



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de estudios de postgrado

**“TRANSPORTE DE FÓSFORO EN DIÁLISIS PERITONEAL
EN LA POBLACIÓN MEXICANA”**

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. EDUARDO ARMANDO LÓPEZ GUERRA

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

TUTOR:

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dra. Magdalena Madero Rovalo

Jefe del Servicio de Nefrología

Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos

Médico adscrito al Servicio de Nefrología

Tutor

**A mis padres, hermanos y amigos,
pero especialmente a Ti que me acompañaste
de la mano a cada paso en el camino
que apenas hemos comenzado.**

Gracias

*PORQUE LAS MEJORES DE LAS COSAS DE LA VIDA
OCURREN EN EL TIEMPO Y LUGARES MENOS ESPERADOS*

INDICE

I. Agradecimientos	3
II. Indice	4
III. Resumen	6
IV. Marco teórico	10
a. Hiperfosfatemia e insuficiencia renal crónica	11
b. Mecanismos de remoción peritoneal de fósforo	17
c. Actuales estándares de diálisis peritoneal	20
V. Planteamiento del problema	23
VI. Justificación	25
VII. Objetivos	26
VIII. Hipótesis	27
IX. Material y métodos	28
X. Análisis estadístico	33

XI. Resultados	35
a. Fósforo	39
b. D/P de fósforo	41
c. Aclaramiento de fósforo	42
d. Excreción de fósforo	46
e. Modelos de predicción	47
f. Categorización del transporte de fósforo	48
XII. Discusión	52
XIII. Conclusiones	57
XIV. Bibliografía	58

RESUMEN

La principal causa de muerte en la población en enfermedad renal avanzada es de tipo cardiovascular siendo la hiperfosfatemia uno de los principales factores que favorecen ésta situación, y que en las diferentes series va de un 30 a un 40% de la población en terapia sustitutiva teniendo ésto graves consecuencias que aumentan la morbimortalidad (1,2), desde la enfermedad mineral ósea con sus diferentes variantes hasta la ya demostrada calcificación de la media de vasos sanguíneos especialmente en arterias coronarias que precipita eventos cardiovasculares agudos de consecuencias fatales (3); por éstos motivos el manejo de la hiperfosfatemia es piedra angular en el manejo de los pacientes en insuficiencia renal crónica con y sin terapia de sustitución.

Dentro de los distintos frentes para el manejo de hiperfosfatemia se encuentran una dieta restringida en fósforo y el uso de quelantes, sin embargo el apego principalmente a la primera y la variabilidad de la eficacia en la segunda hacen que éstas medidas sean insuficientes.

El papel de la diálisis peritoneal en la remoción y control del fósforo sérico no ha sido plenamente estudiado. Los actuales estándares de diálisis toman al Kt/V de urea ≥ 1.7 como meta de dosis de diálisis puesto que valores por encima de éste no han demostrado mejorar la mortalidad y por el contrario resultarían imprácticos en la vida diaria de los pacientes (4). Poca información hay respecto al aclaramiento de fósforo y

el tipo de transportador para fósforo determinado mediante el índice líquido de diálisis/sérico (D/P) de éste en una prueba de equilibrio peritoneal. Dentro de la información conocida, el D/P de fósforo obtenido mediante una prueba de equilibrio peritoneal (PEP) correlaciona de manera adecuada con el D/P de creatinina, y que el aclaramiento de fósforo correlaciona mejor con el aclaramiento de creatinina que con el Kt/V, y con el D/P de fósforo que con el de creatinina. Bernardo et al fueron los primeros en categorizar el transporte de fósforo en una población, y observaron que la distribución de la población en las diferentes categorías era diferente a la distribución presentada para la categorización de transporte para creatinina, por lo que se sugirieron que a pesar de tener una adecuada correlación el D/P de fósforo con el de creatinina, ésta última no es una medida suficientemente adecuada para clasificar a los pacientes de acuerdo al transporte de fósforo (5).

Objetivo: Se ha llevado a cabo el actual estudio en la población mexicana con el fin de evaluar la concordancia entre el D/P de creatinina y fósforo y la correlación de éste con el aclaramiento de ambos solutos a fin de demostrar diferencias y con ello categorizar el transporte de fósforo lo que nos puede abrir nuevas líneas de investigación que nos permitan explorar nuevas maneras de adecuación de diálisis con el fin de obtener un mejor control del fósforo y con ello disminuir la morbilidad y prolongar la sobrevida de nuestros pacientes.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo que incluyó 60 pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se

encontraban en terapia sustitutiva mediante diálisis peritoneal. Se les realizó PEP y determinación de aclaramiento de creatinina, fósforo y Kt/V.

Resultados: La incidencia de hiperfosfatemia fue del 31% con un promedio de fósforo sérico de 5.3 ± 1.7 mg/dl (2.6 - 9.7 mg/dl) el cual tuvo una adecuada correlación con el D/P de fósforo de $r=-0.273$ $p=0.04$ y una diferencia estadísticamente significativa en el D/P de fósforo en aquellos con normofosfatemia al compararse con los pacientes con hiperfosfatemia 0.61 ± 0.13 vs 0.54 ± 0.10 . Quienes tuvieron una ingesta de fósforo estimada menor o igual a 1000 mg/día tuvieron un fósforo sérico menor de manera significativa cuando se comparó con quienes consumían más de 1000 mg/día (4.8 ± 1.6 mg/dl vs 5.6 ± 1.7 mg/dl, $p=0.039$). Se observó una adecuada correlación entre el D/P de fósforo y el de creatinina de $r=0.90$, $p<0.05$, sin embargo al realizar el análisis de concordancia mediante el método de Bland y Altman se observó una pobre concordancia entre ambos, con límites inferior y superior de -0.17 ($-0.21 - -0.13$ IC 95%) y 0.47 ($0.35 - 0.59$ IC 95%) respectivamente. El aclaramiento de fósforo tuvo una adecuada correlación con el D/P de fósforo en pacientes con Kt/V mayor o igual a 1.7 ($r=0.384$, $p=0.04$) y en anúricos ($r=0.392$, $p=0.04$). El D/P de creatinina no correlacionó con el aclaramiento de fósforo en quienes tuvieron Kt/V mayor o igual a 1.7 ($r=0.348$, $p=0.06$) ni en anúricos ($r=0.358$, $p=0.52$). En éstos mismos subgrupos de pacientes se encontró una significativa correlación entre la excreción total de fósforo y el aclaramiento de éste ($r=0.643$, $p<0.05$) mientras que la hubo entre la excreción total de fósforo y el aclaramiento de creatinina ($r=0.222$, $p=0.23$). El aclaramiento peritoneal de fósforo en anúricos fue

significativamente superior comparado con quienes conservan uresis (35.5 ± 9.8 L/sem 1.73m^2 vs 28.3 ± 10.25 L/sem 1.73m^2 , $p=0.01$). En pacientes que aún conservaban uresis, la función renal residual fue superior de manera significativa en normofosfatémicos comparado con hiperfosfatémicos (4.8 ± 2.0 vs 3.2 ± 1.2 , $p=0.048$) y en anúricos el D/P de fósforo fue mayor en normofosfatémicos (0.62 ± 0.14 vs 0.51 ± 0.8 , $p=0.006$). Mediante el método CHAID se realizó un árbol de clasificación del transporte de fósforo en base al D/P de éste sin embargo no se observaron diferencias significativas entre grupos para el fósforo sérico o el aclaramiento de éste, aunque las tendencias a tener menores niveles séricos y mayor aclaramiento fueron evidentes, por lo que el consideramos que el tamaño de la muestra fue una limitante para encontrar diferencias significativas.

Conclusiones: el D/P de fósforo no puede ser considerado como equivalente al de creatinina dado que no existe concordancia entre ambas a pesar de tener una adecuada correlación; así mismo el aclaramiento de fósforo no puede considerarse equivalente al de creatinina en pacientes que se encuentran con Kt/V mayor o igual a 1.7 así como en anúricos. Se deberá evaluar el efecto sobre los niveles de fósforo sérico y morbimortalidad al ajustar la diálisis en base al D/P y aclaramiento de fósforo comparado contra los actuales estándares de diálisis.

MARCO TEÓRICO

La insuficiencia renal crónica ha aumentado su prevalencia en las últimas décadas, teniendo como principal etiología Diabetes Mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica. Se ha descrito que la principal causa de muerte en éste grupo de pacientes son los eventos cardiovasculares, siendo más probable la muerte por éstas causas que la posibilidad de sobrevivir y llegar a necesitar terapia sustitutiva de la función renal (1,2).

En el paciente sano existe un balance de fósforo para el cual la función renal es esencial. Las dietas de occidente contienen 1000-2000 mg diarios de fósforo, de lo cual se absorbe en promedio un 80% el cual se intercambia entre el contenido óseo y el sérico, siendo excretado vía renal más de dos terceras partes de lo absorbido mientras que es secretado vía intestinal y excretado en las heces cerca de 150 mg/día (3). Éste balance se lleva a cabo de manera principal gracias a la hormona paratiroidea (PTH) y al 1-25 (OH)₂D (calcitriol), el principal metabolito activador del receptor de vitamina D. De ésta forma la regulación de la excreción renal de fósforo por la vía renal es clave en la homeostasis de éste mineral.

El fósforo inorgánico tiene numerosas funciones fisiológicas como lo son el desarrollo óseo, metabolismo mineral, forman parte de los fosfolípidos de la membrana celular, señalización celular, agregación plaquetaria y transferencia de energía a través

del metabolismo mitocondrial. Su homeostasis normal mantiene los niveles séricos entre 2.5 y 4.5 mg/dl. Las reservas de fósforo en el adulto son de aproximadamente 700 g, de los cuales 85% se encuentran en los huesos como hidroxapatita. Del resto el 14% es intracelular y sólo el 1% extracelular. El 70% del fósforo extracelular es orgánico (fosfato) encontrándose como fosfolípidos y el 30% es inorgánico. De la fracción inorgánica 15% se encuentra unido a proteínas y el 85% restante en complejos con el sodio, magnesio o calcio o circula como formas monohidrógenas o dihidrógenas libres (6).

Hiperfosfatemia e insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia es el resultado de la pérdida en la homeostasis y se presenta de manera progresiva conforme disminuye la función renal. Cuando la tasa de filtrado glomerular se encuentra por debajo de 60 a 50 ml/min un complejo sistema adaptativo que involucra el sistema óseo en conjunto con alteraciones en la síntesis y secreción de calcitriol y la hormona paratiroidea, se encargan de adecuar el desbalance manteniendo los niveles séricos de fósforo en rangos de normalidad; no es sino hasta que la tasa de filtrado cae por debajo de 30 ml/min en que el sistema de adecuación es sobrepasado y la hiperfosfatemia se hace presente ya en un 18% de los pacientes y hasta un 40% de aquellos con una tasa de filtrado menor a 20 ml/min (7).

Conforme cae el filtrado glomerular la fracción de filtrado del fósforo también disminuye por lo que la excreción disminuye aumentando de manera temporal los niveles de fósforo inorgánico séricos. Ésta elevación trae a su vez el aumento en los niveles séricos de PTH a manera de adaptación de la siguiente manera: 1) afecta la regulación del calcio intracelular en las células paratiroideas lo que resulta en la inhibición de la síntesis del ácido araquidónico y la fosfolipasa A2, lo que lleva a un aumento en la síntesis y secreción de PTH, 2) a través del factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) incrementa la proliferación de células paratiroideas, 3) reduce la expresión del receptor sensible a calcio (CaR) disminuyendo la sensibilidad de las células paratiroideas a la disminución del calcio ionizado y 4) se estabiliza el mRNA de la PTH mediante la fijación de la proteína fijadora rica en adenosina-uridina 1 (AUF-1) lo que previene su degradación y 5) finalmente la hiperfosfatemia incrementa indirectamente la PTH inhibiendo la actividad de 1- α -hidroxilasa reduciendo así la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH) $_2$ D. La reducción de ésta directamente incrementa la secreción de PTH (3,6). El objetivo del incremento en los niveles de PTH es que ésta y la hiperfosfatemia per se aumentan la excreción de fósforo a nivel del túbulo contorneado proximal mediante la acción sobre el cotransportador de sodio-fósforo (NaPi2a) (7). De ésta manera se mantiene una homeostasis, y la hiperfosfatemia se puede encontrar incluso desde antes de caer el filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min pues hasta en el 21% de los pacientes con valores por arriba de éste tienen ya valores de PTH mayores de 65 pg/ml. El 56% de los pacientes la presentan cuando tienen valores de filtrado glomerular menores a 60 ml/min aumentando la incidencia conforme se deteriora la función renal (9).

Se han documentado otros factores circulantes llamados fosfatoninas que desarrollan algún papel en la homeostasis del fósforo en los pacientes con insuficiencia renal crónica dentro de las cuales se encuentran la secreted frizzled-related protein 4, la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) del cual se tiene un mejor conocimiento,. Ésta última es una proteína de 32 kDa secretada principalmente en los osteocitos. Actúa suprimiendo la expresión de los NaPi2a y NaPi2c en el borde en cepillo del túbulo proximal, además de ser un potente predictor independiente para disminuir los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mediante la inhibición de la $1-\alpha$ -hidroxilasa aún después de ajustar para función renal, fósforo sérico y niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ (9). Se ha identificado un factor llamado Klotho el cual al formar un complejo con el FGFR1c tiene una mayor afección por el FGF23, sin embargo no se ha podido explicar del todo por qué si estos complejos se observan en mayor cantidad en el túbulo contorneado distal, el efecto del FGF23 es mayor en el proximal, teniendo como hipótesis que haya una interrelación entre ambos túbulos.

En pacientes con insuficiencia renal avanzada, la función renal residual contribuye significativamente en el mantenimiento del balance de fósforo, relacionándose de manera lineal con la excreción de fósforo (10). Bernardo et al encontraron que el 43.6% de los pacientes anúricos en diálisis peritoneal tenían niveles séricos de fósforo mayores a 5.5 mg/dl comparado con sólo el 24.2% de los pacientes con función renal residual ($p=0.002$) (5), por su parte Wang y colaboradores encontraron valores muy similares, 44% vs 29% con un corte para fósforo ≥ 5.6 mg/dl; en ambos estudios los pacientes anúricos tenían un mayor aclaramiento peritoneal de

fósforo. Se sabe que la función renal residual disminuye con el tiempo en pacientes en diálisis peritoneal y con ello se ha observado mayor deterioro de la homeostasis del fósforo, así en un estudio prospectivo se dio seguimiento por 7 meses a 24 pacientes en ésta modalidad y se encontró que el aclaramiento renal de fósforo declinó con el tiempo a la vez que aumentó el peritoneal sin presentar finalmente un cambio neto en el aclaramiento total. La pérdida de la función renal residual tiene impacto sobre la mortalidad global en pacientes en diálisis por lo que su conservación es prioritaria en el manejo de éstos pacientes (11), además la hiperfosfatemia que esta relacionada a mayor mortalidad por causas cardiovasculares (12-14). Por otro lado el fósforo se absorbe a todo lo largo del tracto gastrointestinal, principalmente a través del NaPi2b que se encuentra en mayor medida en el duodeno y es activado por el calcitriol; sería de esperar que dado los niveles bajos de ésta en suero por los motivos anteriormente comentados y la hiperfosfatemia la absorción del fósforo en la dieta disminuyera sin embargo esto no es así pues la disminución en el transporte activo del fósforo es sustituido por un transporte pasivo vía paracelular en los enterocitos del resto del tubo digestivo (3), de ahí que otra herramienta en el control del fósforo y su impacto en el metabolismo mineral sea el uso de quelantes de fósforo como son los compuestos cálcicos, de aluminio y de nueva generación como el sevelamer.

La hiperfosfatemia además de ser más prevalente conforme la función renal disminuye, también se ha encontrado asociado en la población con Diabetes Mellitus 2, insuficiencia cardiaca y en pacientes más jóvenes comparado a quienes tienen valores menores de fósforo para la misma función renal, y se asocia también a otros

parámetros bioquímicos como menores niveles de hemoglobina y bicarbonato. En los pacientes con insuficiencia renal crónica sin requerimientos de diálisis se observó la que mortalidad y los eventos coronarios aumentan de manera lineal con incrementos de 0.5 mg/dl a partir de que los niveles de fósforo se encuentran por arriba de 3.5 mg/dl con un riesgo relativo ajustado de 1.32 (1.09 - 1.61) para el rango de 3.5 - 3.99 mg/dl y de 1.90 (1.30 - 2.79) para quienes tienen niveles de fósforo mayores a 5.0 mg/dl ([14](#)). Comparado con la población general, quienes tienen insuficiencia renal crónica avanzada con calcificación vascular tienen un riesgo de mortalidad por causa cardiovascular 20 a 30 veces mayor ([15](#), [16](#)).

Se han establecido múltiples mecanismos por los cuales se pudiera dar explicación a dichos resultados por ejemplo: inicialmente se observó que los cultivos de células musculares lisas responden a las concentraciones de fósforo inorgánico mayores a 4.3 mg/dl expresando marcadores óseos como el factor 1 de fijación y la osteocalcina con la consecuente mineralización de la matriz extracelular ([17](#)). Estudios posteriores han demostrado que las células musculares lisas expresan una gran cantidad de proteínas típicas de los osteoblastos en modelos que simulan síndrome metabólico, como lo son la proteína morfogenética ósea (BMP) 2, BMP-4, Runx2, Msx2, osteocalcina y osteopontina, siendo los dos primeros quienes inician un programa de transcripción osteoblástica y que conforme los valores de fósforo a la que son expuestas es mayor expresan la proteína osterix la cual parece ser responsable en gran parte de la mineralización de la matriz extracelular causando principalmente calcificación neointima además de la media típicas en la insuficiencia renal crónica. Es

por esto que el fósforo no es sólo un estimulador de calcificación vascular, sino verdaderamente un molécula señalizadora de diferenciación osteoblástica para la células musculares vasculares. Clínicamente la hiperfosfatemia se ha asociado con la presencia y extensión de calcificaciones coronarias y aórticas entre los pacientes que se encuentran de manera crónica en diálisis, de ésta forma la hiperfosfatemia contribuye a la mortalidad mediante la calcificación vascular, pero además se ha demostrado que promueve hipertensión, hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardiaca (3,15).

La morbimortalidad que desencadena la hiperfosfatemia en el paciente con insuficiencia renal ha hecho que cambie la manera de verse puesto que puede incluso considerarse como un síndrome dentro del contexto de insuficiencia renal que favorece la mineralización de vasos y otros tejidos blandos siendo usados como reservorio como respuesta a una falla en su excreción renal. Por éste motivo se han buscado diferentes maneras para su control, dentro de los distintos frentes para el manejo de hiperfosfatemia se encuentran una dieta restringida en fósforo que oscila entre 800 y 1000 mg al día según las recomendaciones de las guías clínicas del metabolismo mineral K/DOQI 2003 (18), aunque una restricción estricta condicionaría el aporte protéico en los pacientes que de inicio ya tienen en su mayoría algún déficit nutricional. Otra estrategia que ha sido utilizada son los quelantes de fósforo para disminuir su absorción a nivel intestinal, sin embargo los problemas asociados a éstos ya han sido bien descritos siendo muy común el pobre apego por la alta cantidad de pastillas (19). Los quelantes a base de aluminio perdieron popularidad tras identificarse toxicidad que

incluía anemia, enfermedad mineral ósea de bajo recambio y demencia, que en la mayoría de los casos se asoció al alto contenido de aluminio en el líquido usado en hemodiálisis y no propiamente a los quelantes, sin embargo su uso se vio desfavorecido por ésta situación (20,21). Los quelantes basados en calcio pueden se han asociado a hipercalcemia, molestias gastrointestinales y podrían agravar la calcificación vascular al aumentar el producto calcio-fósforo (22). El sevelamer podría agravar la acidosis metabólica y se ha relacionado también con trastornos gastrointestinales, tiene el inconveniente de tener un alto precio por lo que su uso en nuestra población es muy restringido (23).

La dificultad en el control del fósforo sérico y sus consecuencias a base de quelantes de fósforo y restricción en la dieta la sido hasta la fecha ineficiente, lo cual obliga a un estudio más extenso el papel de la diálisis peritoneal en la remoción de fósforo, área que ha sido parcialmente estudiada.

Mecanismos de remoción peritoneal de fósforo.

El fósforo es predominantemente un anión intracelular cuyo peso molecular es de 96 Da, un peso intermedio entre la urea y la creatinina los cuales son de 60 y 130 Da respectivamente, tiene un radio molecular de 2.8 Å, más cercano al de la creatinina que es de 3.0 Å que al de la urea de 1.8 Å, sin embargo por su propiedad hidrofílica está

rodeado por una capa acuosa, por lo que respecto al aclaramiento de éste su comportamiento es como molécula de peso mediano y con ello el equilibrio se prolonga hasta por ocho horas con un baño de solución glucosada (24). La remoción de fósforo es resultado tanto de aclaramiento por difusión como por convección y está influenciado por factores osmóticos, químicos, gradientes eléctricos, así como por transportadores activos de fósforo transmemabrana por lo que su transporte es más complejo que el de la urea o la creatinina (25,26). Se ha demostrado que la absorción por convección linfática no tiene impacto y que las soluciones con mayor concentración remueven mayor cantidad de fósforo, ésto lo demostró Delmez y su grupo con soluciones glucosadas al 1.5% y 4.25% removiendo 66 y 111 mg respectivamente lo cual fue atribuído al factor convección, sin embargo no se ha podido establecer de manera cierta si el ultrafiltrado influye en la remoción (27). Messa y cols. demostraron en 35 pacientes que la concentración de glucosa era uno de los predictores para remoción de fósforo y éste era independiente del volumen de ultrafiltrado (28), mientras que Granja y cols. calcularon que el 11% del fósforo removido era debido al ultrafiltrado habiendo una correlación ($r=0.81$) significativamente alta (29).

En múltiples estudios previos se ha establecido la adecuada correlación entre el índice líquido de diálisis/sérico (D/P) para creatinina y el de fósforo, así como la del aclaramiento de creatinina y fósforo (5, 30, 31), además que el aclaramiento de fósforo es menor para transportadores bajos y promedio bajos comparados contra los transportadores alto y promedio alto tanto en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y cíclica continua (DPCC), por lo que el transporte peritoneal es una

característica importante no modificable y determinante del aclaramiento peritoneal de fósforo.

El estudio realizado por Bernardo et al. es el más grande estudio del transporte de fósforo al momento. Ellos encontraron que el fósforo sérico se hallaba relacionado exclusivamente de manera inversa con la función renal residual y el aclaramiento renal de fósforo y no con el aclaramiento de solutos de pequeño tamaño, y que en aquellos con función renal residual el aclaramiento renal de fósforo era mayor en quienes tenían niveles adecuados de fósforo sérico comparado contra quienes presentaban hiperfosfatemia (45.5 ± 30.1 vs 28.2 ± 21.1 L/sem 1.73m^2 SC $p=0.018$), recalcando ésto el importante papel de la función renal residual. A su vez en los pacientes anúricos el papel del aclaramiento peritoneal se volvía preponderante puesto que comparados con los pacientes con función renal residual tenían mayor aclaramiento, y tanto éste como el D/P de fósforo eran mayores para quienes tenían fósforo en control comparado contra los hiperfosfatémicos. Ellos mismos fueron los primeros en categorizar el transporte de fósforo en una población, y observaron que la distribución de la población en las diferentes categorías era diferente a la distribución presentada para la categorización de transporte para creatinina, por lo que se sugirieron que a pesar de tener una adecuada correlación con el D/P de creatinina no es una medida suficientemente adecuada para clasificar a los pacientes de acuerdo al transporte de fósforo. Además sugirieron que la adecuación de la diálisis tomando en cuenta sólo el Kt/V o el aclaramiento de creatinina podría resultar en un inadecuado aclaramiento de fósforo, por lo que propusieron la meta de 37.5 L/sem 1.73m^2 , la cual era el

aclaramiento de fósforo promedio de su población, puesto que en los pacientes anúricos el 33.9% de quienes tenían dicho valor o más tenían hiperfosfatemia comparado contra el 62.5% de quienes tenían dicho valor o menos. Finalmente en los pacientes anúricos sólo el D/P de fósforo se asoció de manera independiente y negativamente con hiperfosfatemia.

Actuales estándares de diálisis peritoneal.

Estudios observacionales sugirieron que el mayor aclaramiento de solutos mejoraría el bienestar de los pacientes y el riesgo relativo de muerte, como resultado de ésto la National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NFK-DOQI) recomendó una remoción de solutos semanal total en términos de Kt/V de urea semanal mayor a 2.1 para pacientes en DPCA. Sin embargo grandes estudios llevados a cabo en la década de los noventas en Estados Unidos de América, Canadá (CANUSA) México (ADEMEX) y Hong Kong, con el objetivo relacionar la adecuación a diálisis y estado nutricional con morbimortalidad.

El estudio CANUSA encontró que una disminución en el Kt/V total de 0.1 unidades o la disminución de 5 L/1.73 m² semanal de aclaramiento de creatinina están asociados a un aumento en la mortalidad de 5 y 7% respectivamente, además que un Kt/V de urea total de 2.1 y un aclaramiento de creatinina de 70 L/1.73 m² semanal están

asociados a una expectativa de vida a dos años del 78%. En un reanálisis se encontró que la supervivencia estaba más relacionada a la función renal residual que al aclaramiento de creatinina peritoneal de manera aislada ([32](#), [33](#)).

El estudio ADEMEX fue un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 965 pacientes asignados a continuar con su prescripción habitual (4 recambios diarios de dos litros) o incrementar la dosis a mantener un aclaramiento de creatinina mayor a 60 L/semana. Tuvo un seguimiento de dos años a menos que el paciente muriera o fuera transplantado y se encontró que en el grupo control tanto el aclaramiento de creatinina como el Kt/V se mantuvieron (46 L/sem y 1.62 respectivamente) y el grupo de intervención tuvo un incremento a 57 L/sem y 2.13. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad entre los grupos siendo de 68 y 69% ([34](#)).

El estudio conducido en Hong Kong incluyó 320 pacientes asignados de manera aleatorizada a tres grupos para mantener niveles de Kt/V entre 1.5 a 1.7, 1.7 a 2.0 y mayor a 2.0 sin encontrar diferencias entre ellos en cuanto a mortalidad, pero en el grupo de menor dosis los pacientes tuvieron niveles menores de albúmina, mayores índices de hospitalización, requirieron mayores dosis de eritropoyetina y tuvieron mayores síntomas urémicos que los otros pacientes. Una crítica es que los pacientes con menor dosis tardaron hasta un año en ajustar la dosis por lo que el tiempo de seguimiento fue menor ([35](#)).

Cabe señalar que ninguno de los estudios anteriormente reportados menciona la incidencia de hiperfosfatemia o reportan el aclaramiento de fósforo obtenido en sus pacientes o si éste tuvo alguna correlación con los rangos de Kt/V establecidos como metas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los actuales estándares de adecuación de diálisis en su modalidad peritoneal no han disminuído la mortalidad de manera significativa, y la prevalencia de hiperfosfatemia va del 30 al 40%, siendo éste un factor independiente de mortalidad (3). El principal factor protector para mantener los niveles de fósforo en niveles óptimos, cuyo valor establecido actualmente por las guías K/DOQI del 2003 del metabolismo mineral es ≤ 5.5 mg/dl es la función renal residual, siendo también de suma importancia la restricción en la dieta la cual es incumplida en gran parte de los casos, así como el uso de quelantes de fósforo, sin embargo éstas medidas continúan siendo insuficientes. Los parámetros de adecuación de diálisis actuales están basados en el Kt/V de urea semanal y con menor popularidad el aclaramiento de creatinina, sin embargo los más grandes estudios de adecuación por los cuales ahora se han hecho las recomendaciones no documentaron la incidencia de hiperfosfatemia o el aclaramiento de fósforo (6, 32-35). No se han realizado suficientes estudios de categorización del transporte de fósforo y su equivalencia con el transporte de creatinina; algunos de los que se han realizado han comparado el D/P de fósforo con el D/P de creatinina teniendo una adecuada correlación, el más reciente publicó una $r=0.81$, pudiendo considerarse como equivalentes; ellos mismos categorizaron el D/P de fósforo en cuartiles sin embargo al observar la distribución de la población para cada categoría fue evidente que ésta es desigual para cada una respecto a la categorización para D/P de creatinina, existiendo mayor población en los grupos de transporte más bajos para

fósforo mientras que en la categoría de transportadores lentos para creatinina no había un solo paciente (7); ésta discordancia entre la adecuada correlación del D/P pero gran diferencia en la distribución de la población en los grupos sugirió que el D/P de creatinina no es una medida suficientemente adecuada para categorizar el transporte de fósforo, por lo que suponemos que éstos no deben ser considerados equivalentes entre sí y deben hacerse estudios de concordancia y no de correlación para poder considerarlos equivalentes. Sedlacek et al. también estudiaron la correlación entre el aclaramiento de fósforo y creatinina siendo ésta de $r=0.87$ $p<0.0001$, pero la misma problemática aplica para éste caso. Hasta el momento la estancia de las soluciones de diálisis en cavidad peritoneal está guiada de acuerdo a la categorización según el D/P siendo la primera la descrita por Twardowski, aunque diversos países han reportado sus propias categorías. De no ser equivalentes los D/P y aclaramientos de creatinina y fósforo se desconoce con certeza que aclaramiento de fósforo meta es necesario para tener en control el fósforo sérico en la mayoría de los pacientes y qué tiempo de estancia de las soluciones de diálisis en cavidad peritoneal deben emplearse para pueda aumentar su excreción peritoneal, el aclaramiento y por ende los niveles séricos de fósforo disminuyendo la incidencia de hiperfosfatemia y de ésta manera optimizar la eficiencia de las soluciones infundidas.

JUSTIFICACIÓN

En un intento por disminuir la prevalencia de hiperfosfatemia en la población en diálisis peritoneal, es necesario estudiar la correlación y concordancia del D/P de creatinina y fósforo para saber si pueden ser considerados como equivalentes y conocer de qué manera éstos influyen sobre el fósforo sérico, de no ser equivalentes se abriría una línea de investigación para ajustar la diálisis a éstas variables y poder hacer comparaciones contra las recomendaciones actuales en cuanto a incidencia de hiperfosfatemia y por ende sus efectos deletéreos sobre el metabolismo mineral y morbimortalidad cardiovascular.

OBJETIVOS

PRIMARIO

1. Evaluar la correlación y concordancia existente entre el D/P de fósforo y de creatinina así como el del aclaramiento de creatinina y fósforo.

SECUNDARIOS

1. Evaluar la asociación D/P de fósforo con hiperfosfatemia y aclaramiento peritoneal de éste.
2. Determinar el aclaramiento de fósforo necesario para mantener niveles séricos por debajo de 5.5 mg/dl.
3. Categorizar transporte peritoneal de fósforo para la población mexicana en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

HIPÓTESIS

1. Existe una adecuada correlación pero inadecuada concordancia entre el D/P de fósforo y el de creatinina por lo que no pueden ser considerados equivalentes.
2. Existe una adecuada correlación pero inadecuada concordancia entre el aclaramiento peritoneal de fósforo y el de creatinina por lo que no pueden ser considerados equivalentes.
3. Entre más alto sea el D/P de fósforo, mayor su aclaramiento peritoneal y menores los niveles de fósforo sérico

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Es un estudio transversal, observacional y comparativo.

Universo de trabajo

Se incluyeron 60 pacientes de la consulta externa de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 16 años de edad quienes se encontraran en terapia sustitutiva de la función renal mediante DPCA o diálisis peritoneal automatizada (DPA).
2. Que estuvieran dicha modalidad por al menos un mes.

Criterios de exclusión

1. Que curse con un evento de peritonitis al momento del estudio o hayan concluído su tratamiento antibiótico dentro de los dos meses previos.
2. Que curse o haya cursado en el mes previo con algún evento médico incapacitante.

Criterios de eliminación

Para prueba de equilibrio peritoneal:

1. Falla en el ultrafiltrado definida como una ultrafiltración menor a 400 ml tras la aplicación de una bolsa de 2000 ml al 4.25% tras 4 horas de estancia en cavidad peritoneal.
2. Problemas mecánicos del catéter definidos como un tiempo de entrada del líquido de PEP mayor a 12 minutos y de salida mayor a 30 min.
3. Una celularidad mayor o igual a 100 leucocitos por campo en el líquido de diálisis al terminar la PEP.
4. Presentar un D/P de fósforo mayor a la unidad

Para medición de aclaramiento de solutos:

1. Que el volumen salida del líquido de diálisis de 24 horas sea menor al infundido.
2. La inadecuada toma de muestras de las bolsas de líquido de diálisis por parte de los pacientes.
3. No llevar la prescripción de manera regular lo cual será confirmado de manera subjetiva a decir del paciente

A todos los pacientes se les solicitó un día previo al estudio de PEP realizar sus recambios en domicilio y tomar muestras de cada solución al drenarse después de las horas que se les haya prescrito para cada una de ellas, se les solicitó fueran refrigeradas y los volúmenes fueron medidos el día del estudio en el Instituto por nuestro personal. Se les realizó una PEP con una solución al 4.25% habiendo mantenido en cavidad por 8 a 12 horas previas una solución al 1.5%. Se verificó que el drenaje de la cavidad previo a la infusión fuera por al menos veinte minutos hasta que no se observara mayor salida de líquido, así mismo que la infusión fuera en tiempo menor a 10 minutos. Se tomaron muestras basales para albúmina, colesterol, triglicéridos y calcio así como muestras séricas a las 0, 2 y 4 horas para fósforo y creatinina. Las muestras de líquido de diálisis se tomaron igualmente a las 0, 2 y 4 horas y se determinó glucosa, creatinina, fósforo, y nitrógeno de la urea y se realizó una celularidad del líquido de diálisis para descartar proceso infeccioso activo

considerándose éste en caso de presentarse con 100 o más leucocitos por campo, de ser así se los tomó un cultivo de líquido de diálisis y se eliminó del estudio. Se calculó el Kt/V de urea, aclaramiento de fósforo y de creatinina semanal y ajustado a superficie corporal, todos ellos en sus formas renal, peritoneal y total, además del equivalente protéico de nitrógeno ajustado a peso (nPNA). Las muestras de orina se recolectaron sólo para aquellos con una urosis igual o mayor a 200 ml, de no ser así se consideraron anúricos. Además se determinó hemoglobina, el producto calcio-fósforo, hormona paratiroidea intacta y fosfatasa alcalina. Se realizó un estudio nutricional de frecuencias en base al Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrientes (SNUT) con lo cual se determinó la ingesta promedio diaria de fósforo del paciente en el último año.

El Kt/V de urea, nPNA y aclaramiento de fósforo y creatinina, se obtuvieron mediante las siguientes fórmulas:

1. Kt/V urea semanal = $7 \times (CE \cdot VE / CB \cdot t) / V$ en donde:

CE: Concentración de nitrógeno de la urea en el efluente

VE: Volumen del efluente

CB: Concentración de nitrógeno de la urea en suero

V: Volúmen de distribución en litros (Fórmula de Watson según género)

Hombres = $2.447 - (0.09156 \times \text{edad}) + (0.1074 \times \text{estatura cm}) + (0.3362 \times \text{peso kg})$

Mujeres = $-2.097 + (0.1069 \times \text{estatura cm}) + (0.2466 \times \text{peso kg})$

2. nPNA= Fórmula de Randerson ([36](#))

$$34.6 + (5.86 \times [(BUN \text{ LD} \times \text{Vol LD 24 hrs}) + (BUN \text{ urinario} \times \text{Vol orina 24 hrs})])$$

$$\text{Volúmen de distribución de la urea (Fórmula de Watson)}/0.58$$

3. Aclaramiento de fósforo= [concentración de fósforo (líquido de diálisis u orina) en mg/dl / fósforo sérico en mg/dl] x volumen de drenaje de líquido dializante de 24 horas (L) x 7 (corregido a 1.73m² SC y expresado en litros/semana)

4. Aclaramiento de creatinina= [concentración de creatinina (líquido de diálisis u orina) en mg/dl / creatinina sérica en mg/dl] x volumen de drenaje de líquido dializante de 24 horas (L) x 7 (corregido a 1.73m² SC y expresado en litros/semana)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como promedio desviación estándar para el caso de variables numéricas o como proporciones para variables categóricas. La comparación de medias entre dos grupos se llevó a cabo con la prueba T de student para grupos independientes o bien con su alternativa no paramétrica (U-Mann-Whitney), de acuerdo a la distribución de cada variable. La comparación de proporciones se efectuó con la prueba de χ^2 . La búsqueda de asociación entre dos variables se realizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se efectuó un análisis de concordancia entres dos pruebas (D/P de creatinina y fósforo) con el método de Bland y Altman. Se construyó una gráfica que muestra la diferencia entre ambos métodos contra el promedio de los mismos. El 95% de las diferencias se ubican en dicha gráfica entre dos límites que definen el intervalo de confianza: el límite inferior el cual es el promedio de la diferencias menos dos desviaciones estándar y el límite superior el cual es el promedio de la diferencia mas dos desviaciones estándar. Se muestran los límites de concordancia con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Para el caso de comparación de más de dos medias se efectuó la prueba de ANOVA de un factor con test de Bonferroni como prueba de comparación múltiple de medias para el caso de varianzas iguales, o bien con la prueba T3 de Dunnett para el

caso de varianzas desiguales. Con el fin de segmentar la base de datos de la mejor manera posible en lo que a la variable D/P de fósforo se refiere, se empleó un árbol de clasificación tomando el método CHAID como forma de crecimiento.

Finalmente para tratar de identificar potenciales predictores del nivel de fósforo sérico y del aclaramiento total de fósforo se llevó a cabo un análisis multivariado del tipo regresión lineal múltiple empleando como método de inclusión de variables independientes el de pasos sucesivos. Se consideró un valor estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes de la consulta de diálisis peritoneal a los cuales se les realizó PEP sin embargo se eliminaron 4 pruebas por presentar un D/P de fósforo mayor a la unidad. Además se evaluó Kt/V, aclaramiento de fósforo y creatinina de manera total, peritoneal y renal a 50 pacientes, habiendo sido eliminados 10 por los siguientes motivos: 1 por inadecuada colección de muestras, 1 por presentar recuperación renal tras evento de daño renal agudo con recuperación y en estadio IV de IRC según K/DOQI, 4 por volumen de ultrafiltrado menor a la infundida, 2 por estar en modalidad de DPA y 2 por no tener una dosis de diálisis estable diariamente por mal apego a su prescripción.

Las características de la población, parámetros bioquímicos y de tratamiento pueden observarse en las primeras tres tablas:

Característica	Total (n=60)	Rango
Género (Maxculino/Femenino)	30(50%) / 30(50%)	
Edad	45.8 ± 19.5	17-80
Peso	63.7 ± 13.6	36-94
Índice de Masa Corporal	25.8 ± 5.6	14.7-41.2
Diabetes Mellitus 2	23 (38.3%)	
Etiología		
Nefropatía diabética	22 (35%)	
Glomerulonefritis	12 (20%)	
Poliquistosis renal	2 (3.3%)	
Nefropatía túbulointersticial	1 (1.7%)	
Desconocida	19 (32%)	
Otras	4 (6.6%)	

Tabla 1. Características de la población

Característica	n	Rango
Hemoglobina	9.8 ± 2.1	5.6 - 15
Albúmina	3.3 ± 0.53	2.1-4.5
Colesterol total	181 ± 39	111 - 296
Triglicéridos	230 ± 126	58 - 662
BUN	54.28 ± 14.5	25 - 82
Calcio	9.5 ± 0.71	6.6 - 11
Fósforo	5.3 ± 1.7	2.6 - 9.7
Producto Calcio-Fósforo	50.13 ± 16.05	25.2 - 93.7
Fosfatasa alcalina	140.3 ± 90.4	46 - 521
iPTH	351.5 ± 241.1	55 - 1046
Proteína C Reactiva	7.32 ± 9.8	0.2 - 53
nPNA*	1.1 ± 0.2	0.8 - 1.7

Tabla 2. Características bioquímicas

iPTH: Hormona paratifoidea intacta

*nPNA: Equivalente protéico de nitrógeno ajustado a peso

Tratamiento	n (%)
Quelantes de fósforo	20 (33%)
Carbonato de calcio	18 (30%)
Aloglutamol	2 (3%)
Antihipertensivos	43 (72%)
IECA`s	23 (38%)
ARA II	7 (11.6%)
Calcio antagonistas	24 (40%)
Alfa bloqueadores	6 (10%)
Beta bloqueadores	8 (13.2%)
Tiempo en diálisis peritoneal (meses)	20.3 ± 22.6 (1-129)
Pacientes con algún evento de peritonitis	9 (15%)
Horas de diálisis (diurno)	12.7 ± 2.6 (8 - 20)
Numero de bolsas de diálisis (diurno)	3..9 ± 0.5 (3-5)
Diálisis nocturna	15 (25%)

Tabla 3. Tratamiento de la población
 Quelantes, antihipertensivos y características dialíticas

Fósforo

El promedio de fósforo sérico en nuestra población fue de 5.3 ± 1.7 mg/dl (2.6 - 9.7 mg/dl) con 21 (31.3%) casos de hiperfosfatemia definido por un valor superior a 5.5 mg/dl encontrándose una correlación inversa entre los niveles de fósforo y el D/P de fósforo $r=-0.273$ $p=0.04$ (figura1) y una diferencia estadísticamente significativa en el D/P de fósforo en aquellos con normofosfatemia al compararse con los pacientes con hiperfosfatemia 0.61 ± 0.13 vs 0.54 ± 0.10 ($p=0.035$) sin embargo no se correlacionaron los niveles séricos de éste con la función renal residual en términos de ml/min ($r=-0.39$ $p=0.7$), ni se encontraron diferencias entre anúricos y no anúricos (5.2 ± 1.9 mg/dl vs 5.4 ± 1.2 mg/dl $p=0.55$). La ingesta de fósforo diaria promedio estimada fue de 1290 ± 472 mg/día (522 - 2794 mg/día) y mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se encontró que quienes consumieron una cantidad menor o igual a 1000 mg/día ($n=18$, 32%) como sugieren las guías de la K/DOQI 2003 de metabolismo mineral tuvieron un fósforo sérico menor de manera significativa cuando se comparó con quienes consumían más de 1000 mg/día (4.8 ± 1.6 mg/dl vs 5.6 ± 1.7 mg/dl, $p=0.039$)

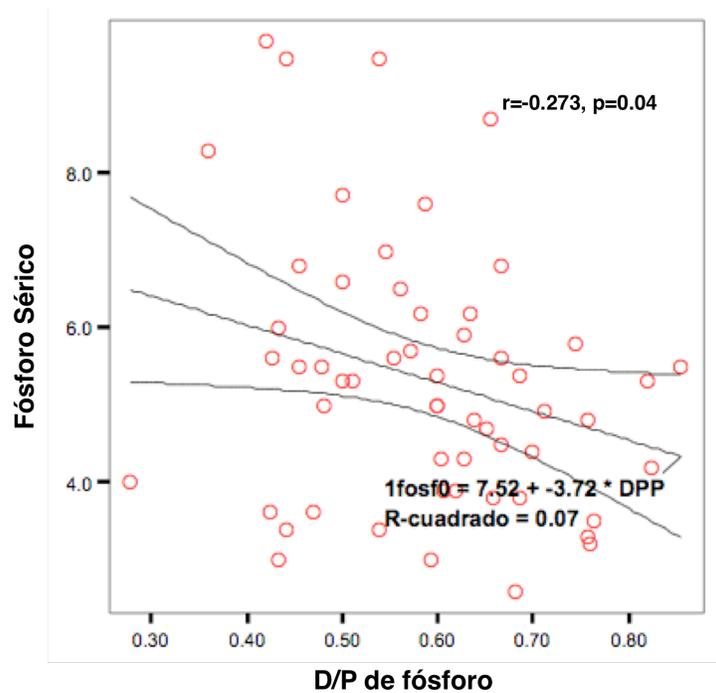


Figura 1. Correlación entre el D/P de fósforo y el fósforo

D/P de fósforo.

El promedio de D/P de creatinina para nuestra población fue de 0.70 ± 0.10 ($0.51 - 0.92$) mientras que para fósforo fue de 0.58 ± 0.12 ($0.28 - 0.85$) observándose una adecuada correlación entre ambas de $r=0.90$ $p<0.05$ (figura 2), sin embargo al realizar el análisis de concordancia mediante el método de Bland y Altman se observó una pobre concordancia entre ambos métodos con unos límites de concordancia inferior y superior respecto al de D/P de creatinina de -0.17 ($-0.21 - -0.13$ IC 95%) y 0.47 ($0.35 - 0.59$ IC 95%) respectivamente lo cual se muestra en la figura 3. La Dt/D0 de glucosa

correlacionó significativamente de manera inversa para ambos D/P $r=-0.82$ y $r=-0.70$, $p<0.05$ respectivamente.

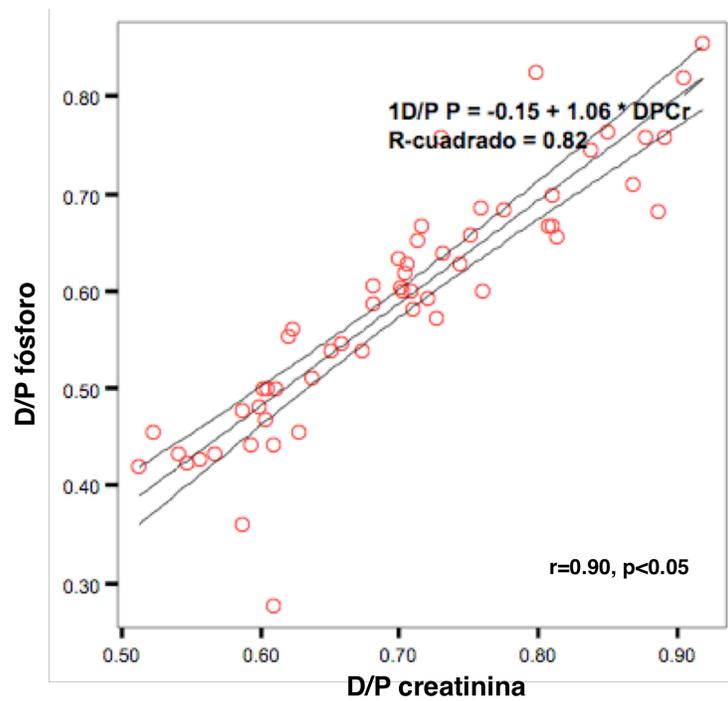


Fig. 2 Correlación del D/P de creatinina y D/P de fósforo

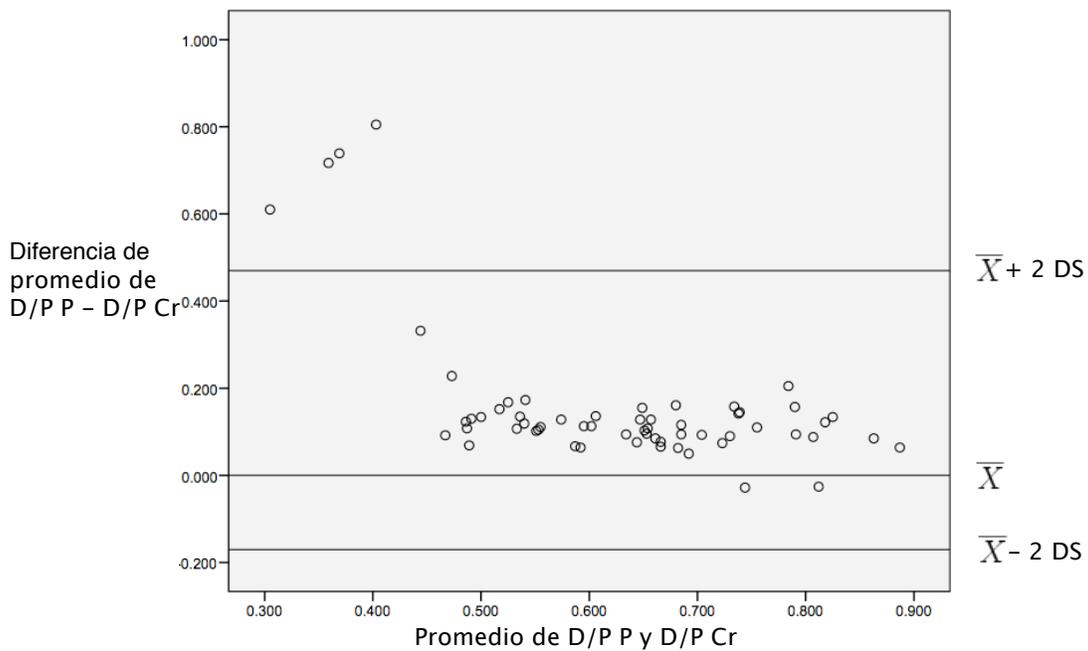


Figura 3. Concordancia entre el D/P de fósforo y creatinina

Aclaramiento de fósforo.

Se investigó la correlación existente entre el aclaramiento de fósforo con el D/P de fósforo y creatinina en todos los pacientes encontrándose una asociación moderada en ambos casos con $r=0.33$, $p=0.02$ y $r=0.30$, $p=0.03$ respectivamente, sin embargo dado que en pacientes infradializados los aclaramientos son menores y por ende la correlación es más factible que en aquellos adecuadamente dializados y cuya meta es siempre en todo paciente en diálisis, se realizó un subanálisis que incluyó sólo aquellos con Kt/V mayor o igual a 1.7 el cual demostró que sólo hay correlación con el D/P de fósforo para éste subgrupo de pacientes con $r=0.384$, $p=0.04$, mientras que para el

aclaramiento de creatinina se obtuvo una $r=0.348$, $p=0.06$. Se exploró también esto entre pacientes anúricos donde de igual manera se observó que el aclaramiento de fósforo solamente correlacionó con el D/P de fósforo $r=0.392$ $p=0.04$ mientras que para el aclaramiento de creatinina se obtuvo una $r=0.358$, $p=0.52$

Mediante una prueba no paramétrica de Spearman se buscó asociación entre el Kt/V de urea, el aclaramiento de creatinina y el de fósforo en sus mediciones total, peritoneal y renal encontrándose lo siguiente: el Kt/V de urea tuvo una adecuada correlación con el aclaramiento de creatinina en sus mediciones total, peritoneal y renal de $r=0.68$, $p<0.05$, $r=0.78$, $p<0.05$ y $r=0.47$, $p=0.03$; así mismo el aclaramiento de fósforo tuvo una adecuada correlación con el aclaramiento de creatinina en sus mediciones total, peritoneal y renal de $r=0.45$, $p<0.05$, $r=0.59$, $p<0.05$ y $r=0.67$, $p<0.05$. Por otro lado el aclaramiento renal de fósforo mostró una asociación casi significativa con el Kt/V renal de $r=0.43$, $p=0.05$, mientras que el aclaramiento total y peritoneal no mostraron asociación significativa con el Kt/V total y peritoneal.

Al comparar el aclaramiento peritoneal de fósforo en pacientes anúricos y con función renal residual se observaron diferencias importantes. El aclaramiento peritoneal de fósforo en anúricos fue de 35.5 ± 9.8 L/sem 1.73m^2 mientras que en quienes conservan uresis tan sólo de 28.3 ± 10.25 L/sem 1.73m^2 ($p=0.01$). Aunque el aclaramiento total de fósforo fue mayor en los pacientes con uresis 40.2 ± 10.4 vs 35.6 ± 9.6 L/sem 1.73m^2 ésta no alcanzó una diferencia significativa ($p=0.12$). Al diferenciar

pacientes anúricos y con función renal residual y subdividir cada grupo en base a normofosfatemia e hiperfosfatemia se puede observar que la función renal residual es menor de manera significativa en quienes tenían hiperfosfatemia comparado con quienes tenían normofosfatemia (3.2 ± 1.2 vs 4.8 ± 2.0 $p=0.048$). El promedio de fósforo sérico para pacientes anúricos con hiperfosfatemia fue significativamente superior a aquellos con hiperfosfatemia que conservan función renal residual (7.4 ± 1.4 mg/dl vs 6.3 ± 0.8 mg/dl $p=0.03$). El D/P de fósforo fue significativamente menor en los pacientes anúricos con hiperfosfatemia comparado con quienes tenían niveles de fósforo séricos normales (0.51 ± 0.8 vs 0.62 ± 0.14 $p=0.006$). El aclaramiento peritoneal de fósforo fue mayor en pacientes anúricos con normofosfatemia comparado con aquellos normofosfatémicos con función renal residual (36.0 ± 10.9 vs 26.5 ± 9.5 L/sem 1.73m^2). El resto de los valores se pueden observar en la tabla 4.

Se buscó un nivel de aclaramiento de fósforo necesaria para mantener el fósforo sérico en la meta establecida como menor o igual de 5.5 mg/dl, siendo estimada en 32 L/sem 1.73m^2 SC sin embargo ésta curva se presentó con un área bajo la curva pobre, por lo que el resultado no se puede proponer como una meta óptima a alcanzar.

	Población (n=50)				Todos los pacientes (n=50)
	Pacientes con uresis ≥ 200 ml		Pacientes anúricos		
	≤ 5.5 mg/dl (n=10)	> 5.5 mg/dl (n=10)	≤ 5.5 mg/dl (n=20)	> 5.5 mg/dl (n=10)	
Fósforo	4.5 \pm 0.6	6.3 \pm 0.8	4.1 \pm 0.9	7.4 \pm 1.4**	5.3 \pm 1.7
Kt/V urea semanal total	2.19 \pm 0.31	1.9 \pm 0.45	1.75 \pm 0.32**	1.59 \pm 0.29	1.84 \pm 0.39
Kt/V urea semanal peritoneal	1.61 \pm 0.33	1.50 \pm 0.38	1.75 \pm 0.32	1.59 \pm 0.29	1.64 \pm 0.33
Kt/V urea semanal renal	0.57 \pm 0.28	0.41 \pm 0.19			0.50 \pm 0.25
Aclaramiento Cr semanal total	86.1 \pm 16.4	72.32 \pm 11.7*	49.2 \pm 11.1**	43.6 \pm 5.8**	58.9 \pm 21.3
Aclaramiento Cr semanal peritoneal	41.9 \pm 11.23	41.15 \pm 10.3	49.2 \pm 11.1	43.6 \pm 5.8	45.0 \pm 10.4
Aclaramiento Cr semanal renal	44.23 \pm 19.9	31.17 \pm 12.2			37.7 \pm 17.4
Aclaramiento Fósforo semanal total	39.02 \pm 9.5	41.4 \pm 11.8	36.0 \pm 10.88	34.45 \pm 7.6	37.4 \pm 10.1
Aclaramiento Fósforo semanal peritoneal	26.5 \pm 9.5	30.0 \pm 11.2	36.0 \pm 10.9**	34.45 \pm 7.6	32.6 \pm 10.5
Aclaramiento Fósforo semanal renal	12.4 \pm 6.7	11.3 \pm 4.4			11.88 \pm 5.6
Función renal residual	4.8 \pm 2.0	3.2 \pm 1.2*			1.34 \pm 2.18
D/P Creatinina	0.70 \pm 0.10	0.70 \pm 0.09	0.73 \pm 0.11	0.65 \pm 0.9*	0.70 \pm 0.10
D/P Fósforo	0.58 \pm 0.09	0.58 \pm 0.11	0.62 \pm 0.14	0.51 \pm 0.8*	0.58 \pm 0.12
nPNA	1.19 \pm 0.20	1.14 \pm 0.23	1.04 \pm 0.16	1.03 \pm 0.21	1.08 \pm 0.2

Tabla 4. Características de transporte de solutos, adecuación de diálisis y equivalente protéico de nitrógeno ajustado a peso

*p<0.05 al comparar hiperfosfatémicos con normofosfatémicos para la misma categoría de función renal.

**p<0.05 al comparar anúricos con quienes mantienen FRR para la misma categoría de fosfatemia

Excreción de fósforo.

Se buscó la correlación existente entre la excreción de fósforo peritoneal y total con los aclaramientos total y peritoneal de creatinina y fósforo encontrándose lo siguiente: la excreción de fósforo peritoneal tuvo una mejor correlación con el aclaramiento peritoneal de fósforo que el de creatinina con una $r=0.687$ vs $r=0.466$ respectivamente teniendo ambas una $p<0.05$. Por otro lado la excreción total de fósforo tuvo también una mejor correlación con el aclaramiento total de fósforo que con el de creatinina con una $r=0.621$ vs $r=0.360$ con una $p<0.05$ para ambas. Dado que como se comentó anteriormente el D/P de fósforo sí tenía correlación con el aclaramiento de fósforo en pacientes con un Kt/V mayor o igual a 1.7 a diferencia del aclaramiento de creatinina que no la tuvo, se exploró si en en éste subgrupo de pacientes se mantenía esta correlación entre la excreción y ambos aclaramientos, encontrando que también para la excreción de fósforo total en éste subgrupo sólo el aclaramiento de fósforo correlacionó y de manera importante, $r=0.643$, $p<0.05$, mientras que el aclaramiento de creatinina no lo hizo, $r=0.222$, $p=0.23$.

Modelos de predicción.

Para identificar un modelo que identificara las variables asociadas con el nivel de fósforo sérico se realizó una regresión lineal múltiple en pasos sucesivos tomando como variable dependiente el nivel de fósforo sérico e incluyendo las siguientes variables independientes de acuerdo a estadística bivariada: función renal residual, ingesta de fósforo, D/P de fósforo, volumen de líquido de diálisis infundido al día, horas de diálisis, el uso de diálisis nocturna, la concentración de glucosa de solución dializante empleado y ultrafiltrado de 24 horas; se obtuvo un modelo con una $r^2=0.21$ y r^2 corregida=0.17 con un valor de significancia de 0.008. Dicho modelo incluyó las siguientes variables independientes: 1) D/P de fósforo con un coeficiente estandarizado de -0.349, $p=0.016$ y 2) la ingesta de fósforo con un coeficiente estandarizado de 0.313, $p=0.03$; de la misma forma y tomando en cuenta las mismas variables, se buscó y encontró un modelo que identificara las variables asociadas al aclaramiento de fósforo con una $r^2=0.584$ y r^2 corregida=0.542 el cual incluyó las siguientes variables independientes: 1) volumen de líquido de diálisis infundido al día con un coeficiente estandarizado de 0.673 $p<0.05$, 2) D/P de fósforo con un coeficiente estandarizado de 0.448, $p<0.05$, 3) función renal residual con un coeficiente estandarizado de 0.437 $p<0.05$ y 4) horas totales de diálisis diurna con un coeficiente estandarizado de 0.23 $p=0.04$.

Categorización del transporte de fósforo

En base a la distribución de los resultados obtenidos para el D/P de fósforo mediante el método CHAID se realizó un árbol de clasificación de éste dándonos por resultado los siguientes rangos: ≤ 0.5 , $0.51 - 0.55$, $0.56 - 0.66$, $0.67 - 0.76$, > 0.76 . Éste árbol de clasificación se puede apreciar de mejor manera en la figura 4.

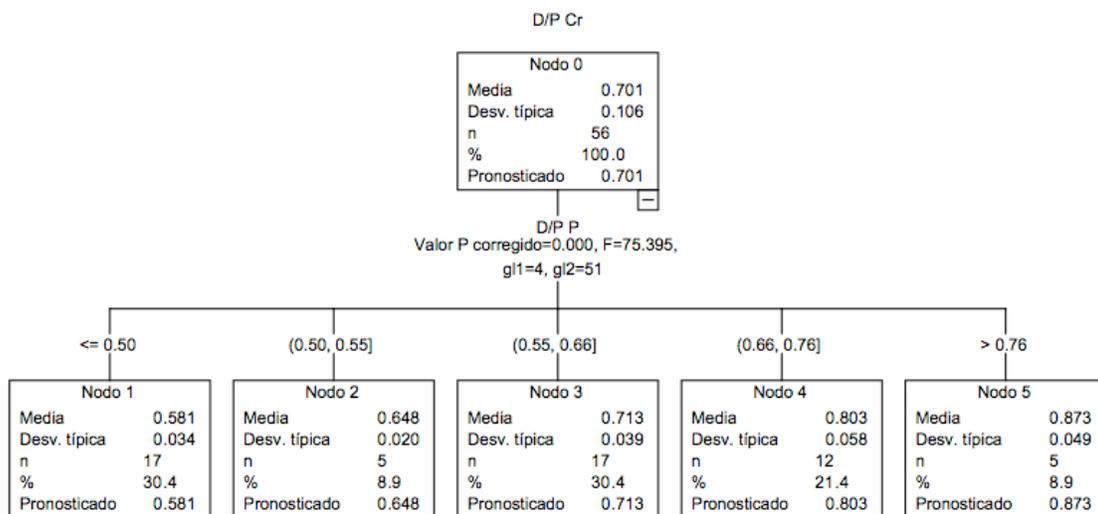


Figura 4. Arbol de clasificación del D/P de fósforo

Según los datos encontrados en nuestra población se calculó la media del fósforo sérico, aclaramiento de fósforo total y peritoneal y Kt/V peritoneal en cada grupo para identificar si existía diferencias significativas entre ellos lo cual no fue así (tabla 5), sin embargo se puede observar en las figuras 5 a 8 la tendencia progresiva a la alza en los valores de aclaramiento de fósforo total, peritoneal y Kt/V peritoneal en los grupos de transporte para fósforo más rápidos, así como valores a la baja en los niveles de fósforo sérico conforme más rápido sea el transportador.

	Nodo 1	Nodo 2	Nodo 3	Nodo 4	Nodo 5
Fósforo	5.8 ± 2.0	6.3 ± 2.6	5.2 ± 1.3	4.6 ± 1.2	4.6 ± 0.9
Aclaramiento peritoneal de fósforo	28.0 ± 8.0	34.7 ± 14.3	32.28 ± 11.75	37.4 ± 11.3	41.0 ± 2.8
Aclaramiento total de fósforo	32.5 ± 6.9	36.4 ± 11.0	39.3 ± 11.1	39.8 ± 12.7	41.0 ± 10.16
Kt/V peritoneal	1.35 ± 0.45	1.46 ± 0.15	1.51 ± 0.35	1.60 ± 0.29	1.77 ± 0.29

Tabla 5. Fósforo y características de aclaramiento entre grupos de transporte

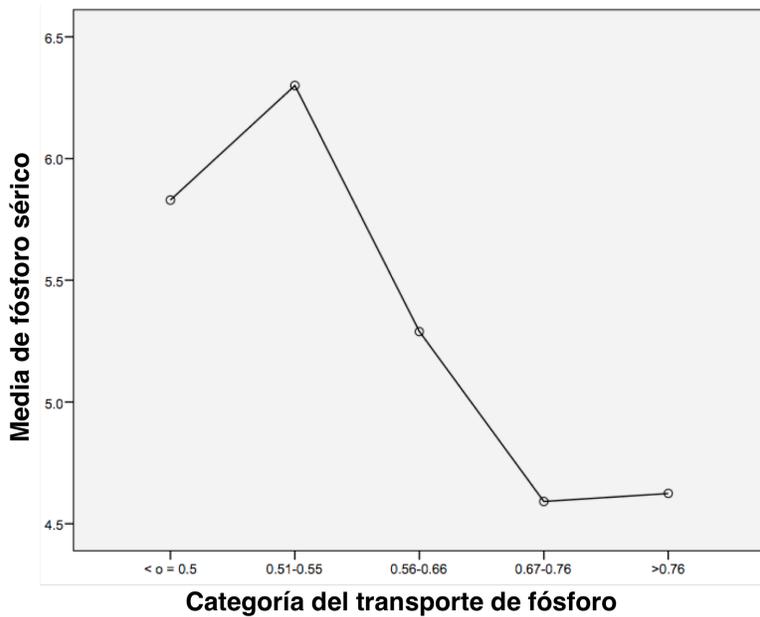


Figura 5. Fósforo sérico por categoría de transporte

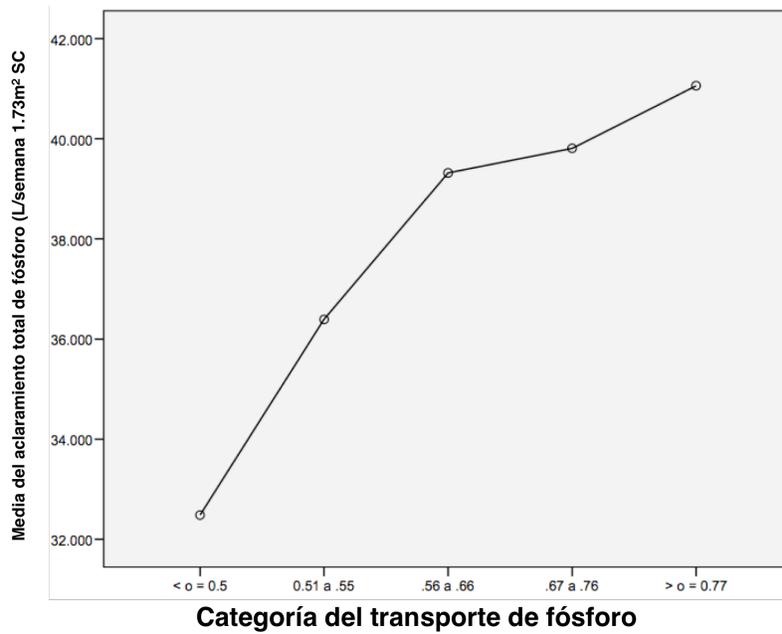


Figura 6. Aclaramiento total de fósforo por categoría

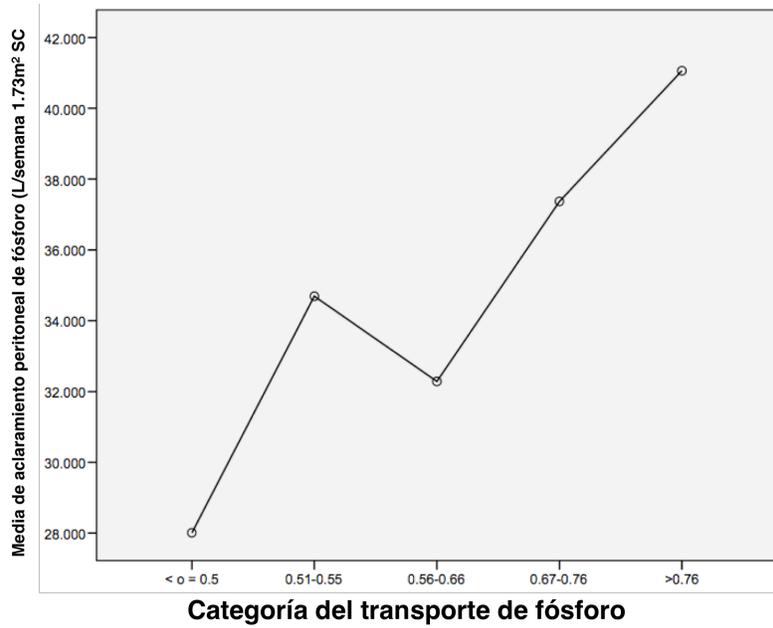


Figura 7. Aclaramiento peritoneal de fósforo por categoría de transporte

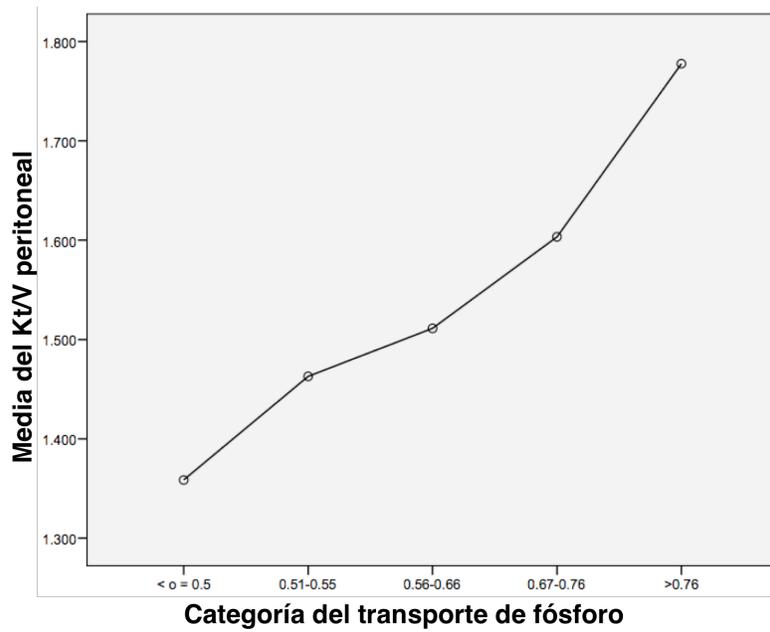


Figura 8. Kt/V peritoneal por categoría de transporte

DISCUSIÓN

En nuestra población encontramos que de manera similar a lo reportado en la literatura la incidencia de hiperfosfatemia es de 31.3%, sin embargo el uso de quelantes de fósforo es subutilizado pues sólo el 33% de los pacientes lo tenían prescrito y 33% de los pacientes con hiperfosfatemia no consumían ningún tipo de quelante; de los que lo recibían el 65% a pesar de ello presentaron hiperfosfatemia. Se logró identificar que la ingesta mayor a 1000 mg/d de fósforo, recomendación de las guías K/DOQI 2003 del metabolismo mineral y el tener un D/P de fósforo más bajo está asociada a presentar mayores niveles de fosfatemia, de éstas sólo la ingesta es un factor modificable que se considera crítico para un adecuado control. Éste es el primer estudio en el cual se usa el Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrientes (SNUT) para estimar la ingesta de fósforo diaria, la cual a decir de los resultados anteriormente mencionados pareciera ser confiable, práctica y al alcance de cualquiera dada la dificultad para evaluar éste parámetro.

Múltiples estudios previos habían comparado el D/P de creatinina y de fósforo, todos ellos con adecuada correlación por lo que no cobró relevancia clínica la determinación del de fósforo puesto que eran tomados como equivalentes ([30,31](#)), sin embargo en el estudio llevado a cabo por Bernardo et al. en el cual la correlación también era alta con una $r=0.81$ $p<0.0001$, fueron más allá realizando una categorización para el D/P de fósforo en cuartiles con diferencias en el aclaramiento de

fósforo, creatinina y Kt/V entre cada uno de ellos, sin embargo al observar la distribución de la población en cada uno de las categorías se detectó una disparidad respecto a la categorización del transporte de creatinina por lo que concluyeron que el D/P de creatinina no es una medición suficientemente precisa para clasificar a los pacientes según su transporte de fósforo, aunque ésta aseveración no fue fundamentada estadísticamente (5). Los estudios de correlación son los que tradicionalmente se han usado en medicina para comparar dos variables, sin embargo como ejemplificaron Bland y Altman, éste es un método erróneo puesto que 1) mide fuerza de relación y no de concordancia entre variables, 2) un cambio en la escala de medidas en la variable no afecta la correlación pero sí la concordancia, 3) la correlación depende del rango de las cantidades de la muestra siendo mayor entre más amplio sea el rango mientras que esto no se afecta en la concordancia, 4) la prueba de significancia no es de relevancia en la concordancia y 5) datos que parecen tener pobre concordancia tienen altas correlaciones. La concordancia por su parte evalúa por cuánto el nuevo método puede diferir respecto al ya conocido, si esto no es suficiente como para causar problemas en la interpretación clínica se puede reemplazar el antiguo por el nuevo o usar intercambiamente. Qué tanto se puede permitir que las mediciones difieran con el nuevo método es cuestión de juicio (37). De ésta manera en éste estudio demostramos que aunque el D/P de creatinina y fósforo muestran adecuada correlación como ya se había demostrado también en otros estudios (5, 30, 31) la concordancia es pobre puesto que los límites de concordancia son tan amplios que tener una variabilidad así tendría un impacto muy importante en los niveles séricos

de fósforo y su aclaramiento motivos por los cuales estos no deben considerarse como equivalentes.

Dada la supuesta equivalencia entre el D/P de creatinina y fósforo, según la literatura revisada no se había explorado la correlación entre éstos y el aclaramiento de fósforo hasta que, nuevamente en el estudio de Bernardo et al. reportaron una adecuada correlación de ambas con el aclaramiento de fósforo con $r=0.40$ y $r=0.49$ con $p<0.0001$, sin embargo en nuestro estudio pudimos detectar que en la población estudiada efectivamente había correlación entre ambas con el aclaramiento de fósforo de manera significativa, sin embargo en el subgrupo de pacientes con Kt/V de urea mayor a 1.7 sólo el D/P de fósforo conservaba dicha correlación, por lo que en éste grupo de pacientes cobra especial relevancia el aclaramiento de fósforo pues no se puede equiparar al de creatinina. Al igual que en estudios previos las variables predictivas para tener un mayor aclaramiento fueron el D/P de fósforo, la horas de diálisis al día, el volumen de líquido de diálisis infundido y la función renal residual.

Otro aspecto importante a considerar es que el 40% de nuestra población presentaba un Kt/V menor a 1.7, de los cuales el 80% eran anúricos y el 45% tenían hiperfosfatemia a diferencia de quienes se encontraban con un Kt/V mayor o igual a 1.7 en quienes el 53% conservaban función renal residual y el 32% presentaban hiperfosfatemia. Como en estudios previos se pone de manifiesto la importancia de la función renal para alcanzar niveles de Kt/V óptimos. Llama la atención que éste subgrupo de pacientes tuviera un mayor número de pacientes con niveles de fósforo por

debajo del límite superior recomendado sin que en los análisis se encontrara asociación entre el Kt/V y la fosfatemia, por otro lado fue en éste grupo en quienes el aclaramiento de creatinina, que es altamente correlacionado con el Kt/V, no tuvo adecuada correlación con el aclaramiento de fósforo ni con la excreción de éste, por lo que son estos dos últimos, además del D/P de fósforo los que tienen mayor trascendencia en su utilidad clínica tanto en infradializados como en adecuadamente dializados.

Al evaluar los resultados anteriormente expuestos con los valores de aclaramiento de solutos de nuestra población estudiándola de manera dividida por la presencia o no de anuria y la presencia o no de hiperfosfatemia se puede apreciar que incluso entre quienes conservan la diuresis sólo la función renal residual es estadísticamente diferente entre quienes desarrollaron hiperfosfatemia y quienes no lo hicieron, mientras que entre los anúricos quienes presentaron hiperfosfatemia tienen menores D/P de creatinina y fósforo, así como Kt/V, lo que resalta el rol de las características del peritoneo y la adecuación de la diálisis como partes fundamentales para el desarrollo de hiperfosfatemia. En cuánto al aclaramiento de fósforo sólo el peritoneal es menor de manera significativa en pacientes normofosfatémicos al comparar anúricos con quienes conservan función renal residual, resaltando la importancia que cobra el aclaramiento peritoneal en pacientes que han perdido ya la función renal en su totalidad. Dado que se encontró que en pacientes con Kt/V mayor o igual a 1.7 el aclaramiento de creatinina no correlacionaba con el D/P de fósforo mientras que el aclaramiento de fósforo sí, se quiso realizar un subanálisis de la población adecuadamente dializada subdividida igualmente por su presencia o

ausencia de uremia e hiperfosfatemia sin embargo los casos son pocos por lo que no pudo evaluarse y será necesario realizar estudios más grandes para confirmar los datos aquí descritos y verificar si en ellos existen mayores diferencias en el aclaramiento de fósforo.

Dados los resultados anteriormente descritos y discutidos realizamos un árbol de clasificación del D/P de fósforo en base al método CHAID, sin embargo no se encontraron diferencias entre las variables estudiadas, pero la tendencia progresiva a la alza en el caso del Kt/V, aclaramiento total y peritoneal de fósforo en los grupos de transporte para fósforo más rápidos sugieren haber diferencias entre ellos, siendo probable que la muestra haya sido insuficiente para evidenciarlo, por lo que en futuros estudios deberá corroborarse y explorar mediante estudios dirigidos la duración de estancia en cavidad de cada solución de diálisis para cada categoría de transporte con el objeto de remover de manera más eficiente el fósforo y alcanzar los niveles de aclaramiento necesarios para mantener el fósforo por debajo de los niveles recomendados.

CONCLUSIONES

El estudio aquí presentado demuestra que el D/P de fósforo no puede ser considerado como equivalente al de creatina dado que no existe concordancia entre ambas a pesar de tener una adecuada correlación; así mismo el aclaramiento de fósforo no puede considerarse equivalente al de creatinina en pacientes que se encuentran adecuadamente dializados según los estándares de adecuación de diálisis actuales que fijan una meta de Kt/V mayor o igual a 1.7 así como en anúricos. Los principales determinantes para mantener los niveles séricos de fósforo por debajo de 5.5 mg/dl como es recomendado es la función renal residual y en pacientes anúricos el D/P de fósforo. Para determinar el beneficio en la adecuación de la diálisis peritoneal para el D/P y aclaramiento de fósforo deberán realizarse estudios prospectivos que evalúen de manera inicial el tiempo de estancia en cavidad de las soluciones dializantes, explorar diferentes dosis de aclaramiento de fósforo para evaluar con ello el control en los niveles séricos de fósforo, así como la morbimortalidad a corto y mediano plazo comparado con los actuales estándares de diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan K et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
3. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Intl* 2008;74:148-157
4. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48:S1-S322, 2006 (suppl 1).
5. Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, Rodrigues A et al. Peritoneal membrane phosphate transport status: A cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):591-7
6. Brenner BM. *The Kidney*. Capítulo 52. 8va edición. Saunders Elsevier, 2007.
7. Miyamoto KI, Segawa H, Ito M et al. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu rev Physiol* 2003;65:531-542
8. Levin A, Barkris GL, Molitch M. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Intl*. 2007;71:31:38.

9. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *JASN* 2005;16:2205-2215.
10. Winchester JF, Quijada VE, Rotellar C. Phosphate control in peritoneal dialysis patients. In: La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chiaramonte S, Conz P, eds, *Peritoneal Dialysis* Witchig Milan: 1991;37:463-465
11. Bammens B, Evenpole P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:512-519
12. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal diseases: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-1740.
13. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Intl* 2007;71:438-441.
14. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate level and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.
15. Cai-mei Zheng, Kuo-Cheng Lu et al. Association of serum phosphate and related factors in ESRD-related vascular calcification. *Intl J Nephrol* 2011.
16. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285-1292

17. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, et al. Vascular Calcification and Inorganic Phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38,No 4, Suppl 1: S34-S37.
18. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidn Dis* 2003; 42, No 4, Suppl 3.
19. Badve SV, McCormick BB. Phosphate balance on peritoneal dialysis. *Perit Dial Intl*, 2008;28:S26-S32
20. Canata-Andía JB, Fernández-Martín JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:9-12.
21. Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM et al. Do aluminium-based phosphate binder continue to have a role in contemporary nephrology practice?. *BMC Nephrology*. 2011;12:20.
22. Sperrschneider H, Gunther K, Marzoll I, et al. Calcium carbonate (CaCO₃) an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:530-4
23. Borrás M, Marco MP, Fernández E, et al. Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002;22:737-8.
24. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP et al. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. *J Lab Clin Med* 1979;93:246-56.
25. Graff J, Fugleberg S, Brahm J et al. The transport of phosphate between the plasma and dialysate compartments in peritoneal dialysis is influenced by an electric potential difference. *Clin Physiol* 1996; 16:291-300.

26. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, et al. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004;24:10-17.
27. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, et al. Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982;21:862-7
28. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephron Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 6):43-8.
29. Granja CA, Juergensen P, Finkelstein FO. Phosphate balance in peritoneal dialysis patients: Role of ultrafiltration. *Karger* 2009, vol 163,pp:198-205.
30. Sedlacek M, Dimaano F, Uribarri J. Relationship between phosphorus and creatinine clearance in peritoneal dialysis: clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1020-4.
31. Gallar P, Ortega O, Gutiérrez M, et al. Influencing factors in the control of phosphorus in peritoneal dialysis. Therapeutic options. *Nefrología* 2000;20:355-61.
32. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198.
33. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1293.

34. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307.
35. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003; 64:649.
36. Randerson DH, Chapman GV, Farrell PC: Amino acid and dietary status in CAPD patients. In: *Peritoneal Dialysis*, edited by Atkins RC, Farrell PC, Thomson N, Edinburgh, Scotland, Churchill-Livingstone, 1981, pp 180 –191
37. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986 Feb 8;1(8476):307-10.