



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**EL COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA
Y LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SUGIEREN MENOR RIESGO
CARDIOVASCULAR EN HEMODIAFILTRACIÓN COMPARADO
CON HEMODIÁLISIS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. ALFREDO RACHNER CHÁVEZ

TUTOR DE TESIS:

DR HECTOR PEREZ-GROVAS GARZA



México DF, Marzo 2012

Dr. Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dra. Magdalena Madero Rovalo

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”

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por su amor infinito y por hacer posible este sueño

A mi hermano por su amor y apoyo incondicional

A Maritza por tu amor y paciencia

A mi hijo por ser la luz de mi vida

Al Dr Pérez Grovas y a la Dra Virgilia Soto por creer en mi

A mis maestros por su exigencia académica y disposición y cuyas enseñanzas cambiaron mi vida inculcándome un profundo compromiso con mis pacientes

Al Dr Pastelin y al Químico Leonardo por hacer posible este proyecto

A mis amigos por su increíble espíritu y dedicación

A los pacientes por su comprensión y permitirme aprender

Al Instituto por darme la oportunidad.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
Técnicas de diálisis	8
Estudios clínicos hemodiafiltración vs hemodiálisis	9
Sistema renina angiotensina	14
Relación entre enfermedad renal crónica avanzada estrés oxidativo y sistema renina angiotensina	21
Estrés oxidativo y modalidad de diálisis	24
Sistema renina angiotensina en hemodiálisis	27
JUSTIFICACIÓN	30
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIÓN	54
BIBLIOGRAFÍA	56

RESUMEN.

La activación del sistema renina angiotensina (SRA) y estrés oxidativo son actores principales en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis. Los estudios que evalúan el SRA se limitan al comportamiento de la angiotensina (Ang) II en hemodiálisis (HD) o hemofiltración que no han alcanzado peso seco a nuestra opinión. Dicho comportamiento así como la otra parte de la balanza; la Ang 1-7 o la capacidad antioxidante (CAT) y su posible impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular se desconoce en hemodiafiltración (HDF) que supone un método con mayor biocompatibilidad y mayor estabilidad hemodinámica.

Métodos. Se midieron las concentraciones de Ang II, 1-7, óxido nítrico y CAT en 14 pacientes que se encontraban en peso seco durante las sesiones de HDF y HD. Las variables se evaluaron con las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov, así como prueba de ANOVA de muestras repetidas. **Resultados.** El delta (Δ) y el área de concentración de Ang II no fue diferente entre ambas modalidades dialíticas con $p=0.69$ y 0.22 respectivamente, el Δ corregido y área de concentración corregida de Ang 1-7 fueron estadísticamente significativas a favor de HDF con $p=0.036$ y 0.041 respectivamente. La CAT mostró un valor basal y un área de concentración más elevada en HDF ($p=0.003$ y 0.007). **Conclusiones.** No existe mayor producción de Ang II en pacientes en peso seco a pesar de la ultrafiltración a diferencia de lo reportado en otros estudios. La HDF favorece la expresión de factores de protección como la Ang 1-7 y mayor CAT sugiriendo un impacto benéfico sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un serio problema de salud pública a nivel mundial. Se espera un incremento dramático en el número de personas con falla renal que requieren tratamiento sustitutivo de 470,00 en 2004 a más de 2.2 millones para el 2030 en Estados Unidos¹. En México a pesar de que no se cuenta con un sistema de registro óptimo, Amato y cols. informan prevalencia de ERC con filtrado glomerular < 15 mL/min de 1145 pacientes por millón (ppm) de habitantes en ciertas regiones del país. Por otro lado los datos nacionales sobre los que se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal son extrapolados de registros regionales o facilitados por fuentes comerciales. El registro de diálisis y trasplante del Estado de Jalisco^{3,4} ha incorporado información completa del tratamiento de sustitución renal desde 1998 y ha sido la base de los datos mexicanos que aparecen en los informes de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) y en el registro latinoamericano de diálisis y trasplante. Este registro para el 2006 mostraba una prevalencia de 496 ppm pacientes en diálisis y 95.6 de trasplante, para un total de 592.2 pacientes por cada millón en cualquier modalidad de reemplazo renal, con una proyección para 2010 de 630 ppm de habitantes², en donde la diálisis peritoneal es la modalidad dominante. De acuerdo a este informe en México, la prevalencia de ERC es de aproximadamente 129,000 personas, teniendo a la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) como las causas más frecuentes². Al momento, se estima que más de 71,000 pacientes reciben algún tratamiento dialítico en nuestro país⁸⁷. A pesar del uso extendido de diálisis peritoneal y

transplante renal, la hemodiálisis continúa siendo el tratamiento sustitutivo de mayor difusión en el mundo⁵.

Es importante destacar que a pesar de los esfuerzos realizados a través de los años, la enfermedad cardiovascular (ECV) aun representa la causa principal de mortalidad en este tipo de pacientes, incluso el riesgo se incrementa desde las etapas más tempranas con la aparición de microalbuminuria, y se va incrementando conforme la ERC avanza hasta llegar a un riesgo incrementado 10 a 20 veces en los pacientes en diálisis comparados con población general^{5,6}. Las alteraciones estructurales como la hipertrofia del ventrículo izquierdo está presente incluso antes del inicio de diálisis, lo cual es un factor asociado a la aparición de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y muerte a los 2 años de iniciado el tratamiento. La calcificación de la válvula aórtica y mitral también forma parte del espectro de alteraciones estructurales con mayor prevalencia en esta población. También cabe mencionar que a pesar de permanecer asintomáticos, existe una alta prevalencia de enfermedad coronaria subclínica. La insuficiencia cardiaca está presente hasta en el 55% de los pacientes en diálisis, una prevalencia excesivamente elevada.

Como vemos existe una amplia variedad de manifestaciones aunque las principales comprenden la aterosclerosis y la arterioesclerosis, que en la mayoría de los casos interactúan entre sí para el desarrollo del resto de las manifestaciones cardiovasculares, además están estrechamente relacionados con estados inflamatorios y estrés oxidativo, por lo que el estudio y comprensión de los mecanismos involucrados en este punto es de vital importancia para establecer estrategias que impacten en la mortalidad.

TECNICAS DE DIALISIS: HEMODIÁLISIS – HEMODIAFILTRACIÓN

La diálisis es un proceso mediante el cual se intercambian bidireccionalmente el agua y los solutos entre dos soluciones de diferente composición y que están separadas entre sí por una membrana semipermeable. Esta membrana permite el paso de agua y moléculas de pequeño y mediano peso molecular (hasta 50.000 Daltons), pero impide el paso de la albúmina (69.000 Daltons) o moléculas de mayor peso molecular y células. Durante la diálisis, la sangre del paciente entra en contacto con una membrana, por cuya superficie opuesta circula un líquido de diálisis. La composición del líquido de diálisis favorece la depuración de las sustancias acumuladas en la sangre, a la vez que aporta al paciente otros elementos, como el bicarbonato (transporte bidireccional)⁶.

Los solutos y el agua se transportan a través de una membrana por dos mecanismos básicos: la difusión y la convección.

La hemodiálisis (HD) se basa fundamentalmente en el principio de difusión el cual consiste en el movimiento de solutos o moléculas de una sustancia de mayor concentración (sangre) a una solución de menor concentración (líquido dializante). Ha sido la técnica más extendida durante años y de acuerdo a las diferentes características de la membrana utilizada se puede subdividir en:

- a) Hemodiálisis convencional en donde utiliza membranas de baja permeabilidad y superficie media (1.2 a 1.6 m²).
- b) Hemodiálisis de alto flujo cuya principal característica es el empleo de membranas de alta permeabilidad y aclaramiento así como mayor superficie de contacto (1.8 a 2.2 m²)

Otra variante independiente del tipo de membrana utilizada es la hemofiltración que se basa exclusivamente en el principio de convección, que se refiere transferencia de solutos aprovechando el movimiento del agua⁶.

La hemodiafiltración (HDF) fue descrita por primera ocasión en 1970 como un tratamiento que combina simultáneamente el transporte difusivo de la hemodiálisis convencional con el transporte convectivo de la hemofiltración⁷. Al menos 2 ventajas se han atribuido a la HDF desde un inicio: 1) una fácil extracción de exceso de agua del paciente y 2) aclaramiento de solutos de un amplio espectro de peso molecular. En 1977, Kunitomo y cols., demostraron la viabilidad de HDF con las más recientes innovaciones de tecnología en aquella época, incluyendo sistemas de control de la ultrafiltración (UF), dializadores de fibra hueca de alta permeabilidad, y las soluciones de reemplazo preparados en bolsas⁸. Estos avances hicieron posible la propagación de la técnica que ganó popularidad en Europa y abrió el camino a la moderna tecnología de HDF y su aplicación como terapia de reemplazo renal de rutina⁹. Actualmente con los avances tecnológicos es posible llevar a cabo una variante conocida como HDF "on line" (HDFOL) que tiene la peculiaridad de que el líquido de sustitución infundido se está produciendo de forma simultánea a partir del propio líquido de diálisis. Para ello es necesario que el agua del líquido de diálisis sea ultrapura, es decir, que este perfectamente estéril y libre de endotoxinas y pirógenos, ya que se infundirá directamente en la línea venosa de retorno al paciente⁵.

ESTUDIOS CLÍNICOS HEMODIAFILTRACION VS HEMODIÁLISIS

Remoción de solutos.

Urea. La adecuación de la diálisis es un factor de riesgo independiente

asociado con varios desenlaces en la enfermedad renal crónica avanzada, incluyendo mortalidad, anemia, nutrición y enfermedad cardiovascular. La superioridad de la eficacia de la HDFOL ha sido observada en diversos estudios. La remoción de urea y creatinina se incrementa en esta modalidad 10 a 15% en comparación con HD de alta eficiencia ¹⁰. Los datos del estudio DOPPS muestran que la HDF en general es superior a HD en términos de Kt/V de urea¹².

Fósforo. Recientemente el producto calcio-fósforo y el eje vitamina D-hormona paratiroidea han sido implicados como factores asociados en la enfermedad cardiovascular de los paciente con ERC avanzada. La remoción de fósforo en HDF puede ser de 30 a 35 mmol/L por sesión¹¹. Los pacientes con HDF de baja eficiencia tiene menores niveles de fósforo sérico comparado con aquellos en HD de baja eficiencia¹².

B2-microglobulina y moléculas de mediano peso molecular. Ensayos controlados y prospectivos han demostrado una reducción del 20% al 30% más de B2-microglobulina por sesión con HDFOL que con HD de alto flujo, lo que resulta en menores niveles séricos de esta molécula sostenibles en el tiempo^{13,14}. Esto puede ser útil en la reducción amiloidosis asociada a diálisis. Además, esta molécula ha sido frecuentemente utilizado como un marcador sustituto de la eliminación de una variedad de sustancias de mediano de peso molecular. Esto sugiere que HDF también sería más eficaz en la eliminación de moléculas más grandes como la IL-6 y TNF alfa²⁷ en comparación con las modalidades difusoras, citocinas ampliamente identificadas en el contexto de inflamación y estrés oxidativo . Por otro lado la HDFOL también reduce los

niveles séricos de productos terminales de glucosilación avanzada, que se han implicado en la patogénesis de la amiloidosis relacionada con la diálisis y aterosclerosis¹⁵. La homocisteína y la leptina son otros factores de riesgo asociados a aterosclerosis, e igualmente se eliminan eficientemente mediante HDF lo cual pudiera mejorar el estado cardiovascular y nutricional del paciente, sin embargo estas valoraciones no han sido rigurosamente evaluadas^{16,17}.

Anemia. Reconocido como un factor de riesgo independiente para hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con ERC avanzada además de tener un impacto negativo en la calidad de vida. Aunque existe controversia, algunos estudios como el de Sitter y cols, demuestran una mejoría de la anemia y disminución de la dosis de eritropoyetina recombinante humana en aquellos tratados con HDF de alta eficiencia, datos encontrados también en el estudio DOPPS^{12,18}. La corrección de anemia también se asoció a menor inflamación¹⁸. Estas observaciones sugieren que la HDF mediante la mayor remoción de toxinas urémicas de mas alto peso molecular y mediante la reducción del estado inflamatorio de los pacientes pude remover algunos antagonistas del receptor específico de la eritropoyetina y por lo tanto incrementando la sensibilidad de los eritroblastos al medicamento⁹.

Calidad de vida. Ha sido asesorado específicamente en 2 estudios aleatorizados, Lin y cols, demostraron que los pacientes en HDF mostraron un score significativamente mejor en cuanto a bienestar comparado con los pacientes en HD, sin embargo, lo que se critica de este estudio es el uso de cuestionarios no validados¹⁹. Por otro lado en el estudio de Ward y cols, no se

mostró ninguna diferencia entre ambas modalidades, destacando sin embargo, que el cuestionario utilizado no hacía referencia a los síntomas físicos²⁰.

Mortalidad.

Hasta la fecha existe poca información acerca de los desenlaces que se obtienen al comparar HDFOL contra HD convencional. Canaud y cols. demostraron una reducción en mortalidad del 35% asociada con HDF en línea de alto volumen sobre HD de bajo flujo en un análisis retrospectivo de datos del estudio DOPPS¹². Recientemente, el estudio de riesgo cardiovascular en diálisis (RISCAVID)²¹ sugiere un beneficio de supervivencia para HDF en línea sobre HD estándar de bajo flujo; sin embargo los datos al comparar HDF en línea en contra de HD de alto flujo son pocos, documentando únicamente un mejor aclaramiento de beta-2 microglobulina en HDF pero sin poder obtener información acerca de la mortalidad como desenlace. En el estudio de Vilar y cols.²², pacientes con más de 3 meses en HDF encontraron una reducción en el riesgo de muerte a 5 años. Sin embargo, más recientemente se publicaron los resultados de 2 estudios grandes prospectivos aleatorizados con el poder suficiente para encontrar diferencias entre HD y HDF; el estudio CONTRAST²³ y Turkish HDF Study. Los resultados fueron negativos en cuanto establecer una diferencia en mortalidad, sin embargo, cuando se realizó un subanálisis en ambos estudios de aquellos que recibieron HDF con alto volumen de intercambio (>17.4 litros), sí mostraba una diferencia estadísticamente significativa, apoyando las observaciones del estudio europeo DOPPS²⁴. Mayor extracción molécula media es, sin duda alcanzado en HDF de alta eficiencia en comparación con HD de alto flujo y menores niveles de β 2-microglobulina basal

puede resultar en riesgo de muerte reducido, como lo sugiere un análisis del estudio HEMO²⁴.

Estabilidad hemodinámica. Diversos estudios observacionales sugieren una mejor estabilidad intradialítica en aquellos en los que se utilizan terapias convectivas incluyendo hemodiafiltración²⁵. Un meta análisis de estudios aleatorizados y controlados confirman que la presión sistólica durante la sesión de diálisis fue significativamente mayor y una caída de la misma menor en las terapias convectivas comparado con hemodiálisis²⁶. El mecanismo preciso mediante el cual la mayor estabilidad de la presión durante HDF no se comprenden en su totalidad. Una teoría es un incremento en el tono vascular periférico (arterial y venoso) y en la tasa de relleno vascular debido a un balance térmico neutral, particularmente con altos volúmenes de intercambio²⁵. Algunos otros factores que pudieran contribuir a esta adaptabilidad hemodinámica, son un tanto especulativos, tales como la concentración alta de sodio en el líquido de diálisis de sustitución, la liberación de vasoconstrictores o el aclaramiento de vasodilatadores, así como la activación del sistema renina angiotensina aldosterona⁹.

Hipertrofia cardiaca. En un ensayo controlado aleatorio de los pacientes en HD de bajo flujo y la HF predilución, no hubo diferencia en los parámetros cardiovasculares incluyendo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) durante un año⁷⁸. Sin embargo, recientemente se publicó otro estudio en donde HDF en línea mostró una mejoría significativa en el IMVI y evitó un deterioro significativo de la capacidad diastólica del ventrículo izquierdo en comparación con los pacientes sobre la terapia convencional con HD⁷⁹. Por otro lado, Rabindranath (2006) en el análisis de la base de datos

de Cochrane reveló que la HDF corta diaria también se asocia con la regresión del IMVI, lo que sugiere un beneficio con mayor frecuencia en lugar de convección aumentó por sí sola⁸⁰.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

El artículo clásico del descubrimiento de la renina por el finlandés fisiólogo Robert Tigerstedt y su estudiante sueco Per Bergman en 1898 se basó en experimentos de 1896-1897 realizados en el Instituto Karolinska. Extractos salinos de riñón de conejo mostraron aumentar lentamente la presión arterial cuando se inyectaba en conejos. El causante de este fenómeno estaba presente en la corteza renal, pero no en la médula y era destruido por calentamiento. Los autores concluyeron que la sustancia era una proteína y la llamaron renina. Especularon que "la renina podría de alguna manera directa o indirecta estar asociada con la hipertrofia del corazón que se encuentra en la enfermedad renal y presión arterial alta". Sin embargo, estos primeros resultados no se podía repetir en otros laboratorios, y no fue hasta finales de 1930, cuando la renina fue "redescubierta"^{28,29}. Una inmensa cantidad de investigaciones sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) abrió el camino para una mejor comprensión de su fisiología y fisiopatología. En la década de 1970, los principales componentes del SRA "clásico" fueron identificados y había evidencia que sugería un papel importante del SRA en la regulación del equilibrio de líquidos y presión arterial. En ese momento, sin embargo, hubo escepticismo al respecto. No fue hasta el descubrimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que se valoró la primordial importancia del SRA, posteriormente la introducción del losartán, bloqueador

del receptor 1 de angiotensina II (ARA2) reforzó este concepto²⁹.

El concepto relativamente simple del SRA circulante con el angiotensinógeno (AGT) generada por el hígado, la renina por los riñones y el péptido principal efector, la angiotensina II (Ang II) generado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el vasculatura se completó con la clonación de los receptores AT1 y AT2³⁰. Sin embargo, las implicaciones fisiológicas del SRA continúan expandiéndose (Fig. 1) y no hemos visto el cuadro completo todavía. Se ha puesto de manifiesto gradualmente que además del "SRA sistémico," hay un SRA local en la mayoría de órganos y tejidos estudiados. De hecho, incluso la generación intracelular de la Ang II se ha comunicado. Esto hace del SRA un sistema no sólo un endocrino, sino también un paracrino e intracrino³¹.

Efectos de la angiotensina II.

La angiotensina II ejerce sus acciones a través de los receptores AT1 y AT2 receptores que, en principio, aunque no siempre, median funciones opuestas. Los receptores AT1 regulan acciones con consecuencias potencialmente perjudiciales si no están adecuadamente compensados. Los receptores AT2 se cree que median las acciones de protección cuya relevancia clínica aún no se ha establecido claramente³¹.

La angiotensina II es un importante regulador de la hemodinamia, balance de sodio y líquido, y además interviene en el crecimiento celular y remodelado cardiovascular. De este modo, los receptores AT1 median la vasoconstricción, la sed y la liberación de vasopresina y aldosterona, la fibrosis, proliferación celular y la migración. Más recientemente, la Ang II se ha demostrado que causa la generación de radicales oxidativos a través de los receptores AT1 y

de participar en los procesos inflamatorios como la aterosclerosis vascular. Los receptores AT₂ median la vasodilatación, la liberación de óxido nítrico (NO) y por lo general la inhibición de factores de crecimiento^{29,30}.

A nivel glomerular la Ang II produce vasoconstricción en las arteriolas pre y postglomerulares, predominando el efecto postglomerular lo cual condiciona incremento de la presión intraglomerular y con ello se favorece la hiperfiltración, esto a su vez promueve el incremento en el radio de los poros de la membrana basal glomerular y el consecuente deterioro en la selectividad mediada por tamaño molecular de la membrana basal que condiciona proteinuria. Se conoce también que la Ang II tiene un efecto proliferativo celular, despolariza los podocitos, promueve el acúmulo de matriz mesangial y estimula la síntesis de sustancias vasoactivas, así como el efecto proinflamatorio al estimular la fagocitosis de los macrófagos^{6,29,30}.

Angiotensina 1 – 7 (Ang 1-7).

Ang 1-7 es un fragmento de Angiotensina I (Ang I), que puede ser escindida por endopeptidasas mediante la eliminación de los tres últimos aminoácidos de la molécula precursora Ang I. La importancia relativa de las endopeptidasas, prolil-endopeptidasa (PEP), endopeptidasas neutral (NEP) 24.11 (neprilisina), y oligopeptidasa en la conversión de Ang I en Ang (1-7) parece depender tanto de la distribución enzimático en los tejidos como la disponibilidad de sustrato, de tal manera que mientras la neprilisina es altamente activo en la circulación y el endotelio vascular, la formación de Ang(1-7) en el músculo liso vascular depende de la actividad hidrolítica de oligopeptidasa (Welches et al 1993; Chappell et al 1994)^{30,32,33}.

Más recientemente se ha demostrado una vía alterna para la producción de la Ang(1-7) a través de la clonación y caracterización de un homólogo de la ECA denominado ECA2. Esta enzima convierte la Ang II en Ang(1-7) estableciendo un nuevo camino por el cual los efectos tróficos, vasoconstrictor, y profibróticos de la Ang II puede ser mitigado por esta vía de procesamiento alternativo³².

Varios estudios (Santos y cols. 2003; Pinheiro y cols 2004) demostraron la existencia de un receptor no AT1/AT2 denominado receptor *mas* (Fig. 1) que regula la función de la Ang(1-7) en cuanto a la liberación de prostaglandina y óxido nítrico. ARNm del receptor *mas* se ha detectado en el corazón, testículos, riñones y cerebro (Metzger et al 1995). La interacción de Ang-(1-7) con su receptor-*mas* puede tener un papel importante en la regulación de la función cardíaca (Castro et al 2005). Hoy en día se sabe que regula efectos antiproliferativos³⁹ y antiarrítmicos, además de que conduce a la vasodilatación a través de la bradiquinina (BK) y liberación de óxido nítrico (ON), estimula también la excreción renal de sodio³⁸ y modula la función del sistema nervioso simpático^{30,32,33}.

Efectos cardiovasculares de la ANG(1-7).

Ang-(1-7) se forma (Santos et al 1992) y se metaboliza (Chappell et al 1998) en las células endoteliales. Efectos vasodilatadores del péptido ha sido demostrada en animales en varios lechos vasculares. Ang(1-7) induce vasodilatación principalmente por el bloqueo en la degradación de BK, estimulación de prostaglandinas vasodilatadoras y por mediación de la liberación de ON³⁷. Roks y cols. (1999) demostraron en arterias mamarias

internas de humanos que las contracciones inducidas por Ang I y Ang II se antagoniza por Ang(1-7) en una forma no competitiva, con un 60% de inhibición de la respuesta máxima a Ang II. Los datos también reveló un efecto inhibitorio de la ECA por Ang(1-7) en el plasma y el tejido auricular hasta el 100%.

El concepto de que la Ang 1-7 tiene efectos contra reguladores a las acciones presoras y tróficas de la Ang II se confirmó en estudios en donde se estimuló la secreción de renina en un modelo de hipertensión renovascular en perros⁶³ o mediante una dieta baja en sal⁶⁴ en donde se observó que a pesar de mayores niveles de angiotensina II durante la dieta baja en sal, la presión arterial se mantuvo sin cambios, al menos en parte, debido a las acciones opuestas de Ang (1-7). De hecho, el bloqueo de Ang-(1-7) mediante antagonistas de los receptores o por anticuerpos específicos contra Ang-(1-7) mostró un incremento de la presión arterial dosis dependiente en ratas con restricción de sal⁶⁴, resaltando la importancia de esta molécula.

También se ha observado un incremento de niveles urinarios de Ang 1-7 en aquellos pacientes tratados en forma crónica con inhibidores de ECA⁶⁵. La importancia de esta observación se magnifica por la observación simultánea de que los niveles plasmáticos y urinarios de Ang 1-7 están disminuidos en pacientes con hipertensión esencial no tratados en comparación con sujetos normales⁶⁶. Incluso más recientemente se ha demostrado que la administración crónica de irbersartán en pacientes normotensos está asociado con niveles más elevados de Ang 1-7^{32,67}.

Por lo tanto la observación de que la Ang(1-7) aumenta después de la administración prolongada de IECA y ARA2 (Santos et al 2000) plantea la

posibilidad de que la Ang 1-7 podría contribuir a los efectos farmacológicos de ambos medicamentos³⁶.

Se han desarrollado además modelos de insuficiencia cardiaca mediante la ligadura de arterias coronarias en donde igualmente se observa un incremento compensador de Ang 1-7⁶⁹. Fue en este modelo experimental en donde también se observó un incremento de la relación Ang1-7/Ang II sugiriendo un incremento de la primera a expensas de Ang II⁶⁸. De hecho los bloqueadores del receptor AT1 atenuaron la disfunción y remodelación cardiaca, cambios asociados a un incremento tres veces del valor base de mRNA de ECA 2 en el ventrículo izquierdo. Los cambios en la actividad de genes cardiacos ACE2 y el perfil de péptidos angiotensina en plasma después de la inhibición del SRA se han confirmado en experimentos siguientes, incluyendo diferentes modelos de animales normotensos e hipertensos⁷⁰⁻⁷². La importancia fisiopatológica fue destacada más aun en los estudios en donde la infusión crónica de Ang 1-7 era cardioprotector en modelos de insuficiencia cardiaca^{73,74}. Finalmente algunos estudios han demostrado que puede ser protector en contra de arritmias y lesión inducida por isquemia-reperfusión^{75,76}. Los efectos beneficiosos antiarrítmicos de Ang (1-7) en el corazón insuficiente es resultado del efecto combinado del péptido sobre la bomba de sodio, hiperpolarización de las membranas celulares cardíacas, y aumento de la velocidad de conducción. En otros estudios la Ang-(1-7) inhibió (in vitro) la proliferación de las células de músculo liso vascular de la aorta, este efecto antiproliferativo fue confirmado más tarde en estudios in vivo. De hecho, la infusión de Ang(1-7) redujo la proliferación neointima después de la lesión vascular en arterias carótidas de ratas. Informes recientes han demostrado que la Ang(1-7) también

inhibe la angiotensina II inducida por la síntesis de proteínas en cardiomiocitos neonatales mediante la activación del receptor mas. Estos resultados están en consonancia con los efectos beneficiosos del bloqueo del SRA en la disfunción y remodelación cardiaca tras un infarto al miocardio en donde la activación de ACE2/Ang-(1-7) se ha comprobado. Además, Ang-(1-7) inhibe la síntesis de colágeno en los fibroblastos cardiacos de ratas adultas que actúan sobre los receptores que son distintos de los receptores AT1 y AT2 . Estudios posteriores confirmaron que la Ang-(1-7) evitó una excesiva acumulación de fibrillas de colágeno cardíaco en diferentes modelos de hipertensión experimental ^{34,35,39} .

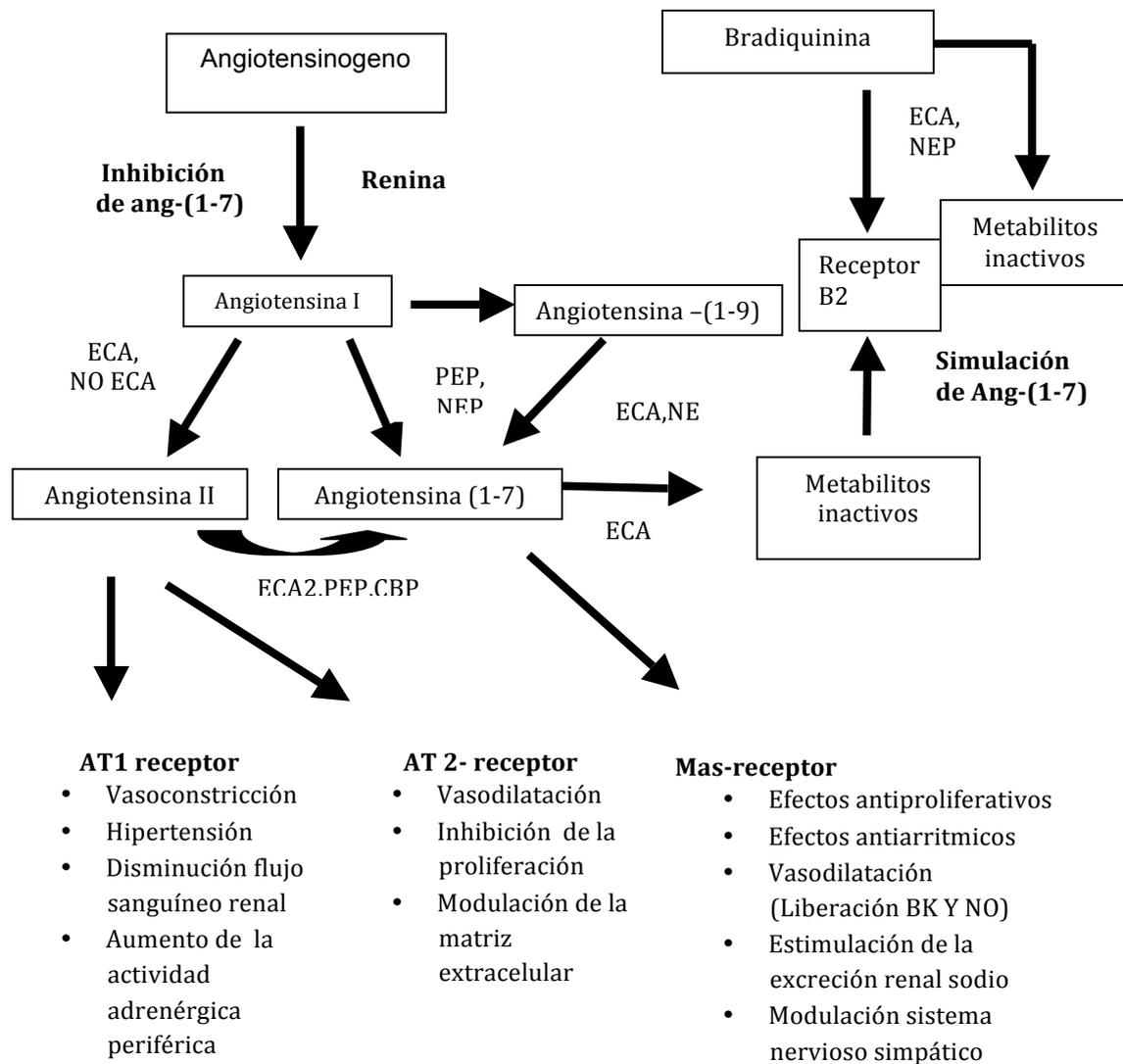


Figura 1. Sistema renina angiotensina y sus efectos.

RELACION ENTRE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA, SRA, ESTRES OXIDATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa más común del exceso de morbilidad y mortalidad en ERC avanzada. El informe anual tasa de mortalidad de los pacientes con ERC avanzada manejados con hemodiálisis tres veces por semana (HD) es del 20% con más del 50% de las muertes debidas a complicaciones cardiovasculares ⁴⁰. A pesar de tradicionales factores de riesgo cardiovascular, como la edad, la hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca y la inactividad física están sobre-representados en esta población, no pueden plenamente explicar el riesgo cardiovascular acelerado ⁴¹. Inflamación crónica y el aumento del estrés oxidativo, como factores de riesgo cardiovascular no tradicionales, son características comunes en los pacientes en HD y contribuyen sustancialmente a la disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada ⁴¹.

Por otro lado, la velocidad de onda de pulso que refleja la distensibilidad o elasticidad vascular, especialmente arterial, se ve incrementada en pacientes con ERC avanzada traduciendo una mayor rigidez vascular que condiciona efectos estructurales miocárdicos como la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), que a su vez representa un factor de riesgo cardiovascular ampliamente conocido. Los mecanismos implicados en este grupo de pacientes son la sobrecarga hídrica y el efecto vasoconstrictor y proliferativo mediado principalmente por Ang II. Es fácil pensar que tras la reducción de la hipervolemia, hasta alcanzar el peso seco en pacientes con IRCA, y lograr un

bloqueo de la síntesis de Ang II se disminuirá el riesgo cardiovascular mediante los diversos mecanismos implicados en el bloqueo de dicha Angiotensina. La prevalencia de HAS en ERC avanzada puede ser de hasta el 100%, haciendo omisión de algunos pacientes ya con insuficiencia cardiaca congestiva que habitualmente cursan normotensos e incluso hipotensos. Las alteraciones estructurales cardiovasculares oscilan en esta población en alrededor del 60-80%, esto explica el porque de la morbimortalidad de origen cardiaco tan elevada en pacientes con IRC desde el estadio III. Si bien la HAS es multifactorial, la causa preponderante es la hipervolemia y secundariamente la vasoconstricción sistémica por el efecto del sistema renina angiotensina. En base a esto podemos concluir que el objetivo primario a buscar en pacientes con IRCA es alcanzar el peso seco, algunos autores sugieren que se pueden utilizar ciertos fármacos para lograr un mejor control de la presión arterial, especialmente IECA o ARA-2^{42,43}.

Recientemente, se ha informado de que la expresión de la ECA en monocitos puede contribuir a la activación del SRA locales en los sitios de lesiones de la pared vascular con la consecuente progresión de la placa aterosclerótica⁴⁴. Ulrich y cols han identificaron un aumento en la expresión de ECA en los monocitos de los pacientes en diálisis con enfermedad cardiovascular, ligando a estas células con la activación del SRA propia de esta población, incluso la expresión más alta de ECA fue más elevada en los monocitos CD 14+16++ lo cual concuerda con el rol prominente de estas células proinflamatorias en el desarrollo de aterosclerosis⁴⁵.

Angiotensinas y estres oxidativo.

La relación que guarda el estrés oxidativo y la mayor síntesis de Ang II con el

consecuente desarrollo de HAS asociada a la retención de sodio y agua se ejemplifica en la figura 2.

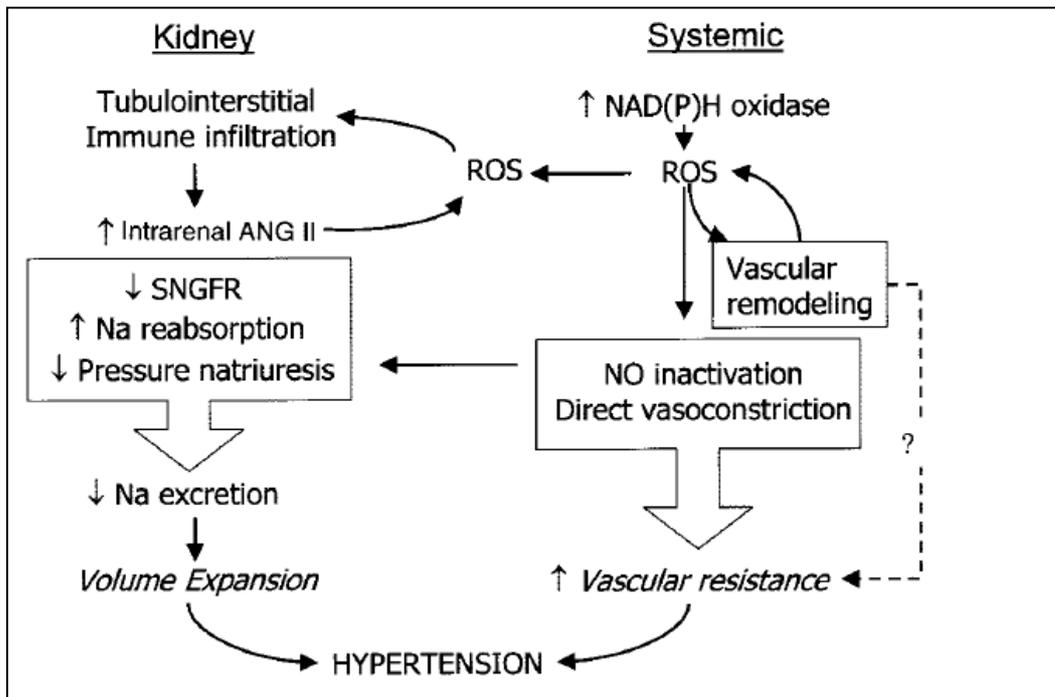


Figura 2. Relación del Estrés Oxidativo incrementado, Inflamación y síntesis de AG-II para el desarrollo de Hipertensión secundaria a la retención de Sodio.

Laursen y col.⁴⁶ han sugerido que la hipertensión arterial que se induce en ratas por medio de la Ang II está asociada a una gran producción del anión superóxido, quien va a impedir la acción vasodilatadora vascular del ON.

La fuente mayor de anión superóxido en los vasos es una oxidasa que usa NADH como sustrato. El anión superóxido y otros radicales libres no solamente interfieren al ON, sino que participan en la oxidación de LDL, en la activación de proto-oncógenos tales como el c-fos y c-jun, y en promover crecimiento celular y en la activación de moléculas proinflamatorias⁴⁷⁻⁴⁹. La Ang II provoca una reacción inflamatoria en las células de músculo liso vascular a través de estimulación de citoquinas y activación de factores nucleares. La activación inflamatoria de la pared vascular por un SRA disregulado puede contribuir a la fisiopatología de la aterosclerosis⁵⁰.

Rajagopalan y col.⁵¹ han encontrado que ciertas formas de HTA asociadas con altos niveles de Ang II circulante muestran singulares efectos vasculares por el aumento de músculo liso vascular, debido a un incremento de la producción de anión superóxido vascular (por un mecanismo dependiente de la activación de la oxidasa NADPH).

Las infusiones de angiotensina aumentan los niveles de anión superóxido en segmentos aórticos de la rata, mientras que infusiones de noradrenalina, que producen el mismo efecto presor, carecen de efecto sobre la producción del radical libre⁵². Este efecto estresante puede ser suprimido con losartán o con liposomas que contengan superóxido dismutasa.

Estrés oxidativo y modalidad de diálisis.

Anteriormente se había descrito un incremento de especies reactivas de oxígeno con el consecuente incremento del estrés oxidativo en paciente tratado con HD, esto sin embargo era asociado a la bioincompatibilidad de la membrana utilizada (cuprofan)⁵⁵.

Algunos estudios más recientes con uso de membranas más biocompatibles como la polisulfona indican que los pacientes en hemodiálisis presentan un incremento en el estrés oxidativo asociados al método per se. Morena y cols, proponen que el incremento del estrés oxidativo durante la HD se ve favorecido por una disminución en la actividad enzimática de glutatión reductasa y glutatión total, además de una disminución sérica de los niveles de Vitamina C y E que son antioxidantes naturales. Dos terceras partes de dicha pérdida ocurre con la difusión, mientras que el tercio restante obedece a la convección durante la hemodiálisis y hemofiltración respectivamente. Por lo tanto el

incremento del estrés oxidativo en terapias extracorpóreas obedece a la pérdida transdiálisis de antioxidante y se propone como una medida al respecto el uso de suplementos de Vitamina C y E, incluso en los hemofiltros⁵³.

Como se comentó en apartados anteriores es sabido que los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) se encuentran incrementados en los pacientes con ERC avanzada favoreciendo el incremento del estrés oxidativo y acelerando el proceso de aterosclerosis. En este sentido se ha observado que las terapias convectivas disminuyen los niveles séricos de estos productos¹⁵, dado que estos y sus precursores son de un tamaño molecular mediano, sin embargo, Gederman y cols, no encontraron diferencias en la remoción de AGEs durante una sesión utilizando HDF y HD con líquido ultrapuro, aunque igualmente los valores prediálisis eran significativamente menores en aquellos con HDF, sugiriendo entonces un posible rol del uso de líquido ultrapuro crónicamente pudiera favorecer este fenómeno⁵⁴.

Se ha mostrado además en múltiples trabajos que en hemodiálisis existe un incremento en la actividad de la Superóxido Dismutasa y Glutación Reductasa que favorecen el incremento en el estrés oxidativo mediado por la producción de radicales libres de oxígeno⁶².

Un punto de controversia ha sido el determinar cuál es la mejor forma de evaluar el estrés oxidativo que como es sabido se define como el daño a los tejidos como resultado de un desequilibrio entre una generación excesiva de compuestos oxidantes y mecanismos de defensa anti-oxidantes insuficientes⁴¹.

Los antioxidantes son generados durante el metabolismo normal (por ejemplo el ácido úrico, bilirrubina, albúmina, tioles) o introducidos en el cuerpo por el consumo de productos alimenticios ricos en antioxidantes (aceite de oliva,

frutas y verduras, té, vino, etc). La suma de antioxidantes endógeno y exógeno (alimentos derivados) representa la capacidad antioxidante total (CAT) de los fluidos extracelulares. Los cambios de estos antioxidantes reflejen su consumo durante la fase aguda los estados de estrés oxidativo. Cabe señalar que la cooperación entre diferentes antioxidantes vías proporciona una mayor protección contra el ataque por el oxígeno reactivo o radicales de nitrógeno, en comparación con cualquier compuesto clave. Por lo tanto, la capacidad antioxidante global puede dar información biológica más relevante en comparación con la obtenida por la medición de biomarcadores individuales, ya que considera el efecto acumulativo de todos los antioxidantes presentes en el plasma y los fluidos del cuerpo⁵⁶. Por lo tanto algunos autores utilizan la combinación de sustancias reactivas a oxígeno en combinación con la CAT mientras que otros se enfocan únicamente en la CAT.

Los estudios disponibles que comparen el estrés oxidativo tomando en cuenta el CAT entre las diferentes modalidades son escasos, un reciente análisis del 2008 hecho por Filiopoulos y cols. demostró que la Hemodiafiltración con reinfusión postdilución durante un periodo de 9 meses mejora el estrés oxidativo al disminuir los radicales libres de oxígeno e incrementa la capacidad antioxidante⁵⁷. Gonzalez Diez y cols (2008) encontraron que los niveles de CAT eran menores en pacientes en diálisis comparados con sujetos sanos y que esta disminución era más pronunciada en HD que en HDF aunque esto último no fue estadísticamente significativo, igualmente se midieron especies reactivas a oxígeno concluyendo un menor estrés oxidativo en la HDF⁵⁸. Rysz y cols (2010) compararon exclusivamente la CAT entre diálisis peritoneal (DP), HD y HDF, encontrando una mayor CAT en sujetos sometidos a DP, HD o HDF

en comparación con controles sanos, sin embargo también reportaron que tras las sesiones de diálisis se observó una menor CAT en quienes recibieron HD comparado con HDF⁵⁹. Por otro lado y a diferencia de lo anterior Mallikari y González Ríos ^{85,86} demostraron que la capacidad antioxidante se incrementaba posterior a las sesiones HD sin compáralo con HDF. Existiendo controversia de resultados probablemente por las diferentes técnicas utilizadas en la medición de las moléculas.

Sistema renina-angiotensina en HD.

Es sabido que la causa de la hipertensión en diálisis es originada en la mayoría de los casos por sobrecarga de volumen que lleva al incremento de la presión arterial a través del incremento del gasto cardiaco y resistencias vasculares inapropiadamente elevadas, esto último asociado a una activación inapropiadamente elevada del SRA o bien la secreción de inhibidores ouabaína-like de Na-K-ATPasa, dando lugar a elevaciones de sodio y calcio intracelular en las células vasculares del músculo liso lo que conlleva la vasoconstricción⁴³.

Por lo tanto se asume que existe esta activación inapropiada del SRA al grado de sobrecarga, sin embargo, en la actualidad los estudios clínicos disponibles al respecto del análisis del SRA en Hemodiálisis se limitan al comportamiento de la Ang-II sin estudiar su contraparte; la Ang 1-7. Característicamente muestran un incremento en los niveles séricos de Ang II tras la ultrafiltración, sin embargo; las aseveraciones existentes al respecto se enfocan a describir la hiperactividad de la Ang II como un mecanismo contraregulador a la

ultrafiltración en pacientes propensos a hipotensión o bien a la hipotensión misma y sugiriendo además que en cierto grupo de pacientes, la molécula se encuentra en un nivel submáximo que no permite un apropiado ajuste del control hemodinámico transdiálisis^{60,61}. Se ha descrito incluso, que en los pacientes que presentan polidipsia o que refieren sed en diferentes grados en comparación con sujetos control, muestran un nivel basal de Ang II y vasopresina más elevados^{81,82}. Existen además trabajos que muestran no solo el incremento de Ang-II, si no además un incremento del nivel de Noradrenalina, Aldosterona y Cortisol que apoyan el efecto contrarregulador a la ultrafiltración⁶⁰.

En nuestra opinión la población analizada en estos estudios tienen datos que sugieren que no han alcanzado su peso seco, debido a presiones arteriales elevadas así como la presencia de sed que es indicativo que el volumen de UF ha sido lo suficientemente agresiva como para crear un desequilibrio hemodinámico tal que desencadene el estímulo de sed y paralelamente al sistema renina angiotensina. Naturalmente valorar los niveles de Ang II en este escenario no es lo ideal. Además consideramos que esta activación continua o intermitente del SRA de estos pacientes caracterizados por la elevación de Ang-II es un factor de riesgo para que a través de sus mecanismos proliferativos incremente el riesgo cardiovascular de estos pacientes y las alteraciones asociadas como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el aumento de la velocidad de onda de pulso, la aterosclerosis acelerada, entre otros. Todos ellos ligados a mayor riesgo de mortalidad.

La ventaja de nuestra población en diálisis a diferencia de otras, es que son pacientes más jóvenes y además se encuentran en un estricto control de su

peso seco manifestado por una TA menor a 140/90 sin uso de medicamentos, sin edema y apoyado con delta de hemoglobina/volumen de UF de mayor o igual a uno que se ha reportado con adecuada correlación junto con bioimpedancia con peso seco⁸⁹. Por lo tanto la valoración del SRA mediante la determinación de Ang II y Ang 1-7 puede ser más fidedigna en estos pacientes en donde el volumen de UF no representa en teoría una agresión a la homeostasis cardiovascular y establecer si existen diferencias entre modalidades; HDF y HD.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en los pacientes con tratamiento sustitutivo. Múltiples mecanismos intervienen en la génesis de esta entidad, de los cuales la activación del sistema renina angiotensina ha sido reconocido como un actor principal al igual que el estrés oxidativo y su estrecha relación con aterosclerosis acelerada. El estudio y conocimiento del comportamiento de estos sistemas nos permitirán un mejor entendimiento de todo el escenario y de esta manera poder establecer o determinar cuáles son las estrategias más adecuadas para tratar de disminuir la morbimortalidad cardiovascular de nuestros pacientes.

Los escasos estudios sobre comportamiento de este sistema han sido únicamente en HD o bien en hemofiltración y se ha basado en la descripción de la Ang II, la cual se incrementa como respuesta a la disminución de volumen circulante efectivo secundario a la UF realizado durante el procedimiento dialítico, hecho considerado como un fenómeno de compensación. Sin embargo, desde nuestro punto de vista esta población estudiada no se encuentra en peso seco, por lo que la remoción de volumen es tal que origina un desequilibrio en la homeostasis cardiovascular con la consecuente activación del SRA y potencialmente originar mayor estrés oxidativo, situación que pudiera ser distinto en pacientes que han alcanzado peso seco.

Además esto no ha sido medido en hemodiafiltración que supone un método con mayor estabilidad hemodinámica, por lo que el comportamiento del SRA pudiera ser diferente al observado tanto en hemodiálisis como en hemofiltración, pudiendo encontrar probablemente una menor activación del

sistema así como un menor estrés oxidativo.

Un punto importante a destacar es que esta valoración del SRA se concentra en la medición de Ang II y no de su contraparte; la Ang(1-7); que se ha asociado al impacto benéfico de los IECA o ARA 2 sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La gran ventaja de nuestra población radica precisamente en su adecuado control de peso seco manifestado por un control de presión arterial en menos de 140/90 sin uso de medicamentos antihipertensivos, sin edema y con una delta de hemoglobina mayor o igual a uno, lo cual nos permitirá una valoración más fidedigna del SRA, midiendo sus 2 grandes componentes; Ang II como factor de agresión y Ang 1-7 como factor protector, y el impacto sobre la morbimortalidad que esto pudiera tener. Igualmente se podrá determinar si la CAT continua siendo superior en HDF como lo reportado en estudios previos, medida como se ya se comentó en una población privilegiada como la nuestra. De confirmarse representaría que la HDF presenta o estimula la expresión de factores de protección en contra de fenómenos como la inflamación y aterosclerosis lo cual generaría un impacto benéfico sobre la morbimortalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el comportamiento de ANG II, ANG(1-7), ON y CAT durante hemodiálisis en comparación con hemodiafiltración de pacientes en peso seco?

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia en el comportamiento de ANG II, ANG(1-7), ON y CAT entre los pacientes en peso seco que son tratados con hemodiálisis en comparación con hemodiafiltración

OBJETIVOS.

Primario.

- Determinar si existe diferencia en la cinética de ANG II, ANG(1-7), ON y CAT de pacientes en peso seco en hemodiálisis en comparación con hemodiafiltración.

Secundario

- Determinar si la cinética de ANG II, ANG(1-7), ON y CAT guarda relación con algunos de los parámetros prescritos durante la sesión.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño.

Estudio experimental, longitudinal, controlado, no aleatorizado y ciego simple.

Descripción de la población.

En el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se atiende a población abierta no derecho-habiente, adulta, característicamente de etnia mestiza, hispanos, ambos géneros, con diversidad en clasificación socioeconómica aunque predomina estado bajo, y portadores de enfermedad renal de cualquier etiología. Desde el 2005 la unidad de HD fue re-estructurada en su totalidad hacia HDF. La prescripción de HDF incluye retiro de todo fármaco incluyendo antihipertensivos, eritropoyetina, quelantes de fósforo, vitamina D, etc., además de fomentar una dieta hipercalórica e hiperproteica y establecer como rutina ejercicio de baja resistencia intradialítico con ergómetro.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes ingresados en la unidad de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología que hayan iniciado tratamiento con HDF al menos un mes previo a la toma de muestras
2. Edad mayor 16 años
3. Pacientes en peso seco

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes o antecedente de cardiopatía isquémica.
2. Pacientes con infecciones activas o documentadas un mes previo al estudio.
3. Ingesta de medicamentos antihipertensivos
4. Enfermedad sistémica activa

Descripción de tratamiento extracorpóreo

Tanto para la hemodiafiltración post-dilucional como para la hemodiálisis se realizó en máquinas Fresenius 4008 H, líquido dializante con Calcio (Ca) 2.5mmol/L, Magnesio (Mg) 1 mEq/L, Potasio (K) 2mEq/L, glucosa 200mg/dL, Sodio (Na) 138 mEq/L lineal, Bicarbonato (HCO_3) 35 mEq/L, con filtro de polisulfona F60 primer uso. Se fijaron los siguientes parámetros para todas las sesiones: Flujo de dializante: 500 mL/min, Flujo sanguíneo efectivo 400 mL/min, Temperatura del dializante en 35°C. No se fijaron metas para la presión de la línea arterial, línea venosa o presión transmembrana. Todos los pacientes fueron sometidos a ejercicio isovolumétrico transdiálisis con bicicleta estacionaria. Se programó el volumen de ultrafiltración de acuerdo a la ganancia interdialítica, obtenida mediante la diferencia del peso seco predeterminado y el del ingreso. Se fijó tiempo de sesión en 200 minutos para todos. Las máquinas cuentan con el dispositivo BVM (*De sus siglas en Inglés Blood-Volume-Monitor*) que registran el Volumen Sanguíneo Relativo y

variaciones en el nivel de Hemoglobina durante la sesión de HDF o HD, para establecer el delta de hemoglobina y apoyar la definición de peso seco. Se realizó un registro de signos vitales (Presión Arterial, Frecuencia Cardíaca, Presión Arterial Media) c/15 minutos transdiálisis, así como registro de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica prediálisis y postdiálisis en bipedestación.

Una vez registrados los parámetros iniciales se procedió a la toma de muestras que se describe en la siguiente sección.

Posterior a la toma de muestras en hemodiafiltración, se asignaron a los pacientes durante un mes a hemodiálisis convencional para realizar la segunda toma de muestras.

Toma de muestras

Una vez concluidos 10 minutos de reposo de cada paciente, se procede con el protocolo de asepsia y antisepsia establecido en el plan operativo de la Unidad de Hemodiafiltración para la conexión a la máquina, previo a la conexión de las líneas arterial y venosa al catéter o fistula según el caso se obtienen 6 mL de sangre en una jeringa que previamente almacenada durante al menos 4 horas previo a la toma a una temperatura de 3 grados centígrados. Una vez obtenida la muestra se depositaba en tubo de ensayo de tapón rojo sin anticoagulante con una temperatura de 4 grados centígrados, posteriormente trasladaba la muestra en frío mediante la cobertura del tubo con bolsas de gel congelado hasta la centrífuga calibrada a 2°C, se colocaba la muestra sanguínea en la misma por un lapso de 10 min a 3500 revoluciones por minuto para finalmente

obtener el suero que se vertía en viales de 2 mL. La toma de muestras se realizó en 6 tiempos:

1. Muestra basal o tiempo cero
2. A los 12 minutos de iniciada la sesión
3. A los 25 minutos de iniciada la sesión
4. A los 50 minutos de iniciada la sesión
5. A los 100 minutos de iniciada la sesión
6. A los 200 minutos de iniciada la sesión

De la segunda a la última muestra se obtuvieron de la línea arterial con las mismas especificaciones y previa asepsia y atisepsia.

Una vez obtenidas todas las muestras se colocaban los viales en un congelador a una temperatura de -70°C para su posterior análisis como se describe a continuación.

Determinación de angiotensinas II y 1-7

La Ang II y la Ang 1-7 se determinaron simultáneamente en plasma por electroforesis capilar de zona, por detección UV por arreglo de diodos. La muestra se desproteiniza primeramente con metanol frío y posteriormente, con ácido tricloroacético al 20% frío, en ambos casos, en proporción 10:1. Se centrifuga a 16,000 xg durante 15 minutos a 10° centígrados y se filtra con filtros de membrana de nitrocelulosa de $0.22\ \mu\text{m}$, se diluye 1:10 con hidróxido de sodio 0.1 M frío, se pasa la muestra por un cartucho Sep-Pak Classic C-18 frío y se analiza directamente con el sistema P/ACETM MDQ de Beckman Coulter, la cual se preconditiona el capilar haciendo pasar una solución 1.0 M

de hidróxido de sodio durante 30 minutos, posteriormente agua desionizada por espacio de 30 minutos y finalmente el amortiguador de corrida (ácido bórico 100mM + ácido tartárico 3mM a pH 9.8) durante 30 minutos. La muestra se inyecta bajo presión hidrodinámica a 0.5 psi/10s. La separación se realiza a 30 kV durante 10 minutos a 200 nm a 20 ° centígrados. El capilar se lava entre corridas con hidróxido de sodio 1.0 M durante 2 minutos y agua desionizada por 2 minutos. Los resultados se expresan en pmoles/mL. Las concentraciones de Ang II y Ang 1-7 se determinan mediante el empleo de una curva estándar.

Cuantificación de óxido nítrico

Se realizó por el método de Tenorio, para lo cual, se agregan a 20 μ L de la muestra, 100 μ L de cloruro de vanadio al 0.8% en ácido fosfórico 1M. Se homogeniza suavemente y se adicionan 50 μ L de N-(1-naftil)-etilendiamina al 0.2% en agua destilada. Se homogeniza suavemente y se deja reposar por espacio de 45 minutos. Transcurrido el tiempo de incubación, se adicionan 3 mL de agua desionizada y se lee la muestra espectrofotométricamente a 572 y 587 nm, ajustando previamente a cero de absorbancia con un blanco de reactivos. Se utiliza la diferencia de absorbancias para los cálculos. La concentración de ON se determina mediante la elaboración de una curva estándar de nitrito de sodio grado HPLC libre de humedad, en un rango de 0 a 500 pmoles/mL.

Capacidad antioxidante total (CAT)

En una placa de 96 pozos se colocan 35 μL de plasma. Posteriormente se adicionan 145 μL de amortiguador de fosfatos 0.1 M a pH 7.5 y se homogeniza a 500 rpm durante 200s. Inmediatamente después se transfieren 100 μL del plasma diluido al pozo adyacente y se le adicionan 50 μL de CuCl_2 0.01 M y se homogeniza a 500 rpm durante 200 s. Al cabo de este tiempo se adicionan 50 μL de batocuproína 0.01 M y se homogeniza nuevamente a 500 rpm durante 200 s. Ambas muestras (muestra diluida y muestra tratada) se leen a una longitud de onda de excitación de 490 nm y a 190 nm de emisión, ajustando previamente el equipo con un blanco de amortiguador de fosfatos. La capacidad antioxidante total se expresa en $\mu\text{moles/L}$ y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CAT} = (\Delta F_{\text{em}}) (\text{FD}) (341.8629 \mu\text{moles/L})$$

Donde:

CAT: Capacidad antioxidante total

ΔF_{em} : Diferencia de fluorescencia emitida (F_{em} muestra tratada – F_{em} muestra diluida).

FD: Factor de dilución = 8

341.8629 $\mu\text{moles/L}$: Factor cinético de extinción-emisión para el complejo Cu^{2+}

- Batocuproína.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad, Sexo, Hemodiálisis, Hemodiafiltración, Flujo sanguíneo (QS), Presión de línea arterial (PA), Presión de línea venosa (PV), Volumen de ultrafiltración, Volumen de hemodiafiltración, Presión sistólica pre sesión, Presión sistólica pos sesión, Presión diastólica pre sesión, Presión diastólica pos sesión, Frecuencia cardiaca pre sesión, Frecuencia cardiaca pos sesión, Hemoglobina pre sesión, Hemoglobina pos sesión
- Peso seco: Aquellos pacientes que se encuentra con presión arterial prediálisis menor o igual a 140/90, sin uso de antihipertensivos, ausencia de edema y sin episodios de hipotensión transdiálisis
- Delta de hemoglobina: Es valor resultado de la resta de la hemoglobina máxima registrada con el valor mínimo registrado con el dispositivo BVM durante las sesiones.
- Delta corregida de hemoglobina: Es el valor resultante de la división de la delta de hemoglobina con el volumen de ultrafiltración expresado en litros.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Delta de Angiotensina II: Valor obtenido de la resta del nivel de Ang II a los 200 minutos con el nivel de Ang II en el minuto 0.
- Delta corregido de Ang II: Valor obtenido de la división del delta de angiotensina II entre el valor de angiotensina II en tiempo 0.

- Delta de Angiotensina 1-7: Valor obtenido de la resta del nivel de Ang 1-7 a los 200 minutos con el nivel de Ang 1-7 en el minuto 0.
- Delta corregido de Ang 1-7: Valor obtenido de la división del delta de angiotensina 1-7 entre el valor de angiotensina II en tiempo 0
- Delta de óxido nítrico: Valor obtenido de la resta del nivel de ON a los 200 minutos con el nivel de ON en el minuto 0.
- Delta corregido de ON: Valor obtenido de la división del delta de ON entre el valor de ON en tiempo 0
- Delta de capacidad antioxidante total: Valor obtenido de la resta del nivel de CAT a los 200 minutos con el nivel de CAT en el minuto 0.
- Delta corregido de CAT: Valor obtenido de la división del delta de CAT entre el valor de CAT en tiempo 0
- Área bajo la curva de Ang II, Ang 1-7, PAO, ON: Valor obtenido

$$\begin{aligned}
 & (([M_0+M_1]/2) * t) + (([M_1+M_2]/2) * t) + (([M_2+M_3]/2) * t) + (([M_3+M_4]/2) * t) \\
 & + (([M_4+M_5]/2) * t)
 \end{aligned}$$

En donde: M: Molécula medida

t: tiempo transcurrido entre las tomas

ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas son expresadas en media \pm desviación estándar o en mediana con intervalo de confianza del 95 % según su distribución. La distribución fue evaluada con las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Se empleo prueba de ANOVA de muestras repetidas o prueba de Friedman según su distribución para analizar la evolución de los valores de las moléculas a lo largo del tiempo. Se compararon variables cuantitativas vs deltas y las áreas de concentración de las moléculas medidas por correlación de Pearson o Friedman según su distribución.

Se realizó la comparación de deltas y áreas de concentración para variables cualitativas incluyendo modalidad de diálisis con prueba de t o Mann Whitney según su distribución.

Finalmente se probó con modelo de regresión lineal múltiple las variables que mejor predecían las delta y áreas de concentración de los moléculas medidas.

Se considero un valor $p < 0.05$ como significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 16.0

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 14 pacientes con una edad promedio de 30.7 años ± 12.8 años, 11 mujeres y 3 hombres con un peso promedio prediálisis de 54.66 ± 12.1 Kg y un peso pos diálisis de 51.98 ± 12.6 Kg con ultrafiltración promedio de 2.48 ± 0.75 litros. Ocho pacientes tenían catéter no tunelizado, 5 catéter tunelizado y 1 con fístula arteriovenosa.

Las características y parámetros de la sesión muestran en la tabla 1 a continuación.

	Total	HD	HDF	p
QS	402 (330 - 408)	401 (330 - 406)	403 (382 - 408)	0.039
PTM	122 (69.6 - 410)	100 (69.6 - 133)	316 (122 - 410)	0.001
PV	218 (122 - 270)	212.5 (171 - 270)	218 (122 - 256)	0.221
PA	-236.2 ± 26.4	-246 ± 22.9	-225.6 ± 26.7	0.082
Peso Pre	54.6 ± 12.1	54.4 ± 12.3	54.8 ± 12.5	0.052
Peso Post	51.98 ± 12.61	51.88 ± 13	52.06 ± 12.8	0.057
Volumen UF	2.484 ± 0.753	2.521 ± 0.767	2.445 ± 0.766	0.492
Volumen HDF	8.84 ± 9.57	0	18.3 ± 3.04	NA
Sistólica Pre	132.7 ± 20.2	133.6 ± 21.1	131.8 ± 20.08	0.421
Sistólica Post	114.7 ± 18.3	117.8 ± 18.3	111.4 ± 18.4	0.047
Diastólica Pre	76 (43 - 97)	75.5 (54 - 91)	76 (43 - 97)	0.263
Diastólica Post	65.6 ± 13.7	65.2 ± 14.4	66.07 ± 13.56	0.954
FC Pre	89 (50 - 116)	88 (50 - 116)	91 (60 - 100)	0.529
FC Post	90.2 ± 17.9	91.5 ± 16.3	88.9 ± 20.1	0.673
Hb Pre	6.8 (5 - 10.5)	5.8 (5 - 10)	7.7 (5.1 - 10.5)	0.182
Hb Post	9.6 ± 2.3	9.2 ± 1.9	9.9 ± 2.7	0.422
Delta Hb	2.5 ± 1.1	2.7 ± 0.78	2.46 ± 1.37	0.695
Delta HbC	1.06 ± 0.39	1.12 ± 0.37	1.006 ± 0.424	0.691

Tabla1. Los datos se muestran en medias \pm desviación estándar o medianas (95% de intervalo de confianza). UF: Ultrafiltración, FC: Frecuencia cardiaca, Hb: hemoglobina

En la tabla 2 se muestra los resultados del análisis del comportamiento de las diferentes moléculas medidas en donde podemos apreciar que existió diferencia significativa en el delta, delta corregido y área de concentración

(área bajo la curva) corregida de angiotensina 1-7 a favor de hemodiafiltración, es decir la concentración de Ang 1-7 se fue incrementando durante la sesión de HDF hasta que su valor final fue significativamente mayor con respecto a su valor inicial y dicha diferencia (delta) fue mayor en HDF que la observada durante la HD como se aprecia en el gráfico 1.

	TOTAL	HD	HDF	p
DeltaC-CAT	0.49 (-0.91 - 8.37)	0.49 (-0.32 - 8.37)	0.49 (-0.91 - 1.62)	0.683
Delta CAT	197.03 ± 255.28	174.1 ± 208.8	219.9 ± 300.9	0.576
AreaC-CAT	1.31 (0.23 - 5.93)	1.31 (0.71 - 5.93)	1.31 (0.23 - 2.07)	0.637
Area CAT	88115.5 ± 39255.9	72334.7 ± 23783.7	103896 ± 45809.9	0.007
DeltaC-ON	0.07 (-0.82 - 12.5)	0.17 (-0.70 - 12.56)	0.03 (-0.82 - 2.97)	0.471
Delta ON	1.31 (-80.8 - 82.1)	2.91 (-80.88 - 82.11)	0.67 (-27.02 - 15.14)	0.777
AreaC-ON	1.03 (0.51 - 12.2)	1.05 (0.51 - 12.20)	1.02 (0.57 - 4.11)	0.551
AreaON	2363.6 (966.7 - 13422.2)	2212.1 (966.7 - 13422.2)	3477.2 (1145.6 - 10716.1)	0.974
DeltaC-AngII	-0.17 ± 0.26	-0.19 ± 0.22	-0.15 ± 0.31	0.693
DeltaAngII	-0.02 (-0.16 - 0.06)	-0.01 (-0.16 - 0.008)	-0.03(-0.13 - 0.06)	0.432
AreaC-AngII	0.88 ± 0.24	0.82 ± 0.17	0.93± 0.29	0.224
Area AngII	17.2 (9.3 - 56.4)	16.5 (9.3 - 38.9)	18.3 (12.2 - 56.4)	0.177
DeltaC-Ang1-7	0.18 ± 0.60	-0.045 ± 0.45	0.41 ± 0.65	0.036
DeltaAng1-7	0.07 ± 4.11	-1.50 ± 4.16	1.65 ± 3.53	0.029
AreaC-Ang1-7	1.002 (0.49 - 3.08)	0.92 (0.49 - 1.85)	1.23 (0.54 - 3.08)	0.041
AreaAng1-7	2170.6 ± 1146.05	2427.7 ± 1325.6	1913.5 ± 910.09	0.299

Tabla 2. Análisis del comportamiento de las moléculas. AreaC: área de concentración corregida, Delta C: delta corregido. Valores expresados en medias ± desviación estándar y medianas con intervalo de confianza del 95%.

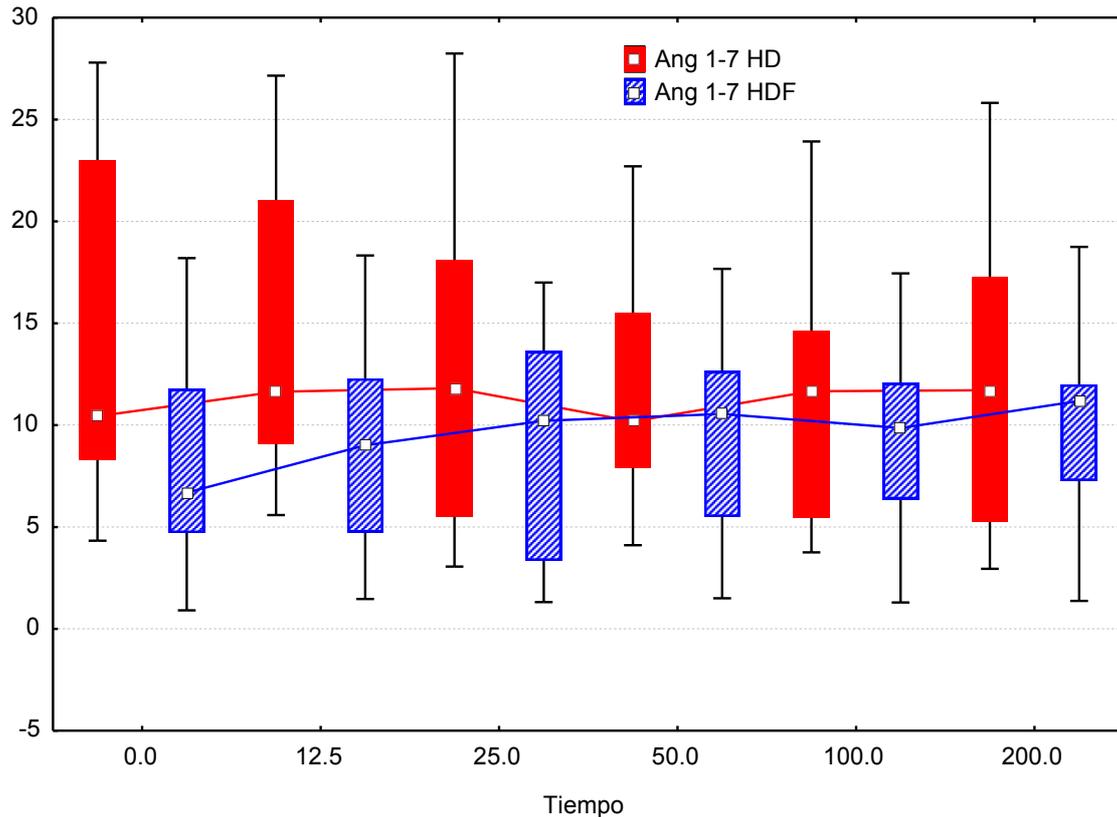
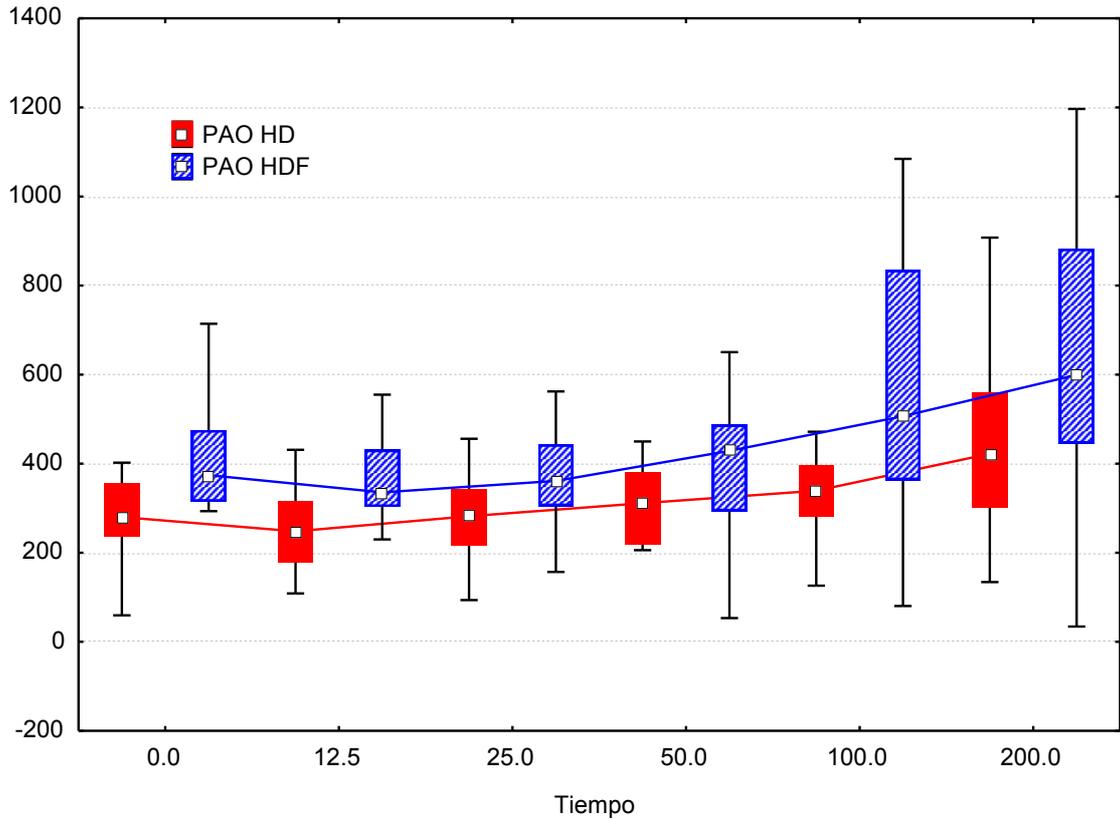


Gráfico 1. Cinética de ANG 1-7

En el gráfico 2 que a continuación se presenta revela que el área de concentración de la capacidad antioxidante total es superior durante la hemodiafiltración comparado con hemodiálisis. Sin embargo el área de concentración corregida al valor inicial de esta molécula no fue estadísticamente significativo, es decir, la CAT basal fue estadísticamente superior en HDF que en HD como se observa en la tabla 3, lo cual condicionó una diferencia significativa en el análisis del área de concentración, pero el comportamiento en ambas modalidades fue el mismo ya que en el análisis de ANOVA de muestras repetidas se encontró que la capacidad antioxidante total cambió estadísticamente significativo en el minuto 100 para ambas modalidades. ON y Ang II no sufrieron cambios estadísticamente significativos a lo largo de la sesión.



	HD	HDF	p
CAT 1	280.1 (59.6 - 402.3)	374.7 (293.4 - 714.3)	0.003
CAT 2	252.7 ± 88.5	365.2 ± 93.9	0.001
CAT 3	281.1 ± 96.3	388.72 ± 138.3	0.005
CAT 4	311.3 (205.6 - 1187.4)	428.8 (156.9 - 732.1)	0.396
CAT 5	339.4 ± 96.3	562.8 ± 282.8	0.002
CAT 6	438.5 ± 193.4	627 ± 291.4	0.015

Tabla3. CAT: Capacidad antioxidante en los distintos tiempos. Los datos se muestran en medias ± desviación estándar o medianas (95% de intervalo de confianza).

Durante la exploración de las variables asociadas a las áreas de concentración y deltas de Ang 1-7 se encontró una correlación significativa en ambas para la PTM, una correlación positiva y estadísticamente significativa como se muestra en los gráfico 3 y 4.

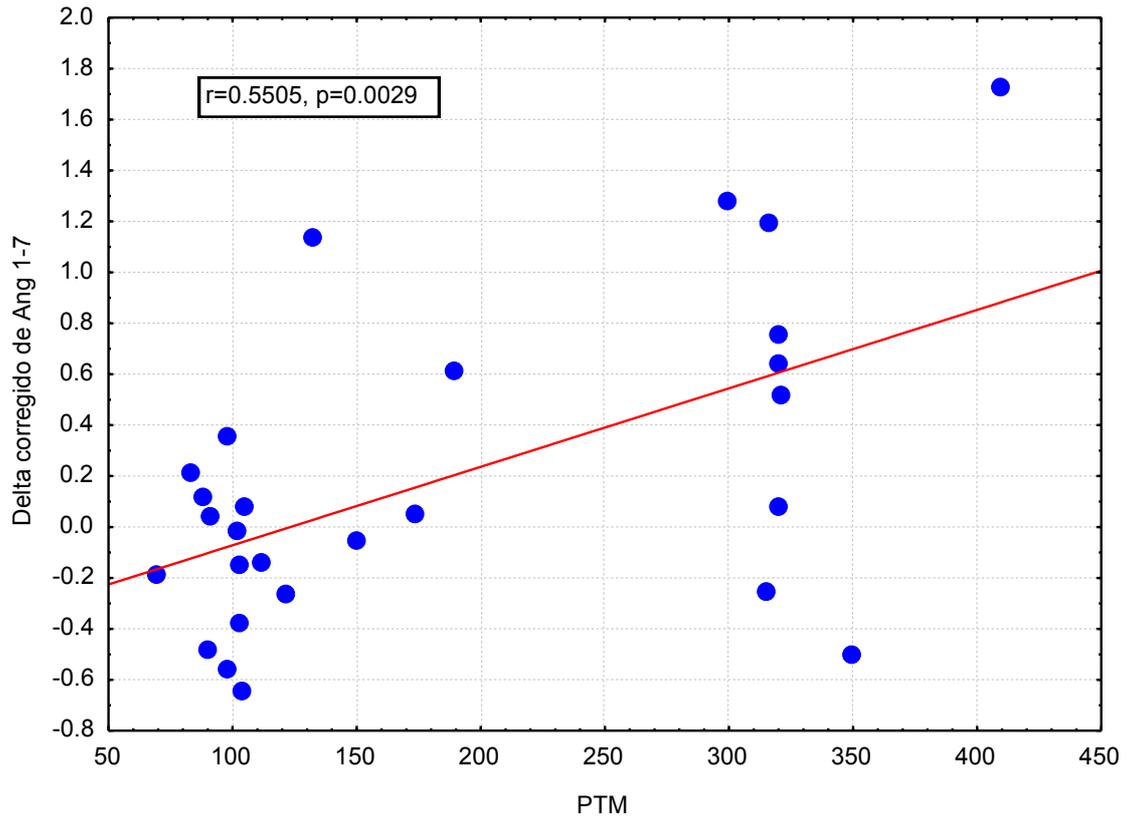


Grafico 3. Correlación de PTM con delta corregido de ANG 1-7

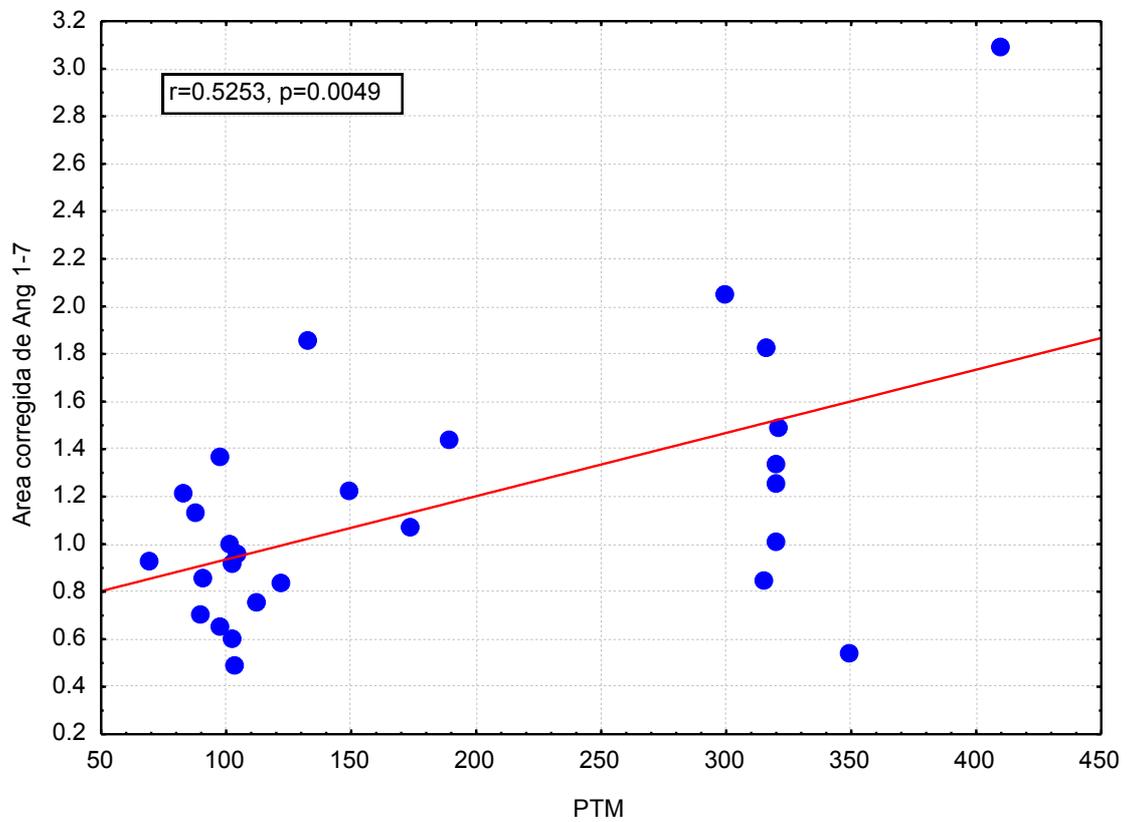


Grafico 4. Correlación entre PTM y área corregida de ANG 1-7

Dada la evidente diferencia de los valores PTM entre las modalidades de diálisis, se probó el efecto de la PTM ajustada a la modalidad de diálisis en el modelo de regresión lineal, encontrándose que es la primera es la que prevalece significativa independientemente de la modalidad, esto se muestra en las tablas 3 y 4 a continuación.

Model		Coef. No Stnd		Coef. Stnd	t	Sig.	95% de IC	
		B	Std. Error	Beta			Límite inferior	Límite sup.
1	(Constant)	-0.428	0.220		-1.946	0.063	-0.882	0.025
	PTM	0.003	0.001	0.693	2.266	0.032	0.001	0.007
	Modalidad	-0.207	0.368	-0.172	-0.562	0.579	-0.966	0.552

Tabla 4. Modelo de regresión lineal. Influencia de PTM sobre delta de ANG 1-7 corregida.

Model		Coef. No stnd		Coef. stnd	t	Sig.	95% de IC	
		B	Std. Error	Beta			Límite inferior	Límite sup.
1	(Constant)	0.630	0.203		3.099	0.004	0.210	1.050
	PTM	0.003	0.001	0.651	2.084	0.047	3.250	0.006
	Modalidad	-0.164	0.340	-0.151	-0.484	0.632	-0.866	0.537

Tabla 5. Modelo de regresión lineal. Influencia de PTM sobre área bajo la curva corregida de ANG 1-7 corregida.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se pudo observar que no existen diferencias en el comportamiento de Ang II, ON y CAT a lo largo de las sesiones de hemodiálisis o de hemodiafiltración de pacientes en peso seco, tampoco existió diferencias en los delta de dichas moléculas en ninguna de las modalidades dialíticas comentadas. Esto difiere con lo publicado por Graziani y Odor-Cederlöf^{60,61,82}, en donde la Ang II presentaba un incremento tras la UF en los pacientes propensos a hipotensión o en los que referían sed en diferentes grados, lo que nos indica que una vez alcanzado el peso seco, la UF de la ganancia interdialítica no genera un desequilibrio en la homeostasis cardiovascular manifestado en este caso como la ausencia de activación del SRA, por lo tanto no tienen este estímulo proliferativo de la Ang II en forma intermitente, que dicho aumento se ha asociado a un incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo y a mortalidad independientemente del nivel de presión arterial⁹⁰. Sin embargo en el presente estudio no se comparó la población analizada con sujetos sanos con características similares lo cual será motivo de otro estudio con el fin de dilucidar o comprobar si en forma basal existe una sobreactivación de SRA en nuestros pacientes que característicamente están en peso seco.

Por otro lado, el comportamiento de la Ang 1-7; la contraparte de Ang II, como ya se comentó nunca se había estudiado y probablemente ante la ausencia de modificación de la Ang II esperaríamos lo mismo para esta molécula. Sin embargo, durante este estudio se observó que el delta y delta corregido de Ang 1-7 era mayor en forma positiva en hemodiafiltración en comparación con

hemodiálisis de manera estadísticamente significativa, es decir hubo una mayor producción a lo largo de la sesión de HDF de esta molécula tomando en cuenta el valor inicial, apoyado también con una mayor área de concentración corregida de esta molécula. Datos que en un momento dado podría justificar la menor presión sistólica post sesión observada en estos pacientes como se pone de manifiesto en la tabla 1. Estos hallazgos podrían también explicar algunos reportes que sugieren que a través de terapias convectivas se logra un mejor control de presión arterial ^{83, 84} en comparación con hemodiálisis convencional.

Como ya se comentó y se ha demostrado en diversos estudios, la Ang 1-7 tiene múltiples efectos benéficos por sus acciones antiproliferativas, de modulación del sistema nervioso simpático, menor estrés oxidativo, efectos cardioprotectores en modelos de insuficiencia cardiaca así como propiedades antiarrítmicas, todos efectos opuestos a la Ang II ^{34,35,39,68}, incluso se ha propuesto que el complejo Ang 1-7 – receptor *mas* son parte del mecanismo por el cual los medicamentos tales como los inhibidores de angiotensina o los bloqueadores del receptor AT 1 ejercen su efecto benéfico a nivel cardiovascular y por consecuencia su influencia positiva en la sobrevida ^{36,65}. Lo cual puede estar en estrecha relación los resultados de algunos estudios como el de Cice G y cols muestran que la adición de telmisartán mejora la sobrevida en los pacientes con insuficiencia cardiaca en hemodiálisis ⁹¹. A colación de esto es importante señalar que estudios como el del Ohtake T (2011) ⁷⁹ ponen de manifiesto que la HDF a diferencia de HD convencional se asocia a una mejoría/disminución del índice de masa del ventrículo izquierdo y un retardo en la velocidad de la onda de pulso tras un año de tratamiento, factores de

mortalidad ampliamente conocidos. Otros estudio⁸⁰ encontró que también con HDF diaria se observa una disminución en el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo aunque esto no se observó con HDF intermitente, suponiendo que el beneficio fue dado por la frecuencia y no por el método per se. Sin embargo, con lo anterior comentado podríamos pensar que la Ang 1-7 a través de sus acciones principalmente anti proliferativos puede influir o ser parte de los mecanismos por el cual los pacientes en HDF mostraron un menor crecimiento del ventrículo izquierdo, además de la mejoría (disminución) en la velocidad de onda de pulso. Esto ser incluso, un efecto independiente del estado de volumen o de la presión arterial por el hecho de que nuestros pacientes como ya se comentó no tienen este inconveniente. Sin embargo estas aseveraciones se deberán confirmar en estudios posteriores en pacientes con las características del presente estudio y con una n mayor.

Aunque la angiotensina 1-7 favorece su producción, el ON no mostró diferencias entre una modalidad y otra. Lo cual pudiera estar en relación a que ninguno de los pacientes mostró eventos de hipotensión durante o al final de ninguna de las sesiones, nuevamente datos que apoyan una estabilidad clínica y bioquímica de los pacientes en peso seco.

El siguiente punto a considerar es el hecho de que hubo diferencia estadísticamente significativa en el área de concentración de la capacidad antioxidante total mas no en el área de concentración corregida, esto seguramente dado por los niveles basales más elevados encontrados en los pacientes en HDF. Esto último se ha informado previamente en el estudio de Filiopoulos⁵⁷ en donde tras 9 meses de tratamiento en HDF se observó una disminución en los valores basales de especies reactivas de oxígeno y un

incremento en las cifras de CAT. A diferencia de ese estudio en el nuestro tras un mes de HD convencional se observó una disminución en los valores basales de la CAT. Gonzalez-Diez ⁵⁸, también observó una mayor CAT en pacientes HDF comparados con HD convencional, pero menor comparado con población normal contrario a lo reportado con Rysz⁵⁹, en donde en forma basal reportó una mayor CAT en aquellos tratados con HD, HDF y diálisis peritoneal en comparación con sujetos control sanos, atribuyendo esto a que los pacientes en tratamiento sustitutivo tiene un estado inflamatorio persistente y estrés oxidativo incrementado lo que el organismo en respuesta a esto aumenta factores antioxidantes, sin embargo reportó que posterior a las sesiones de HD y HDF la CAT disminuía en forma más significativa en HD sugiriendo que durante HDF hay menor activación de estrés oxidativo y por consecuencia menor consumo de defensas antioxidantes. Esto último también difiere con el presente estudio ya que nosotros encontramos que la CAT de nuestros pacientes independientemente de la modalidad incrementó en lugar de disminuir a partir del minuto 100 fenómeno que también se observó en los estudios de Malliakari y Gonzalez Rico ^{85, 86} en donde hubo incremento al finalizar la sesión de HD aunque ellos no compararon HDF vs HD, estableciendo la teoría al igual que nosotros que la HD o en este caso también la HDF favorecen la expresión de defensas antioxidantes. Esto probablemente por el hecho que durante la HDF o bien la convección se remueven moléculas de mayor tamaño que están en relación directa con inflamación y estrés oxidativo, demostrado también por menores niveles de IL-6 y PCR⁵⁶ como marcadores de dicho fenómeno.

Por lo tanto podemos inferir que por el hecho que los pacientes en HDF presentan una mayor capacidad antioxidante tienen por ende menor grado de inflamación y una aterosclerosis menos agresiva lo que al final se traduce en una mejoría de la morbimortalidad cardiovascular como la mostrada en el estudio Turco o en el DOPPS.

Finalmente una situación que no se ha reportado previamente en algún estudio es la correlación positiva que encontramos entre la PTM y el comportamiento de la Ang 1-7, es decir, a mayor PTM mayor expresión de Ang 1-7, situación que se presenta independiente de la modalidad utilizada. Como sabemos la diferencia de presión hidrostática que se presenta a través de la membrana, o presión transmembrana, provee la fuerza de empuje para la ultrafiltración lo que en un momento dado favorece el fenómeno de convección y con ello la remoción de moléculas de mayor peso molecular asociadas a inflamación como ya se ha comentado pero el mecanismo preciso por el cual puede favorecer la mayor expresión de Ang 1-7 como lo hemos observado es aun desconocido.

CONCLUSIÓN.

De este estudio podemos concluir que no existe una mayor producción de angiotensina II u óxido nítrico durante hemodiálisis o hemodiafiltración en nuestros pacientes lo que apoya que se encuentran en peso seco, por lo tanto no existe activación del SRA en forma repetida e intermitente como en otros estudios, lo cual puede favorecer el perfil cardiovascular de estos pacientes.

La angiotensina 1-7 tiene un comportamiento ascendente con un valor estadísticamente significativo más elevado al final de la sesión de HDF comparado con su valor inicial, comportamiento que no se observó en hemodiálisis de alto flujo. Esto a través de los efectos conocidos de dicha angiotensina puede favorecer el menor crecimiento del ventrículo izquierdo o la disminución en la velocidad de onda de pulso observada en otros estudios, lo que finalmente podría reducir mortalidad cardiovascular

La capacidad antioxidante se incrementó a partir del minuto 100 en ambas modalidades, sin embargo los pacientes tratados con hemodiafiltración tienen un nivel basal más elevado comparado con aquellos en hemodiálisis, diferencia que es estadísticamente significativa. Datos con lo cuales podemos inferir una menor propensión a inflamación y aterosclerosis en estos pacientes y que finalmente también puede reducir riesgo cardiovascular.

Finalmente la correlación positiva encontrada entre la PTM y los niveles de Ang 1-7 independiente de la modalidad no se ha reportado con anterioridad. El mecanismo por el cual sucede esto continúa una materia pendiente.

Así pues, la Ang II, el factor agresor del SRA no se comporta diferente entre las diferentes modalidades dialíticas analizadas, sin embargo, los factores de protección como la CAT y Ang 1-7 mostraron un mejor perfil en HDF. Estos hallazgos sugieren que la HDF con un volumen de recambio elevado (>17.5 L) tiene un menor riesgo cardiovascular comparado con HD, lo cual puede traducirse en una mejoría en la supervivencia.

El estudio abre las puertas para el desarrollo de estudios prospectivos con una población mayor que confirmen estos hallazgos y sobre todo que a mediano plazo comparen el impacto de esta potencial beneficio sobre parámetros cardiovasculares como el índice de masa de ventrículo izquierdo, velocidad de onda de pulso, así como marcadores inflamatorios como PCR o IL-6, y con desenlaces de alto impacto como mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. **Prevalence of chronic kidney disease in the U.S. during 1988-1994 and 1999-2004.** *JAMA* 2007, 298:2038-2047.
2. Cusumano A, García-García G, González-Bedat C. **The Latin America dialysis and Transplant registry: Report 2006.** *Ethnicity and Disease* 2009; 19 Suppl 1: 3-6
3. Breien-Alcaraz H, García-Bejarano H, García-García G, et.al. **Epidemiología de la enfermedad renal crónica en México.** *Boletín del Colegio Jalisciense de Nefrología AC* 2003; 5: 6-7
4. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. **Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico.** *Perit Dial Int* 2007; 27: 142-148.
5. Johnson RJ, et al. **Comprehensive Clinical Nephrology.** *El Servier.* Fourth edition 2010; 1053.
6. Greenberg A y cols. **Primer on Kidney Diseases.** *National Kidney Foundation.* 5ª Edición, 2009. Págs. 423-424 y 446-458.
7. Henderson LW, Beans E. **Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration.** *Kidney Int* 1978; 14: 522-525.
8. Kunitomo T, Kirkwood RG, Kumazawa S, et al: **Clinical evaluation of postdilution dialysis with a combined ultrafiltration (UF) hemodialysis (HD) system.** *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978, 24:169-177.

9. Ronco C, Cruz D. **Hemodiafiltration History, Technology, and Clinical Results.** *Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 14, No 3 (July), 2007: pp 231-243*
10. Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, et al: **Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long-term longitudinal study.** *Kidney Int* 1992, 41:1035-1040.
11. Lornoy W, De Meester J, Beaus I, et al: **Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients.** *J Ren Nutr* 2006, 16:47-53.
12. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al: **Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS.** *Kidney Int* 2006, 69:2087-2093.
13. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, et al: **Longterm on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients.** *Blood Purif* 2001, 19:301-307.
14. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, et al: **Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: Systematic review.** *Am J Kidney Dis* 2005, 45:437-447.
15. Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al: **Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients.** *Am J Kidney Dis* 2003, 42:524-531.
16. Gonella M, Calabrese G, Mengozzi A, et al: **The achievement of normal homocysteinemia in regular extracorporeal dialysis patients.** *J Nephrol* 2004, 17:411-413.

17. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, et al: **Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration.** *Clin Sci (Lond)* 1998, 94:431-435.
18. Sitter T, Bergner A, Schiffel H: **Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2000,15:1207-1211.
19. Lin CL, Huang CC, Chang CT, et al: **Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration.** *Ren Fail* 2001, 23:193-206.
20. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al: **A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study.** *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 2344-2350.
21. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. **Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: Effect of different renal replacement therapies: result from the RISCAVID Study.** *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2337-2343
22. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. **Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1944-1953
23. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al.; **the CONTRAST Study Group. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients—the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomized**

- controlled trial [ISRCTN38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:8.**
24. Pendrini LA, Wiesen G; **Overcoming the limitations of post-dilution on-line hemodiafiltration: mixed dilution hemodiafiltration.** *Contrib Nephrol.* 2011;175:129-40.
25. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al: **Reduction of hypotensive side effects during online-haemo- diafiltration and low temperature haemodialysis.** *Nephrol Dial Transplant* 2003 18:1616-1622.
26. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, et al: **Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: Systematic review.** *Am J Kidney Dis* 2005 45:437-447.
27. Guth HJ, Gruska S, Kraatz G: **On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha- and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy.** *Int J Artif Organs* 2003, 26:181-187.
28. Tigerstedt R, Bergman P. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol (Germany)* 1898; 8: 223–71
29. Fyhrquist F, Saijonmaa O: **Renin-angiotensin system revisited.** *Journal of internal medicine*, 2008, 264; 224-236.
30. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT et al. **Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists.** *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205–51.
31. Kumar R, Singh VP, Baker KM. **The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm.** *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 208–14.

32. Schindler C, Bramlage P, et al: **Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy.** *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(1): 125–137.
33. Souza Dos Santos RA, Passaglio KT, et al: **Interactions between angiotensin-(1-7), kinins, and angiotensin II in kidney and blood vessels.** *Hypertension*; 2001, 38(3 Pt 2):660-4.
34. Heitsch H y cols. **Angiotensin-(1-7) Stimulated Nitric Oxide and Superoxide Release From Endothelial Cells.** *Hypertension* 2001;37:72-76.
35. Clark MA y cols. **Angiotensin-(1-7) Downregulates the Angiotensin II Type 1 Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells.** *Hypertension* 2001;37:1141-1146.
36. Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. **Angiotensin(1-7):an update.** *Regul Pept*, 2000, 91:45–62.
37. Li P y cols. **Angiotensin-(1-7) Augments Bradykinin-Induced Vasodilation by Competing With ACE and Releasing Nitric Oxide.** *Hypertension* 1997;29:394-398
38. Ferrario CM y cols. **Novel Angiotensin Peptides Regulate Blood Pressure, Endothelial Functions, and Natriuresis.** *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1716-1722
39. Tallant EA y cols. **Antiproliferative Actions of Angiotensin-(1-7) in Vascular Smooth Muscle.** *Hypertension* 1999;34:950-957
40. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, et al: **Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Di- alysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).** *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 108–120.
41. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvin- kel P, Wanner C, Zoccali C: **Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.** *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272–1280.

42. Vuurmans JLT y cols. **Contribution of Volume Overload and Angiotensin II to the Increased Pulse Wave Velocity of Hemodialysis Patients.** *J Am Soc Nephrol* 2002;13:177-183.
43. Morse SA y cols. **Hypertension in Chronic Dialysis Patients: Pathophysiology, Monitoring, and Treatment.** *Am J Med Sci* 2003;325(4):194-201.
44. Metzger R, Bohle RM, Chumachenko P, Danilov SM, Franke FE. **CD143 in the development of atherosclerosis.** *Atherosclerosis* 2000; 150: 21-31
45. Ulrich C y cols. **Increased expression of monocytic angiotensin-converting enzyme in dialysis patients with cardiovascular disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1596–1602.
46. Laursen JB; Rajagopalan S; Galis Z; Tarpey M; Freeman BA; Harrison DG : **Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension.** *Circulation* 1997;95:588-93
47. Oskarsson HJ, Heistad DD. : **Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury.** *Circulation* 1997;95:557-59 74.
48. Nakane H, Miller FJ, Faraci FM, Toyoda K, Heistad DD : **Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction.** *Hypertension* 2000;35:595-601 75.
49. Kerr S, Brosnan J, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. **Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of the endothelium.** *Hypertension* 1999;33:1353-58
50. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W: **Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1999;19:1623-1629
51. Rajagopalan S; Kurz S; Munzel T; et al: **Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone.** *J Clin Invest* 1996;97:1916-23 78.

- 52.Reckelhoff JF : **Gender differences in the regulation of blood pressure.** *Hypertension* 2001;37:1199-208
- 53.Morena M y cols. **Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:422-427.
- 54.Gedermann A y cols. **Plasma levels of advanced glycation end products during hemodialysis, haemodiafiltrations and haemofiltration: potential importance of dialysate quality.** *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1045-1049.
- 55.Nguyen A, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C. **Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood.** *Kidney Int* 1985; 28: 158–167
- 56.Ghiselli A, Serafini M, Natella F and Scaccini C: **Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data** *Free Radic Biol Med* 2000, **29**:1106-1114.
- 57.Filiopoulos V y cols. **Inflammations and Oxidative Stress in Patients on Hemodiafiltration.** *Am J Nephrol* 2008;28:949-957
- 58.Gonzalez Diez B., Cavia M, et al: **Effect of a Hemodiafiltration Session with On-Line Regeneration of the Ultrafiltrate on Oxidative Stress.** *Blood Purif* 2008;26:505–510.
- 59.Rysz J, Stolarek R, et al,: **Serum Antioxidant Capacity is Preserved in Peritoneal Dialysis Contrary to Its Robust Depletion After Hemodialysis and Hemodiafiltration Sessions.** *Ther Apher Dial*, 2010; 14(2): 209-217.
- 60.Odor-Cederlöf I y cols. **Vasoactive agents and blood pressure regulation in sequential ultrafiltration and hemodialysis.** *Int J Artif Organs* 1993;16(9):662-669.
- 61.Graziani G y cols. **Different cardiovascular responses to hemodialysis-induced fluid depletion and blood compliance.** *JNephrol* 2010;23(01):55-61.
- 62.Schettler V y cols. **Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH)**

- concentration in granulocytes.** *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2588-2593.
63. Nakamoto H, Ferrario CM, Fuller SB, Robaczwski DL, Winicov E, Dean RH. **Angiotensin-(1-7) and nitric oxide interaction in renovascular hypertension.** *Hypertension* 1995;25:796-802
64. Iyer SN, Averill DB, Chappell MC, Yamada K, Jones AG, Ferrario CM. **Contribution of angiotensin- (1-7) to blood pressure regulation in salt-depleted hypertensive rats.** *Hypertension* 2000;36:417-422.
65. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. **Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension.** *J Hypertens* 1996;14:799-805
66. Ferrario CM, Martell N, Yunis C, Flack JM, Chappell MC, Brosnihan KB, Dean RH, Fernandez A, Novikov SV, Pinillas C, Luque M. **Characterization of angiotensin-(1-7) in the urine of normal and essential hypertensive subjects.** *Am J Hypertens* 1998;11:137-146.
67. Schindler C, Brosnihan KB, Ferrario CM, Bramlage P, Maywald U, Koch R, Oertel R, Kirch W. **Comparison of inhibitory effects of irbesartan and atorvastatin treatment on the renin angiotensin system (RAS) in veins: a randomized double-blind crossover trial in healthy subjects.** *J Clin Pharmacol* 2007;47:112-120.
68. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. **Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors.** *Hypertension* 2004;43:970-976
69. Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM. **Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy.** *Circulation* 2003;108:2141-2143
70. Ferrario CM, Jessup JA, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. **Effect of angiotensin converting enzyme**

- inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin converting enzyme 2.** *Circulation* 2005;111:2605–2610.
71. Ferrario CM, Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Smith RD, Chappell MC. **Effects of renin angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1–7) forming enzymes and receptors.** *Kidney Int* 2005;68:2189–2196.
72. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC, Ferrario CM. **Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats.** *Am J Physiol* 2006;291:H2166–H2172.
73. Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, Speth RC, Raizada MK, Katovich MJ. **Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1–7).** *Am J Physiol* 2007;292:H736–H742.
74. Ferreira AJ, Oliveira TL, Castro MC, Almeida AP, Castro CH, Caliari MV, Gava E, Kitten GT, Santos RA. **Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1–7) analogue AVE 0991.** *Life Sci* 2007;81:916–923.
75. Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. **Angiotensin-(1–7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion.** *Hypertension* 2001;38:665–668.
76. Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. **Angiotensin-(1–7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts.** *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1083–1090.
77. Varagic J, Trask A, Jessup J, et al. **New angiotensins.** *J Mol Med.* 2008 June ; 86(6): 663–671

78. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, Bekers O, et al: **Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study.** *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1155.
79. Ohtake T, Oka M, Ishioka K, Honda K, et al: **Cardiovascular Protective Effects of On-Line Hemodiafiltration: Comparison With Conventional Hemodialysis.** *Ther Apher Dial*, Vol. **, No. **, 2012
80. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. **Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;
81. Yamamoto T, Shimizu M, Morioka M, et al: **Role of Angiotensin II in the Pathogenesis of Hyperdipsia in Chronic Renal Failure.** *JAMA* 1986;256:604-608
82. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A., Marabini M., et al: **Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment.** *Kidney Int.* 1993;44:107-114.
83. Schünemann B, Girndt J, Quellhorst E. **Hemofiltration as a treatment for "dialysis-resistant" hypertension and hypotensive hyperhydration.** *J Dial.* 1977;1(6):575.
84. Kishimoto T, Yamagami S, Tanaka H, Ohyama T, et al. **Superiority of hemofiltration to hemodialysis for treatment of chronic renal failure: comparative studies between hemofiltration and hemodialysis on dialysis disequilibrium syndrome.** *Artif Organs.* 1980;4(2):86
85. Malliaraki N, Mpliamplias D, Kampa M, et al. **Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients.** *BMC Nephrology* 2003, 4:4

86. Gonzalez Rico M, Puchades MJ, et al. **Efecto del tratamiento con hemodiálisis sobre el estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia renal crónica.** *Nefrologia*. 2006;26(2):218-25.
87. <http://www.pisa.com.mx/>
88. D'Amico M y Locatelli F. **Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment.** *J Nephrol* 2002;15(4):438-445
89. Mariscal A y cols. **Dry weight diagnosis estimated by hemoglobin delta and segmental bioimpedance in hemodiafiltration patients.** *Blood Purif* 2009;Su.597 Abstract presented at World Congress of Nephrology Milan (Sunday, May, 2009).
90. Ishimitsu T, Matsumoto N, et al. **Implication of Angiotensin II as a Cardiovascular Risk Factor in Hemodialysis Patients.** *J Jpn Coll Angiol*, 2007, 47: 383-389
91. Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, D'Andrea A, Marcelli D, Gatti E, Calabrò R. **Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial.** *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 16;56(21):1701-8.