



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**

**IMPACTO DE LA TASA DE RELLENO VASCULAR
EN HEMODIÁLISIS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

**EN:
NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
JUAN PABLO RIVAS DE NORIEGA**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)
DR. JOSÉ SALVADOR LÓPEZ GIL**

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

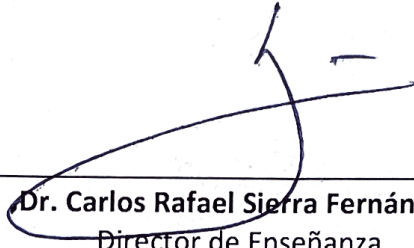


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

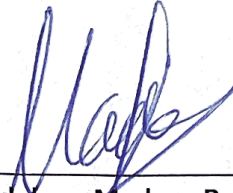
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

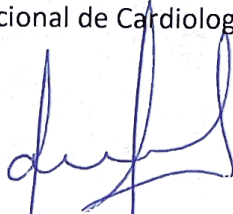
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dra. Magdalena Madero Rovalo
Profesor Titular de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. José Salvador López Gil
Tutor de Tesis
Médico Adscrito de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Juan Pablo Rivas de Noriega
Residente de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



RESUMEN

Introducción: El uso de tasas de ultrafiltración (TUF) superiores a 10-13ml/kg/hr se han considerado un factor de riesgo para hipotensión intradialítica (HID) en pacientes con hemodiálisis (HD) crónica. Sin embargo, esto no considera la tasa de relleno vascular (TRV) intradialítica individual de cada paciente.

Objetivos: Buscamos describir el comportamiento de la TRV intradialítica en pacientes con enfermedad renal crónica en una unidad de hemodiafiltración y ver su impacto en el desarrollo de HID, así como encontrar factores asociados con una mejor TRV.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo en 30 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Por medio del cálculo del volumen plasmático por el método dilucional y los cambios en el volumen relativo sanguíneo (VRS) se estimó la tasa de relleno vascular durante 18 intervalos de 10 minutos cada uno en cada sesión de HD, en un total de 166 sesiones.

Resultados: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tenían mayores deltas TUF-TRV en los primeros 50 minutos de sesión, con el desarrollo de hipotensión intradialítica ($p = <0.05$). No hubo diferencia entre la TUF, TRV y la relación TRV/TUF con el desarrollo de hipotensión intradialítica. Sin embargo, en el modelo general lineal de muestras repetidas se encontró una tendencia a la significancia entre tener menores relaciones de TRV/TUF con el desarrollo de hipotensión intradialítica ($p = 0.07$).

Conclusiones: Con la medición de la TRV buscamos encontrar una herramienta nueva – que en conjunto con las demás herramientas con las que contamos – nos permita UF a nuestros pacientes de una manera más segura y efectiva.

Palabras clave: Tasa relleno vascular, Ultrafiltración, Hemodiálisis

SUMMARY

Introduction: Ultrafiltration rates (UFR) higher than 10-13ml/kg/hr are considered a risk factor for the development of intradialytic hypotension (IDH) in patients on chronic hemodialysis (HD). However, this does not take into account the individual plasma refilling rate (PRR) of each patient.

Objective: We seek to describe the intradialytic PRR in patients with chronic kidney disease (CKD) in a hemodialysis clinic and analyze its impact on the development of IDH, as well as looking into diverse variables that impact the PRR.

Method: Observational descriptive study in 30 patients with CKD on HD. A total number of 166 HD sessions were analyzed. Plasmatic volume was calculated with the dilutional method. PRR was then calculated based on the relative blood volume throughout 18 intervals of 10 minutes each.

Results: We found a significant difference between patients UFR-PRR delta during the first 50 minutes of the HD session with the development of IDH ($p = <0.05$). There was no difference between UFR, PRR and the PRR/UFR ratio and IDH. However, in the general linear model of repeated measures we found a trend toward significance between the PRR/UFR ratio and IDH ($p = 0.07$).

Conclusions: By measuring the PRR we seek to provide a new tool that could allow us to give adequate UF volume to our patients in a more safe and efficient manner.

Key Words: Plasma refilling rate, Ultrafiltration, Hemodialysis

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS.....	16
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	17
TIPO DE ESTUDIO	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.....	17
POBLACIÓN DE ESTUDIO	18
INTERVENCIÓN	18
VARIABLES DE ESTUDIO	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
III. RESULTADOS.....	25
IV. DISCUSIÓN.....	39
IV. CONCLUSIONES	42
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

I. Introducción

Marco Teórico

Compartimentos del agua corporal

El cuerpo humano está compuesto principalmente por agua y representa el 60% y 50% del peso corporal total de hombres y mujeres, respectivamente. El agua corporal total (ACT) se encuentra distribuida entre el espacio intracelular y extracelular; el primero contiene 2/3 partes del volumen total y el segundo 1/3 parte del mismo. A su vez, el espacio extracelular está dividido en el espacio extravascular que contiene el 75% del volumen de este compartimento y por el espacio intravascular que contiene el 25% restante [1].

El espacio intracelular contiene la mayor parte del ACT, sin embargo, su distribución en los diferentes tejidos no es homogénea ya que hay tejidos ricos en agua como los son músculo, piel, vísceras y el cerebro que están compuestos en un 70-80% de agua y hay tejidos con baja cantidad de agua como lo son los huesos y la grasa que únicamente están conformados en 10-20% por agua [1].

El espacio extracelular se divide en el espacio intravascular que está compuesto por el agua plasmática y a su vez por el espacio extravascular que se subdivide en cuatro compartimentos: intersticio y linfa, tejido conectivo denso y hueso, cavidades corporales (pleura, pericardio, peritoneo, líquido cefalorraquídeo) y tejido adiposo [1].

Distribución del agua corporal

El movimiento de agua entre el espacio intravascular y el espacio extravascular se encuentra determinado por las fuerzas de Starling, donde encontramos 5 determinantes principales: presión hidrostática intravascular (P_{Hv}), presión hidrostática intersticial (P_{Hi}), presión oncótica intravascular ($P_{\pi v}$), presión oncótica intersticial ($P_{\pi i}$) y por el coeficiente de filtración (K_f). En un contexto fisiológico, la P_{Hv} es mayor a la P_{Hi} por lo que el volumen plasmático se distribuye del espacio intravascular hacia el espacio extravascular;

mientras que la P_{π_v} es mayor que la P_{π_i} por lo que el volumen extravascular se distribuye hacia el espacio intravascular [2].

Es de especial complejidad el movimiento de volumen del espacio extravascular al espacio intravascular, ya que no depende únicamente de la concentración de proteínas en cada lado de la membrana, sino de la carga de las mismas en lo que es conocido como el efecto de Gibbs-Donnan [2,3].

En cuanto a *la concentración de proteínas* se refiere, hablamos de un gradiente de presión oncótico que determina el movimiento de agua. Si bien se menciona previamente que de acuerdo a las fuerzas de Starling, este gradiente de presión es el que lleva reabsorción de agua del espacio extra al intravascular, esto realmente no ocurre de esta manera [2]. En diferentes estudios en animales no se ha podido demostrar que exista una reabsorción de agua del espacio extra a intravascular [4], al menos no en un estado estable del intercambio de agua intercompartamental como se demostró en un estudio realizado por Landis [5]. En base a lo anterior, pareciera que el efecto del gradiente oncótico se opone a la fuga de volumen del espacio intra hacia el extracelular, más no se asocia a reabsorción del mismo; en otras palabras, se opone al efecto de la P_{H_v} [2]. Por último, Aukland y Reed encontraron otro defecto en las fuerzas de Starling, ya que al calcular el volumen que entra hacia los vasos linfáticos derivado de los determinantes propuestos por Starling, notaron que estos últimos supraestimaban la presión generada en los linfáticos [6]. La explicación más plausible hacia dicha paradoja se puede explicar por medio del modelo del glucocálix en el cual se establece que el gradiente de presión oncótica no se genera de acuerdo a la diferencia entre la P_{π_v} y la P_{π_i} , sino a la diferencia entre la P_{π_v} y la presión oncótica que se encuentra en el subglucocálix (P_{π_g}). Al reajustar los cálculos del volumen/presión esperados a nivel linfático de acuerdo a este modelo, existe una adecuada correlación a diferencia al modelo expresado por Starling [7,8,9]. Es importante destacar que a nivel intravascular, la albúmina representa el 66 a 75% de la P_{π_v} , sin embargo, el efecto de las globulinas suele jugar un rol importante en estados de hipoalbuminemia [10]. De acuerdo a lo mencionado previamente, la única manera en la que el agua que sale del espacio intra

al extracelular (aproximadamente 8 litros/día) regresa al espacio intracelular, es a través del flujo linfático donde 4 litros/día regresan a la circulación por medio de la circulación de los ganglios linfáticos (una de las excepciones donde si hay reabsorción de volumen hacia el espacio intravascular) y los otros 4 litros/día regresan a través del conducto torácico [1,2].

Por otro lado la *carga eléctrica de las proteínas* también juega un rol importante en el movimiento de agua entre compartimentos, algo conocido como el efecto o equilibrio de Gibbs-Donnan. Para explicar este efecto hay que entender que en el pH del cuerpo humano – desde el 6.8 a nivel intracelular como el 7.4 a nivel extracelular – las proteínas se cargan de forma negativa. Esto conlleva a que las proteínas actúen como aniones y por ende atraigan cationes como el sodio (Na^+) hacia el espacio intravascular y repelen otros aniones como el cloro (Cl^-) y el bicarbonato (HCO_3^-) hacia el espacio extravascular. Entre mayor sea la carga negativa en el espacio intravascular derivado de la concentración de proteínas, mayor será la atracción de iones de Na^+ y por ende de agua hacia este compartimento [3].

Por último, el movimiento de agua entre el espacio intracelular y el espacio extracelular depende principalmente de la osmolaridad en cada uno de los compartimentos o de forma más estricta la tonocidad entre ambos. Osmolaridad implica el efecto de osmoles efectivos e inefectivos, mientras que la tonicidad implica únicamente a los osmoles efectivos que son aquellos que pueden generar un movimiento neto de agua de un lado a otro de la membrana. En el espacio extracelular el principal osmol efectivo es el Na^+ , mientras que en el espacio intracelular es el K^+ . A nivel intracelular el efecto del K^+ y de los aniones compuestos por fosfatos orgánicos (DNA, RNA, fosfolípidos, fosfoproteínas, ATP y ADP) – no por una gran concentración de estos aniones, sino por la carga negativa total que contienen – genera un efecto de Gibbs-Donnan que atrae el volumen al interior de la célula, sin embargo, por medio del efecto de la ATPasa Na-K la salida de iones de Na^+ al espacio extracelular genera un doble efecto de Gibbs-Donnan que equilibra el movimiento de agua entre estos dos compartimentos [2].

Distribución del agua corporal en enfermedad renal crónica avanzada

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de reemplazo renal (TRR) cuentan con alteraciones en la distribución corporal del agua, producto de diversos factores. Tanto la expansión del volumen extravascular como el volumen intravascular disponible para ultrafiltración son factores pronósticos clave en esta población [11].

En este grupo de pacientes el volumen se ve regulado de forma importante por los niveles de sodio no osmóticamente activo que encontramos en piel, músculo y en los glucosaminoglucanos que conforman el glucocálix endotelial [11]. Varios autores han realizado trabajos para calcular los niveles de sodio osmóticamente no activo a nivel de diferentes tejidos como piel y músculo, encontrando una asociación entre mayores niveles de sodio a este nivel con trastornos metabólicos así como sobrecarga de volumen, descontrol de la presión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo [12,13,14, 15]. Por otro lado, en otros estudios se ha hecho énfasis en el rol del glucocálix como amortiguador del sodio, así como los efectos que tiene el desgaste de esta capa del endotelio vascular que se asocian a edema endotelial, lo cual conlleva a rigidez vascular y mayor fuga de sodio hacia tejidos como la piel y musculo que se mencionaron previamente [16,17]. El desgaste del glucocálix se ha demostrado en esta población por medio de un aumento en los niveles séricos de productos de degradación del glucocálix (ej. VCAM-1) así como estudios de imagen en campo oscuro [18,19,20]. Finalmente la acumulación de sodio osmóticamente no activo en los tejido genera una respuesta inflamatoria caracterizada por inducción de citocinas proinflamatorias y linfangiogénesis [12,16,17].

La albúmina es un determinante importante en la distribución del agua corporal. En un estudio realizado en pacientes con diálisis peritoneal analizaron el rol de la hipoalbuminemia en la compartimentalización del agua corporal total [21]. Para analizar dicho estudio es importante enfatizar que un incremento de la relación de agua extracelular (AEC)/agua corporal total (ACT) tomada por bioimpedancia nos traduce que hay expansión del volumen extracelular, sin embargo, esto no distingue entre si el aumento de volumen es a nivel intravascular o a nivel intersticial [22]. Regresando al

estudio, analizaron el impacto de la hipoalbuminemia en la relación AEC/ACT y sobre el volumen plasmático, encontrando que en los pacientes con niveles séricos de albúmina <31.4g/dl había un aumento en la relación AEC/ACT más no en el volumen plasmático, lo cual traduce que hay expansión de volumen intersticial pero no a nivel intravascular. En este sentido hay una mala distribución de este exceso de volumen sobre el peso seco del paciente por una caída de la presión oncótica a nivel intravascular [21]. Un efecto compensador en la presión oncótica intravascular en la hipoalbuminemia, en especial en estados inflamatorios, es el incremento de globulinas [1].

La inflamación juega un rol predominante en la enfermedad renal crónica avanzada y es un factor de riesgo para desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares en esta población [23]. Tiene una correlación muy importante con la sobrecarga hídrica y puede tanto precederla como ser producto de la misma [24]. Para analizar dicha asociación se han utilizado diferentes marcadores de inflamación dentro de los cuales encontramos: proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) [25,26,27]. En uno de estos estudios encontraron que niveles de PCR >6mg/dl son un factor de riesgo independiente de mortalidad [25]. La inflamación puede causar alteraciones en la distribución del volumen corporal por diferentes mecanismos:

1. Aumento de la permeabilidad capilar: en un elegante estudio realizado en pacientes en diálisis peritoneal, se estudio la permeabilidad endotelial por medio del uso ^{125}I -albumina y su correlación con un panel de 17 biomarcadores de inflamación y activación plaquetaria. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo a diferentes características compartidas. El grupo 3 que fue el que se asocio a mayor permeabilidad capilar, tuvo una correlación significativa con los biomarcadores de activación plaquetaria más no con aquellos de inflamación; así mismo los pacientes con Diabetes Mellitus se asociaban más a este perfil. Los pacientes del grupo 1 que tenían un perfil de hipoalbuminemia e inflamación, si bien tenían un aumento en la permeabilidad capilar no fue tan significativo como el grupo 3 [28].

2. Hipoalbuminemia: como se menciona en el estudio anterior, el grupo 1, se caracterizaba por hipoalbuminemia, inflamación y permeabilidad capilar ligeramente aumentada [28]; también se menciona previamente que la hipoalbuminemia se asocia a sobrecarga de volumen en especial a nivel extravascular [21]. En un análisis observacional de la población del estudio HEMO, encontraron que niveles de PCR mayores a 1.3mg/dl se asocian a hipoalbuminemia [29].
3. Modificación de peso seco: la inflamación puede llevar a disminución de la masa magra y de la masa grasa a nivel corporal que conlleva a pérdida de peso. En pacientes en TRR si no se ajusta el peso seco a la baja en base a esto, el paciente presentaría sobrecarga de volumen y las alteraciones en la distribución del volumen corporal previamente comentadas [30].

Por último, se ha visto que los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) también presentan alteraciones en la distribución corporal de volumen. En un estudio se demostró que la población con DM presentaba un aumento en el volumen extracelular y una reducción en el volumen intracelular, así como niveles más altos de sodio osmóticamente no activos en tejidos como la piel [31].

Ultrafiltración en hemodiálisis y desenlaces

El objetivo de la TRR en términos de volumen, es mantener a los pacientes en peso seco que representa aquél peso en el cual el paciente se encuentra normotenso y sin necesidad de uso de medicamentos antihipertensivos. Alcanzar el peso seco por lo general correlaciona con la normalización del espacio extracelular, que como se comentó previamente, se encuentra expandido en pacientes con ERC avanzada en TRR [11]. La sobrecarga de volumen en pacientes en HD se asocia a mayores cifras de presión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, rigidez vascular, inflamación, hospitalizaciones y mortalidad [32-34].

La ultrafiltración (UF) es la remoción del exceso de volumen en los pacientes con ERC avanzada en TRR. Es importante notar que dicho exceso de volumen no se encuentra

todo en el espacio intravascular, sino distribuido en los diferentes compartimentos corporales por lo que al remover el exceso de volumen desde el espacio intravascular debemos de cuidar la velocidad a lo que lo hacemos para no causar eventos de isquemia silente o hipotensión intradialíticas. La velocidad a la cual ultrafiltramos volumen del paciente se le conoce como tasa de ultrafiltración (TUF) [35].

Mucho se ha discutido acerca de los potenciales eventos adversos asociados a TUF elevadas al no permitir un adecuado relleno del compartimento intravascular desde el compartimento extravascular [35]. En un primer estudio donde se abordó esto, se encontró que aquellos pacientes con TUF mayores a 10ml/kg/hr tenían mayor mortalidad por cualquier causa (RR 1.09, $p = 0.02$) pero no en mortalidad cardiopulmonar (RR 1.04, $p = 0.49$) [36]. Posteriormente en un estudio retrospectivo por Flythe *et al* buscaron la asociación entre TUF y mortalidad utilizando la cohorte del estudio HEMO; en esta encontraron que los pacientes con TUF >13ml/kg/hr tenían mayor mortalidad por cualquier causa que los pacientes con TUF <10ml/kg/hr, incluso en el análisis multivariado con un RR 1.59 (1.29-1.66), así mismo mayor mortalidad cardiovascular con un RR 1.71 (1.23-2.38) [37]. Es importante notar en que en este estudio la población que tenía TUF >13ml/kg/hr tenía más pacientes con baja función renal residual, mayor ganancia interdialítica, falla cardíaca y uso de antihipertensivos, si bien en el análisis se ajustó a dichas variables, no se descarta que exista un efecto de confusión residual [37]. En un estudio subsecuente se demostró el impacto independiente que tienen sobre los mismos desenlaces la duración de la sesión de hemodiálisis y el volumen de ganancia interdialítica; sesiones <240 minutos se asociaban a mayor mortalidad con un RR 1.32 (1.03-1.69), así como también una ganancia interdialítica >3kg con un RR 1.29 (1.01-1.65) [38].

Hipotensión intradialítica y desenlaces

Existen múltiples definiciones de hipotensión intradialítica (HID), algunas se basan únicamente en niveles de presión arterial y otras requieren la asociación con sintomatología asociada o la necesidad de una intervención de la terapia dialítica dirigida a mejorar las cifras de presión arterial [39]. La National Kidney Foundation la define como

una caída de la TA sistólica $>20\text{mmHg}$ o de la TA media $>10\text{mmHg}$ más la presencia de síntomas asociados a hipotensión [40]. En un estudio reciente la definen como una TA sistólica $<90\text{mmHg}$ + una caída de la TA sistólica prediálisis $>30\text{mmHg}$ + requerimiento de administración de volumen para contrarrestar dicha hipotensión [41].

Se han utilizado diferentes estrategias para evitar la HID en los pacientes en HD. Ya se comentó previamente el impacto de prolongar las sesiones ya que esto permite TUF menores durante cada tratamiento, así como buscar estrategias para lograr que el paciente tenga menor ganancia intradialítica. Por otro lado preservar la función renal residual, mantener un adecuado estado nutricional y realizar ejercicio intradialítico también pueden ayudar a lograr una mayor tolerancia intradialítica. Finalmente la prescripción de un dializante frío y el uso de hemodiafiltración también son medidas efectivas. Otras medidas como el uso de un dializante alto en sodio o en calcio, pueden tener un efecto intrasesión de mayor tolerancia, pero sus efectos a mediano y largo plazo son contraproducentes [42].

La medición del volumen relativo sanguíneo (VRS) durante la sesión de HD prometía ser una estrategia para guiar la UF, previniendo la HID. En un estudio clínico aleatorizado por Leung, se estudió el impacto de guiar la UF por VRS y no se encontró una diferencia significativa en el desarrollo de HID en aquellos que se utilizó esta tecnología contra aquellos en los que no ($p = 0.49$) [43]. Si bien en un estudio previo se había demostrado la utilidad del VRS, es criticable su definición de hipotensión intradialítica así como el hecho de que se tomaron en cuenta también a los pacientes que presentaban síntomas a pesar de no tener caída en las cifras de presión arterial [44].

El rol del abordaje ultrasonográfico ha ganado peso en años recientes, en especial tomando en cuenta que la clínica tiene una muy baja sensibilidad para detectar sobrecarga de volumen [45]. Se reporta que por clínica, la sensibilidad para la detección de estertores, edema periférico o su combinación es de 9, 3 y 13%, respectivamente [46]. En estudios recientes se ha encontrado beneficios en el uso de ultrasonido pulmonar para guiar el objetivo de ultrafiltración y el peso seco en pacientes en HD contra la terapia

estándar; alcanzando pesos secos más bajos, mejor control de la presión arterial y disminución en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo [47,48].

La presencia de episodios de HID confiere riesgo de desenlaces adversos en la población en HD [49]. En cuanto a desenlaces cardiovasculares, la caída de las cifras de TA da lugar a alteraciones en la movilidad segmentaria de la pared ventricular y eventualmente caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [50]; es importante destacar que en estudios utilizando tomografía con emisión de positrones (PET) se ha detectado que los pacientes en HD presentan alteraciones en el flujo miocárdico incluso desde etapas tempranas de la sesión de HD por lo cual no se explican por completo por hipovolemia [51]. Más reciente, en un estudio donde se evaluó la función cardíaca con resonancia magnética nuclear durante la sesión, encontraron una disminución de la función ventricular proporcional al incremento a la tasa de ultrafiltrado [52]. En desenlaces neurológicos, la HID se ha asociado con disminución en el flujo de la arteria cerebral media [53], mayor atrofia del lóbulo frontal [54] y deterioró cognitivo [55]. Los desenlaces renales se refieren a la pérdida de función renal residual en aquellos pacientes que aún la preservan, en un estudio donde se evaluó la perfusión renal con tomografía computarizada durante la sesión de HD y se encontró que independiente de la temperatura del dializante había una caída >10% de la perfusión renal, lo cual explica en parte el mecanismo por el cual los pacientes en HD pierden más rápido la función renal residual [56]. Finalmente en cuanto a mortalidad se refiere, en un estudio se encontró que los pacientes que tenían una TA sistólica nadir <100mmHg y una TA sistólica preHD >160mmHg se asociaba con un incremento en la mortalidad, de igual manera que los pacientes con TA sistólica nadir <90mmHg y una TA sistólica preHD <160mmHg; en este estudio no se encontró que caídas absolutas de la TA sistólica de 20 o 30mmHg por si solas se asociaran con mortalidad [57].

Respuesta fisiológica a la Ultrafiltración

Al ultrafiltrar a los pacientes durante la sesión de HD, estamos eliminando el exceso de volumen desde el compartimento intravascular, sin embargo, dicho exceso de volumen no se encuentra completamente en este espacio corporal sino distribuido en los

diferentes compartimentos descritos previamente. Es por esto que el cuerpo debe compensar la UF con una respuesta fisiológica adecuada que involucra diferentes mecanismos que se describen a continuación.

Una de las respuestas principales las da el corazón, modificando el gasto cardíaco durante la sesión de HD. Ante la hipovolemia, una de las respuestas es aumentar la frecuencia cardíaca con lo cual se busca aumentar el gasto cardíaco, es importante tomar en cuenta en este sentido los medicamentos que tome el paciente y que puedan tener un impacto sobre el cronotropismo [49]; es importante destacar en este sentido que algunos cronotrópicos negativos como los beta bloqueadores al disminuir la frecuencia cardíaca pueden aumentar el tiempo de llenado ventricular y con esto el gasto cardíaco, de igual manera los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos como el verapamilo pueden mejorar la capacitancia del ventrículo izquierdo [58]. En segundo lugar, la disfunción sistólica en pacientes en HD se reporta con una incidencia del 15%, en este contexto mejorar la contractilidad cardíaca parece ser un mecanismo regulador importante [49]; se han realizado estudios donde se ha demostrado por un lado que aumentar el calcio en el dializante mejora la contractilidad cardíaca disminuyendo el riesgo de HID pero aumentando potencialmente el riesgo de calcificación vascular [59,60] y por otra parte el uso de bases altas en bicarbonato en el dializante pueden causar una disminución en el calcio ionizado y con esto mayor riesgo de HID [61]. Más frecuente es que los pacientes en HD tengan disfunción diastólica y con esto una menor tolerancia a cambios en la precarga ya que su rango de tolerancia a diferentes presiones de llenado es menor [49]; ante la hipovolemia en el sistema venoso ocurre un fenómeno conocido como DeJager-Krogh donde ocurre la siguiente serie de eventos: la hipovolemia induce una respuesta neurohormonal que causa vasoconstricción arteriolar con lo cual disminuye el llenado venoso, esto a su vez despierta de forma refleja una venoconstricción que es capaz de aumentar el retorno venoso y con ello mejorar el gasto cardíaco [62]; el equivalente – no fisiológico – de este mecanismo compensador es colocar a los pacientes en posición de Trendelenburg para aumentar el retorno venoso ante la hipovolemia [49].

El sistema nervioso autónomo (SNA) es un regulador clave durante la ultrafiltración ya que favorece todas las respuestas cardíacas mencionadas anteriormente. La hipovolemia estimula al SNA por medio de los barorreceptores con lo cual aumenta la actividad simpática que conlleva a un aumento en la frecuencia cardíaca, vasoconstricción arteriolar y retorno venoso. En pacientes con disautonomía no ocurre este mecanismo, al contrario, hay una caída del tono simpático ante la hipovolemia y genera vasodilatación arteriolar, bradicardia e hipotensión [49].

Relleno intravascular durante Hemodiálisis

Finalmente un mecanismo compensador clave es el relleno vascular durante la ultrafiltración, donde el volumen plasmático se rellena por movimiento de agua intersticial e intracelular hacia dicho compartimento [49]. Pareciera ser que en sesiones donde únicamente se da UF secuencial hay menor riesgo de HID al compararlo con terapias donde también se realiza de forma simultánea diálisis [63]. Lo anterior hace plausible que el efecto osmótico de toxinas como la urea – que al inicio de la sesión se encuentran a niveles más elevados – favorezca mayor relleno intravascular y con ello menor riesgo de HID [49]. De igual manera podríamos suponer que el uso de soluciones hiperosmolares y albúmina podrían potencialmente favorecer el relleno intravascular [63].

El relleno del compartimento intravascular durante la HD es de vital importancia para equilibrar la pérdida de volumen que ocurre en este compartimento por medio de la UF, se han realizado pocos estudios donde se estudie el comportamiento del relleno intravascular durante la HD pero se ha visto que un desequilibrio entre ambos procesos puede derivar en eventos de HID [64,65]. En un estudio reciente, utilizando los cambios del volumen relativo sanguíneo describieron el perfil de relleno intravascular de 24 pacientes [66].

Justificación del estudio

El uso de tasas de ultrafiltración superiores a 10ml/kg/hr se han considerado un factor de riesgo para hipotensión intradialítica y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, sin embargo, por motivos de logística en términos del tiempo de sesión que se puede dar en las unidades de hemodiálisis es frecuente que se usen dichas tasas. Consideramos que determinar el riesgo de dichos desenlaces en base a la tasa de ultrafiltrado nos da información incompleta y no considera la tasa de relleno vascular intradialítica individual de cada paciente. En base a lo anterior buscamos describir el comportamiento de la tasa de relleno vascular intradialítica en pacientes con enfermedad renal crónica en una unidad de hemodiafiltración y ver su impacto en desenlaces.

Pregunta de investigación

¿Tiene un impacto la tasa de relleno vascular intradialítica en desenlaces de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiafiltración?

Hipótesis

Hipótesis alterna: el tener una mayor tasa de relleno vascular intradialítica, disminuye el riesgo de desenlaces negativos al utilizar tasas de ultrafiltración elevadas.

Hipótesis nula: el tener una mayor tasa de relleno vascular intradialítica, no disminuye el riesgo de desenlaces negativos al utilizar tasas de ultrafiltración elevadas.

Objetivos

Objetivo primario

1. Describir el comportamiento de la tasa de relleno vascular intradialítica a lo largo de diferentes intervalos de tiempo durante la sesión de hemodiafiltración.
2. Determinar la relación entre la tasa de relleno vascular y la tasa de ultrafiltrado entre pacientes que presenten hipotensión intradialítica durante la sesión de hemodiafiltración contra aquellos que no la presenten.

Objetivos secundarios

1. Determinar la correlación que pueda existir entre la tasa de relleno vascular intradialítica con diferentes variables del paciente: comorbilidades, uso de antihipertensivos, niveles de albúmina sérica, niveles de proteína C reactiva, función cardíaca, ángulo de fase, niveles de agua intracelular y extracelular.

II. Material y método

Tipo de estudio

- Estudio: observacional
- Por la participación del investigador: observacional
- Por la temporalidad del estudio: prospectivo-retrospectivo
- Por la lectura de datos: prolectivo.
- Por el análisis de datos: analítico.

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo en el cual los pacientes con enfermedad renal crónica llevarán a cabo sus sesiones de hemodiafiltración habituales. Se utilizarán máquinas Fresenius 5008 CorDiax, con filtros Cordiax Fx120, 2.5m² (Fresenius Medical Care, Alemania). El objetivo de ultrafiltración durante la sesión será llevar a los pacientes a peso seco, sin embargo, este podrá ser modificado durante la sesión por el nefrólogo encargado de acuerdo con las necesidades del paciente. La composición y temperatura del dializante será determinada de igual manera por el nefrólogo encargado de la sesión. Durante dichas sesiones se realizará la determinación de la tasa de relleno vascular intradialítica, sin interferencia en las sesiones por parte del equipo de investigación.

Selección y tamaño de muestra

Seleccionaremos a pacientes dentro de nuestra unidad de hemodiafiltración que cumplan con los criterios de inclusión establecidos y que no cuenten con una contraindicación

para la realización del estudio. Se incluirán 30 pacientes en total y se analizarán 6 sesiones por cada paciente, de tal manera que se analizarán un total de 180 sesiones de hemodiafiltración.

Población de estudio

La población seleccionada corresponderá a los pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal en la unidad ambulatoria de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología, en la Ciudad de México.

Criterios específicos de inclusión

- Mayores a 18 años de edad.
- Pacientes con ERC KDIGO 5 en terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración.
- Pacientes con más de 6 meses de antigüedad en terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración.

Criterios de exclusión

- Pacientes con menos de 3 sesiones de hemodiafiltración a la semana.

Intervención

El estudio se realizará a lo largo de 6 sesiones de cada paciente, de las cuales 2 serán en la primera sesión de la semana (intervalo largo) y 4 serán en la segunda y tercera sesión de la semana (intervalo corto). Se tomarán estudios de laboratorio previo al inicio de cada sesión. Se realizará una bioimpedancia previo al inicio del estudio con el InBody S10 (InBody Co. Ltd., Corea).

En los primeros 5 minutos de cada sesión se realizará la determinación del volumen sanguíneo absoluto (VSA) de cada paciente por medio del método dilucional. Al inicio de la sesión se apagará la ultrafiltración y en cuanto marque la medición del VRS, se anotará dicho valor (VRSpre) y se administrarán 240ml de líquido de sustitución "Online" a una

velocidad de infusión de 250ml/min. La infusión tardará un aproximado de 1 minuto en administrarse. Al termino de la misma, esperaremos a que el paciente presente una elevación en el VRS como reflejo de la infusión de volumen y anotaremos el valor máximo alcanzado del mismo (VRS_{post}). Se hará el cálculo del VSA de acuerdo a la fórmula propuesta por Kron *et al* [67].

$$VSA = \left(\frac{V_{bolo}}{VRS_{post} - VRS_{pre}} \right) \left(\frac{1}{10} \right) \quad \text{Ecuación 1}$$

En donde VSA es el volumen sanguíneo absoluto, V_{bolo} es el volumen de infusión de líquido de sustitución “Online” administrado que será de 240ml para todos los pacientes, VRS_{pre} es el VRS previo a la administración del bolo que en todos los casos será del 100% y finalmente VRS_{post} es el VRS máximo alcanzado al termino del bolo.

En base a los valores de VSA se realizará por una parte, la determinación del VSA específico (VSA_e) en el cual ajustamos el mismo al peso seco del paciente y será expresado en el ml/kg. Y en segundo lugar será importante para determinar el volumen plasmático (VP) inicial de la sesión, el cual se calculara con la siguiente fórmula:

$$VP = VSA \times (1 - Hto) \quad \text{Ecuación 2}$$

La sesión de hemodiafiltración se dividirá en 18 intervalos de 10 minutos cada uno, dentro de los cuales se tendrá una tasa de ultrafiltrado (TUF) fija para poder calcular el volumen de ultrafiltrado y el VRS esperado de cada intervalo. Los cambios que se deseen realizar por parte del nefrólogo a cargo de la sesión deberán realizarse al termino de cada intervalo para no modificar los calculos dentro de cada uno. En cada intervalo se tomarán signos vitales y se evaluará sintomatología del paciente.

El volumen plasmático esperado al final de cada intervalo (VPe) se obtendrá restandole al VP de inicio de cada intervalo (VPi) el volumen ultrafiltrado esperado para cada

intervalo, el cual se calculara en base a una TUF fija durante 10 minutos. La fórmula utilizada para esto será la siguiente:

$$VPe = VPi - \left(\frac{TUF}{60} \times 10 \right) \quad \text{Ecuación 3}$$

Al inicio de la sesión, el VRS de 100% reflejará el volumen plasmático real (VPr) y este será igual al VP calculado con la Ecuación 2. El VPr al final de cada intervalo se obtendrá en base al VRS final de cada uno, con la siguiente fórmula:

$$VPr_{final} = \frac{(VRS_{final} \times VPr_{inicio})}{VRS_{inicio}} \quad \text{Ecuación 4}$$

En donde el VRS final se refiere al VRS obtenido al termino del intervalo, el VRS inicial se refiere al VRS al inicio del intervalo que es el equivalente al VRS final del intervalo anterior y VPr inicio se refiere al VP al inicio de cada intervalo.

La diferencia entre el VPr y el VPe será el equivalente al volumen de relleno vascular (VRV), donde todo valor positivo será reflejo de relleno y todo valor negativo sera reflejo de fuga de volumen. Esto se expresará con la siguiente fórmula:

$$VRV = VPr - VPe \quad \text{Ecuación 5}$$

El VRV se expresará en términos de volumen por tiempo por lo cual se dividirá entre el tiempo de cada intervalo (10 minutos), con lo cual tendremos la tasa de relleno vascular (TRV, en ml/min). La relación entre la TRV y la TUF (ambas en ml/min) se obtendrá por medio de la división de TRV/TUF; donde todo valor >1 será igual a que en el intervalo hubo mayor relleno vascular que volumen ultrafiltrado y todo valor <1 será igual a que en el intervalo hubo mayor ultrafiltrado que relleno vascular.

Variables de estudio

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento.	Diferencia entre la fecha del día de la realización del estudio y la fecha de nacimiento	Numérica Discreta	Años
Género	Conjunto de características biológicas que diferencian al hombre de la mujer y que al complementarse tienen la capacidad de reproducción.	Condición de masculino o femenino, descrita en la hoja de datos clínicos.	Catagórica Nominal	Femenino Masculino
Peso	Cantidad de kilogramos que pesa una persona	Peso en kilogramos del sujeto	Numérica Continua	Kilogramos
Peso seco	Cantidad de kilogramos que pesa una persona, en donde se encuentra con adecuada presión arterial sin antihipertensivos y que no tenga síntomas asociados a hipotensión arterial	Peso en kilogramos del sujeto	Numérica Continua	Kilogramos
Ganancia interdialítica	Volumen en litros que aumenta el paciente entre dos sesiones de hemodiálisis	Volumen en litros del sujeto	Numérica Continua	Litros
Comorbilidades	Enfermedades crónicas diferentes a enfermedad renal crónica que padece el paciente.	Enfermedades de alta prevalencia diagnosticadas en el paciente previo a la fecha de estudio.	Catagórica Nominal	Número y tipo de comorbilidades presentes.

Causa de enfermedad renal crónica	Enfermedad diagnosticada que causó la enfermedad renal crónica con evidencia médica.	Padecimiento que ocasionó la enfermedad renal crónica.	Categórica Nominal	Enfermedad causal si se conoce.
Tiempo en hemodiálisis	Tiempo transcurrido en meses y años desde el inicio de hemodiálisis	Meses desde el inicio de hemodiálisis hasta la fecha de estudio.	Numérica Discreta	Meses
Medicamentos	Grupo de medicamentos que el paciente toma	Respuesta de si o no ante la toma de diferentes grupos de medicamentos	Categórica Nominal	Si No
Acceso vascular	Vía de acceso por la cual se realizará la conexión del paciente a la maquina de hemodiálisis	Tipo de acceso utilizado para hemodiálisis que puede ser catéter o fístula AV	Categórica Nominal	Catéter Fístula AV
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Tasa de relleno vascular	Unidad de volumen en tiempo en el cuál hay paso de volumen del espacio extravascular al intravascular	Volumen en mililitros por unidad de tiempo en hora	Numérica Continua	Mililitros/hora
Albumina sérica	Proteína más abundante del espacio intravascular	Concentración de albumina en suero expresado en gramos por decilitro	Numérica Continua	Gramos/decilitro
Proteína C Reactiva	Reactante de fase aguda de inflamación	Concentración del marcador en suero expresado en miligramos por decilitro	Numérica Continua	Miligramos/decilitro
Hemoglobina	Proteína de los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno	Concentración de hemoglobina en suero expresado en gramos por decilitro	Numérica Continua	Gramos/decilitro
Ángulo de Fase	Valor obtenido durante la bioimpedancia y que traduce el estado nutricional del paciente	Valor obtenido por bioimpedancia sobre estado nutricional del paciente	Numérica Continua	

Agua intracelular	Volumen que se encuentra dentro de las células	Volumen en litros que se encuentra dentro de las células	Numérica Continua	Litros
Agua extracelular	Volumen que se encuentra fuera de las células	Volumen en litros que se encuentra fuera de las células	Numérica Continua	Litros
Fracción eyección ventrículo izquierdo	Porción del volumen que es expulsado del ventrículo izquierdo hacia la circulación general con respecto al volumen total que se encuentra dentro del mismo por cada latido cardíaco	Valor porcentual del volumen que es capaz de expulsar el ventrículo izquierdo por cada latido cardíaco.	Numérica Continua	Porciento
VARIABLES DEPENDIENTES				
Hipotensión intradialítica	Caída de presión arterial sistólica mayor a 30mmHg +/- presión arterial sistólica menor a 90mmHg con sintomatología asociada a hipotensión	Número de eventos que cumplan la definición en una sesión de hemodiafiltración	Numérica Continua	Número de eventos
Calambres	Presencia de calambres durante la sesión de hemodiafiltración	Número de eventos que cumplan la definición en una sesión de hemodiafiltración	Numérica Continua	Número de eventos
Nausea/vómito	Presencia de nausea o vómito durante la sesión de hemodiafiltración	Número de eventos que cumplan la definición en una sesión de hemodiafiltración	Numérica Continua	Número de eventos
Cefalea	Presencia de cefalea durante la sesión de hemodiafiltración	Número de eventos que cumplan la definición en una sesión de hemodiafiltración	Numérica Continua	Número de eventos

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0.

Las variables categóricas se describirán como valor frecuencia absoluta y frecuencia relativa y se compararán entre grupos mediante prueba chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Las variables continuas se describirán como media +/- desviación estandar y se compararán mediante prueba t para muestras independientes. Todas estas variables con distribución normal fueron evaluadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de variables con muestras repetidas, se compararán mediante un modelo general lineal para muestras repetidas.

Consideraciones éticas

Por el tipo de estudio a realizar, no habrá interacción directa con los pacientes. Se realizará su sesión de hemodiafiltración como indicada por el médico nefrologo encargado de la unidad. Los investigadores no tendrán influencia en la prescripción de la misma, su único rol será el de tomar datos a lo largo de la sesión.

III. Resultados

Análisis Descriptivo

La edad promedio de la población es de 42 años de edad (+/- 14.9) y el 66% son mujeres. El tiempo promedio en hemodiálisis de los pacientes es de 4.25 años. El resto de características demográficas y de laboratorio se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio

Características	Pacientes (%)
Mujeres	20 (67)
Diabetes Mellitus	5 (17)
Hipertensión arterial sistémica	14 (47)
Sobrepeso/Obesidad	8 (27)
Cardiopatía Isquémica	3 (10)
Evento vascular cerebral	5 (17)
Disautonomía	3 (10)
Antihipertensivos	
CCB	3 (10)
IECA/ARA	3 (10)
Diuréticos asa	1 (3)
Etiología ERC	
Etiología no determinada	10 (33)
Nefropatía Diabética	4 (13)
Nefritis lúpica	4 (13)
Vasculitis asociada a ANCA	2 (7)
Preeclampsia	2 (7)
GNFyS	2 (7)
Otras	6 (20)
Acceso vascular	
FAVI	9 (30)

Catéter tunelizado	21 (70)
Laboratorio	
Hemoglobina [g/L]	8.1 (+/-1.94)
BUN [mg/dl]	69 (+/- 19)
Creatinina [mg/dl]	11.1 (+/- 2.4)
Sodio [mEq/L]	137 (+/- 2.4)
Potasio [mEq/L]	5.2 (+/- 0.9)
Cloro [mEq/L]	99 (+/- 3.1)
Calcio [mg/dl]	8.3 (+/- 0.9)
Fósforo [mg/dl]	4.4 (+/- 2.2)
Albúmina [g/dl]	3.9 (+/- 0.3)
Proteína C Reactiva [mg/dl]	18.8 (+/- 45)
Bioimpedancia	
Ángulo de Fase	4.96 (+/- 1.1)
Agua Extracelular [ml]	11,543 (+/- 2,660)
Agua Intracelular [ml]	17,516 (+/- 3,460)
AEC/ACT	0.390 (+/- 0.012)

En términos de distribución de volumen corporal, encontramos que en promedio el agua intracelular (AIC) representó el 60.3% del volumen corporal total (VCT), mientras que el agua extracelular (AEC) representó el 40.7% del mismo. Del AEC, el volumen intersticial correspondió al 63% de este compartimento y el volumen plasmático al 37% restante.

El volumen plasmático (VP) de los pacientes fue similar independiente del número de sesión en el que se encontraran de la semana. El VP promedio por sesión fue: 3590ml (+/- 840) en la primera sesión, 3515ml (+/- 854) en la segunda sesión y 3575ml (+/- 784) en la tercera sesión.

La tasa de ultrafiltración (TUF) promedio ajustada a peso fue de 17ml/kg/hr (+/- 5) en la primera sesión de la semana y 13.5ml/kg/hr (+/- 4) para la segunda y tercera sesiones de la semana. Mientras que la tasa de relleno vascular (TRV) promedio ajustada a peso fue de 11ml/kg/hr (+/- 4) en la primera sesión de la semana y 9ml/kg/hr (+/- 3.5) para la

segunda y tercera sesiones de la semana. De las 166 sesiones que se analizaron: 27 (16%), 36 (22%) y 103 (62%) correspondieron a TUF <10ml/kg/hr, 10-13ml/kg/hr y >13ml/kg/hr, respectivamente. Las características de los pacientes en base a su TUF promedio se describen en la **Tabla 2**.

En cuanto a la relación de TRV/TUF el promedio fue de 0.6437 (+/- 0.1) y el delta de TUF-TRV promedio fue de 272 ml/hr (+/- 75.84).

Tabla 2. Características de los pacientes de acuerdo a su TUF

	TUF <13ml/kg/hr (n=14)	TUF >13ml/kg/hr (n=16)	p
Edad [años]	48.2 (+/- 14.6)	36.5 (+/- 14.9)	0.029
Tiempo en HD [años]	4.25 (+/- 2.4)	4.25 (+/- 2.4)	0.967
Mujeres	7 (50%)	13 (81%)	0.122
IMC	25.3 (+/- 5.2)	21.7 (+/- 5.2)	0.07
DM	2 (14%)	3 (18%)	1.000
Disautonomía	1 (7%)	1 (6%)	0.580
Antihipertensivos	3 (21%)	2 (12%)	0.430
GID (kg)	1.55 (+/- 0.6)	2.1 (+/- 0.8)	0.030
TAS (mmHg)	140 (+/- 28)	145 (+/- 28)	0.644
Ángulo fase	4.9 (+/- 1.2)	5 (+/- 1.2)	0.750
AEC/AIC	0.696 (+/- 0.158)	0.640(+/- 0.158)	0.378
AEC/ACT	0.392 (+/- 0.012)	0.388 (+/- 0.012)	0.317
Hb [g/dl]	8.4 (+/- 1.5)	7.8 (+/- 1.9)	0.330
BUN [mg/dl]	70 (+/- 19)	68 (+/- 19)	0.753
K [mEq/dl]	5.2 (+/- 0.96)	5.2 (+/- 0.94)	0.857
P [mg/dl]	5 (+/- 2.1)	3.9 (+/- 2.1)	0.159
Albúmina [g/dl]	3.77 (+/- 0.3)	3.99 (+/- 0.3)	0.040
PCR [mg/dl]	17.2 (+/- 22)	7.2 (+/- 22)	0.222
TUF [ml/kg/hr]	11 (+/- 3.5)	16 (+/- 3.9)	<0.001
TRV/TUF	0.62 (+/- 0.06)	0.66 (+/- 0.07)	0.453
TUF-TRV	251 (+/- 58)	283 (+/- 54)	0.121
HID	6 (42%)	5 (31%)	0.390

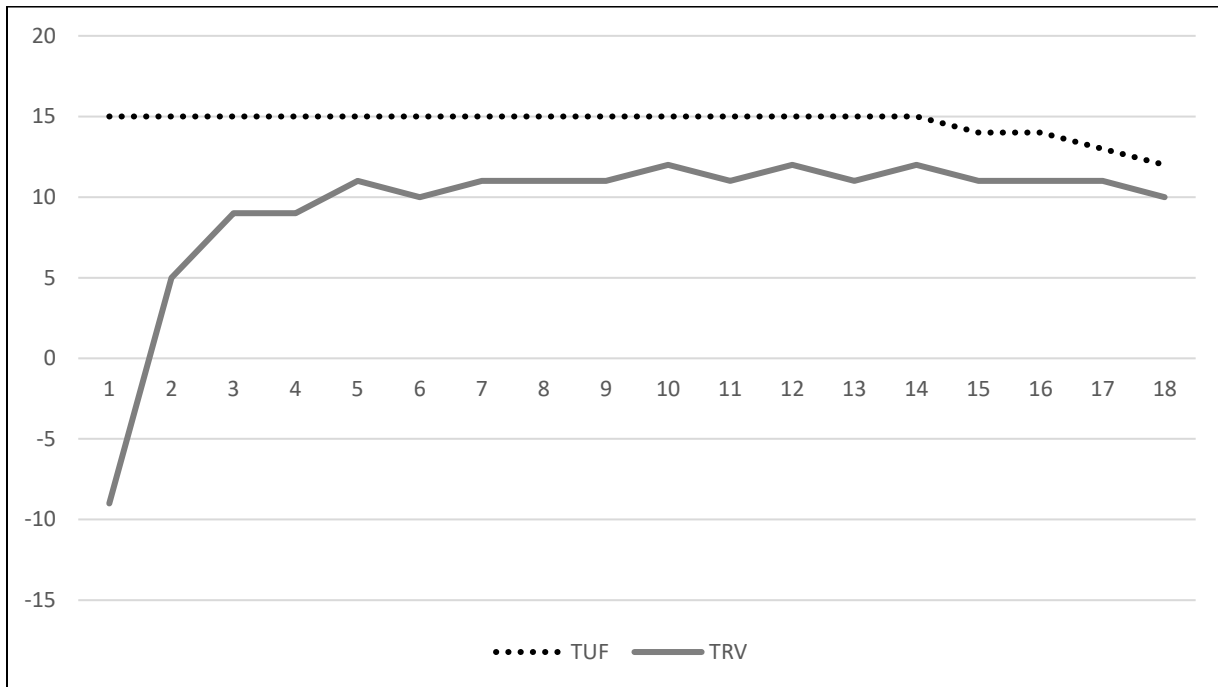
En total hubo 12 eventos de hipotensión intradialítica en las 166 sesiones realizadas (7.2%). Los eventos de HID tempranos fueron aquellos que ocurrieron antes de 120 minutos de sesión y solo hubo 1 (8.3%), los 11 restantes fueron tardíos (91.7%) ocurriendo en promedio en el minuto 142 (+/- 14.2). En la **tabla 3** se describen las características de los pacientes de acuerdo a si presentaron o no un evento de HID.

Tabla 3. Características de los pacientes de acuerdo a si presentaron o no HID

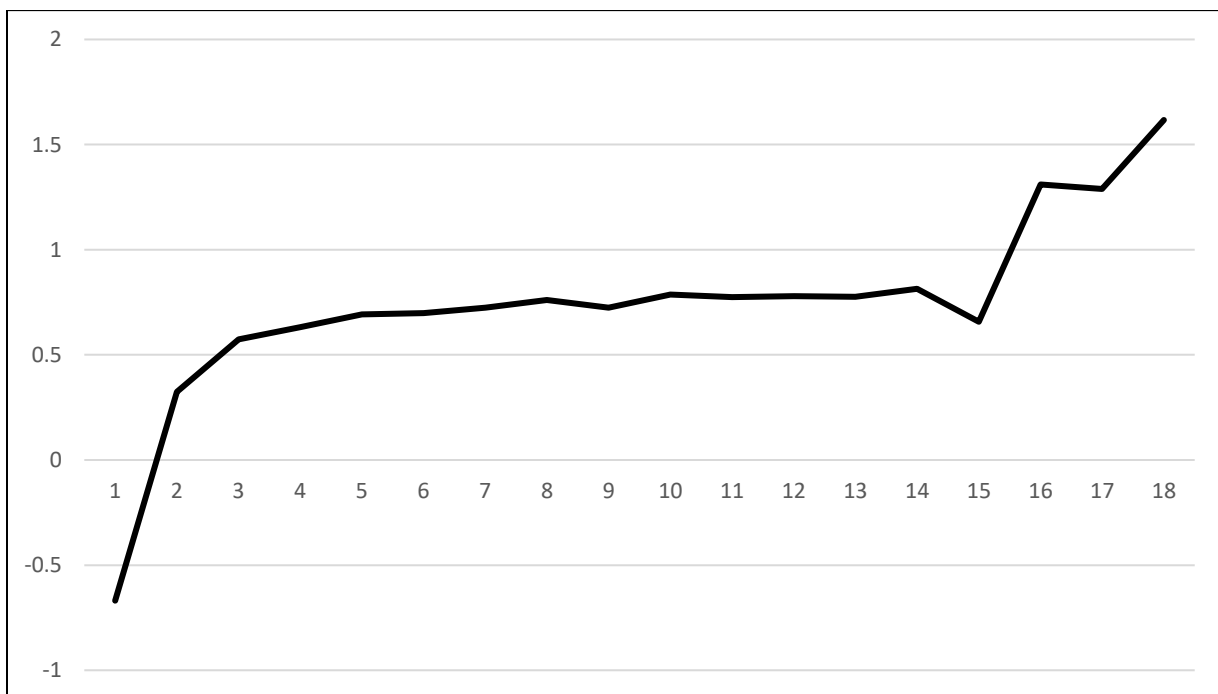
	Sin HID (n=19)	Con HID (n=11)	p
Edad [años]	37.7 (+/- 7.4)	49.3 (+/- 13.3)	0.04
Tiempo en HD [años]	4.3 (+/- 2.6)	4.1 (+/- 2.3)	0.766
Mujeres	12 (63%)	8 (72%)	0.450
IMC	22.2 (+/- 5.2)	25.4 (+/- 4.7)	0.090
DM	1 (5%)	4 (36%)	0.047
Disautonomía	0 (0%)	2 (18%)	0.041
Antihipertensivos	4 (27%)	2 (17%)	0.240
GID (kg)	1.68 (+/- 0.7)	2.2 (+/- 0.9)	0.100
TAS (mmHg)	137 (+/- 25)	151 (+/- 30)	0.219
Ángulo fase	5.2 (+/- 1.2)	4.5 (+/- 1.0)	0.124
AEC/AIC	0.673 (+/- 0.19)	0.654 (+/- 0.02)	0.690
AEC/ACT	0.388 (+/- 0.01)	0.393 (+/- 0.01)	0.250
Hb [g/dl]	7.7 (+/- 1.6)	8.6 (+/- 2.2)	0.225
BUN [mg/dl]	70 (+/- 20.4)	66 (+/- 17.7)	0.601
K [mEq/dl]	5.3 (+/- 1.0)	5.1 (+/- 0.8)	0.647
P [mg/dl]	4.3 (+/- 2.4)	4.6 (+/- 1.7)	0.637
Albúmina [g/dl]	4.0 (+/- 0.3)	3.7 (+/- 0.26)	0.089
PCR [mg/dl]	9.9 (+/- 21.4)	15.3 (+/- 23.2)	0.537
TUF [ml/kg/hr]	14.8 (+/- 4)	14 (+/- 3.2)	0.500
TRV/TUF	0.643 (+/- 0.07)	0.637 (+/- 0.09)	0.856
TUF-TRV	262 (+/- 60)	270 (+/- 46)	0.410

El comportamiento de la TUF, TRV, la relación TRV:TUF y el Delta de TUF-TRV en la población de pacientes que no presentaron HID contra aquellos que si la presentaron se presenta en las **Gráficas 1-5**. En las **Tablas 4-7** mostramos una comparativa del comportamiento de las variables previamente mencionadas de acuerdo a cada uno de los 18 intervalos medidos durante el estudio. No hubo diferencias significativas en la TUF entre los pacientes que presentaron o no HID, hasta el intervalo 14 en adelante, en donde los pacientes con HID tuvieron una TUF significativamente menor ($p < 0.05$). No hubo diferencias en la TRV y en la relación TRV:TUF de los pacientes, a excepción de 1 intervalo aislado en cada una de las variables. En cuanto al delta de TUF-TRV, los pacientes con HID presentaron valores significativamente más altos que los pacientes sin HID hasta el intervalo 3 y posteriormente con tendencia a la significancia hasta el intervalo 5 (primeros 50 minutos de sesión), a partir del intervalo 13 los pacientes con HID tuvieron deltas significativamente menores durante el resto de la sesión.

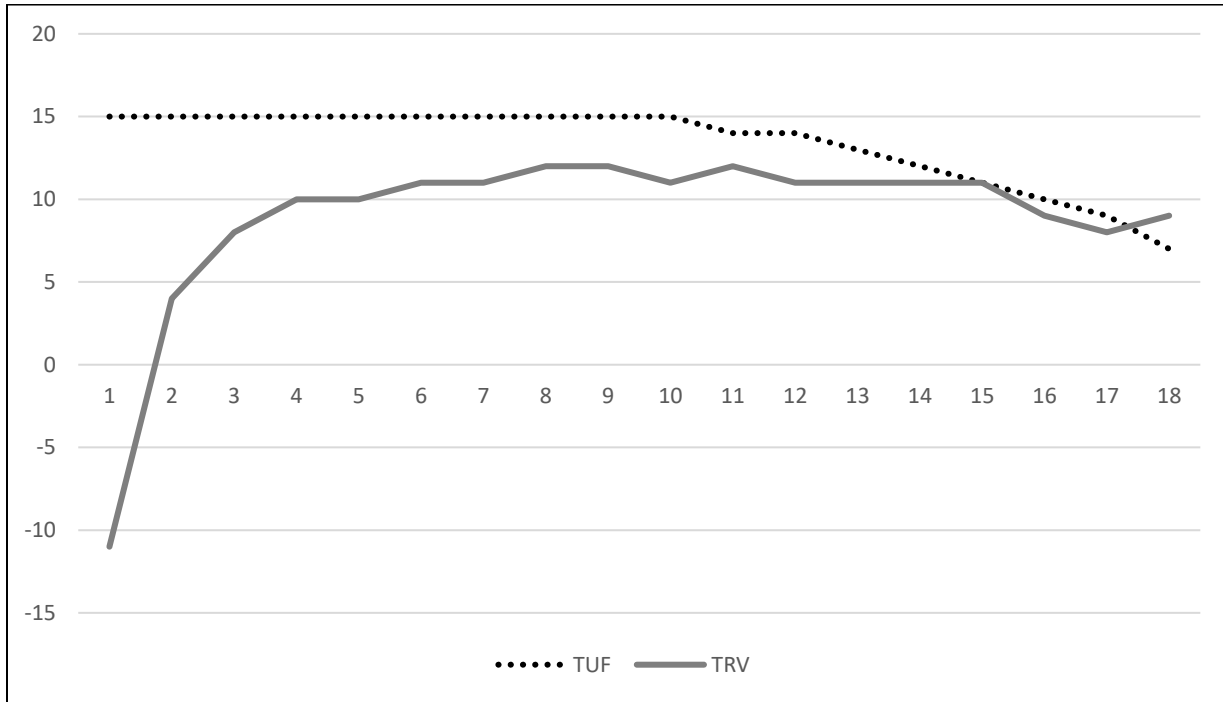
Gráfica 1. TUF y TRV promedio de pacientes sin HID



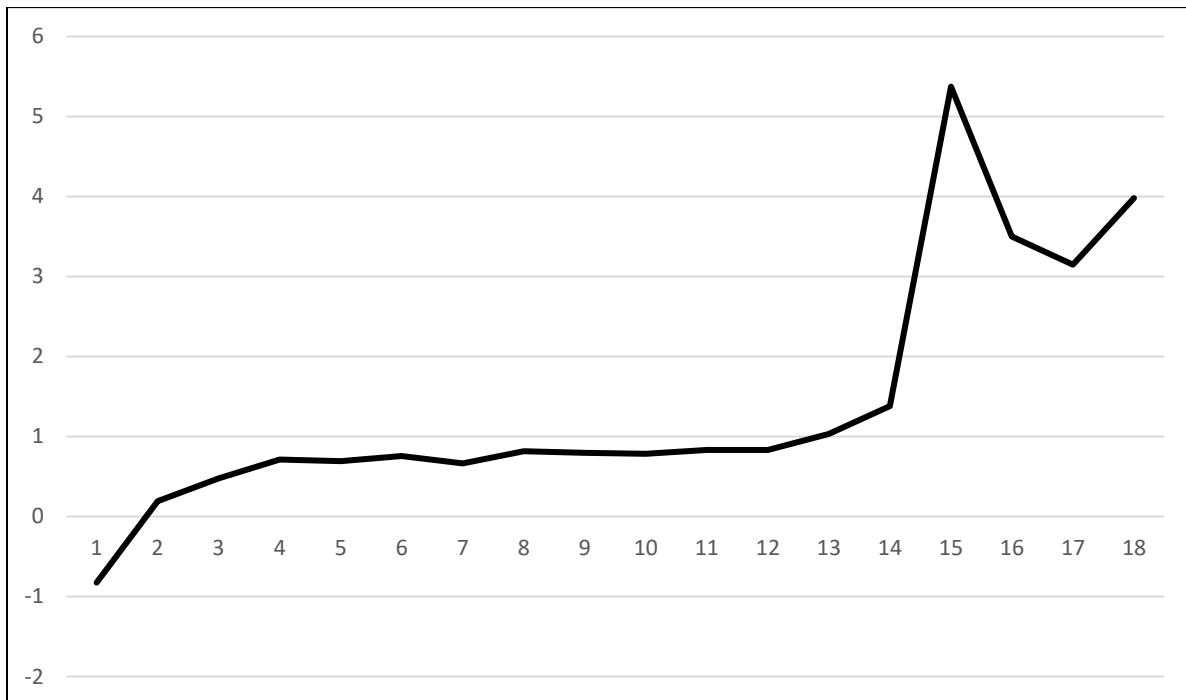
Gráfica 2. TRV:TUF promedio de pacientes sin HID



Gráfica 3. TUF y TRV promedio de pacientes con HID



Gráfica 4. TRV:TUF promedio de paceutes con HID



Gráfica 5. Delta TRV-TUF promedio

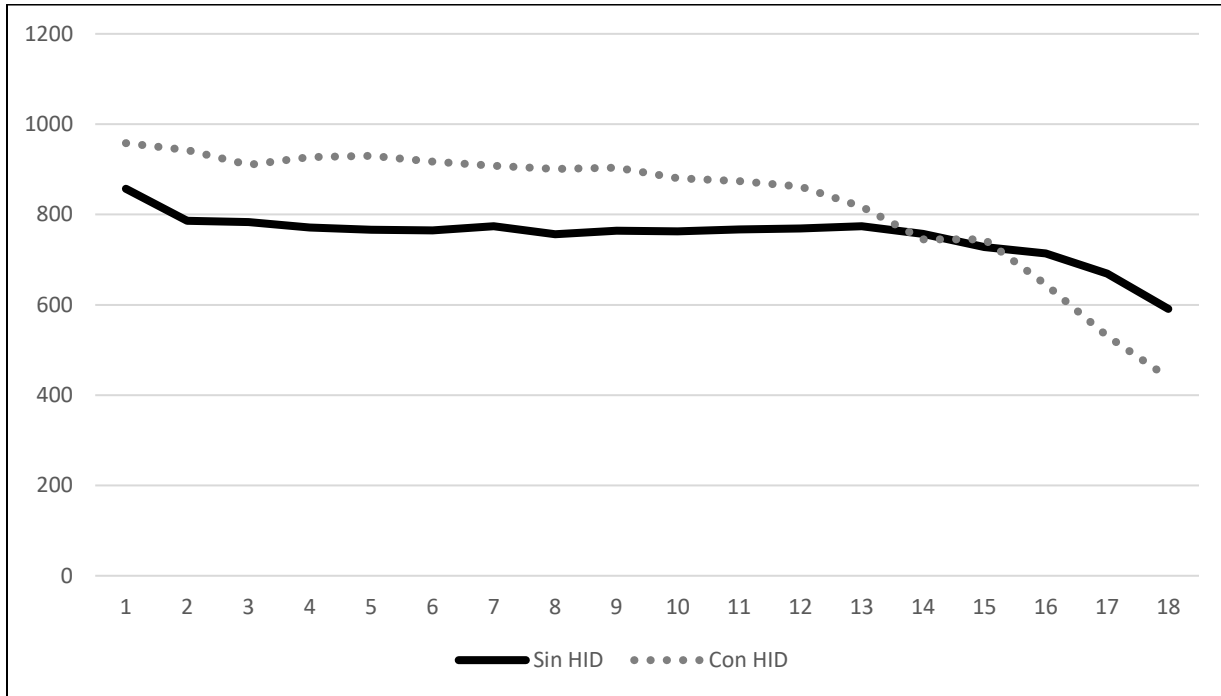


Tabla 4. Comparativo de TUF por intervalos

	Sin HID (n=19)	Con HID (n=11)	p
Intervalo 1	15	15	0.611
Intervalo 2	15	15	0.611
Intervalo 3	15	15	1.000
Intervalo 4	15	15	0.611
Intervalo 5	15	15	0.363
Intervalo 6	15	15	0.611
Intervalo 7	15	15	1.000
Intervalo 8	15	15	1.000
Intervalo 9	15	15	0.611
Intervalo 10	15	15	0.611
Intervalo 11	15	14	0.611
Intervalo 12	15	14	0.611
Intervalo 13	15	13	0.296
Intervalo 14	15	12	0.042
Intervalo 15	14	11	0.076
Intervalo 16	14	10	0.041
Intervalo 17	13	9	0.001
Intervalo 18	12	7	0.001

Tabla 5. Comparativo de TRV por intervalos

	Sin HID (n=19)	Con HID (n=11)	P
Intervalo 1	-9	-11	0.304
Intervalo 2	5	4	0.122
Intervalo 3	9	8	0.402
Intervalo 4	9	10	0.542
Intervalo 5	11	10	0.611
Intervalo 6	10	11	0.076
Intervalo 7	11	11	0.765
Intervalo 8	11	12	0.793
Intervalo 9	11	12	0.234
Intervalo 10	12	11	0.328
Intervalo 11	11	12	0.235
Intervalo 12	12	11	0.141
Intervalo 13	11	11	0.638
Intervalo 14	12	11	0.076
Intervalo 15	11	11	0.542
Intervalo 16	11	9	0.201
Intervalo 17	11	8	<0.001
Intervalo 18	10	9	0.069

Tabla 6. Comparativo de TRV:TUF por intervalos

	Sin HID (n=19)	Con HID (n=11)	p
Intervalo 1	-0.669	-0.827	0.218
Intervalo 2	0.324	0.19	0.283
Intervalo 3	0.574	0.475	0.851
Intervalo 4	0.632	0.712	0.515
Intervalo 5	0.692	0.69	0.964
Intervalo 6	0.698	0.757	0.199
Intervalo 7	0.724	0.662	0.479
Intervalo 8	0.761	0.817	0.071
Intervalo 9	0.725	0.796	0.167
Intervalo 10	0.787	0.785	0.946
Intervalo 11	0.774	0.833	0.094
Intervalo 12	0.779	0.833	0.268
Intervalo 13	0.776	1.031	0.191
Intervalo 14	0.814	1.378	0.112
Intervalo 15	0.658	5.373	0.215
Intervalo 16	1.311	3.498	0.418
Intervalo 17	1.289	3.147	0.250
Intervalo 18	1.617	3.98	0.003

Tabla 7. Comparativo de delta de TUF-TRV por intervalos

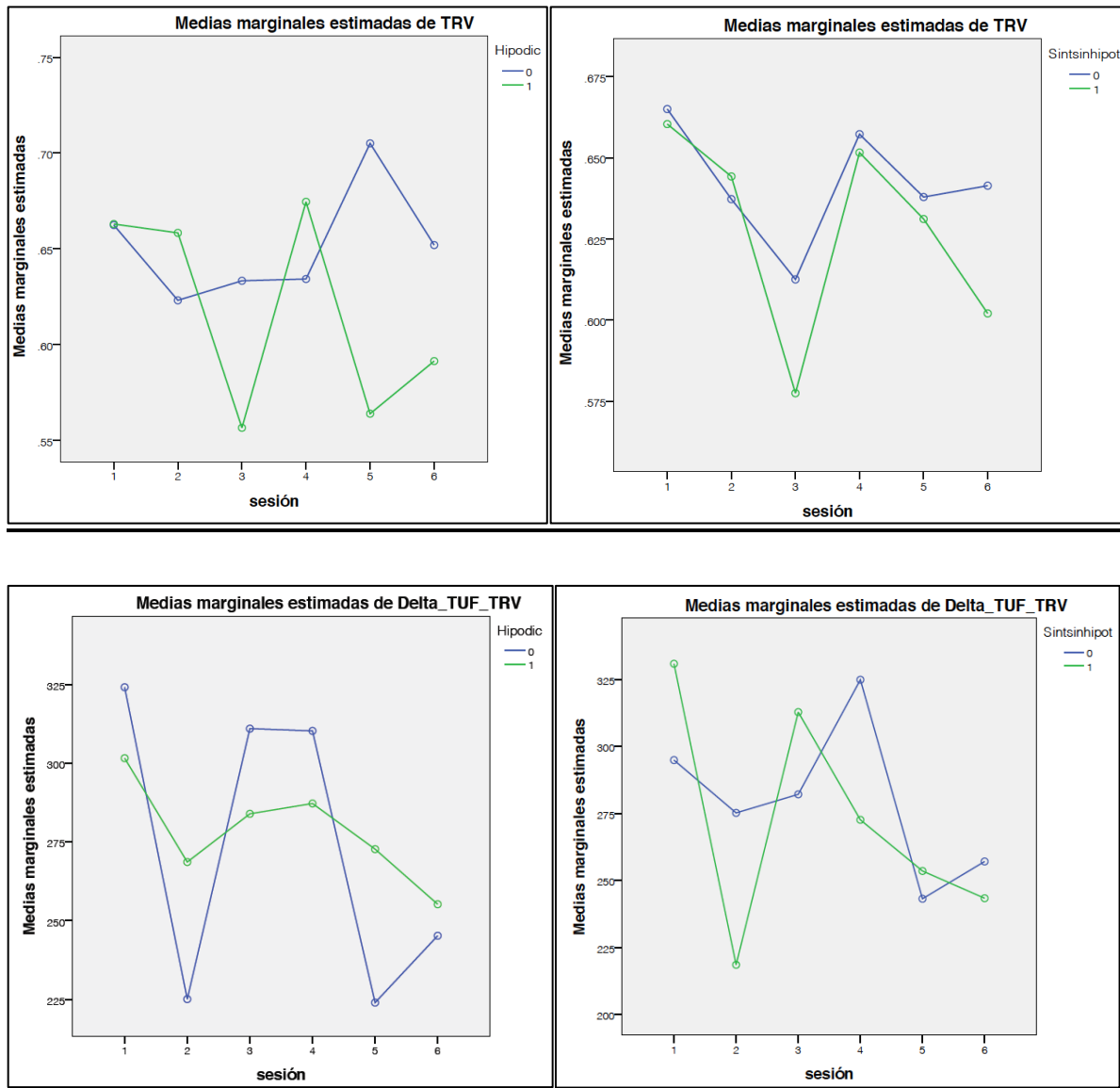
	Sin HID (n=19)	Con HID (n=11)	p
Intervalo 1	857	958	0.004
Intervalo 2	786	943	0.024
Intervalo 3	783	910	0.001
Intervalo 4	771	927	0.599
Intervalo 5	766	930	0.063
Intervalo 6	765	917	0.851
Intervalo 7	774	908	0.403
Intervalo 8	756	901	0.530
Intervalo 9	764	904	0.234
Intervalo 10	763	880	0.419
Intervalo 11	767	874	0.267
Intervalo 12	769	862	0.926
Intervalo 13	774	817	0.044
Intervalo 14	757	745	0.042
Intervalo 15	728	745	0.039
Intervalo 16	714	645	0.102
Intervalo 17	669	531	0.033
Intervalo 18	591	439	0.005

Análisis bivariado

Se analizó la correlación entre la TAM promedio de cada sesión con la TUF, TRV, relación TRV/TUF y Delta TUF-TRV y se encontró una asociación débil positiva ($r < 0.4$) y valores de significancia variables. No se encontró significancia estadística entre la TAM promedio del grupo de pacientes que presentó HID o síntomas sin HID, contra aquellos que no lo presentaron.

Se realizó lo mismo entre la relación TRV/TUF y el delta TUF-TRV con el desarrollo de HID o de síntomas sin HID. Con la primera, se encontró una correlación con tendencia a la significancia estadística para HID en la tercera sesión ($p=0.058$). Con el delta TUF-TRV se encontró una correlación significativa para HID en las sesiones 1 y 5 ($p=0.02$); y para síntomas sin HID en las sesiones 3 y 4 ($p=0.03$). En el modelo general lineal (MGL) de medidas repetidas no se encontró significancia estadística para la relación TRV/TUF ni para el Delta TUF-TRV para el desarrollo de HID o síntomas sin HID (**Gráfica 6**).

Gráfica 6. Gráfico de medias marginales estimadas de TRV/TUF y Delta TUF-TRV con HID y síntomas sin HID (MGL de medidas repetidas).



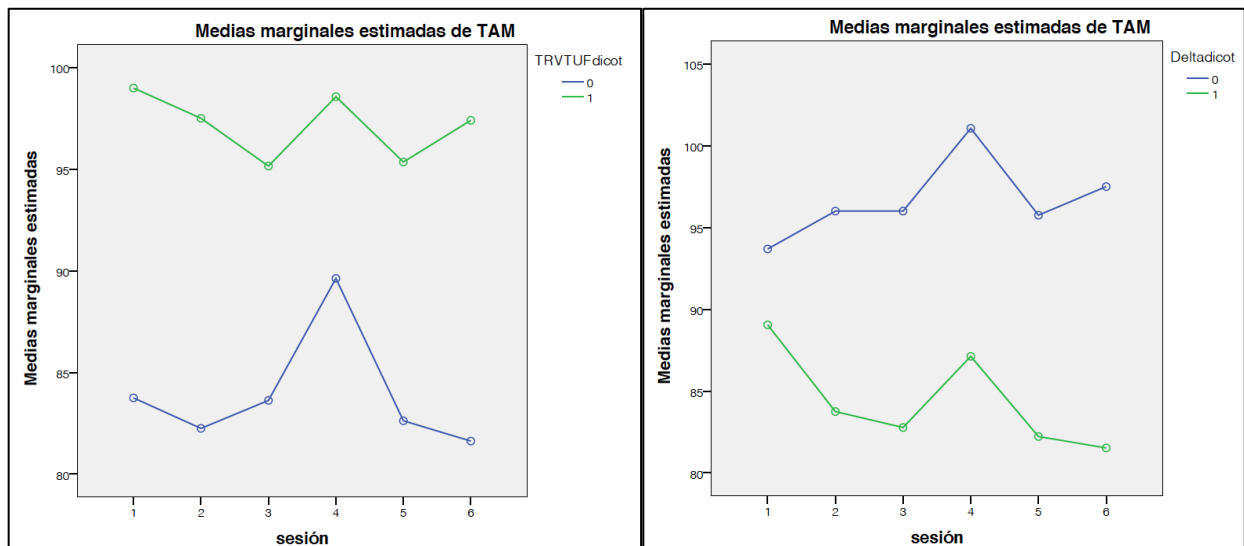
Se realizó curva ROC con área bajo la curva donde se dicotomizó a la relación TRV/TUF y al Delta TUF-TRV de acuerdo a su valor de corte que estimara mayor predicción de HID. Para la relación TRV/TUF el valor de corte fue 0.625 (AUC .569, Se 54%, Esp 47%) y para delta TUF-TRV 279 (AUC .610, Se 63%, Esp 42%). El área bajo la curva de ambas no demostró significancia estadística.

MGL de medidas repetidas

Factor intra-sujeto (TAM), factores inter-sujeto (TRV/TUF, Delta TUF-TRV)

En el MGL de medidas repetidas se tomo como factor intra-sujeto a la TAM promedio de la sesión y como variables inter-sujeto a la relación TRV/TUF y Delta TUF-TRV. Se encontró que existe significancia estadística intra-sujetos entre la TAM promedio y el delta TRV-TUF, más no con la relación TRV/TUF ($p=0.018$). No hubo diferencias significativas inter-sujetos. **(Gráfica 7)**

Gráfica 7. Relación TAM promedio con TRV/TUF y Delta TUF-TRV (MGL de medidas repetidas).

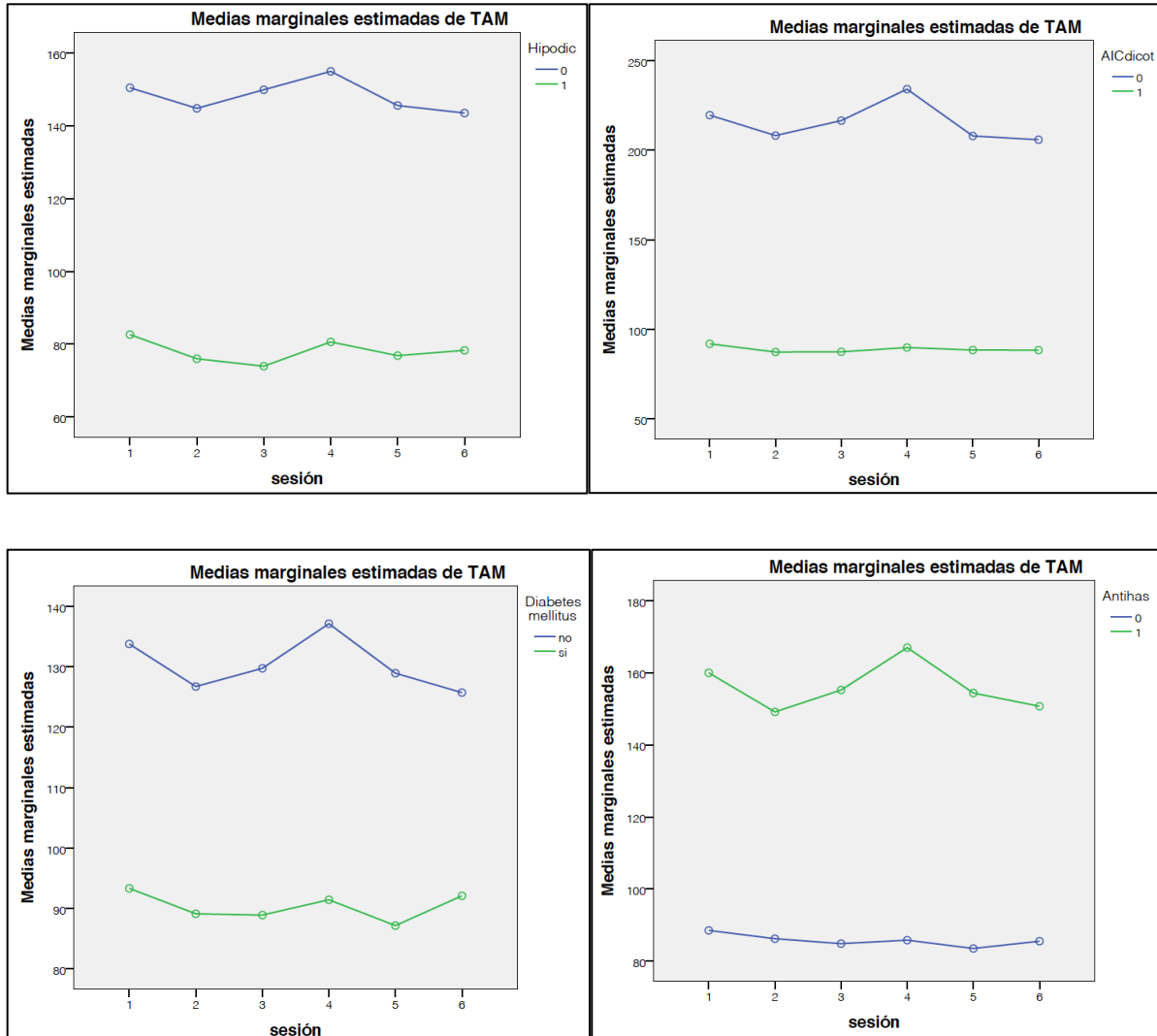


Factor intra-sujeto (TAM), factores inter-sujeto (HID, DM, AIC, antihipertensivos), co-variables (edad, albúmina, PCR)

De manera inicial no se tomaron en cuenta co-variables y únicamente se encontró una relación intra-sujetos entre la TAM promedio con pacientes con DM + uso de antihipertensivos ($p=0.024$). Posteriormente se analizó agregando las co-variables mencionadas obteniendo como resultados una relación intra-sujetos entre TAM promedio con el uso de antihipertensivos + desarrollo de HID ($p=0.046$) y una tendencia

a la significancia estadística inter-sujeto entre la TAM promedio con PCR (0.093), uso de antihipertensivos (0.066) y AIC + uso de antihipertensivos (0.087). **(Gráfica 8)**

Gráfica 8. Relación TAM promedio con HID, AIC, DM y uso de antihipertensivos, tomando en cuenta como co-variables la edad, albúmina sérica y PCR (MGL de medidas repetidas)

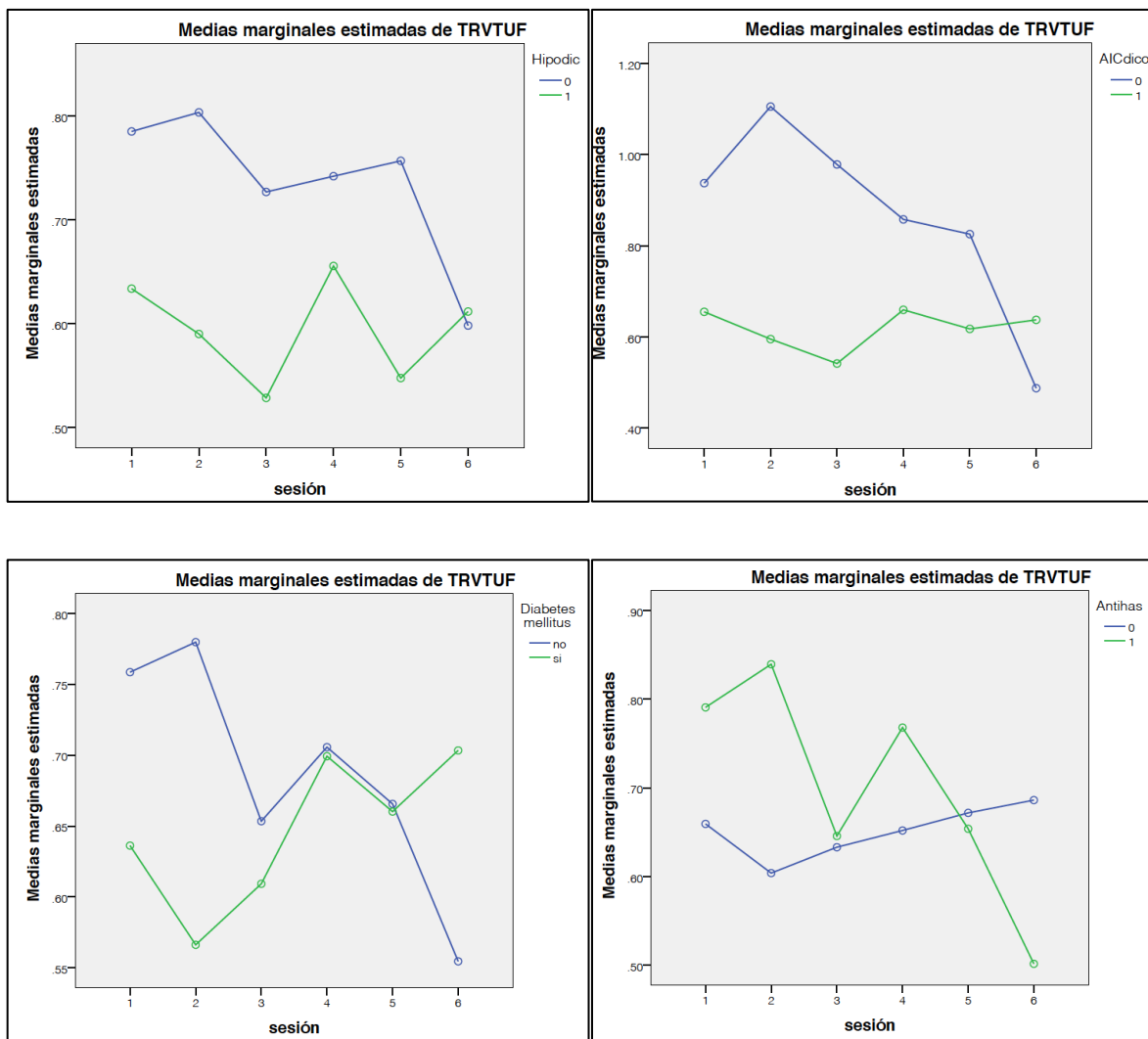


Factor intra-sujeto (TRV/TUF), factores inter-sujeto (HID, DM, AIC, antihipertensivos), co-variables (edad, albúmina, PCR)

Sin el uso de co-variables se encontraron las siguientes relaciones: se encuentra una relación entre TRV/TUF con DM ($p=0.043$) y una tendencia con AIC ($p=0.072$); intra-

sujeto una relación entre TRV/TUF con DM ($p=0.041$) y AIC ($p=0.04$), así como una tendencia con HID ($p=0.071$) y uso de antihipertensivos ($p=0.058$); a nivel inter-sujeto únicamente hubo relación con uso de antihipertensivos ($p=0.015$). Al tomar en cuenta las co-variables mencionadas, solo se encontró una relación significativa intra-sujeto entre TRV/TUF con DM ($p=0.032$) y no hubo relación entre variables inter-sujeto. **(Gráfica 9)**

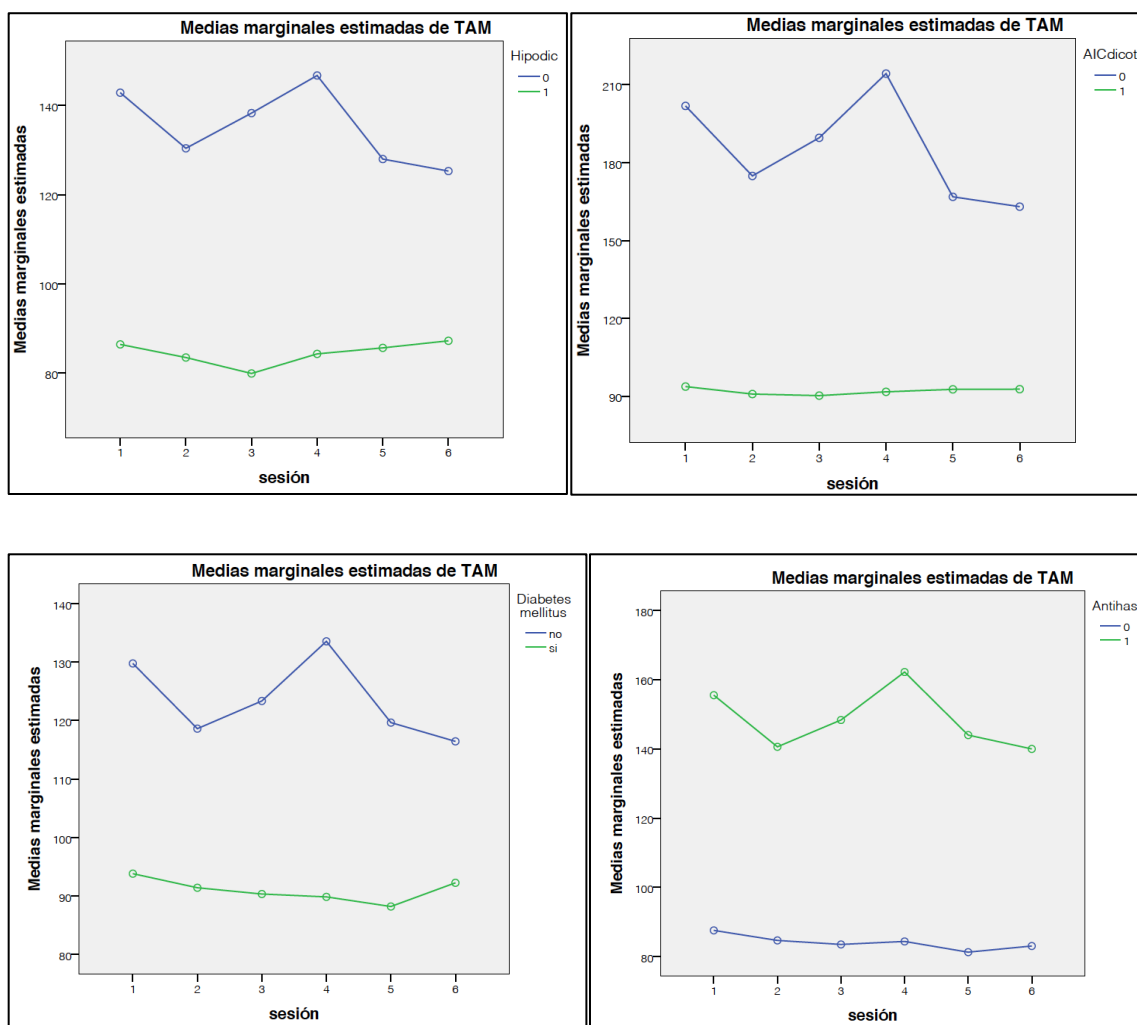
Gráfica 9. Relación TRV/TUF promedio con HID, AIC, DM y uso de antihipertensivos, tomando en cuenta como co-variables la edad, albúmina sérica y PCR (MGL de medidas repetidas)



Factor intra-sujeto (TAM), factores inter-sujeto (HID, DM, AIC, antihipertensivos), co-variables (albúmina, PCR y relación TRV/TUF)

En este modelo hubo una relación entre la TAM promedio y la relación TRV/TUF promedio ($p=0.029$), así como con DM + uso de antihipertensivos ($p=0.047$). Las mismas relaciones se encontraron intra-sujeto, más no inter-sujeto. **(Gráfica 10)**

Gráfica 10. Relación TAM promedio con HID, AIC, DM y uso de antihipertensivos, tomando en cuenta como co-variables la relación TRV/TUF, albúmina sérica y PCR (MGL de medidas repetidas)



IV. Discusión

La ultrafiltración en pacientes con ERC en TRR es un procedimiento clave para mantener a los pacientes en peso seco. Es importante comprender que la sobrecarga de volumen que acumula el paciente entre sesiones de HD no se encuentra toda el intravascular, que es el compartimento corporal del cual dependemos durante la HD. Si tomáramos a un hombre sano de 70kg, sabríamos que su ACT sería de 42L, AIC 28L, AEC 14L (de los cuales 10.5L serían intersticiales y 3.5L intravasculares); si a ese mismo paciente lo sobrecargáramos con 3L de volumen, entonces su peso sería ahora de 73kg y la distribución de volumen sería la siguiente: ACT 45L, AIC 30L, AEC 15L (11.25L intersticiales y 3.75L intravasculares). Es decir, de esos 3L de sobrecarga solo contaríamos con 0.25L adicionales en el espacio intravascular sobre el peso seco del paciente. Sin embargo, sabemos que en la población con ERC avanzada la distribución de volumen corporal se encuentra alterada. En nuestro estudio pudimos describir la composición corporal de agua en nuestros pacientes con el apoyo de la bioimpedancia y del cálculo del volumen plasmático de acuerdo con el método dilucional. De manera interesante encontramos que nuestra población tenía en promedio una menor cantidad de AIC (60% vs 66.7%) y una mayor cantidad de AEC (40 vs. 33.3%); a nivel de AEC el contenido de volumen intersticial fue de 63 vs 75% y el volumen intravascular 37 vs 25%. De esta manera, un hombre de nuestra población de 70kg tendría la siguiente composición de agua corporal: ACT 42L, AIC 25L, AEC 17L (10.5L intersticiales y 6.5L intravascular) y si tuviera una sobrecarga de volumen de 3L entonces encontraríamos lo siguiente: ACT 45L, AIC 27L, AEC 18L (11.25L intersticiales, 6.75L intravascular). Podemos notar en base a esto que si bien el volumen intravascular es proporcionalmente más alto que en la población sana, para el inicio de la sesión de HD solo habrían 0.25L adicionales en el espacio intravascular en este ejemplo. Esto nos lleva a pensar que si UF solo 0.25L durante la sesión de HD entonces habríamos llevado el volumen plasmático a su “peso seco” y por otra parte, si UF más de 0.25L podríamos poner en riesgo al paciente de presentar HID por colapso del volumen intravascular. Es en esto donde gran parte de los estudios acerca de UF se han concentrado, buscando la correlación de la TUF con eventos adversos y típicamente mencionando que TUF >13ml/kg/hr se asocian a desenlaces negativos. En nuestro estudio subdividimos a la

población entre aquellos tenían TUF <13ml/kg/hr y los que tenían >13ml/kg/hr, encontrando lo siguiente: la población con TUF más altas era más joven y con mayor GID lo cual se podría explicar por un menor apego a las restricción hídrica en la dieta, pero por otra parte tenían también mejores niveles de albúmina sérica que podrían traducir un mejor estado nutricional (si bien, el ángulo de fase fue igual en ambos grupos); sin embargo, lo que más destaca es que hubo mayor número de eventos de HID en el grupo con TUF <13ml/kg/hr vs aquellos con TUF >13ml/kg/hr. De este ejemplo radica la importancia de la TRV durante las sesiones de HD que permite el relleno del compartimento intravascular desde los espacios extravasculares de tal manera que nos permita en realidad llevar a los pacientes a su peso seco.

Pocos estudios han buscado explorar el comportamiento de la TRV durante la sesión de hemodiálisis, en uno de ellos lo hacen en dos contextos diferentes: TUF estándar (7-8ml/kg/hr) vs TUF elevada (14-15ml/kg/hr). Sin embargo, las TUF elevadas se dieron únicamente durante 1 hora de la sesión y la duración total de cada sesión fue de 4 horas [66]. En nuestra unidad de hemodiálisis contamos con factores que difieren de forma significativa a los del estudio de Mitsides *et al*. En primer lugar, no contamos con el espacio de tiempo para poder realizar sesiones de HD de 4 horas, por lo que debemos acortar el tiempo de sesión a 3 horas cada una, esto conlleva a un aumento obligatorio en las TUF promedio si deseamos alcanzar el peso seco de los pacientes; en este sentido nuestras TUF promedio fueron de 14.6ml/kg/hr a lo largo de toda la sesión. En segundo lugar, contamos con una población joven – con un promedio de 42 años – a diferencia del estudio previamente mencionado quienes tienen en promedio 58 años. Además de esto, nuestra población tiene una menor proporción de pacientes con enfermedades cardiovasculares y Diabetes Mellitus. Tomando en cuenta lo anterior, consideramos que los hallazgos del estudio de Mitsides *et al* no necesariamente traducían el comportamiento de la TRV en nuestra población por lo cual buscamos describir el comportamiento de la TRV en nuestra unidad. A pesar de las diferencias mencionadas previamente encontramos algunas similitudes: i) si bien al inicio de la sesión hubo fuga de volumen intravascular (TRV negativa), la TRV tardó aproximadamente 20 minutos en

iniciar y 30 minutos en estabilizarse, a partir de lo cual se mantuvo el resto de la sesión;
ii) a mayor TUF, mayor TRV.

Al comparar de nuevo a nuestra población entre aquellos que presentaron HID vs aquellos que no lo hicieron, encontramos que los que presentaron HID tenían de manera significativa mayor edad y con una tendencia a la significancia estadística tenían mayor IMC y GID así como menores ángulo de fase y niveles séricos de albúmina. No hubo diferencia entre los promedios de TUF, TRV/TUF y Delta TUF-TRV durante la sesión.

Al hacer el análisis de lo anterior de acuerdo con los 18 intervalos que medimos durante la sesión pudimos ver los siguientes datos de importancia entre el grupo de pacientes que presentó HID contra aquellos que no: i) No hubo diferencia entre las TUF por intervalo hasta el intervalo 14 (minuto 140-150, promedio de tiempo en el cual ocurrieron eventos de HID: 142 minutos), a partir de ahí las TUF del grupo con HID fueron menores. Esto se podría explicar por el hecho que al presentar HID se disminuyó la TUF para favorecer el relleno intravascular y con esto mejoría de la TA y sintomatología asociada. ii) No hubo diferencia entre las TRV entre ninguno de los intervalos. iii) La relación TRV/TUF fue similar en ambos grupos, llama la atención el comportamiento en el grupo con HID donde entre los intervalos 13 y 15, presenta un pico importante que podría explicarse por la disminución de la TUF y por la administración de volumen del Online para recuperar las cifras de TA del paciente, lo cual aumento de forma artificial el relleno vascular. iv) Lo que fue interesante es que el Delta de TUF-TRV fue significativamente mayor en los primeros 5 intervalos (aproximadamente la primera hora de sesión) en el grupo con HID, mientras que en los últimos intervalos se invirtió esto, lo cual se podría explicar por los mismos motivos que los explicados para la TRV/TUF.

Al hacer el análisis bivariado encontramos que la TAM promedio durante la sesión no tenía relación con la TUF, TRV, relación TRV/TUF o con el delta de TUF-TRV. De igual manera buscamos relación TRV/TUF y el delta de TUF-TRV con el desarrollo de HID o sintomatología sin HID durante la sesión y encontramos que había una correlación con significancia estadística o con tendencia a la significancia en algunas sesiones, esto se

podría explicar por el tamaño de muestra que fue pequeño. Sin embargo, en el MGL de medidas repetidas no se encontró que hubiera una relación entre estas variables.

Explorando el papel que juegan diversas variables sobre la TAM y la TRV, realizamos diferentes MGL de medidas repetidas. En estos exploramos el impacto de variables como DM, contenido de AIC, uso de antihipertensivos y HID, así como diversas covariables como la edad, PCR y niveles séricos de albúmina. Dentro de este análisis destacamos los siguientes hallazgos: i) Los pacientes con relación TRV/TUF más elevada y con menores delta TUF-TRV, presentaban TAM promedio más elevadas; ii) Los pacientes con uso de antihipertensivos suelen tener TAM promedio más elevadas durante la sesión, sin embargo, a la vez se asocian a mayor riesgo de HID; iii) La relación TRV/TUF en los pacientes con HID si fue más baja durante la sesión de HD, si bien, no alcanzo la significancia estadística esto puede explicarse por el tamaño de muestra; iv) Los pacientes con TRV/TUF más elevadas tenían volúmenes de AIC más bajos, lo cual se podría explicar ya que tendrían que tener un mayor volumen de AEC que sería más fácil movilizar hacia el espacio intravascular y permitir mayor TRV.

El estudio cuenta con algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio únicamente descriptivo por lo cual no controlamos diversas variables que podrían influir en los desenlaces. En segundo lugar, el tamaño de muestra de nuestra población es pequeño por lo cual obtenemos resultados con tendencia a la significancia estadística y que probablemente no la alcanzaron por la n en estudio. En tercer lugar, medimos como desenlace adverso la HID que en la literatura tiene múltiples definiciones por lo cual es difícil estandarizar y por otra parte esto nos lleva a infraestimar complicaciones durante la sesión ya que no contamos con los equipos para detectar eventos de isquemia silente.

IV. Conclusiones

Consideramos que la tasa de relleno vascular se debe volver un parámetro de monitorización continua durante las sesiones de HD, así como ya hacemos con las tasas de ultrafiltración. La tecnología para su medición ya existe ya que depende de la medición del volumen relativo sanguíneo (VRS) que ya se utiliza en algunas maquinas de HD en la actualidad. Aún hay mucho terreno por explorar en cuanto al comportamiento de la

TRV y su relación con la TUF. Este estudio sirve como una base para futuros estudios donde se busquen intervenciones que impacten en la TRV y con ello buscar minimizar los eventos de HID. De igual manera, sería interesante estudiar el impacto de la TRV sobre fenómenos de isquemia silente sin depender del desarrollo de HID como el único desenlace adverso de importancia ya que puede haber fenómenos isquémicos en diferentes lechos vasculares que pueden dar un peor pronóstico a largo plazo, sin que los pacientes estén cumpliendo con alguna de las diversas definiciones de HID.

De igual manera sería importante estudiar la TRV en pacientes con lesión renal aguda en terapia de soporte renal para buscar conocer las diferencias entre el comportamiento de esta población y aquella con ERC avanzada ya en un programa de HD. En especial en pacientes críticos – con mayor desgaste por inflamación – donde nos permita explorar algunas variables en condiciones más extremas.

Con la medición de la TRV buscamos encontrar una herramienta nueva – que en conjunto con las demás herramientas con las que contamos – nos permita UF a nuestros pacientes de una manera más segura y efectiva, evitando la sobrecarga de volumen así como eventos isquémicos, con los efectos deletéreos a largo plazo que conlleva cada uno de ambos extremos.

V. Referencias Bibliográficas

1. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Dec;22(12):2166-81.
2. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010 Jul 15;87(2):198-210.
3. Kurbel S. Donnan effect on chloride ion distribution as a determinant of body fluid composition that allows action potentials to spread via fast sodium channels. *Theor Biol Med Model*. 2011;8:16.
4. Zweifach BW, Intaglietta M. Mechanics of fluid movement across single capillaries in the rabbit. *Microvasc Res* 1968;1:83–101.
5. Landis EM. Micro-injection studies of capillary permeability. II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol* 1927;82:217–238.
6. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73:1–78.
7. Hu X, Weinbaum S. A new view of Starling's hypothesis at the microstructural level. *Microvasc Res* 1999;58:281–304.
8. Hu X, Adamson RH, Liu B, Curry FE, Weinbaum S. Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol* 2000;279: H1724–H1736.
9. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004;557:889–908.
10. Landis EM, Pappenheimer, JR: Exchange of substances through the capillary walls. In: *Handbook of Physiology: Section 2: Circulation, Volume 2*, edited by Hamilton WF, Dow P, Washington DC, American Physiological Society, Williams & Wilkins, 1963.
11. Kooman JP, van der Sande FM. Body Fluids in End-Stage Renal Disease: Statics and Dynamics. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):223-229.
12. Wiig H, Luft FC, Titze JM: The interstitium conducts extrarenal storage of sodium and represents a third compartment essential for extracellular volume and blood pressure homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)* 2018; 222.
13. Lemoine S, Salerno FR, Akbari A, McIntyre CW. Influence of Dialysate Sodium Prescription on Skin and Muscle Sodium Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2021 Jul;78(1):156-159.
14. Qirjazi E, Salerno FR, Akbari A, Hur L, Penny J, Scholl T, McIntyre CW. Tissue sodium concentrations in chronic kidney disease and dialysis patients by lower leg sodium-23 magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2020.
15. Schneider MP, et al: Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1867–1876.
16. Wenstedt EF, Olde Engberink RH, Vogt L: Sodium handling by the blood vessel wall: critical for hypertension development. *Hypertension* 2018; 71: 990–996.
17. Olde Engberink RH, et al: Role of the vascular wall in sodium homeostasis and salt sensitivity. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 777–783.
18. Cornelis T, et al: Effects of ultrapure hemodialysis and low molecular weight heparin on the endothelial surface layer. *Blood Purif* 2014; 38: 203–210.
19. Vlahu CA, et al: Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1900–1908.
20. Mitsides N, et al: Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation

- in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One* 2017; 12:e0183281.
21. John B, Tan BK, Dainty S, Spanel P, Smith D, Davies SJ. Plasma volume, albumin, and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;5(8):1463-70.
 22. Woodrow G, Oldroyd B, Wright A, Coward WA, Truscott JG: The effect of normalization of ECW volume as a marker of hydration in peritoneal dialysis patients and controls. *Perit Dial Int* 25: S49–S51, 2005
 23. Vega A, Quiroga B, Abad S, Ruiz C, Lopez-Gomez JM: Study on overhydration in dialysis patients and its association with inflammation. *Nefrologia* 2014; 34: 579–583.
 24. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A, et al: Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney Int* 2017; 91:1214–1223.
 25. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud B, Konings CJ, Leunissen KM, Levin NW, et al: Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 779–784.
 26. Sikorska D, Pawlaczyk K, Roszak M, Czepulis N, Oko A, Karczewski M, et al: Preliminary observations on the association between serum IL-6 and hydration status and cardiovascular risk in patients treated with peritoneal dialysis. *Cytokine* 2016; 85: 171–176.
 27. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al: Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 703–709.
 28. Yu Z, Tan BK, Dainty S, Matthey DL, Davies SJ. Hypoalbuminaemia, systemic albumin leak and endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4437-45.
 29. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, Levin NW, Yan G; HEMO Study Group. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec;42(6):1200-11.
 30. Dekker MJE, van der Sande FM, van den Berghe F, Leunissen KML, Kooman JP. Fluid Overload and Inflammation Axis. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):159-165.
 31. Kopp C, et al: Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by ²³Na magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2018; 93: 1191–1197.
 32. Arneson TJ, Liu J, Qiu Y, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hospital treatment for fluid overload in the Medicare hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1054-1063.
 33. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2404-2410.
 34. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1574-1579.
 35. Slinin Y, Babu M, Ishani A. Ultrafiltration rate in conventional hemodialysis: Where are the limits and what are the consequences? *Semin Dial*. 2018 Nov;31(6):544-550.
 36. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 1222–1228.
 37. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity

- and mortality. *Kidney Int.* 2011 Jan;79(2):250-7.
38. Flythe, J. E., Curhan, G. C., & Brunelli, S. M. (2013). Disentangling the ultrafiltration rate-mortality association: the respective roles of session length and weight gain. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(7), 1151–1161.
 39. Assimon MM, Flythe JE. Definitions of intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2017;30:464–472.
 40. K/DOQI Workgroup: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 [Suppl 3]: S1–S153, 2005
 41. Keane DF, Raimann JG, Zhang H, Willetts J, Thijssen S, Kotanko P. The time of onset of intradialytic hypotension during a hemodialysis session associates with clinical parameters and mortality. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1408-1417.
 42. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, Unruh ML, Wang AY, Weiner DE, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Polkinghorne KR; Conference Participants. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):861-876.
 43. Leung KCW, Quinn RR, Ravani P, Duff H, MacRae JM. Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Nov 7;12(11):1831-1840.
 44. Gabrielli D, Krystal B, Katzarski K, Youssef M, Hachache T, Lopot F, Lasseur C, Gunne T, Draganov B, Wojke R, Gauly A: Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol* 22: 232– 240, 2009.
 45. Koratala A, Ronco C, Kazory A. The Promising Role of Lung Ultrasound in Assessment of Volume Status for Patients Receiving Maintenance Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.* 2020;49(6):643-646.
 46. Torino C, Gargani L, Sicari R, Letachowicz K, Ekart R, Fliser D, et al. The Agreement between Auscultation and Lung Ultrasound in Hemodialysis Patients: the LUST Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov;11(11):2005– 11.
 47. Loutradis C, Sarafidis PA, Ekart R, Papadopoulos C, Sachpekidis V, Alexandrou ME, et al. The effect of dry-weight reduction guided by lung ultrasound on ambulatory blood pressure in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019 Jun; 95(6):1505–13.
 48. Loutradis C, Papadopoulos CE, Sachpekidis V, Ekart R, Krunic B, Karpetas A, et al. Lung Ultrasound-Guided Dry Weight Assessment and Echocardiographic Measures in Hypertensive Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Study. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):11–20.
 49. Reeves PB, Mc Causland FR. Mechanisms, Clinical Implications, and Treatment of Intradialytic Hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug 7;13(8):1297-1303.
 50. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW: Hemodialysis-induced cardiac injury: Determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 914–920, 2009
 51. Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M, Pruim J, Tio RA, McIntyre CW, de Jong PE, Franssen CF. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):604-10.
 52. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, Selby NM, Francis S, McIntyre CW. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a

- Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1269-1277.
53. Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, Omae T, Hirakata E, Ibayashi S, Kubo M, Fujishima M: Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 34: 1096–1104, 1999
 54. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, naka H, Kanai H, Fujimi S, Iida M: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: A 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 97: c23–c30, 2004
 55. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW: Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 26: 957–965, 2015
 56. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, Lee TY, McIntyre CW. Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun;30(6):1086-1095.
 57. Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM: Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 26: 724–734, 2015
 58. Chang TI: Impact of drugs on intradialytic hypotension: Antihypertensives and vasoconstrictors. *Semin Dial* 30: 532–536, 2017
 59. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV: Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 310: 19–23, 1984
 60. van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM: Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32: 125–131, 1998
 61. Gabutti L,
Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C:
Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2369–2376, 2003
 62. Chou JA, Kalantar-Zadeh K, Mathew AT. A brief review of intradialytic hypotension with a focus on survival. *Semin Dial*. 2017;30(6):473-480.
 63. Singh AT, Mc Causland FR: Osmolality and blood pressure stability during hemodialysis. *Semin Dial* 30: 509–517, 2017
 64. Bogaard HJ, de Vries JP, de Vries PM. Assessment of refill and hypovolaemia by continuous surveillance of blood volume and extracellular fluid volume. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(9): 1283–7.
 65. Schroeder KL, Sallustio JE, Ross EA. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Mar;19(3):652-6.
 66. Mitsides N, Pietribiasi M, Waniewski J, Brenchley P, Mitra S. Transcapillary Refilling Rate and Its Determinants during Haemodialysis with Standard and High Ultrafiltration Rates. *Am J Nephrol*. 2019;50(2):133-143.
 67. Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S. A simple and feasible method to determine absolute blood volume in hemodialysis patients in clinical practice. *Blood Purif*. 2014;38(3-4):180-7.