



Cinética del fósforo en hemodiálisis: efecto de membranas de diálisis de diferente biocompatibilidad

P. Gómez-Fernández, G. Velasco, R. Campos*, G. Silgado, R. Pérez-Mijares, D. Torán, M. Ramos y M. Almaraz

Servicios de Nefrología y *Hematología. Hospital General del SAS. Jerez.

RESUMEN

Estudiamos, en 6 enfermos urémicos, la cinética del fósforo y el efecto que sobre ella tienen las modificaciones iónicas, hormonales y de las citoquinas interleukina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) durante una hemodiálisis (HD) con membranas de diferente biocompatibilidad: cuprofan (C), poliacrilonitrilo (PAN) y poliacrilonitrilo especial (SPAN).

Con todas las membranas se observó un significativo descenso de la fosforemia en las primeras horas de HD con estabilización posterior de sus valores. Esto ocurría, pese a la persistencia de las pérdidas de fósforo en el líquido de diálisis.

La tasa de reducción total de la fosforemia fue similar en los tres procedimientos. Sin embargo, la de la 2.^a mitad de la HD fue mayor en las membranas biocompatibles PAN ($17 \pm 4\%$) y SPAN ($15 \pm 4\%$) que en la no biocompatible C ($-0,4 \pm 6\%$) ($p < 0,05$). El aclaramiento de fósforo fue similar en las tres membranas. El $59 \pm 6\%$ del fósforo eliminado en el líquido de diálisis en la HD con C procedía del espacio intracelular. Este representó el $43 \pm 8\%$ y $49 \pm 10\%$ en la HD con PAN y SPAN, respectivamente.

Las variaciones de los valores séricos de Ca^{++} , PTH, Mg, insulina, HCO_3^- y K^+ fueron similares con las tres membranas. En ninguno de los tres procedimientos se objetivaron niveles séricos ni intracelulares detectables de IL-6. Los valores séricos de TNF- α aumentaron significativamente en la HD con C, no se modificaron con SPAN y disminuyeron significativamente en la HD con PAN. Los valores intracelulares de TNF- α aumentaron significativamente en la HD con C, y no se modificaron en la HD con PAN y SPAN. No existió correlación entre las modificaciones de la fosforemia y su tasa de reducción, y las modificaciones de TNF- α .

Nuestros resultados sugieren que durante la HD se produce una movilización activa de fósforo desde un reservorio intracelular que obedece a mecanismos desconocidos relacionados con la HD. En la HD con membranas no biocompatibles existen factores adicionales no definidos que aumentan esta movilización. Por otra

Recibido: 23-VI-98.
En versión definitiva: 16-X-98.
Aceptado: 17-X-98.

Correspondencia: Dr. Pablo Gómez-Fernández
Servicio de Nefrología
Hospital del SAS
Ctra. Circunvalación, s/n
11407 Jerez (Cádiz)

parte, la biocompatibilidad y la capacidad de adsorción de la membrana de diálisis influyen en las modificaciones intradialíticas de la monoquina TNF- α .

Palabras clave: **Hemodiálisis. Fósforo. Citoquinas.**

PHOSPHORUS KINETICS IN HEMODIALYSIS: EFFECT OF MEMBRANES WITH DIFFERENT BIOCOMPATIBILITY

SUMMARY

The effect of the changes in ions, hormones and cytokines (IL6 and TNF- α) during hemodialysis (HD) on phosphorus kinetics was studied in 6 uremic patients. We compared three HD membranes: cuprophane (C), polyacrylonitrile (PAN) and special polyacrylonitrile (SPAN).

With all three membranes a meaningful decrease of phosphoremia was observed during the first hour of HD. This rapid decrease was followed by its stabilization in spite the persistence of phosphorus losses into dialysate.

The total reduction rate of phosphoremia was similar in the three procedures. However the reduction rate in the second half of HD was higher with PAN ($17 \pm 4\%$) and SPAN ($15 \pm 4\%$) compared with C ($-0.4 \pm 6\%$) ($p < 0.05$). The phosphorus clearance and the total amount of phosphorus removed were similar with the three membranes $59 \pm 6\%$ of phosphorus removed by C dialysis came from intracellular compartment whereas it was $43 \pm 8\%$ and $49 \pm 10\%$ in the PAN and SPAN dialysis, respectively.

The serum levels of Ca^{++} , PTH, Mg^{++} , HCO_3^- , K^+ and insulin before and after HD were similar with the three membranes. Serum IL6 was not detected. The TNF- α serum concentration increased significantly in C, was unchanged with SPAN dialysis and decreased significantly in PAN dialysis. The TNF- α intracellular concentration was elevated after HD with C and was unchanged after HD with PAN and SPAN. No significant correlation were observed between TNF- α concentration, and serum phosphorus level or its reduction rate.

The results obtained suggest that removing phosphorus by dialysis promotes an active phosphorus mobilization from a cellular pool influenced by homeostatic mechanisms related to HD. This transcellular movement of phosphorus limits the decrease of serum phosphorus during HD. During HD using poorly biocompatible membranes, there are unknown additional factors increasing this mobilization. On the other hand, the serum level of TNF- α during HD appears to be modulated by biocompatibility and the binding properties of dialysis membranes.

Key words: **Phosphorus. Hemodialysis. Cytokines.**

INTRODUCCION

El fósforo ejerce un papel muy importante en la génesis del hiperparatiroidismo secundario urémico por sus efectos sobre la calcemia y niveles de $1,25(OH)2D3$, y por su acción directa sobre la producción de parathormona (PTH)¹⁻⁵.

La obtención de niveles adecuados de fosforemia en enfermos urémicos requiere la limitación de su ingesta, la administración de quelantes del fósforo y la eliminación adecuada de fósforo durante la diálisis.

El comportamiento de la fosforemia durante la HD se caracteriza por un descenso importante durante la primera mitad de la HD seguido por una estabilización de sus niveles séricos y un aumento post-diálisis lo que sugiere salida celular de fósforo durante y después de la HD⁶⁻⁸.

Los factores que intervienen en este movimiento transcelular del fósforo durante la HD son desconocidos. Durante la HD se pueden generar mediadores como citoquinas con capacidad para estimular la actividad osteoclástica y movilizar calcio y fósforo del hueso⁹⁻¹¹.

En el presente trabajo comparamos el comportamiento de la fosforemia durante una HD con membranas de diferente biocompatibilidad analizando la participación de factores iónicos, hormonales y citoquinas (interleukina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 6 enfermos, de una edad de 41 ± 8 años, con insuficiencia renal crónica en tratamiento con HD durante 23 ± 9 meses. La causa de la insuficiencia renal era glomerulonefritis crónica en cinco enfermos y poliquistosis renal en otro. Todos los enfermos tomaban carbonato cálcico como quelante del fósforo, cuya dosis ($2,7 \pm 0,3$ g/d) se mantuvo inalterada durante el estudio. Ninguno de los enfermos recibía tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D. Cada enfermo fue estudiado en 3 sesiones diferentes de HD de 4 horas de duración utilizando en cada una de ellas una membrana diferente: cuprofán con una superficie de $1,8 \text{ m}^2$ (C), poliacrilonitrilo con una superficie de $1,6 \text{ m}^2$ (PAN) y poliacrilonitrilo especial con una superficie de $1,6 \text{ m}^2$ (SPAN). La elección de la secuencia de membranas se hizo por randomización. Tras la elección de la membrana el enfermo recibía su diálisis habitual con la membrana asignada durante dos días realizándose el estudio en la tercera HD. El intervalo entre los estudios fue de 7 días. El estudio se hizo en situación de ayuno. Se mantuvieron las mismas características de diálisis (flujo sanguíneo y tasa de ultrafiltración) en las tres HD. La composición del líquido siempre fue la misma: Na^+ 137 mEq/l; Cl^- 102 mEq/l; K^+ 1,5 mEq/l; HCO_3^- 39 mEq/l; Mg^{++} 1 mEq/l; calcio 7 mg/dl; glucosa 1,5 g/l; acetato 4 mEq/l.

Antes de la HD y durante la HD con intervalos de 1 hora, se extrajo sangre de la línea arterial (entrada al dializador) para determinación de calcio total, Ca^{++} , fósforo, PTH, urea, creatinina y K^+ . Antes y al final de la HD se determinaron Mg^{2+} , HCO_3^- e insulina. Horariamente se recogió todo el efluente del dializado para determinación del balance de calcio y K^+ , y las pérdidas de fósforo, urea y creatinina. El efluente del líquido de diálisis se cuantificó por doble pesada, calculándose el flujo del líquido de diálisis a partir de la diferencia entre el líquido recogido y la ultrafiltración horaria. El balance horario se calculó a partir de las diferencias entre aporte y salida (aporte: concentración medida en la entrada del líquido de diálisis multiplicada por el flujo de líquido de diálisis (litros/hora); salida: concentración medida en el efluente multiplicada por la cantidad total recogida. De la suma de los balances horarios se calculó el balance total. De los valores de fósforo antes de la HD (T0) y al final de la HD (T240)

se calculó la tasa total de reducción del fósforo (TRTF) según la fórmula: $TRTF = T0 - T240/T0 \times 100$. De igual modo, se calcularon la tasa de reducción de fósforo de la primera mitad (TRF1^a) ($TRF1^a = T0 - T120/T0 \times 100$) y la tasa de reducción de fósforo de la segunda mitad (TRF 2.^a) ($TRF 2.^a = T120 - T240/T120 \times 100$)⁶.

La cuantificación de las pérdidas extracelulares e intracelulares de fósforo y K^+ se calcularon a partir de fórmulas modificadas¹² asumiendo un volumen extracelular del 20% del peso:

Fósforo o K^+ eliminado del compartimento extracelular (EXTRAC.) = (peso preHD \times 20/100) - (peso PostHD \times 20/100) \times T240); donde T0 es la concentración sérica prediálisis de fósforo o K^+ y T240 concentración sérica postdiálisis de fósforo o K^+ .

K^+ eliminado del compartimento intracelular (K. INTRAC) = Eliminación neta de K^+ - K^+ EXTRAC. La eliminación neta de K^+ es la diferencia entre el aporte y la eliminación de K^+ (aporte: concentración de K^+ del líquido de diálisis fresco por el volumen recogido de dializado (litros) menos volumen ultrafiltrado; eliminación: volumen de dializado recogido por su concentración de K^+).

Fósforo eliminado del compartimento intracelular (F. INTRAC.) = Volumen recogido de dializado por su concentración de fósforo - F. EXTRAC.

El aclaramiento (Cl) de fósforo, urea y creatinina se hizo mediante la fórmula que considera la cantidad de soluto eliminada en el líquido de diálisis (D) y el área bajo la curva (ABC) ($Cl = D/ABC$). El ABC es la suma de las áreas parciales calculadas como el cociente entre la diferencia de la concentración sérica de la sustancia en un intervalo de tiempo (60') y sus logaritmos.

Los valores de calcio, fósforo y PTH se expresan en valores absolutos y porcentuales en relación al valor basal (T0).

La concentración sérica de los solutos analizados era corregida para el agua plasmática según la fórmula: $C/(0,984 - 0,000718 \times \text{concentración de proteínas (g/l)})$. Donde C es la concentración sérica del soluto.

El calcio total, fósforo, urea e iones se determinaron en un autoanalizador Hitachi 917 (Boehringer Mannheim), el Ca^{++} por electrodo selectivo (autoanalizador NOVA), la PTH intacta por RIA (Nichols Institute, Netherlands) y la insulina por inmunoensayo de micropartículas (autoanalizador IMX, Abbott). La IL-6 y TNF- α séricos e intracelulares se determinaron por enzoinmunoensayo (EIA). El límite de detección era 31 pg/ml para la IL-6 y 25 pg/ml para TNF- α . Como controles de los niveles séricos de citoquinas se utilizaron 20 personas sanas. Las células linfomononucleares eran separadas en Ficoll-Hypack y lavadas tres veces en RPMI 1640 (Biochrom KG, Berlin) y llevadas a una concentración de 5×10^5 /ml. Las cé-

lulas eran congeladas a -85°C y descongeladas tres veces. Después del tercer ciclo, las células se centrifugaban a 5.000 g durante 15 minutos y el sobrenadante, representando el componente intracelular, era almacenado a -85°C hasta su determinación.

El estudio estadístico se hizo con el programa Rsigma. El análisis de los cambios secuenciales en cada diálisis y la comparación entre las diferentes membranas se hizo por el análisis de la varianza con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. La TRF2ª mitad se convirtió en variable cualitativa (aumento/disminución) y su comparación entre las diferentes membranas se hizo por medio del χ^2 . El estudio de la relación entre las diferentes variables se hizo mediante el coeficiente de correlación. Los resultados se expresan como media \pm error estándar ($X \pm \text{ES}$). Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

No existieron diferencias significativas en los aclaramientos de urea, creatinina y fósforo ni en la eliminación total de K^+ y fósforo entre las tres membranas (tabla I). El balance de calcio fue positivo y similar en los tres procedimientos (C: 281 ± 92 ; PAN: 407 ± 85 ; SPAN: 446 ± 182 mg/4 h). En las tres membranas se observó un aumento significativo del Ca^{++} y una disminución significativa de la PTH, sien-

Tabla I. Aclaramiento (Cl) de solutos y eliminación horaria y total de fósforo y K^+ en las diferentes membranas ($x \pm \text{ES}$)

	Cuprofán	PAN	SPAN
Cl urea (ml/min)	213 (8)	235 (13)	213 (7)
Cl creatinina (ml/min)	160 (10)	157 (14)	153 (5)
Cl fósforo (ml/min)	122 (16)	116 (9)	110 (13)
Eliminación de fósforo (mg):			
1.ª hora	282 (36)	345 (51)	299 (28)
2.ª hora	225 (33)	250 (37)	230 (34)
3.ª hora	184 (25)	225 (27)	201 (33)
4.ª hora	162 (28)	200 (22)	150 (38)
TOTAL	854 (109)	1.021 (128)	880 (127)
Eliminación neta de K^+ (mEq):			
1.ª hora	24 (3)	26 (3)	23 (2)
2.ª hora	21 (2)	22 (2)	19 (3)
3.ª hora	17 (2)	17 (2)	16 (2)
4.ª hora	17 (2)	15 (2)	14 (3)
TOTAL	78 (9)	81 (8)	78 (5)

PAN: poliacrilonitrilo; SPAN: poliacrilonitrilo especial.

do la tasa de aumento del Ca^{++} y la tasa de reducción de la PTH de cuantía similar (C: $27 \pm 5\%$ y $-70 \pm 5\%$; PAN: $34 \pm 5\%$ y $-81 \pm 4\%$; SPAN: $30 \pm 3\%$ y $-70 \pm 6\%$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en los valores prediálisis de fosforemia en los tres procedimientos. Con las tres membranas se observó una reducción significativa de la fosforemia a los 60 minutos de la HD con estabilización posterior de sus valores (fig. 1a). Expre-

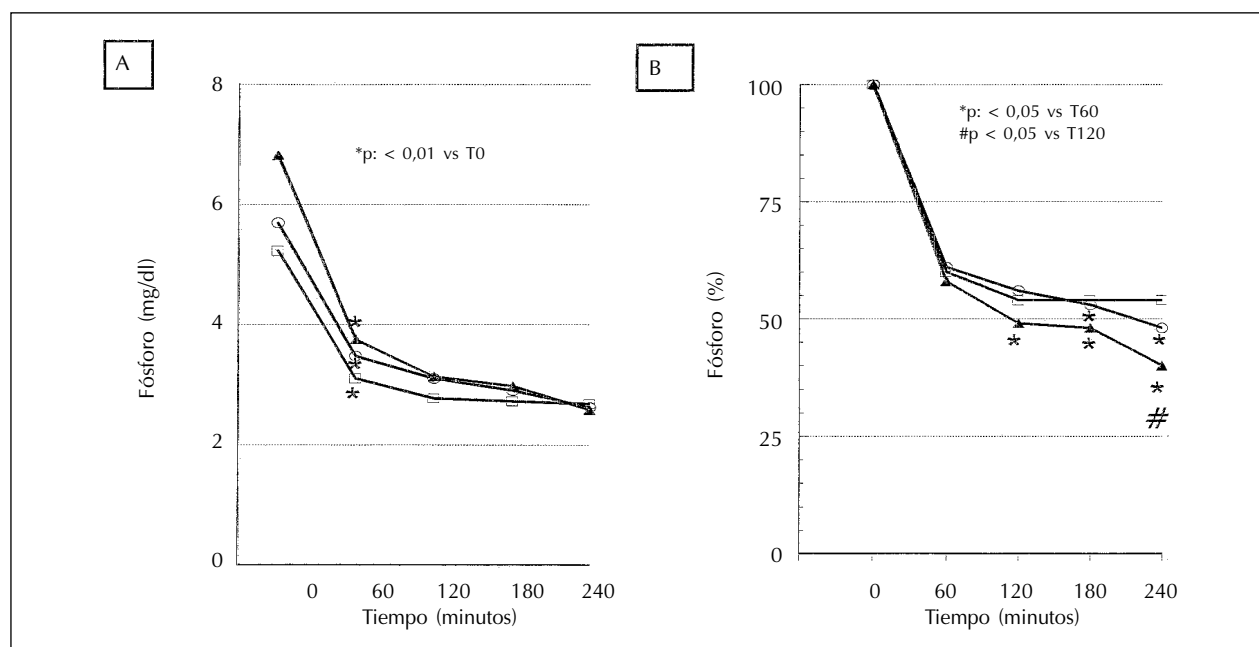


Fig. 1.—Valores absolutos de fosforemia durante la hemodiálisis. (B): valores porcentuales de fosforemia durante la hemodiálisis: (□): diálisis con cuprofán, (○): diálisis con poliacrilonitrilo especial; (▲): diálisis con poliacrilonitrilo.

sados los valores de fosforemia como porcentaje del valor prediálisis, en la HD con C no se observaron modificaciones significativas a partir de los 60 minutos mientras que en la HD con PAN y SPAN se evidenció un descenso significativo posterior a los 60 minutos de HD (fig. 1b). No existieron diferencias significativas en la tasa total de reducción del fósforo (TRTF) entre las tres membranas (cuprofán: $46 \pm 4\%$; PAN: $60 \pm 4\%$; SPAN: $52 \pm 5\%$). En todas las membranas la reducción más importante de la fosforemia se produjo en las dos primeras horas de la HD (TR1ª mitad) (C: $45,8 \pm 3\%$; PAN: $51 \pm 5\%$, SPAN: $44 \pm 5\%$). Sin embargo, la TRF2ª mitad fue mayor en la HD con PAN ($17 \pm 4\%$) y SPAN ($15 \pm 4\%$) que con C ($-0,4 \pm 6\%$) ($p < 0,05$) y de signo contrario (χ^2 : $p < 0,05$). Mientras que en la HD con C el fósforo eliminado del compartimento intracelular fue mayor que el del compartimento extracelular ($59 \pm 6\%$ vs $41 \pm 6\%$), en las HD con PAN y SPAN fue mayor o igual el procedente del espacio extracelular ($43 \pm 8\%$ vs $56 \pm 8\%$ y $49 \pm 10\%$ vs $50 \pm 10\%$, respectivamente). En los tres procedimientos la mayor parte del K^+ eliminado procedía del compartimento intracelular (C: $73 \pm 4\%$; PAN: $66 \pm 3\%$; SPAN: $68 \pm 1\%$). En un análisis conjunto, la TRTF se correlacionó directamente con la fosforemia prediálisis ($r: 0,870$, $p < 0,05$) y con el fósforo eliminado del compartimento extracelular ($r: 0,897$; $p < 0,05$), e inversamente con el fósforo eliminado del compartimento intracelular ($r: =0,506$, $p < 0,05$). La eliminación de fósforo del sector extracelular se correlacionó con la eliminación neta de K^+ ($r: 0,506$, $p < 0,05$). En el análisis de covarianza considerando la fosforemia prediálisis como covariable, la TRF2ª mitad en la HD con C persistió inferior a la observada en las HD con PAN y SPAN.

Los valores séricos prediálisis de Mg^{2+} , HCO_3^- e insulina fueron similares con las tres membranas. Tras la HD se observó un aumento significativo del HCO_3^- y una disminución significativa del Mg^{2+} de igual cuantía en las tres membranas. La insulinemia disminuyó significativamente y por igual en los tres procedimientos (tabla II).

Los niveles séricos de IL-6 y TNF- α en los controles sanos fue inferior al límite de detección del enzoinmunoensayo. En ninguno de los enfermos urémicos se detectó IL-6 sérica ni intracelular antes ni después de la HD. No existieron diferencias significativas en los niveles séricos prediálisis de TNF- α entre las tres membranas. Mientras tras la HD con C se observó un aumento significativo de TNF- α , éste no se modificó en la HD con SPAN y disminuyó significativamente después de la HD con PAN (tabla II). Los niveles intracelulares de TNF- α aumentaron significativamente tras la HD con C, y no

Tabla II. Parámetros sanguíneos hormonales y bioquímicos antes ($x \pm ES$) (preHD) y después (postHD) de diálisis con cuprofán (C), poliacrilonitrilo (PAN) y poliacrilonitrilo especial (SPAN)

	preHD	postHD	p
PTH (pg/ml)			
C	272 \pm 51	71 \pm 7	< 0,05
PAN	233 \pm 43	37 \pm 6	< 0,05
SPAN	231 \pm 43	57 \pm 7	< 0,05
Insulina (μ g/ml)			
C	19 \pm 1	15 \pm 1	< 0,05
PAN	20 \pm 1	18 \pm 1	< 0,05
SPAN	22 \pm 2	17 \pm 1	< 0,05
TNF- α sérico (pg/ml)			
C	47 \pm 5	56 \pm 6	< 0,01
PAN	50 \pm 6	33 \pm 3	< 0,05
SPAN	45 \pm 3	47 \pm 2	ns
TNF- α intracelular (pg/ml)			
C	52 \pm 3	59 \pm 2	< 0,01
PAN	52 \pm 2	50 \pm 4	ns
SPAN	58 \pm 2	59 \pm 2	ns
K^+ (mEq/l)			
C	4,5 \pm 0,5	2,9 \pm 0,1	< 0,01
PAN	4,6 \pm 0,3	2,8 \pm 0,1	< 0,01
SPAN	4,6 \pm 0,3	2,7 \pm 0,1	< 0,01
HCO_3^- (mEq/l)			
C	19 \pm 0,2	28 \pm 0,5	< 0,01
PAN	20 \pm 0,2	28 \pm 0,5	< 0,01
SPAN	19 \pm 0,2	28 \pm 0,5	< 0,01
Ca^{++} (mg/dl)			
C	3,95 \pm 0,2	4,98 \pm 0,1	< 0,01
PAN	3,76 \pm 0,1	5,06 \pm 0,2	< 0,01
SPAN	3,70 \pm 0,2	4,80 \pm 0,2	< 0,01
Fósforo (mg/dl)			
C	5,2 \pm 0,8	2,7 \pm 0,2	< 0,01
PAN	6,8 \pm 0,9	2,6 \pm 0,2	< 0,01
SPAN	5,7 \pm 0,5	2,6 \pm 0,1	< 0,01
Mg^{++} (mg/dl)			
C	2,7 \pm 0,1	1,8 \pm 0,1	< 0,01
PAN	2,8 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1	< 0,01
SPAN	2,9 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1	< 0,01

se modificaron tras la HD con PAN y SPAN. Comparadas las tres membranas, el valor porcentual de TNF- α después de la HD con C ($115 \pm 3\%$) fue superior ($p < 0,01$) a la observada en la HD con PAN ($97 \pm 3\%$) y con SPAN ($102 \pm 1\%$). No se observó correlación entre variaciones de la fosforemia y su tasa de reducción, por una parte, y la concentración de TNF- α , por otra.

DISCUSION

Nuestros resultados revelan que, de forma precoz durante la primera parte de la HD con membranas de diferente biocompatibilidad, se produce una reducción muy importante de los niveles séricos de fósforo con estabilización posterior de sus valores hasta el final de la HD.

El estudio de la transferencia de fósforo al líquido de diálisis evidenció que, pese a disminuir progresivamente a lo largo de la diálisis, persistió durante todo el procedimiento. La coexistencia de estos hechos, estabilidad de la fosforemia tras el descenso inicial en presencia de pérdida continuada transdialítica de fósforo, es consistente con la transferencia de fósforo desde un reservorio extracelular al compartimento vascular. Así, la eliminación de fósforo del sector vascular durante la diálisis es balanceada por la entrada de fósforo a este sector.

Una dinámica similar del fósforo ha sido comprobado por otros investigadores⁶⁻⁸. El reservorio celular del que procede el fósforo no es bien conocido. El descenso habitual de la fosforemia durante la HD no promueve disminución del ATP intraeritrocitario¹³. Basándose en la capacidad de la utilización de líquido de diálisis con fósforo y de la infusión intravenosa de fósforo durante la HD para inhibir el aumento de la calcemia, y en estudios *in vitro*, se ha sugerido que la pérdida dialítica de fósforo estimula la transferencia de calcio y fósforo desde un reservorio óseo intercambiable^{5,14,15}. Dada la magnitud de la eliminación de fósforo del espacio intracelular objetivada en nuestro estudio, es plausible la participación del hueso, principal reservorio de fósforo.

Se desconocen los factores que intervienen en este comportamiento de la fosforemia durante la HD. Tanto la alcalosis como la insulina promueven captación celular de fósforo. Obviamente, no se puede involucrar al bicarbonato, que aumentó durante la HD, en la salida celular de fósforo. Aunque en nuestro estudio, la insulinemia disminuyó durante la HD, la escasa cuantía de sus variaciones absolutas hacen poco probable su participación en los cambios observados.

Teóricamente, la PTH podría intervenir en la movilización de fósforo. El descenso observado en nuestro estudio de la concentración de PTH no parece sustentar la participación de esta hormona en la liberación de fósforo desde un reservorio óseo.

Se ha sugerido que la deplección dialítica de potasio extracelular produce hiperpolarización celular lo que induciría salida de fósforo de la células hasta que se reinstaura el potencial de membrana⁸. La correlación encontrada en nuestro estudio entre la eliminación de fósforo del sector extracelular y la eliminación neta de potasio apoya la participación del K⁺. Sin embargo, la igualdad de la eliminación neta de K⁺ y de sus valores séricos entre las tres membranas no evitó las diferencias en la tasa de reducción de fósforo de la 2.^a mitad de la HD. Sería necesario realizar HD con diferentes concentraciones de K⁺ en el líquido de diálisis para confirmar o refutar esta hipótesis.

En un estudio paralelo en el que no se consideró la membrana de HD, observamos la existencia de un aumento rebote de la fosforemia una hora post-diálisis lo que sustenta la persistencia del movimiento transcelular de fósforo una vez concluida la HD. Este fenómeno se atenúa, pero no se previene totalmente, cuando se impide el descenso de la fosforemia usando líquido de diálisis con fósforo. No parece por tanto que un descenso importante de la fosforemia promueva por sí solo el movimiento intercompartimental de fósforo.

En el presente trabajo, el comportamiento de la fosforemia en la segunda mitad de la HD dependió de la membrana de diálisis. En relación a la fosforemia inicial y en términos porcentuales, en la membrana «no biocompatible» de cuprofán no se observaron modificaciones tras el descenso inicial mientras que en la HD con las membranas «biocompatibles» PAN y SPAN hubo una disminución posterior. Los valores de aclaramiento de fósforo fueron similares en las tres membranas. Esta observación y la mayor cantidad de fósforo eliminado procedente del espacio intracelular en la diálisis con cuprofán sugieren que las variaciones observadas en la fosforemia en la segunda mitad no se deben a diferencias de la capacidad depurativa de las membranas y que en las membranas «no biocompatibles» pueden existir factores que promueven una suelta adicional de fósforo desde el compartimento intracelular. Tanto la IL-6 como el TNF- α tienen capacidad para estimular la resorción ósea y, por tanto, suelta celular de fósforo¹¹. Si bien los niveles de TNF- α aumentaron en la HD con la membrana no biocompatible de cuprofán, los niveles absolutos séricos e intracelulares fueron similares en las tres membranas. Este hecho junto a la falta de correlación entre TNF- α y las variaciones de la fosforemia no sustentan la participación de esta monoquina en las diferencias observadas en la tasa de reducción de fósforo entre las membranas estudiadas. No se observaron niveles detectables de IL-6. Desconocemos la posible participación de otras citoquinas no analizadas en este estudio.

Los resultados de activación de citoquinas durante la HD han aportado resultados dispares, describiéndose en unos casos normalidad y, en otros, disminución o aumento de activación¹⁶⁻¹⁸. Se han invocado como factores responsables los derivados de la activación del complemento, el acetato, la interacción células-membrana de diálisis y las endotoxinas del líquido de diálisis^{10,19,20}. El hecho de que en el presente estudio los niveles de TNF- α séricos e intracelulares aumentaran en la HD con C a diferencia de lo observado en las otras dos membranas señala la importancia de la biocompatibilidad en la ge-

neración intradialítica de esta monoquina. Por otra parte, las diferencias observadas en el TNF- α entre las membranas PAN y SPAN, de igual biocompatibilidad y permeabilidad, pero diferentes capacidades de unión por modificaciones de las cargas negativas (disminución del componente Na-metalilsulfonato en el SPAN)²¹, sugiere que el descenso de TNF- α sérico observado tras la HD con PAN puede ser debido a la capacidad de adsorción de esta membrana. La ausencia de cambios en los niveles intracelulares de TNF- α en la HD con PAN apoyaría este hecho.

La utilización de fórmulas convencionales teóricas de cuantificación y distribución del agua corporal, fósforo y potasio puede ser una limitación del presente trabajo. No obstante, creemos que el diseño seguido en el que cada enfermo es control de sí mismo, y la utilización de la misma metodología en las tres membranas permiten valorar los datos obtenidos.

En resumen, nuestros resultados sugieren que durante la HD se produce una movilización activa de fósforo desde un reservorio celular/hístico, que obedece a mecanismos homeostáticos complejos y desconocidos, y que es promovida por factores relacionados con la hemodiálisis. Este hecho condiciona estabilidad de la fosforemia tras su descenso en las primeras horas de HD. En la HD con membranas no biocompatibles pueden existir factores adicionales no definidos que aumentan esta movilización de fósforo intracelular. Por otra parte, las variaciones de TNF- α durante la HD se relacionan con la biocompatibilidad y la capacidad de adsorción de la membrana de diálisis.

BIBLIOGRAFIA

1. Slatopolsky E, Bricker NS: The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 4: 141-146, 1973.
2. Condamine L, Vztovsniak F, Friedlander G, Menaa C, Garabedian M: Local action of phosphate depletion and insulin-like factor 1 on *in vitro* production of 1,25-dihydroxy-vitamin D by cultured mammalian kidney cells. *J Clin Invest* 94: 1673-1679, 1994.
3. Portale AA, Halloran BP, Curtis Morris J: Physiologic regulation of serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83: 1494-1499, 1989.
4. Combe C, Aparicio M: Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 46: 1381-1386, 1994.
5. Gómez-Fernández P, Ruiz Robles A, Velasco G, Silgado G, Pérez-Mijares R, Ramos M, Torán D, Almaraz Jiménez M: Efecto del fósforo sobre la producción de parathormona (PTH) durante la hemodiálisis. *Neфроlogía* 18: 10-15, 1998.
6. Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T: Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18: 302-307, 1982.
7. DeSoi CA, Umans JG: Phosphate kinetics during high flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 4: 1214-1218, 1993.
8. Haas T, Hillion D, Dongradi G: Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (Supl. 2): 108-113, 1991.
9. Mege JL, Olmer M, Purgus R, Bertocchio P, Farnier C, Kaplanski S, Capo C, Bongrad P: Haemodialysis membranes modulate chronically the production of TNF- α , IL1 beta and IL6. *Nephrol Dial Transplant* 6: 868-875, 1991.
10. Canivet E, Lavaud S, Wong T, Guenounou M, Willemain JC, Potron G, Chanard J: Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor- α levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 23: 41-46, 1994.
11. Monier-Faugere MC, Malluche H: Role of cytokines in renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 327-332, 1997.
12. Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Müller-Brand J: Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis, relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1629-1634, 1997.
13. Gómez-Fernández P, Alcalá M, Silgado G, Velasco G, Campos R, Almaraz M: Hemólisis en hemodiálisis: papel de la hipofosforemia. *Neфроlogía* 17: 162-165, 1997.
14. Carney SL, Gillies AHB: Acute dialysis hypercalcemia and dialysis phosphate loss. *Am J Kidney Dis* 11: 377-382, 1988.
15. Somerville PJ, Kaye M: Action of phosphorus on calcium release in isolated perfused rat tail. *Kidney Int* 22: 348-354, 1982.
16. Engelberts I, Francot GJ, Leunissen KM, Haenen B, Ceska M, Van Der Linden CJ, Buurman WA: Effect of hemodialysis on peripheral blood monocyte tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 secretion *in vitro*. *Nephron* 66: 396-403, 1994.
17. Grooteman MPC, Nube MJ, Daha MR, Van Limbeek J, Van Deuren M, Schoorl M, Bet PM, Van Houte AJ: Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. *J Am Soc Nephrol* 8: 1745-1754, 1997.
18. Tetta C, Camussi G, Turello E, Salomone M, Aimo G, Priolo G, Segoloni G, Vercellone A: Production of cytokines in hemodialysis. *Blood Purif* 8: 337-346, 1990.
19. Bingel M, Koch KM, Lonneman G, Dinarello CA, Shaldon S: Enhancement of *in vitro* human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet* 1: 14-16, 1987.
20. Pereira BJC, Snodgrass BR, Hogan PJ, King AJ: Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int* 47: 603-610, 1995.
21. Mujais SK, Schimdt B, Hacker H, Opatrny K, Gurland HJ: Synthetic modification of PAN membrane; biocompatibility and functional characterization. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 3): 46-51, 1995.