa de ultrafiltración.
- Tiempo de sesión y sangre total

La elección de la variable que representaría a cada grupo de alta correlación entre independientes fue tomando en cuenta la correlación en el univariado con la variable dependiente, el desempeño al ser introducida en el método “enter” de la regresión, y su aplicabilidad clínica.

Las variables que fueron introducidas al análisis de regresión lineal múltiple para extracción de fósforo fueron: peso seco, fósforo sérico inicial, fósforo en líquido a los 30', 90' y 150', volumen de ultrafiltración, género y tipo de filtro. Para el modelo de predicción para extracción de ácido úrico éstas fueron: talla, peso seco, ácido úrico sérico inicial, ácido úrico en líquido a los 30', 90' y 150', tiempo de sesión, volumen de ultrafiltración, presión de línea arterial, género, ejercicio y

tipo de acceso vascular. Los resultados obtenidos en la regresión por el método “stepwise backward” se expresan en las Tablas 4 y 5, con la fórmula correspondiente al pie.

**Tabla 4.** Regresión lineal múltiple para extracción total de log-fósforo

	Beta	Err. Std.	B	Err. Std.	t(56)	P
Constante			6.7218	0.17	40.03	0.00
Filtro	-0.3841	0.09	-0.3022	0.07	-4.32	0.00
Fósforo sérico inicial	0.2981	0.09	0.0850	0.03	3.26	0.00
Log-fósforo líquido 150'	0.4538	0.09	0.3136	0.06	4.93	0.00

R= 0.75, R<sup>2</sup>= 0.56, R<sup>2</sup> ajustada= 0.54, F(3,56)=24.26, p<0.00

- Extracción de fósforo en mg =  $e^{(6.7 - (1 \text{ si Helixone o } 0 \text{ si F-80}) \times 0.3 + (\text{fósforo sérico inicial en mg/dl}) \times 0.08 + \ln(\text{fósforo líquido 150' en mg/dl}) \times 0.31)}$

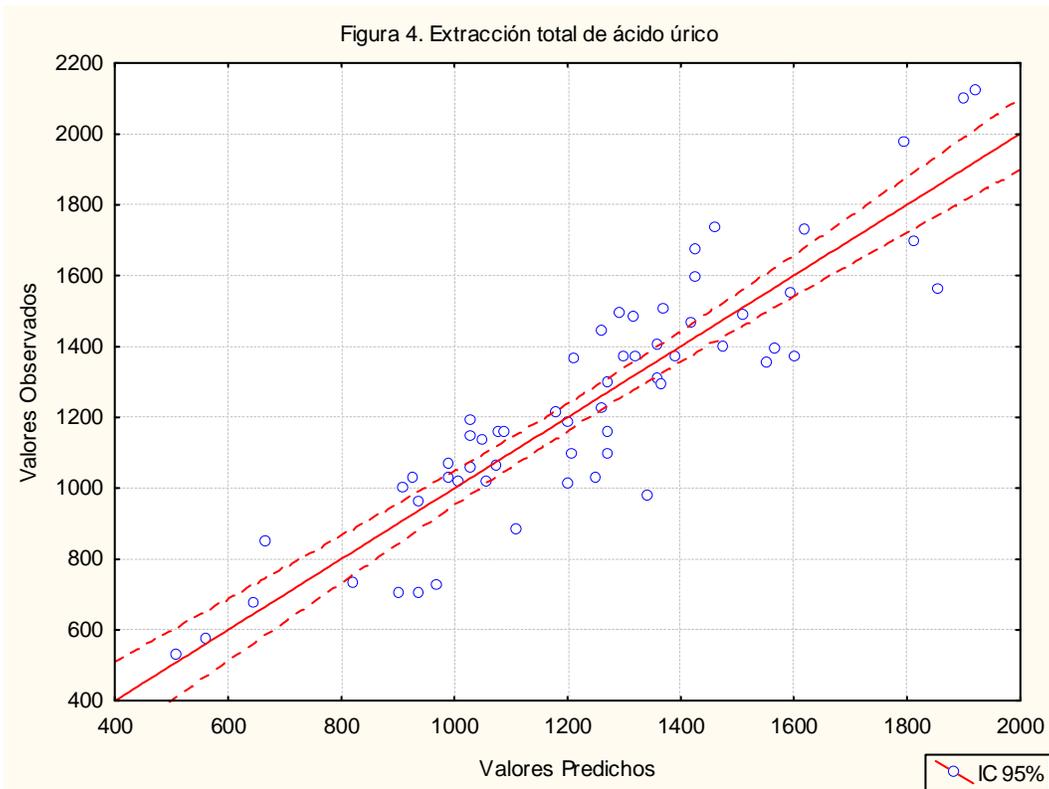
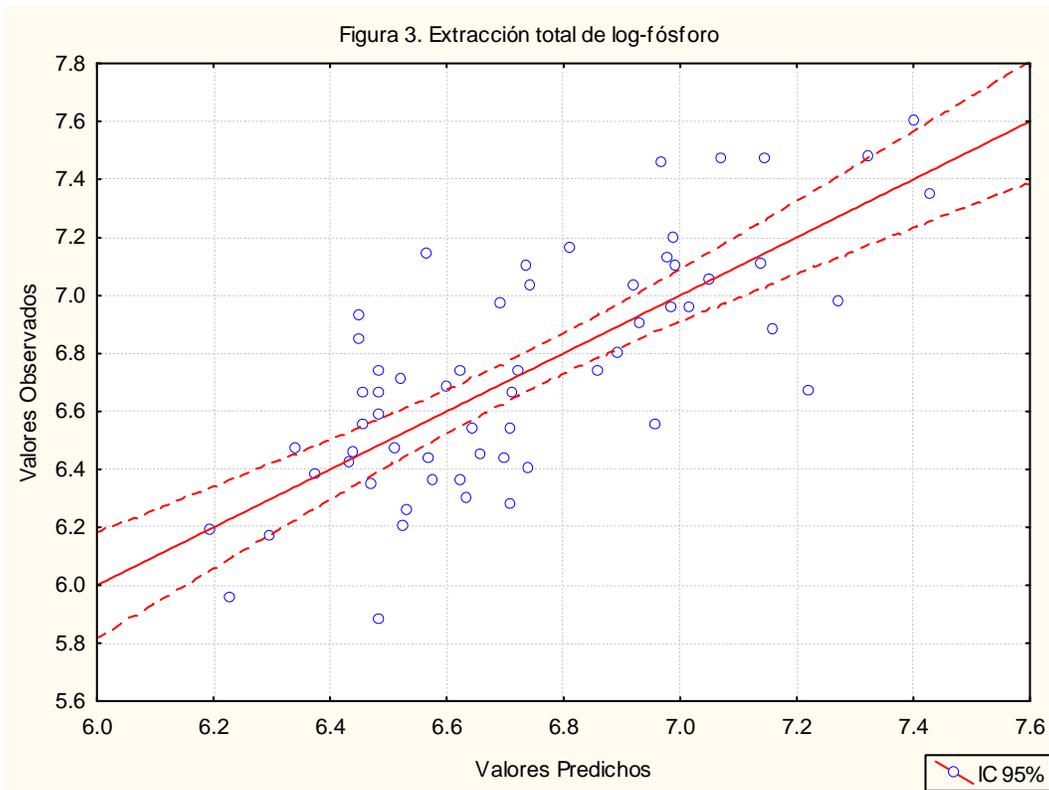
**Tabla 5.** Regresión lineal múltiple para extracción total de ácido úrico

	Beta	Err. Std.	B	Err. Std.	t(55)	P
Constante			-1019.98	244.44	-4.17	0.00
Ácido úrico líquido 90'	0.284511	0.08	409.94	121.79	3.37	0.00
Ácido úrico líquido 150'	0.296420	0.08	585.72	161.07	3.64	0.00
Tiempo de sesión	0.397112	0.06	7.38	1.18	6.27	0.00
Género	0.235030	0.06	171.79	47.52	3.61	0.00

R= 0.90, R<sup>2</sup>= 0.82, R<sup>2</sup> ajustada= 0.80, F(4,55)=61.93, p<0.00

- Extracción de ácido úrico en mg =  $-1020 + (\text{ácido úrico líquido 90' en mg/dl}) \times 409.9 + (\text{ácido úrico líquido 150' en mg/dl}) \times 585.7 + (\text{tiempo de sesión en min}) \times 7.4 + (1 \text{ si es hombre o } 0 \text{ si es mujer}) \times 171.8$

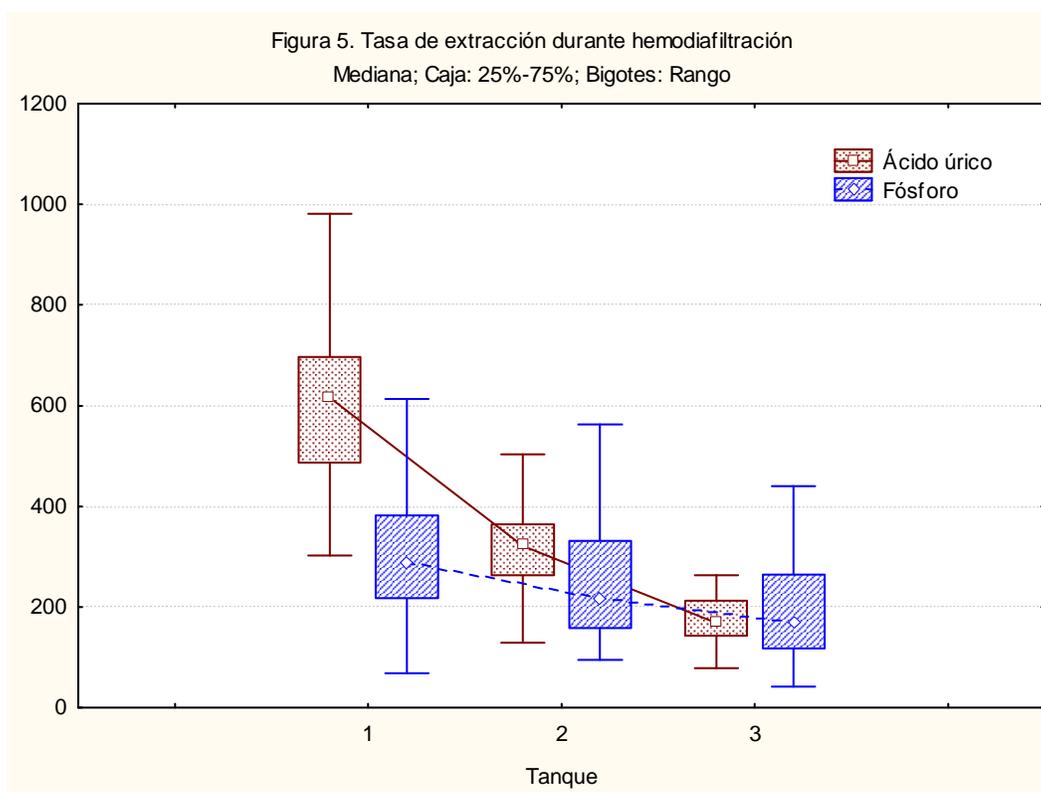
La aproximación gráfica del modelo de predicción se observa en las figuras 3 y 4.



**Cinética de extracción de fósforo y ácido úrico en hemodiafiltración**

Los datos obtenidos de las recolecciones fraccionadas fueron graficados (Figura 5) y analizados como tasas de extracción, ajustando el tercer tanque al dividir su contenido total en mg entre el tiempo restante de sesión en hrs.

El análisis mostró una caída significativa del tanque 1 al 2 y del 2 al 3 para ácido úrico, mientras que para fósforo la caída en extracción es significativa solo del tanque 1 al 2, sin diferencia en la cantidad de fósforo extraído por hora entre tanque 2 y 3.



## **DISCUSIÓN**

Los resultados obtenidos en el presente estudio proveen de herramientas útiles en el estudio de la cinética de toxinas urémicas en hemodiafiltración. Como era de esperarse, la predicción del movimiento de fósforo a través de los compartimientos parece difícil, por lo que la aproximación de un modelo de regresión lineal para explicar el 50% de la extracción es un avance importante aunque la magnitud no haya sido la esperada. Sin embargo, es de destacar la segunda parte del estudio en donde ácido úrico proporciona con el uso de pocas variables una predicción dentro de lo ideal.

### *Modelo de predicción*

En el año 2002 Gutzwiller y colaboradores publicaron un modelo de predicción para extracción de fósforo en hemodiálisis, existiendo ciertas diferencias importantes con el utilizado en nuestro estudio que deben ser resaltadas <sup>16</sup>.

- Las recolecciones del líquido efluente se hicieron de forma parcial y no total, obteniendo 1/24 parte del líquido para ser analizado. Esta proporción, referida como factor de calibración se empleo también para estimar el volumen total del efluente ya que no era medido. Este sistema de cuantificación fraccional de diálisis se conforma de un reservorio con entrada constante del líquido efluente, un sistema de homogeneizado automatizado y un dispositivo de salida a 5 mL/min. Cabe la duda de que el acumulo progresivo en el reservorio llevara a menor capacidad de detección de cambios en la concentración de sustancias en el efluente a lo largo del tiempo.

- La primera toma de muestra aislada de líquido efluente que realizaron fue a los 60 min. El conocer que la extracción de fósforo no es lineal, sobretodo durante la fase temprana de la sesión dialítica, hace pensar que al trazar dicha curva entre un punto alto de extracción en el momento cero, y un punto relativamente bajo a los 120 min, el promedio de ese periodo no corresponde a la determinación hecha a los 60 min, por lo que fijar más de un punto (como en nuestro caso a los 30 y 90 min) trataría de dar una idea más precisa del cambio. Bajo estas particularidades, resalta que precisamente la medición a los 60 min, es la más importante en el modelo de predicción de Gutzwiller y colaboradores.

Tratando de validar en nuestro estudio el momento de toma de muestras aisladas del líquido efluente, éstas fueron correlacionadas con sus respectivos tanques, es decir, fósforo líquido 30' con fósforo en tanque 1 (recolectado de 0 a 60 min), y así para las siguientes 2 muestras aisladas. Los resultados confirmaron que las muestras eran representativas tanto para fósforo como para ácido úrico. No obstante las alícuotas del líquido también se correlacionaban con las mediciones de los dos otros tanques, observación hasta cierto punto lógica ya que se tratan de variables asociadas. Bajo este rubro, y conociendo la distribución corporal de fósforo y ácido úrico, se explica la distribución no paramétrica de las mediciones para el fosforo, y paramétrica para el segundo, que fue más consistente y con mayor peso en el modelo de predicción.

A pesar de que la curva de extracción de fósforo en hemodiafiltración es similar a lo reportado en la literatura , es notable que en nuestro modelo la mayor

contribución para estimar la extracción total sean las determinaciones durante la segunda, y sobre todo, en la tercera y cuarta horas de sesión. La primera explicación para esta observación es que ante el descenso de concentraciones plasmáticas de fosforo posterior a la primera hora, se reduce la contribución de la difusión debido al gradiente requerido, cobrando mayor importancia el efecto de la convección aunque ambas están presentes desde el inicio; en la segunda explicación es hipotética, podemos suponer que la hemodiafiltración en conjunto con otros factores intra-dialíticos modifiquen el movimiento de moléculas entre los diferentes compartimientos corporales, lo que favorece su mayor disponibilidad plasmática. Para ácido úrico, su comportamiento más lineal es muy cercano a lo reportado previamente en hemodiálisis de alto flujo <sup>38</sup>.

Con respecto a las variables significativas en el análisis multivariado destacaron, además de las mediciones aisladas de líquido efluente ya mencionadas, los niveles de fósforo ó ácido úrico pre-diálisis, el tiempo de sesión, el género y el tipo de filtro..

Las concentraciones plasmáticas de fósforo y ácido úrico correlacionaron significativamente con la extracción total, lo que habla de que los depósitos corporales parecen ser el componente de mayor peso, aunque el ácido úrico plasmático no fue significativo en el análisis multivariado. Esta asociación parece ser la más consistente en los reportes de la literatura. Tomando esto en cuenta debemos mencionar que existen diferencias en nuestra población con respecto a las descritas por otros autores. El promedio de 5.2 mg/dl para fósforo pre-diálisis de nuestros pacientes en hemodiafiltración crónica depende fundamentalmente de

la terapia dialítica, ya que no existen restricciones dietéticas y no se emplean quelantes, lo que difiere a los lineamientos habituales de las unidades de diálisis<sup>30</sup>, a pesar de ello la extracción total de 807.4 mg expresada como mediana no fue inferior a lo observado en la literatura<sup>19,23</sup>, lo que habla de la eficiencia del proceso dialítico. En ácido úrico, la extracción total de 1238.5 mg resulta superior a lo reportado para hemodiálisis de alto flujo de 1000 mg<sup>38</sup>.

Si bien en nuestros pacientes no se restringen la dieta sino que se fomenta un consumo hipercalórico e hiperproteico, los datos obtenidos no apoyan esta prescripción, semejando más una dieta normal (Tabla 1). Sin embargo, tomando en cuenta por un lado los factores socio-económicos y por otro los aspectos fisiopatológicos de la IRC, como la reducción en la absorción intestinal de nutrientes, entre ellos fósforo<sup>39-41</sup>, será pertinente continuar insistiendo en dicha prescripción dietética.

#### *Influencia de la dieta en la extracción de fósforo y ácido úrico*

En nuestro estudio no se encontró correlación entre las características de la dieta y la extracción de fósforo o ácido úrico. Ya que la evaluación nutricional solo reflejaba las últimas 24 hrs de consumo, y se tuvieron sesiones con periodos inter-dialíticos diferentes, por lo que habría que suponer una ganancia proteica, calórica, en ácido úrico, fósforo, etc., que no se ve reflejada en los parámetros evaluados. A pesar de esto, no se detectó correlación entre los parámetros de dieta y extracción total o niveles séricos pre-diálisis dentro de las sesiones con mismo periodo inter-dialítico. Inclusive la ganancia de peso no era diferente entre

los grupos de 2 o 3 días de periodo inter-dialítico, todo esto quizá explicado por una auto-restricción ante periodos inter-dialíticos mayores. Bajo estas condiciones, no se detectó una asociación entre ingesta de fósforo y niveles de fósforo pre-diálisis. Aunque los niveles pre-diálisis de ácido úrico si correlacionaron con la ingesta de purinas; al respecto se comentó previamente la mayor importancia de la producción endógena sobre la ingesta, y por lo que se explica que la ingesta no correlacionó con la extracción.

Dada la relación entre inflamación, estrés oxidativo y generación de ácido úrico, cabría la pregunta si la hemodiafiltración solo regula la extracción o también la producción de ácido úrico, ya que se ha observado remoción de citocinas y otros mediadores inflamatorios<sup>42</sup> que pueden influir en la producción de ácido úrico.

#### *Niveles séricos finales y al rebote en la extracción de fósforo y ácido úrico*

Los niveles séricos finales de fósforo y ácido úrico se consideraron para analizar su contribución al incluir como variable la magnitud del cambio en los niveles séricos y secundariamente el rebote, aunque no se encontró ninguna asociación con la extracción para ninguno de los dos casos. La explicación podría radicar en el papel del intercambio de solutos a través del intersticio y las células, condicionando que el cambio en niveles plasmáticos no represente fielmente el cambio en el contenido corporal total. Al respecto es pertinente mencionar la correlación entre todas las variables asociadas al peso y a la mayor extracción de fósforo y ácido úrico, que de manera similar representarían un reservorio

aumentado para solutos, aunque su contribución no se observó en el análisis multivariado.

Algo muy interesante son los niveles finales tanto de fósforo como para ácido úrico, si bien ambas son 2 moléculas consideradas de peso molecular bajo, es evidente que tienen comportamientos muy diferentes, por un lado la redistribución del intersticio y de las células al espacio intravascular se nota de manera más eficiente para el caso de fósforo a lo largo de la sesión de diálisis, al observar nosotros una pendiente menos pronunciada a lo largo de la sesión que incluso se pierde en la segunda mitad, lo que habla del fenómeno de redistribución de fósforo al intravascular no así para el caso de ácido úrico donde su cinética de extracción refleja una pendiente muy pronunciada, hablando únicamente de la eficiencia del filtro para remover solutos del espacio intra-vascular, pero con muy poca efectividad para la remoción del ácido úrico proveniente de las células y el intersticio, y esto se traduce en que durante el periodo interdialítico continúe de manera más lenta ésta redistribución y así los depósitos corporales totales permanezcan con niveles altos de ácido úrico, esto reflejado en los niveles séricos prediálisis más aumentados que para el caso del fósforo. Por lo que será muy interesante hacer a futuro estudios donde se puedan identificar qué factores pueden influir en ésta movilización a través de los compartimentos como pudiera ser el efecto del uso de soluciones hipertónicas tanto en el líquido dializante como dentro del espacio intra-vascular, así como el control de la temperatura durante la sesión de diálisis, es posible que éstos cambios en la redistribución del intracelular y el intersticio al intra-vascular no lo vimos reflejados con la medición a los 30 minutos y sí puedan ser evaluados a mayor tiempo después de la sesión,

pensando en que éste fenómeno de rebote se puede ver limitado por una permeabilidad vascular limitada por remoción de mediadores inflamatorios que promueven la vasodilatación así como por vasoconstricción de los lechos vasculares al final de la sesión por efecto de la ultrafiltración.

#### *Influencia del género en la extracción de fósforo y ácido úrico.*

El análisis en cuanto a género, mostró una superioridad en la extracción de fósforo y de ácido úrico en los hombres, ya que se observaron múltiples variables independientes potencialmente relacionadas, principalmente antropométricas, nutricionales y niveles séricos pre-diálisis. Cuando dichas variables fueron introducidas en el análisis multivariado, la significancia para extracción total de fósforo se perdió, mientras que continuó siendo significativa para ácido úrico. El efecto uricosúrico de los estrógenos no contribuyó con las diferencias en los pacientes. Por otra parte, ya que la ingesta de calorías fue mayor en hombres se podría proponer como explicación tentativa para el aumento de ácido úrico las nuevas hipótesis sobre el efecto de la fructosa en la generación de AU<sup>34</sup>.

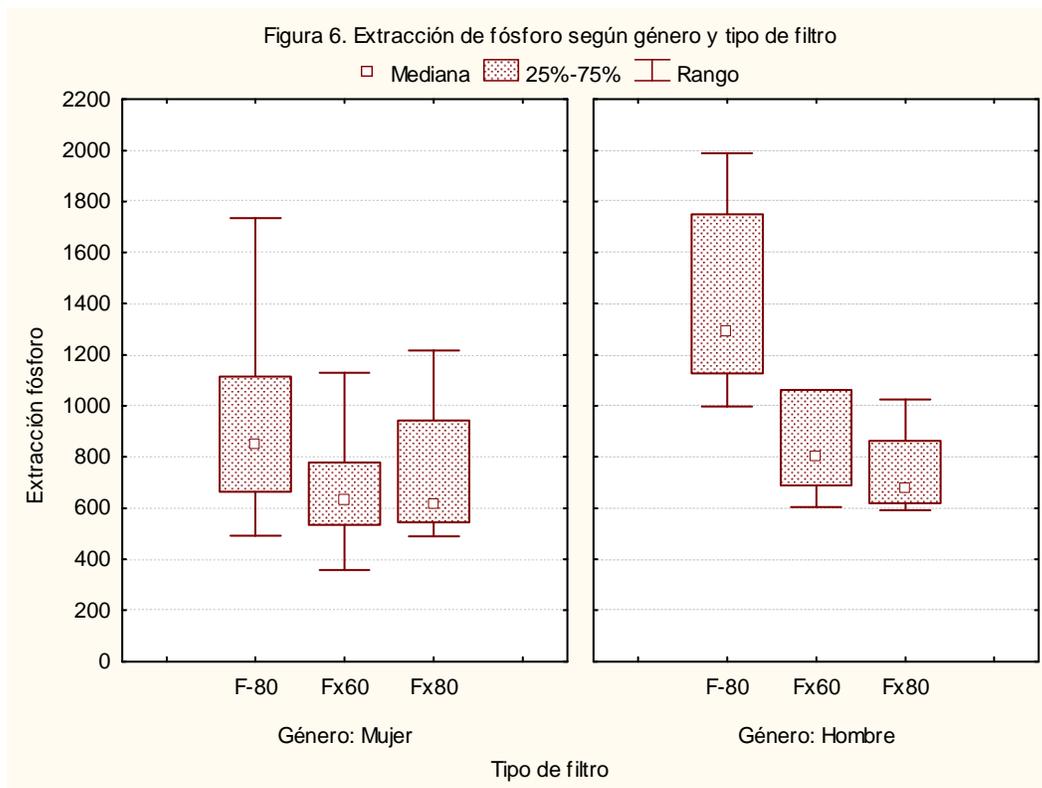
## **FILTROS**

De acuerdo a observaciones in vitro, los estudios sobre la eficiencia de los filtros Helixone prometía ser superior aunque enfocados a extracción de moléculas de pequeño tamaño en un modelo uni-compartamental<sup>43</sup>. Gallar y colaboradores en 2007 no encontraron ventaja alguna en el uso de los filtros Helixone en hemodiafiltración para extracción de fósforo aún empleando Fx100 (superficie de

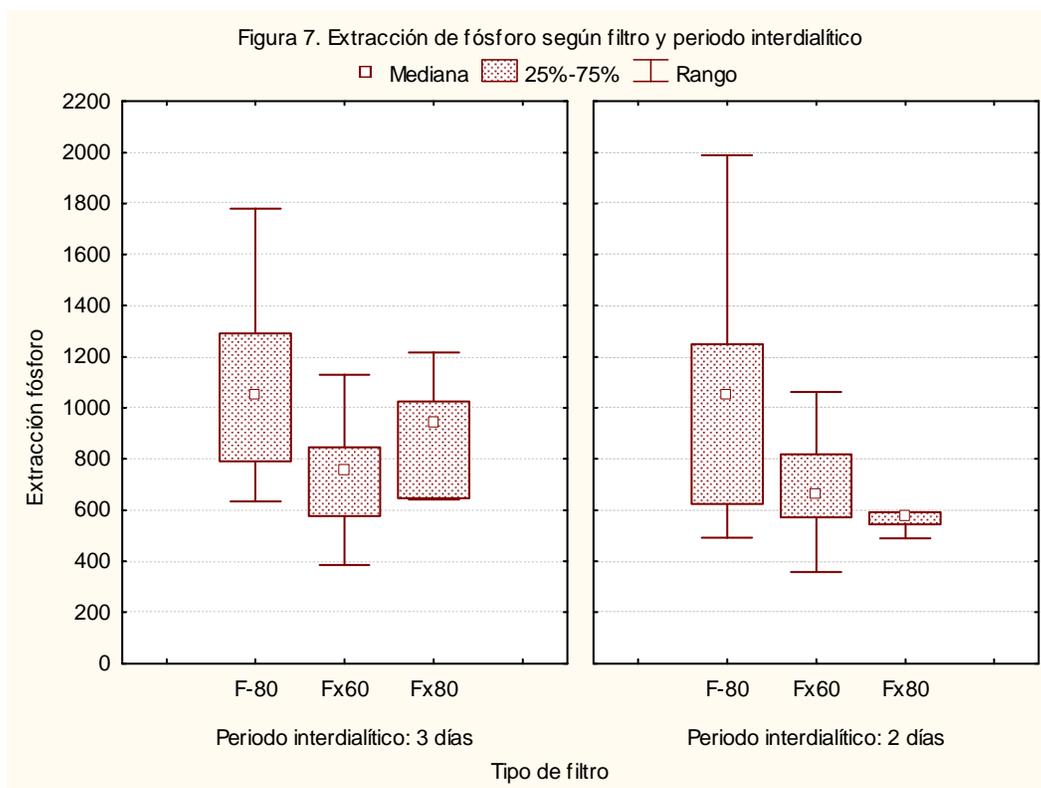
membrana de 2.1 m<sup>2</sup>)<sup>24</sup>. En el presente estudio no existió diferencia en la extracción de ácido úrico e inclusive se observó una menor extracción para fósforo comparado contra los filtros F-80, lo que fue significativo al final del análisis multivariado. Se debe mencionar que por disponibilidad se tuvieron que emplear 2 tipos de filtros Helixone, Fx60 y Fx80, no obstante cuando en el sub-análisis la comparación entre ellos no mostró diferencia en la extracción, lo que refleja de igual manera la falta de efectos beneficios al incrementar en la superficie de la membrana y la diferencia entre las membranas no explica el desempeño del filtro Helixone.

Como se mencionó previamente el tiempo transcurrido entre la evaluación del F-80 y los Helixone fue de entre 2 y 4 semanas, mas no se encontraron diferencias en variables independientes como para justificar los resultados bajo un posible confusor como cambios en la composición corporal. Se observaron dos circunstancias particulares al analizar los datos:

- Los hombres que recibieron sesiones de hemodiafiltración con filtros F-80 tuvieron la mayor extracción de fósforo de entre todas las combinaciones de género y tipo de filtro (Figura 6).



- Los pacientes que tuvieron de un periodo inter-dialítico de 2 días (sesión a la mitad de la semana) y en quienes se utilizó filtro Fx80 durante la hemodiafiltración tuvieron la menor extracción de fósforo que cualquier otra combinación entre 2 o 3 días de periodo inter-dialítico y filtros Fx60, Fx80 o F-80 (Figura 7).



Es importante mencionar que en nuestra Unidad de Hemodiafiltración se requiere del reuso de los filtros, lo que baja importantemente los costos del procedimiento dialítico, lamentablemente la pobre capacidad de reuso de los filtros Helixone marca la pauta para decidir sobre su utilidad en nuestro medio. La diferencia de comportamiento de la extracción de fosforo y ácido úrico de acuerdo a la duración del periodo inter-dialítico representa en nuestro estudio solamente 1 reuso, (sin embargo hay que tomar en cuenta las diferencias en niveles séricos pre-diálisis y el volumen de ultrafiltración); siendo La primera sesión con cada uno de estos filtros se efectuó en el periodo inter-dialítico de 3 días (o primera de la semana). Durante el estudio observamos una dificultad técnica importante para el lavado del filtro: los filtros estaban sellados y no se pudieron eliminar adecuadamente los residuos bajo la tapa del filtro, lo que impidió un mayor reuso.

Aunque el presente trabajo no evalúa el desempeño de los filtros más allá de las 2 primeras sesiones, se podrían esperar resultados sub-óptimos en el caso de mayor reuso por la posibilidad de reducir su capacidad de aclaramiento y con ello desencadenar mayor inflamación y/o coagulación.

## **PARÁMETROS DE DIÁLISIS**

### *Relación de tiempo de sesión y extracción de fósforo y ácido úrico*

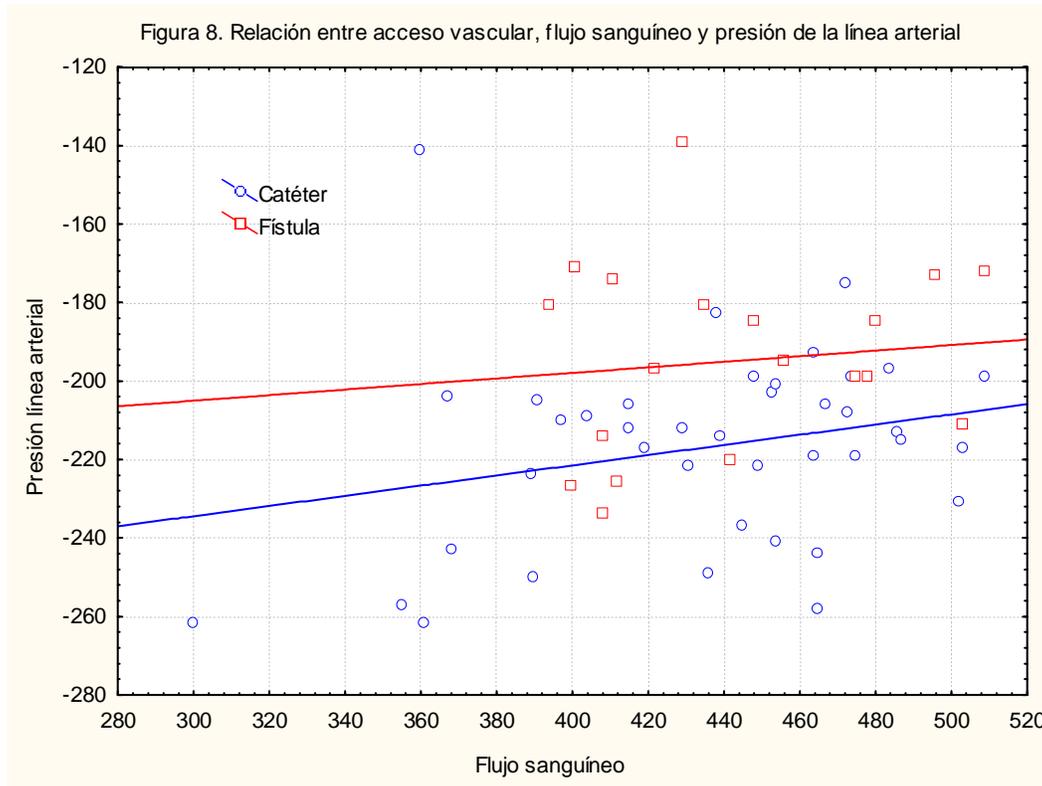
El ajuste de tiempo para nuestros pacientes se realiza, en conjunto con otros parámetros clínicos, tomando en cuenta los niveles de fósforo sérico, por lo que no es esperable encontrar correlación entre tiempo y niveles de fosforo sérico al fijarse como meta una de ellas. No así para la relación entre la extracción de fósforo y el tiempo de sesión, en donde resultaba lógico suponer que aquellos pacientes que requerían mayor tiempo de diálisis eran los que dependían de una mayor extracción para mantener sus niveles séricos, lo cual no se encontró en este trabajo. Los estudios publicados sobre la relación entre el tiempo de la sesión y la extracción de fósforo evidencian claramente el uso de sesiones dialíticas prolongadas (6 a 8 hrs), hemodiálisis diarias, o hemodiálisis nocturnas (8 a 12 hrs), al compararse contra sesiones convencionales de 3 a 4 hrs<sup>44-46</sup>. El análisis de los resultados mostró que la dispersión de la variable “tiempo” en los pacientes incluidos fue baja (desviación estándar de 18.7 min), lo que puede ser una limitante para lograr detectar diferencias en extracción de fósforo. Como ya se comentó, la distribución corporal y la cinética de fósforo entre los compartimientos corporales pueden explicar las diferencias entre la extracción de fósforo y ácido

úrico, para el caso del ácido úrico pequeños cambios en tiempo pueden ya verse reflejados en su extracción en cambio, para el fósforo la redistribución sería más lenta.

#### *Relación del acceso vascular y extracción.*

Se puede mencionar que la relación entre fístula y mayor composición corporal pudo haber sido fortuita, y haber inclinado la extracción de ácido úrico a favor de la presencia de la fístula; la asociación de la presencia de una fístula con mayor presión de línea arterial permite discutir las siguientes posibilidades:

- Debido a que las fístulas tenían mayor presión de línea arterial sin diferencia de flujo sanguíneo con los catéteres percutáneos, la superioridad teórica en la calidad del acceso no se observó. (Figura 8).
- El promedio de flujo sanguíneo de las sesiones de hemodiafiltración fue mayor a de 400 ml/min con distribución paramétrica y una desviación estándar menor de 50 ml/min lo que dificulta encontrar diferencias en la extracción de solutos debido a que el flujo fue alto y homogéneo. Pocos artículos han evaluado extracción de fósforo en este rango de flujos sanguíneos, hasta el momento por lo menos en hemodiálisis no se ha demostrado una diferencia entre 400 y 500 mL/min <sup>47</sup>.
- Otras variables no evaluadas en el presente estudio como el porcentaje de recirculación, podrían haber arrojado datos interesantes sobre su participación en la extracción, sin embargo por problemas técnicos no se pudo valorar.



El modelo que se utilizó no fue diseñado para hacer diferencias en flujo de líquido dializante, cuyos valores fueron altos y homogéneos, lo que dificultó el análisis y no se obtuvieron obtener conclusiones al respecto.

Con respecto al Kt/v las observaciones reportadas en la literatura son similares con nuestros resultados: el aclaramiento de urea no correlacionó con la extracción de fósforo, ni con la extracción de ácido úrico<sup>16</sup>.

*Relación de la presión transmembrana, flujo sanguíneo y ultrafiltración en la extracción*

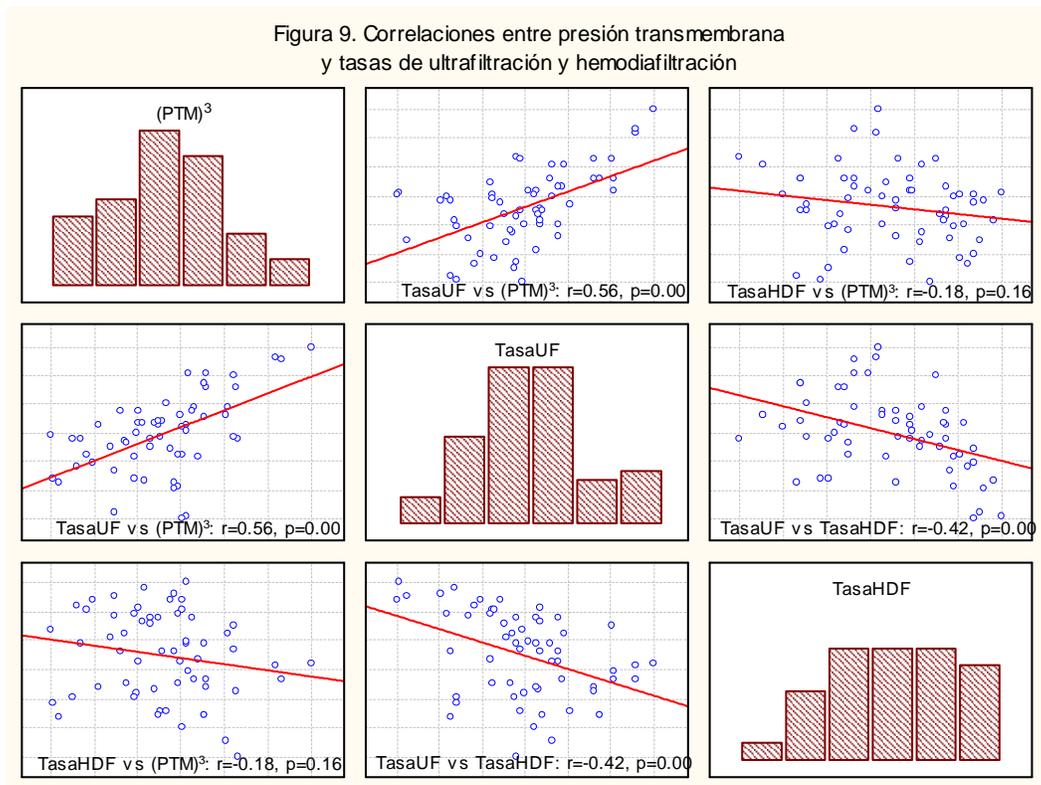
Cabe mencionar que la presión transmembrana se fijó en 300 mmHg, para no introducir otra variable, no obstante sus componentes el flujo sanguíneo y el

volumen de sustitución son factores importantes para analizar la participación de la convección. Al respecto, las observaciones más relevantes son:

- La tasa de hemodiafiltración no tuvo relación con la extracción, y se observó una correlación negativa con volumen de ultrafiltración, ya que el incremento en la primera variable limita el incremento de la segunda debido a su participación directa sobre la presión transmembrana. El volumen de ultrafiltración contribuye en la extracción del fósforo y del ácido úrico, a diferencia de la tasa de hemodiafiltración, la ultrafiltración correlacionó positivamente con presión transmembrana, es decir que el peso como variable del volumen de ultrafiltración es mayor que el de la tasa de hemodiafiltración (Figura 9).
- Se debe enfatizar que el rango de valores para el volumen de ultrafiltración es considerablemente mayor que el rango correspondiente para la tasa de hemodiafiltración, por lo que su baja la variabilidad no permite observar cambios significativos.
- Es bien conocido que para la extracción de fósforo el volumen de sustitución depende de la tasa de infusión, y sólo se han observado diferencias significativas para tasas promedio de 100 ml/min contra 25 ml/min, sin diferencias para tasas entre 100 y 150 ml/min, nuestros resultados están de acuerdo a éstos resultados.<sup>47</sup>.
- La relación del volumen de ultrafiltración con la ganancia de peso, la ingesta calórica y proteíca, el consumo del fósforo proveniente de la dieta, etc., no explica su contribución a la extracción ya que estas variables no se

ven reflejadas en incremento de niveles séricos pre-diálisis que hagan pensar en aumento del contenido corporal.

- En el caso específico del ácido úrico, a mayor ultrafiltración podría en teoría existir una mayor hipoperfusión con o sin hipotensión, lo que sería un estímulo para incrementar su producción y disponibilidad, que a su vez se traduciría en una mayor extracción.



Todos los puntos tratados anteriormente son válidos, pero dejan algunas interrogantes, por lo que se puede plantear la siguiente consideración:

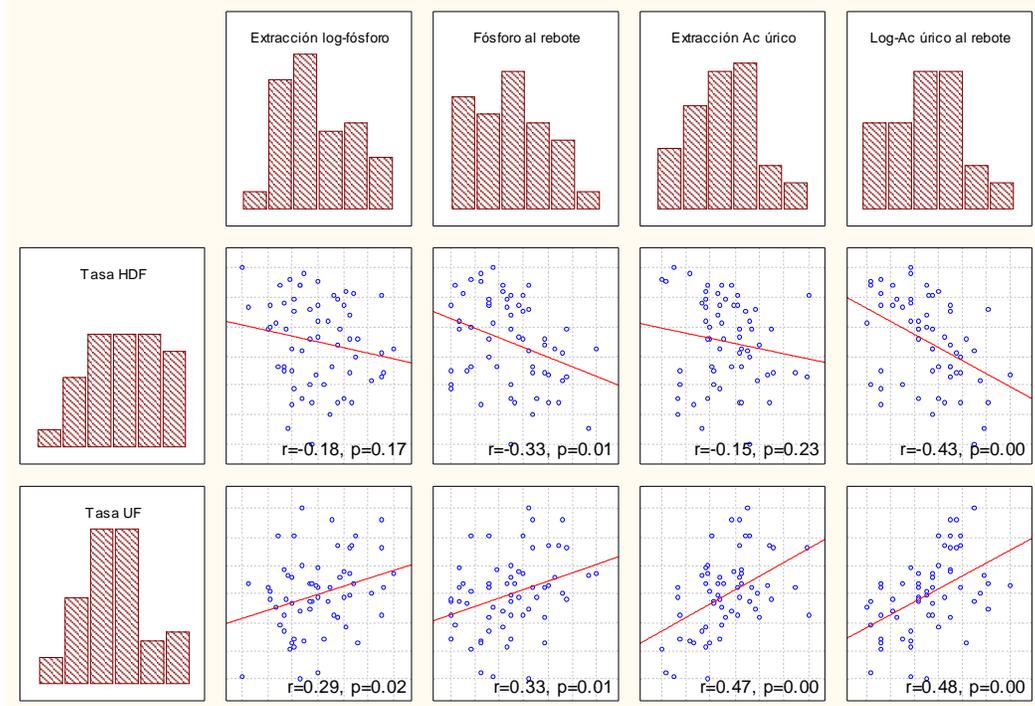
Si tanto el volumen de ultrafiltración como la tasa de hemodiafiltración, contribuyen a la convección, y la segunda representa en números absolutos una

cantidad mayor en ml, ¿porqué el volumen de ultrafiltración parece más importante en la extracción tanto del fósforo como del ácido úrico?. La difusión de solutos podría contestar la pregunta planteada.

En la hemodiafiltración pre-dilucional, se pierde el efecto de la difusión, lo que produce una extracción inferior <sup>48,49</sup>, en contraste la hemodiafiltración post-dilucional aporta ciclo tras ciclo una restitución de volumen al espacio intravascular; en cambio, en la ultrafiltración la extracción progresiva de volumen contribuye a una mayor hemoconcentración. Éste factor es muy importante ya que los niveles séricos de solutos son uno de los factores más importantes para extracción total.

Este concepto es apoyado por el hecho de que mientras la tasa y volumen de hemodiafiltración no correlacionan con extracción del fósforo o del ácido úrico, tienen una correlación negativa con los niveles séricos finales de ambos compuestos. Para el volumen de ultrafiltración es clara la correlación con la extracción total pero también con los niveles séricos finales más altos de fósforo y de ácido úrico (Figura 10).

Figura 10. Correlaciones entre tasas de ultrafiltración y hemodiafiltración con extracciones y niveles séricos al rebote de fósforo y ácido úrico



## EJERCICIO

Está demostrada la efectividad que tiene el ejercicio intra-dialítico para la remoción de urea y creatinina, por ejemplo el hacer 60 minutos de ejercicio durante una sesión equivale a 20 a 30 minutos más de sesión <sup>18</sup>. En hemodiálisis, existen reportes en la literatura donde se ha encontrado un efecto benéfico para la extracción de fósforo con el uso de ejercicio.

Considerando que en nuestro Centro el ejercicio intra-dialítico durante la sesión es parte de la prescripción rutinaria, el diseño del estudio colocó a ésta variable deliberadamente en una posición adversa para poner a prueba su relevancia, esto fue asignando la sesión con ejercicio al periodo inter-dialítico menor y al mismo tiempo a un reuso de filtro, con la finalidad de darle mayor peso a ésta variable en

caso de encontrar diferencia a favor, no obstante esto no fue así. El impacto del periodo inter-dialítico se hizo notar al tener niveles séricos pre-diálisis de fósforo y de ácido úrico menores y requerirse menor ultrafiltración, todas las variables mencionadas influyeron directamente en forma significativa con la extracción. El impacto del reuso se observa indirectamente con los resultados obtenidos para el filtro Helixone Fx80 con un periodo inter-dialítico de 2 días en donde se encontró una menor extracción de fósforo. Todas estas condiciones influyeron de manera adversa en el desempeño del ejercicio, sin embargo es de destacar que dado el peso específico de dichas variables confusoras en la extracción del fósforo y del ácido úrico, se hubiese esperado una mayor extracción para el grupo sin ejercicio, como sucedió para ácido úrico; sin embargo para el fósforo es posible que el ejercicio como tal haya equilibrado el desenlace a través de incrementar su extracción, lo que produjo resultados similares entre los grupos. En forma adicional, si bien el beneficio potencial del ejercicio está basado en mejorar la perfusión tisular incrementando áreas de recambio, la transferencia de solutos y la disponibilidad de toxinas, asociados a una mayor estabilidad hemodinámica, también existe un potencial efecto paradójico para el ácido úrico, en donde según la intensidad y la duración del ejercicio el consumo de ATP produce un incremento de adenina, de hipoxantina y de xantina, y con ello, una reducción del aporte sanguíneo, así como un incremento en la demanda energética que pueden fomentar la producción del ácido úrico. Se requiere de un estudio que iguale condiciones para re-evaluar al ejercicio en hemodiafiltración.

Además de los resultados obtenidos, es claro que específicamente para el fósforo existen otros factores que contribuyen a su extracción más allá del presente estudio, algunos de los cuales representan un reto como la estimación del movimiento a través de los compartimientos corporales, en cuyo caso podrían ser útiles la introducción de técnicas para evaluar el relleno vascular basado en volumen sanguíneo relativo y/o bioimpedancia a lo largo de toda la sesión de hemodiafiltración con particular atención en cambios de distribución intra y extracelulares.

Es importante confirmar nuestros hallazgos validando los modelos de predicción en otras poblaciones.

## **LIMITACIONES**

- La disponibilidad del equipo requerido para la evaluación integral del paciente y su sesión de hemodiafiltración requirió de tomar las primeras dos sesiones de la semana, lo que llevó a diferencias en periodos inter-dialíticos con resultados ya comentados.
- Debido a cuestiones económicas fue necesario el reuso de los filtros
- Las características propias de nuestra población constituyeron un grupo de pacientes jóvenes, en su mayoría mujeres, y solo 1 de 15 pacientes con diabetes mellitus lo que puede dificultar la generalización de los resultados.

## **CONCLUSIONES**

A través de ciertas variables específicas se puede predecir la extracción total de fósforo y de ácido úrico durante la hemodiafiltración, con una mayor predicción para el segundo. Las variables relevantes para fósforo fueron sus niveles séricos pre-diálisis, el tipo de filtro, siendo superior el filtro F-80 sobre el filtro Helixone, y la medición aislada del fósforo en líquido de efluente a los 150 min.

En el caso de ácido úrico, las variables que permitieron generar el modelo de predicción fueron el género con mayor extracción para hombres, el tiempo de duración de la sesión de hemodiafiltración, y las mediciones aisladas del líquido efluente a los 90 y 150 min.

A través de la cinética de extracción y del modelo de predicción se puede dilucidar la importancia de la segunda mitad de las sesiones de hemodiafiltración en la extracción tanto de fósforo como de ácido úrico.

Mientras que diversos factores concernientes a la prescripción de la diálisis como flujos, presiones, tiempo, ultrafiltración, etc., repercutieron en la extracción de ácido úrico, el fósforo debido a su cinética más compleja presentó menores cambios con dichas modificaciones, lo que requiere continuar la investigación sobre otros factores relacionados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1
2. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2005 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 1):S1
3. Friedman EA. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 95):S1-S7
4. Levine BS, Kleeman CR. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: clinical and pathophysiologic aspects. In: Maxwell MH, Kleeman CR, eds. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York McGraw Hill 1994; 1040
5. Fuchs R, Peterlik M. Intestinal phosphate transport. *Phosphate and Minerals in Health and Disease*. New York: Plenum Press 1980; 381
6. Katai K, Miyamoto K, Kishida S. Regulation of intestinal Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transporters by a low-phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Biochem J* 1999; 343(Pt 3):705-12
7. Knox FG, Osswald H, Marchand GR. Phosphate transport along the nephron. *Am J Physiol* 1977; 233(4):F261-8
8. Rodriguez A, Martin A, Alvarez MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(1):68-77

9. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6):1788-93
10. Huang CX, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Powe NR. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(3):321-31
11. Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Briggs WA, Powe NR, Jaar BG. Serum phosphate levels and risk of infection in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5):1398-406
12. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5):925-32
13. Young EW, Akiba T, Albert JM. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5 Suppl 2):34-8
14. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, Boscutti C, Mioni G, Cruciatti A, Mazzolini M, Malisan M. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 6):43-8
15. Ishimura E, Okuno S, Taniwaki H, Kizu A, Tsuchida T, Shioi A, Nishizawa Y. Different risk factors for vascular calcification in end-stage renal disease between diabetics and nondiabetics: the respective importance of glycemic and phosphate control. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(1):10-5

16. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber A, Schindler C, Gutzwiller F, Zehnder C. Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(6):1037-44
17. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(12):2927-31
18. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(1):85-9
19. Zuchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 1987; 10(3):173-8
20. Bowry SK, Ronco C. Surface topography and surface elemental composition analysis of Helixone, a new high-flux polysulfone dialysis membrane. *Int J Artif Organs*. 2001; 24(11):757-64
21. Kulz M, Nederlof B, Schneider H. In vitro and in vivo evaluation of a new dialyzer. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8):1475-9
22. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(5):3-11
23. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiow JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16(1):47-53
24. Gallar P, Ortiz M, Ortega P, Rodríguez I, Seijas V, Carreño A, Oliet A, Vigil A. Factores en la eliminación de fósforo en hemodiálisis. *Nefrología* 2007; 27(1):46-52

25. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20:125-33
26. Griebisch A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41:443-9
27. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12(Suppl 54):1
28. Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: *Diseases of the Kidney*, 6th ed, Schrier RW, Gottschalk CE. Ed Little-Brown, Boston 1996; p231
29. Roch-Ramel F, Werner D, Guisan B. Urate transport in brush-border membrane of human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 1994; 266(5 Pt 2):F797-805
30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107(15):1991-7
31. Khosla UM, Zharikov S, Finch J, Nakagawa T, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67(5):1739-42
32. Kanellis J, Kang D. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1):39-42
33. Berger L, Yü TF. Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 1982; 72(1):95-100

34. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature Clin Pract Nephrol* 2005; 1(2):80-6
35. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12):2888-97
36. Park JT, Kim DK, Chang TI, Kim HW, Chang JH, Park SY, Kim E, Kang SW, Han DS, Yoo TH. Uric acid is associated with the rate of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; [Versión electrónica, en prensa]
37. Hsu S, Pai M, Peng Y, Chiang C, Ho T, Hung K. Serum uric acid levels show a “J-shaped” association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2):457-62
38. Sombolos K, Tsitamidou Z, Kyriazis G, Karagianni A, Kantaropoulou M, Progia E. Clinical evaluation of four different high-flux hemodialyzers under conventional conditions in vivo. *Am J Nephrol* 1997; 17(5):406-412
39. Kuhlmann M. Management of hyperphosphatemia. *Hemodialysis Int* 2006; 10(4):338-45
40. Wiegmann TB, Kaye M. Malabsorption of calcium and phosphate in chronic renal failure: 32 P and 45 Ca studies in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1990; 34(1):35-41
41. Farrington K, Mohammed MN, Newman SP, Varghese Z, Moorhead JF. Comparison of radioisotope methods for the measurement of phosphate

- absorption in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1981; 60(1):55-63
42. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(12):2344-50
43. Ronco C, Kumar S, Brendolan A, Crepaldi C, Soffiati G, Granziero A. Hemodialyzer: From macro-design to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80):S126-42
44. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53(5):1399-404
45. Fajardo L, Campistrús N, Ríos P, Gómez T. Evolution of serum phosphate in long intermittent hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85):S66-8
46. Pierratos A. Daily hemodialysis: Why the renewed interest? *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 4):76–82
47. Maduell F, Garcia H, Hdez-Jaras J, Calvo C, Navarro V. Depuración de solutos en la hemodiafiltración en línea: Influencia del flujo de sangre y de infusión. *Nefrología* 1999; 19(1):31-8
48. Canaud B, Imbert E, Kaaki M, Assounga A. Clinical and microbiological evaluation of a postdilutional hemofiltration system with in-line production of substitution fluid. *Blood Purif* 1990; 8(3):160-70
49. Van der Weerd NC, Penne EL, Van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ, Bots ML, Ter Wee PM, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(2):438-43