



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

**SALVADOR ZUBIRÁN**

**DESENLACES Y COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL INICIO DE  
HEMODIÁLISIS EN SUJETOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA  
AVANZADA Y UREMIA EXTREMA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN**

**NEFROLOGÍA**

**PRESENTA**

**RAÚL ZENTENO LANGLE**

**TUTOR DE TESIS**

**JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL**

**CO TUTOR DE TESIS**

**JOSE RICARDO CORREA ROTTER**

**CIUDAD DE MÉXICO 29 DE JULIO 2016**



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.

**DESENLACES Y COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL INICIO DE  
HEMODIÁLISIS EN SUJETOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA  
AVANZADA Y UREMIA EXTREMA**

**JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL**

TUTOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

**JOSE RICARDO CORREA ROTTER**

CO TUTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA UNAM  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

**SERGIO PONCE DE LEÓN**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

## RESUMEN

**Antecedentes:** En México, el inicio de terapia de sustitución de la función renal en sujetos con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es frecuentemente tardío. Las primeras prescripciones de hemodiálisis (HD) intermitente en sujetos con uremia extrema existe poca información observacional y tienen fundamentos teóricos.

**Objetivo:** Determinar la efectividad y seguridad de la HD intermitente en una cohorte histórica de sujetos con ERCT del INCMNSZ.

**Metodología:** Fueron incluidos sujetos  $\geq 18$  años con diagnóstico de ERCT y requerimientos urgentes de HD en hospitalización. Se excluyeron aquellos que ingresaron directamente a terapia intensiva, con ventilación mecánica inicial o tratados con diálisis peritoneal o terapias lentas continuas. Se consignó la prescripción y los efectos adversos presentados durante o posterior a las primeras 3 sesiones de HD.

**Resultados:** Se incluyeron 70 casos, con una mediana de edad de 38 años (rango intercuartilar [RIC] 26-55), 51% fueron mujeres, con mediana de nitrógeno ureico de 136 mg/dL (RIC 111-170), creatinina 14.6 mg/dL (RIC 9.9-20.2), Na  $135 \pm 6.2$  mEq/L, K  $5.4 \pm 1.2$  mEq/L, CO<sub>2</sub> venoso de  $13.7 \pm 5.1$  mEq/L, P de 8.1 (RIC 6.4-9.6) mg/dL y 30 (43%) con anuria a su ingreso. Una cuarta parte de los casos tenían nitrógeno ureico mayor a 160 mg/dL. La realización de la primera HD fue a través de un catéter no tunelizado, con flujos sanguíneos de 200 mL/min y dializantes de 300 mL/min, durante 90 minutos. Se observó por lo menos un síntoma leve-moderado en el 22% de los sujetos durante las primeras 3 sesiones de HD (náusea, vómito, cefalea, hipotensión intradialítica y delirium). Sólo 4 casos (5%) presentaron efectos adversos graves, la mayoría no asociados directamente a la prescripción (disnea, angina y crisis convulsivas). Las variables asociadas a la aparición de efectos adversos fueron un CO<sub>2</sub> total bajo, anemia, hiponatremia y el número de sesiones de HD con tasas de reducción de urea >40%

**Conclusiones:** En pacientes con ERCT y síntomas urémicos avanzados, el inicio de un mismo esquema de HD de baja eficiencia es efectivo para la resolución de los síntomas y con una baja frecuencia de efectos adversos.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>8</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>11</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>11</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO</b> .....	<b>11</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>PROCEDIMIENTOS</b> .....	<b>13</b>
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	<b>16</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>17</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>36</b>

***“A todos los que me han apoyado en seguir adelante en el camino de la  
medicina”***

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT), definida como una tasa de filtrado glomerular menor a  $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$  en ausencia de reversibilidad con la consecuente necesidad de terapia sustitutiva de la misma, es causa frecuente de muerte y mundialmente su incidencia ha aumentado en los últimos años. En América Latina, de acuerdo al Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, la incidencia de ERCT tratada por alguna forma de sustitución de la función renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal) aumentó de 119 casos por millón de habitantes (mdh) en 1991 a 660 casos por mdh en 2010.<sup>1</sup>

México es uno de los países con una mayor incidencia y prevalencia de ERCT a nivel mundial. Durante el 2010 en América Latina, la incidencia de casos de ERCT por mdh fue de 458 en México, 263 en Venezuela, 233 en Chile, 174 en Brasil, 161 en Uruguay y 152 en Argentina. Hoy en día, se estima que en México existen más de 850 pacientes por millón de habitantes (mdh) recibiendo alguna modalidad dialítica y un número no determinado de mexicanos con injerto renal funcional.

Las modalidades de terapia sustitutiva renal disponibles para los pacientes con ERCT son la hemodiálisis intermitente (HD) y la diálisis peritoneal (DP), en donde la HD es la más empleada en el mundo frecuentemente. La tasa de crecimiento en el 2008 de ambas modalidades fue de 20% para HD y 14% para DP.<sup>1</sup> Aunque la DP es la forma de terapia sustitutiva más empleada en México, la HD ha tenido un incremento sostenido durante las últimas dos décadas. En 1990, el 91% de los sujetos con ERCT recibían DP como terapia

sustitutiva. En el 2005, la proporción había disminuido a 74% y en 2010 era de 57%. En contraparte, la HD aumentó su proporción de pacientes a 26% en el 2005 y a 43% en el 2010. La prevalencia actual estimada de ERCT que recibe algún tratamiento dialítico es aproximadamente 867 casos por mdh, es decir, aproximadamente 97,400 mexicanos.<sup>1, 2</sup> Otras estimaciones son ligeramente superiores, donde la cifra de ERCT en tratamiento dialítico es de 139,400 pacientes, de los cuales 40% es tratado con HD y 60%, con DP.<sup>3</sup>

El impacto del aumento en la incidencia de ERCT, aunado a la carencia de estrategias de prevención, falta de infraestructura médica y la ausencia de la cobertura universal de la terapia sustitutiva renal en México es un grave problema de salud pública. Un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) comparó pacientes enfermos renales crónicos con atención nefrológica temprana y aquellos sin seguimiento médico adecuado hasta el momento de requerir terapia sustitutiva. Los pacientes sin seguimiento médico tuvieron mayores anormalidades en los parámetros de laboratorio, una mayor cantidad de hospitalizaciones y tiempos de estancia hospitalaria comparados con el grupo referido por un nefrólogo (véase tabla 1)<sup>4</sup>. Almudena et al. en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez reportó datos similares en los pacientes con una referencia tardía al nefrólogo.<sup>5</sup>



**TABLA 1. DIFERENCIAS DE PACIENTES CON ATENCIÓN TEMPRANA Y TARDÍA POR UN NEFRÓLOGO**

Variable	Atención temprana n=94	Atención tardía n=69	p
<b>Edad, años</b>	53±16.4	40.5±17.3	<0.001
<b>Diabetes mellitus</b>	60%	28.8%	<0.001
<b>Hemoglobina (gr/dL)</b>	9.2 ± 2.1	8.3±1.8	0.01
<b>BUN (mg/dL)</b>	91±30.2	122.5±52.4	<0.001
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	8.4±4.8	12.8±7.1	<0.001
<b>Potasio sérico (mEq/L)</b>	5.1±1.0	4.9±1.0	NS
<b>Calcio sérico (mg/dL)</b>	8.3±0.9	8.0±1.6	NS
<b>Fósforo sérico (mg/dL)</b>	6.4±2.3	7.7± 2.9	0.01
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3.0±0.5	3.0±0.8	NS
<b>Urgencias</b>	46%	86.9%	0.001
<b>Días de hospitalización</b>	6±4.8 (1-21)	10±10.8 (1-65)	0.004
<b>Hemodiálisis de urgencia</b>	3%	11%	0.03

N: número. NS: no significativo. Datos obtenidos de Sabath, Ernesto, et. al. Referencia temprana al nefrólogo: impacto sobre la hospitalización inicial y los seis primeros meses en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Revista de Investigación Clínica, Vol. 55, Núm. 5, septiembre-octubre 2003, pp 489-493.

Por lo anterior, es habitual que los pacientes con ERCT inicien terapia sustitutiva en los servicios de urgencias, con síntomas graves de uremia y en la mayoría de las ocasiones con criterios dialíticos tales como hiperkalemia, acidosis metabólica o sobrecarga hídrica grave, entre otras.

Si bien es factible iniciar la sustitución de la función renal con DP aguda en pacientes con ERCT y requerimientos dialíticos de urgencia, en la mayoría de los centros de 3er nivel de atención en México se prescribe HD aguda como primera opción de tratamiento.

El inicio de HD en ERCT implica varios riesgos asociados a las características de los pacientes, al lugar de la atención médica (salas de urgencia, terapia intensiva, camas de hospitalización) y al procedimiento de HD en sí. Dentro de las complicaciones asociadas al procedimiento, están la colocación urgente del acceso vascular venoso y aquellas asociadas a la técnica del tratamiento de HD tales como el síndrome post-dialítico (desequilibrio osmolar), sangrado, hipotensión, calambres, convulsiones, náusea y muerte, entre otras.

El síndrome post-dialítico es una de los principales riesgos en pacientes con inicio de diálisis tardío. Este síndrome se caracteriza por síntomas neurológicos y/o respiratorios secundarios a los cambios osmóticos derivados de una rápida depuración de urea durante el procedimiento de HD. Varios autores han enfatizado que el síndrome post-dialítico deriva de los cambios osmolares e incluye un espectro síntomas tales como náusea, vómito, fatiga, cefalea, visión borrosa, calambres, temblor, alteraciones del estado de alerta, convulsiones,

coma y muerte.<sup>6</sup>

La clasificación del síndrome post dialítico es arbitraria. Friedrich K. et al.<sup>12</sup> lo clasificó de la siguiente forma:

- a) **Leve:** cefalea, vómito, mareo, tetania y acatisia.
- b) **Moderado:** asterixis, mioclonos, desorientación y somnolencia.
- c) **Grave:** psicosis, estupor, convulsión y coma.

El diagnóstico de síndrome post-dialítico se establece si existen 3 síntomas leves, 2 síntomas moderados o 1 síntoma severo.

La fisiopatología del síndrome post-dialítico incluye 3 mecanismos descritos:

1. **Efecto reverso de la urea:** En los pacientes con ERCT con uremia avanzada, las altas concentraciones de urea son iguales en los espacios extravascular e intravascular. Al realizarse la primera HD, existe un aclaramiento súbito de la urea del plasma. Derivado de esto, el agua se distribuye hacia el espacio intracelular, al generarse un gradiente osmolar. En condiciones fisiológicas, tradicionalmente se ha considerado que la urea no contribuye a la osmolaridad entre compartimientos por su paso libre a través de los compartimientos. Sin embargo, la urea en muy altas concentraciones tiene un comportamiento diferente en el sistema nervioso central. Estudios realizados en ratas urémicas, han descrito que la membrana de los astrocitos tienen una mayor cantidad de canales de agua (acuaporinas) comparado con canales de urea (UTB1). Al remover la urea, existe un mayor movimiento del agua plasmática al espacio intracelular cerebral a través de las acuaporinas lo cual explica el

desarrollo de edema cerebral y las manifestaciones clínicas.<sup>6,8.</sup>

**2. Osmolitos orgánicos encefálicos:** Para que exista un efecto neto del movimiento del agua extracelular al intracelular, debe existir un gradiente osmolar efectivo entre 35-45mOsm/kg. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar síntomas a pesar de no existir un gradiente osmolar. Incluso, algunos autores proponen que el gradiente osmolar efectivo generado por la urea no explica la aparición de edema cerebral. Se ha especulado que los metabolitos orgánicos efectivos intracelulares tales como la glutamina, glutamato, taurina y mioinositol son los responsables del gradiente osmótico y no la urea.<sup>7</sup> Estos metabolitos orgánicos están elevados en pacientes con altas concentraciones de urea.<sup>9</sup>

**3. Cambios en el pH sanguíneo e intracerebral:** Una de las teorías menos aceptadas en la generación del síndrome post-dialítico es la asociada a una acidosis paradójica. Durante el procedimiento de HD, existe una mayor presencia de dióxido de carbono intracerebral comparada con la concentración de bicarbonato, pues la membrana hematoencefálica es impermeable a este ión. La alta concentración de dióxido de carbono intracerebral genera un alta concentración de hidrogeniones, una disminución del pH intracelular-extracelular y la formación de gradiente osmótico efectivo, lo que conlleva a la aparición de edema cerebral.<sup>6,21.</sup>

La prescripción de las primeras HD tienen como objetivo principal evitar la complicación del síndrome post-dialítico. Todas estas recomendaciones derivan de opiniones de expertos y estudios descriptivos. Estas recomendaciones

incluyen:

1. Flujos sanguíneos bajos (200 ml/minuto) con el fin de reducir la urea plasmática menos de un 40%.<sup>10</sup>
2. Utilizar filtros bajo eficiencia (Coeficiente de transferencia de masa respecto a la superficie (KOA) menores a 500).<sup>11</sup>
3. Moléculas hiperosmolares en el dializante; por ejemplo: bases de sodio altas<sup>12</sup> o glicerol<sup>13</sup>. Esto último probado en estudios experimentales con animales.

Las dos primeras medidas, tienen el objetivo de proporcionar una HD de baja eficiencia capaz de tratar la urgencia dialítica sin aumentar la morbimortalidad del procedimiento de HD, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome post-dialítico: 1er HD en sujetos con ERCT, altas concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (>120 a 175 mg/dL), acidosis metabólica severa, pacientes en extremos de la vida (ancianos o niños), enfermedades neurológicas preexistentes y otras condiciones que favorezcan edema cerebral<sup>14,15</sup>.

Son pocas las publicaciones que describan la eficacia en la resolución de síntomas urémicos y el riesgo de complicaciones asociadas al inicio de HD en ERCT. Agraharkar et al. describieron el inicio de HD en 240 pacientes hospitalizados con ERCT y con una media de nitrógeno ureico (BUN) de  $82.52 \pm 38.11$  mg/dl y reportó una frecuencia de 18% de complicaciones leves<sup>16</sup>. Hasta donde tenemos conocimiento, no existe información respecto al inicio de HD en sujetos con ERCT sometidos al tratamiento más tardíamente, con síntomas de uremia más avanzados, lo cual es habitual en nuestro medio. Por lo

anterior, se planteó la necesidad de realizar un estudio de cohorte histórica en un centro de tercer nivel, con el fin de describir la eficacia y seguridad de las primeras prescripciones de HD en pacientes con ERCT con criterios dialíticos de urgencia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las recomendaciones de las primeras prescripciones de HD son en su mayoría teóricas y basadas en estudios observacionales escasos. No existe información respecto al inicio de HD en pacientes con ERCT en estado de uremia avanzada, lo cual es muy común en la práctica médica en México y en otros países en desarrollo. Existen varios informes de caso de efectos adversos graves durante las primeras HD, incluso muerte, a pesar de realizar las medidas preventivas descritas.

Son escasos los estudios de cohorte en donde se describe la efectividad terapéutica y la frecuencia de complicaciones asociadas a la HD en pacientes con diversos factores de riesgo de síndrome post-dialítico al iniciar HD.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia del tratamiento y la seguridad de las primeras sesiones de HD en una cohorte de pacientes con ERCT avanzada?

## **JUSTIFICACIÓN**

La ERCT es un problema de salud pública y tiene una alta incidencia en México. Diariamente, cientos de mexicanos son sometidos a una primer sesión de HD de urgencia, en la mayoría de las ocasiones en un contexto de referencia

tardía y con grados avanzados de uremia. Actualmente, la HD es el tratamiento inicial de terapia sustitutiva de función renal en estos pacientes. La realización del procedimiento de HD en la mayoría de estos pacientes se basa en las recomendaciones terapéuticas teóricas de un grupo de expertos y nunca han sido validadas en ensayos clínicos controlados ni tampoco en estudios observacionales de diversas poblaciones. Si bien la HD ha disminuido la mortalidad, los efectos adversos, entre ellos el síndrome post-dialítico, no han sido descritos sistemáticamente. Esta necesidad de mayor evidencia médica respecto a este procedimiento es prioritaria, especialmente para beneficiar a los grupos más vulnerables que coinciden con aquellos en estado de uremia extrema.

Los resultados de esta cohorte observacional mostrarán los resultados de las primeras HD en contextos clínicos reales y generarán hipótesis de investigación respecto a la seguridad y a las áreas de oportunidad para disminuir la morbimortalidad de este grupo de pacientes. Así también, el presente estudio constituye la tesis de grado de especialidad de un alumno en la residencia de nefrología y ayuda en la formación de recursos humanos en investigación médica.

## **HIPÓTESIS**

Los sujetos con mayor concentración sanguínea de BUN y una reducción de urea transdialítica mayor o igual al 40%, tendrán mayor riesgo de presentar complicaciones, incluyendo síndrome post-dialítico, durante las primeras tres sesiones de HD.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia y la seguridad de las primeras sesiones de HD intermitente en una población de pacientes con diagnóstico de ERCT con criterios dialíticos de urgencia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la eficacia en la resolución de los síntomas urémicos y en la corrección de parámetros de laboratorio con las primeras tres sesiones de HD en pacientes con ERCT que fueron hospitalizados.
- Determinar la frecuencia y los factores de riesgo asociados a complicaciones mayores y menores con las primeras tres sesiones de HD en pacientes con ERCT que fueron hospitalizados.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir características demográficas, clínicas y laboratorio de la cohorte.
- Describir las prescripciones indicadas en las 3 primeras sesiones de HD intermitente en pacientes con indicación de urgencia.
- Determinar frecuencia de efectos adversos leves, moderados y graves según el número de sesiones y la prescripción de cada una.
- Comparar variables demográficas (género, edad, causa de ERCT, valores de laboratorio antes de la primera sesión) y del tratamiento prescrito (tiempo de tratamiento, diferencias de tiempo entre un tratamiento a otro, flujo sanguíneo, flujo dializante, minutos de diálisis, ultrafiltrado y tasa de ultrafiltrado expresado en ml/hr) entre los pacientes que presentaron



síntomas leves a moderados y la población que no presentó signos o síntomas en la primera sesión de HD.

- Comparar variables demográficas (género, edad, causa de ERCT, valores de laboratorio antes de la primera sesión) y del tratamiento prescrito (tiempo de tratamiento, diferencias de tiempo entre un tratamiento a otro, flujo sanguíneo, flujo dializante, minutos de diálisis, ultrafiltrado y tasa de ultrafiltrado expresado en ml/hr) entre los pacientes que presentaron síntomas leves a moderados y la población que no presentó signos o síntomas durante todo el tratamiento.
- Determinar la mortalidad durante la hospitalización.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio cohorte histórica, observacional, retrolectiva, de un sólo centro.

### **POBLACIÓN EN ESTUDIO**

Se seleccionaron pacientes enfermos renales crónicos en estadio KDIGO G5 y con criterios dialíticos inmediatos a su ingreso en el servicio de urgencias o durante hospitalización durante el periodo de 2013 a 2016 (mayo) en el Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1) Pacientes  $\geq 18$  años con 3 meses o más de diagnóstico de enfermedad renal crónica grado 4 o 5, definido según las recomendaciones de la KDIGO (tasa de filtrado glomerular estimada menor a  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) y con datos en estudio de ultrasonido renal que incluyera cronicidad de la lesión renal

(longitud menor a 8 cm, cambios en la ecogenicidad o lobulación). En aquellos casos donde no se contaba con valores de creatinina sérica previas de seguimiento, se definió como crónico aquellos casos que permanecieron en HD durante los siguientes 3 meses posterior al inicio de la terapia dialítica.

- 2) Ser sometidos a primer tratamiento de HD en el INCMNSZ.
- 3) Haber sido hospitalizado en el área de urgencias, cama hospitalaria u hospitalización de urgencias.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1) Lesión renal aguda sometido a HD.
- 2) Choque séptico o cardiogénico al ingresar a urgencias.
- 3) Ingreso a urgencias en coma (escala coma Glasgow <8)
- 4) Haber requerido ventilación mecánica invasiva antes del inicio de HD.
- 5) Haber recibido inicialmente alguna modalidad de diálisis inicial tales como terapias continuas dialíticas, terapias lentas de baja eficiencia de HD o DP, aún cuando se haya combinado con HD intermitente.
- 6) Ausencia de información en el expediente (laboratorios incompletos de ingreso o reportes completos de sesiones de HD)
- 7) Pacientes que hayan tenido un evento de enfermedad renal crónica agudizada con un pronóstico de recuperación o que estuvieran recibiendo un tratamiento (inmunosupresores) con la meta de recuperar función renal a mediano plazo.
- 8) Embarazo

## PROCEDIMIENTOS

La información clínica y selección de casos fue obtenida de los sistemas de archivo electrónico del INCMNSZ: LABSIS ®, SIPAM, expediente físico, expedientes de la unidad de HD hospitalaria y ECHOS clinic (notas de ingreso a urgencias, notas de evolución, laboratorios, sesiones de HD y notas de egreso).

La forma de búsqueda fue con los códigos en el archivo clínico: “enfermedad renal crónica terminal” “colocación de catéter para DP” y “colocación de catéter mahurkar” en los años 2013 al 2016. Los pacientes que cumplieron los criterios de búsqueda fueron analizados detenidamente y se consignó aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Fueron consignados los síntomas de ingreso y las indicaciones referentes a cada sesión de HD así como el criterio de inicio de tratamiento hemodialítico según el nefrólogo responsable en turno.

De los casos seleccionados, se obtuvieron las siguientes variables para caracterizar la población:

1. Registro institucional
2. Edad
3. Género
4. Etiología enfermedad renal crónica (Diabetes Mellitus (DM), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad renal poliquística, desconocida, pérdida del injerto renal, otras)

5. Laboratorios previos al inicio de la primera sesión de HD: hemoglobina (Hb), creatinina, sodio, potasio, cloro, CO<sub>2</sub> total, fosforo y glucosa séricos y BUN.

Los datos de las sesiones de HD fueron consignadas según las hojas del reporte de enfermería de cada procedimiento. Todas las sesiones fueron realizadas en maquinas 4008S, con filtros de polisulfona y líneas marca Fresenius Medical Care México®.

De las sesiones de HD, se capturaron las 3 primeras sesiones en donde se incluyeron los siguientes datos:

1. Flujo sanguíneo máximo alcanzado en la sesión (qS) mililitro/minuto.
2. Flujo dializante máximo alcanzado en la sesión (qD) mililitro/minuto.
3. Filtros usados (F3, F6, F7, F8, F16, F80), sin reuso en sesiones subsecuentes. Las características de los filtros se definen en la siguiente tabla.

**TABLA 2. CARÁCTERÍSTICA DE LOS FILTROS<sup>27</sup> EMPLEADOS EN EL PERIODO MAYO 2013-MAYO 2016**

FILTRO	SUPERFICIE EFECTIVA	KUF
<b>F3</b>	0.4	1.7
<b>F6</b>	1.3	5.5
<b>F7</b>	1.6	6.4
<b>F8</b>	1.8	7.5
<b>F16*</b>	1.3	5.5

<b>F80S</b>	1.8	55
-------------	-----	----

INFORMACIÓN OBTENIDA DEL CATÁLOGO DE FILTROS DE FRESENIUS MEDICAL CARE © 2007. \* F16 EQUIVALE A UN FILTRO F6. SUPERFICIE EFECTIVA MEDIDA EN METROS CUADRADOS. KUF: COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACIÓN (ml/hr\*mmHg).

4. Tiempo total de la sesión en minutos.
5. Tiempo de flujo dializante en minutos.
6. Ultrafiltrado total en litros.
7. Tiempo entre la primera y segunda sesión en horas.
8. Tiempo entre la segunda y tercera sesión en horas.

Las variables para el desenlace de eficacia y efectos secundarios fueron:

1. Presencia de 1 o más signos o síntomas que correspondieran a cefalea, náusea, vómito, calambres, crisis convulsiva, dolor torácico y trabajo respiratorio inicialmente ausente y de aparición durante la sesión de HD o posterior al procedimiento constatado por el servicio de enfermería o nota de evolución por personal médico.
2. Hipotensión durante sesión de HD, definida al registrar tensión arterial menor a 90/60 con requerimiento de uso de solución intravenosa o suspensión de la terapia para revertir el efecto. Es considerado efecto adverso moderado.
3. El BUN previo más cercano al inicio de la sesión y más cercano al finalizar la sesión para calcular el URR definido:  $(\text{BUN prediálisis} - \text{BUN post diálisis}) / (\text{BUN prediálisis})$ . Se calcularon los 3 primeros de las sesiones.

4. Si el paciente requirió mas sesiones de diálisis, se capturaron efectos adversos presentados en dichos tratamientos.
5. Se consignaron aquellos efectos adversos que se presentaron en sesiones de HD posteriores a las tres primeras, hasta que el paciente hubiera sido asignado a un programa crónico de terapia dialítica y con flujo sanguíneo de  $\geq 300$  ml/min, flujo dializante  $\geq 500$  ml/min y 4 horas de tratamiento.
6. Número de sesiones hasta llegar a un programa crónico de HD.
7. Sesiones con URR  $\geq 40\%$ .
8. Presencia de efectos adversos en la primera sesión de HD.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

No existen estudios previos en población mexicana con ERCT y uremia avanzada sometida a HD de urgencia. En el único estudio previo en población americana<sup>16</sup>, se reportó una frecuencia de efectos adversos del 18% en 240 pacientes que iniciaron HD crónica, por lo menos con 3 sesiones de baja eficiencia.

Con esta información previa, se calculó una muestra de pacientes con ERCT con una frecuencia de complicaciones del 18%, con una precisión de dicha estimación entre  $\pm 8\%$ . Así, se utilizó una fórmula para proporciones de una sola muestra, asumiendo un error alfa del 5% y un error beta del 18%. Se estimó un tamaño de muestra de 89 casos. Sin embargo, durante la realización del estudio,

al alcanzar una proporción de efectos adversos de 20%, se decidió no ampliar el número de casos revisados.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de Z de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Las variables con distribución normal se reportaron como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no normal se mostraron en medianas y percentil 25 y 75.

La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann - Whitney; variables categóricas se compararon mediante análisis de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. El coeficiente de Spearman se utilizó para evaluar las correlaciones entre las variables continuas. La comparación entre las variables basales y las variables al final del seguimiento se analizaron con prueba de t de Student para muestras dependientes, dada la distribución paramétrica de los parámetros evaluados.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, E.E.U.U.) y los gráficos con el programa Graphpad 5. (San Diego, CL, E.E.U.U.). Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$  a dos colas.

## RESULTADOS

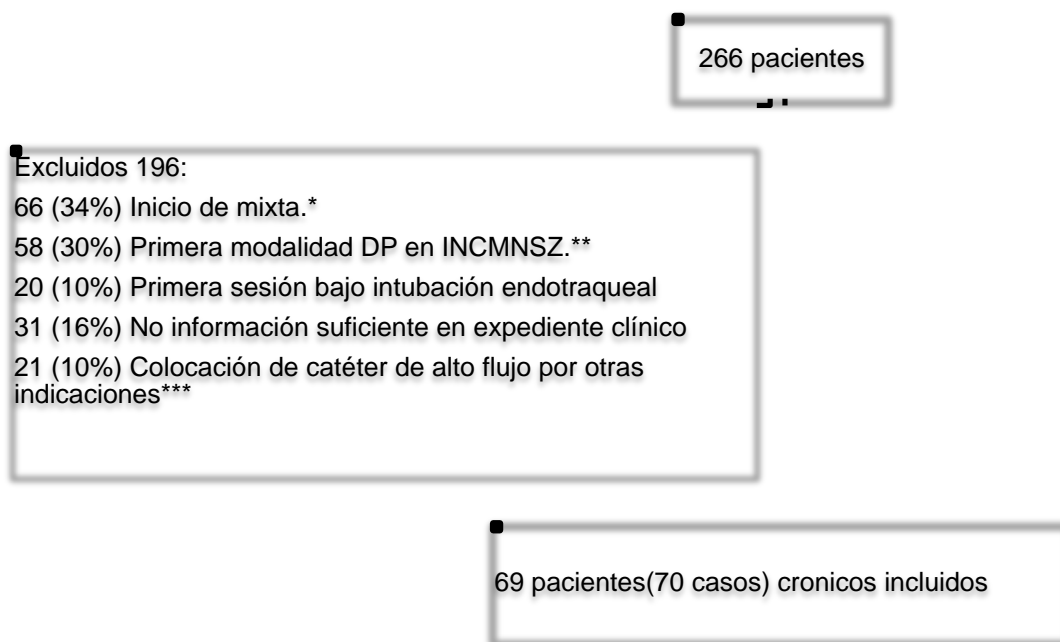
Se analizaron 266 pacientes en el periodo de enero 2013 a mayo 2016 (Figura 1). De los 266, 196 casos que iniciaron HD fueron excluidos: 66 (34%) por iniciar terapia sustitutiva combinada con otros tipos de hemodiálisis (formas continuas o lentas prolongadas) o DP, 58 (30%) por iniciar DP como primer modalidad de tratamiento crónico, 20 (10%) casos por requerir intubación endotraqueal al ingreso antes del inicio de la HD, 31 (16%) por información insuficiente en expediente clínico y 21 (10%) por motivos varios.

Solo un caso se repitió en la cohorte, por haber suspendido tratamiento por más de 6 semanas.

Al final se incluyeron 70 casos que recibieron HD intermitente hospitalizados y con ingreso a través del servicio de urgencias.



**FIGURA 1 DIAGRAMA DE FLUJO SELECCIÓN DE PACIENTES**



\*TSR. Terapia sustitutiva renal (HD o diálisis peritoneal).\*\*DP: diálisis peritoneal. INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. \*\*\* Miastenia gravis, lesión renal aguda por: linfoma Hodgkin, mieloma múltiple, sepsis por pie diabético, cáncer vesical y nefritis tubulointersticial. Lupus eritematoso sistémico sin actividad renal, lupus eritematosos sistémico con actividad renal (2), lupus eritematoso sistémico con microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico refractario, síndrome cardiorenal, retiro de catéter DP con HD transitoria, HD prolongada de baja eficiencia (SLED) no intubado, HD programada ambulatoria, trombosis injerto renal.

Las características demográficas basales de la cohorte se resumen en la tabla 3. Como se observa en la tabla, la mediana de edad fue de 38 años, con una amplia distribución en las edades, en un rango de 19 a 82 años (distribución de la curva no Gaussiana). La proporción de hombres y mujeres es

prácticamente igual en la cohorte. Las causa de ERCT más común fue desconocida, seguida de falla del injerto renal, diabetes y lupus eritematoso sistémico. Otras causas de ERCT fueron: enfermedad renal poliquística del adulto, litiasis renal y nefropatía asociada a virus de inmunodeficiencia humana (1), glomerulopatías (membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (1), artritis reumatoide (1), amiloidosis (1)), multifactorial (2) (edad avanzada, hipertensión arterial sistémica, enfermedad vascular arterial y consumo de tabaco), gota (1) y linfoma linfoplasmático (1).

La gran mayoría de los sujetos incluidos presentaban uremia avanzada, con BUN mayor a 160 mg/dL la mitad de los casos. Cinco casos tuvieron cifras mayores a 250 mg/dL y el caso más extremo tuvo un valor de 302 mg/dL de BUN. Como se observa en la tabla 3, existe un alta prevalencia de anemia, con una media de hemoglobina 8 gr/dL. El 25% de la cohorte ingresó a urgencias con una valor de hemoglobina menor a 6.5 g/dL y todos estos pacientes recibieron transfusión sanguínea durante su hospitalización. La media del sodio sérico fue de 135 mEq/L aunque 2 casos iniciaron HD con hiponatremia profunda (<120 mEq/L). La media de creatinina fue de 14.6mg/dl. Aunque el cálculo de la tasa de filtrado glomerular estimada no está recomendado en ERCT pues tiende a sobreestimar la función renal, la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por CKD-EPI fue de 3ml/min/1.73m<sup>2</sup>; 30 casos (43%) se encontraban en anuria a su ingreso. Otros hallazgos importantes son una cifra promedio de CO<sub>2</sub> total muy baja de 13.7 mEq/L, asociada a acidosis metabólica grave y osmolaridad calculada promedio alta (327 mOsm/kg) atribuido a una

media de BUN alta (135mg/dl). En la mayoría de los casos estudiados no se encontró el reportó de gasometría al ingreso ni tampoco hubo medición de osmolaridad sérica.

**TABLA 3. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL QUE INICIARON TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL MODALIDAD HEMODIÁLISIS INTERMITENTE EN URGENCIAS O HOSPITALIZACIÓN.**

<b>Características*</b>	<b>n=70</b>
Edad, años (RIC)	38 (26-55)
Mujer, %	36 (51%)
<b>Etiología enfermedad renal crónica</b>	
Diabetes, %	19 (27%)
Lupus Eritematoso Sistémico, %	14 (20%)
Falla crónica del injerto renal**, %	17 (24%)
Desconocida, %	23 (33%)
Otras causas, %	17 (24%)
<b>Datos clínicos</b>	
Presión sistólica, mmHg(±DE)	149 ±25
Presión diastólica, mmHg(±DE)	82 ±18
Volumen urinario >300 mL/día	40 (57%)
<b>Laboratorios</b>	
Hemoglobina, g/dL ±DE	8.0 ±2.2
Creatinina sérica, mg/dL (RIC)	14.6 (9.9-20.2)
TFGe, mL/min/1.73m <sup>2</sup> §	3.2 (2.1-4.8)
Nitrógeno ureico en sangre, mg/dL	135.5 (111-170)
Sodio sérico, mEq/L ±DE	135 ±6.2
Potasio sérico, mEq/L ±DE	5.4 ±1.2
CO <sub>2</sub> sérico total mEq/L ±DE	13.7 ±5.1
Fósforo sérico, mg/dL	8.1 (6.4-9.6)
Glucosa sérico, mg/dL	100 (87-130)
Osmolaridad calculada, mOsm/Kg***	327 ±21

\*DE=Desviación standard, RIC=Rango intercuartil, \*\* Falla crónica del injerto incluye etiología de la ERCT (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, desconocida u otras causas). \*\*\* Osmolaridad calculada= sodio \* 2+ glucosa/18 + nitrógeno ureico en sangre/2.8. §: TFGe por CKD-EPI.

Las características de los procedimientos se describen en la tabla 4. El tratamiento prescrito fue HD intermitente de baja eficiencia. En todos los casos se utilizaron filtros de baja eficiencia en las primeras tres sesiones, excepto en un paciente, en el cual se utilizó un filtro F180S en su tercera sesión de HD. Los flujos sanguíneos de la primer y segunda sesión fueron 200ml/min en todos los casos. En la tercer sesión, sólo una tercera parte de los procedimientos tuvieron flujos sanguíneos mayores a 250ml/min. En todas las primeras dos sesiones, los flujos dializantes fueron de 300ml/min. En la tercera sesión, casi la mitad de los procedimientos tuvieron un flujo de solución dializante de 500ml/min. El tiempo de diálisis, definida como tiempo efectivo de exposición a flujo dializante, el promedio en las tres sesiones fueron 60 minutos. La mayoría de los pacientes fueron anexados a un programa crónico de HD después de la 3era sesión, aunque 30 pacientes (43%) requirieron más de tres sesiones antes de ser considerados o transferidos a un programa crónico. El ultrafiltrado (1.8-2 litros por sesión) y la tasa (ml/hr= 400-750ml/hr por sesión) en las tres primeras sesiones fueron similares.

En las características basales, más de la mitad de la cohorte (57%) presentó volumen urinario residual por arriba de 300ml y todos ellos recibieron diurético de asa desde su ingreso. La prescripción de la base de sodio en las

tres sesiones sesiones de HD fue entre 135-140 mEq/L en el 90% y la reducción de urea (URR) por sesión no fue mayor a un 23% en la mayoría de los casos.

La proporción de sesiones que tuvieron un URR mayor o igual al 40% fue aumentando de forma progresiva por cada sesión, con una prevalencia del 9%, 20% y 36% en la primer, segunda y tercera sesión respectivamente ( $p=0.027$ ).

El número de casos en estudio disminuyó en la segunda y tercera sesión por las siguientes razones: después de la primer sesión hubo un efecto adversos grave que requirió intubación, asociado a la transfusión en un paciente con anemia grave. Después de la segunda sesión, hubo tres pérdidas en información: un paciente decidió completar tratamiento en otra institución, uno fue programado en programa crónico de HD (flujos sanguíneo de 300-350 y dializante 500ml/min 4 horas) sin presentar eventualidades durante la hospitalización y uno presentó angina hemodinámica con dolor torácico, suspendiendo la sesión programada sin medición del BUN posterior al tercer tratamiento.

**TABLA 4 CARACTERÍSTICAS DE LAS 3 PRIMERAS SESIONES DE HEMODIALISIS.**

	Primera hemodiálisis (n=70)	Segunda hemodiálisis (n=69)	Tercera hemodiálisis (n=66)
<b>Tiempo, min (RIC)</b>	75 (60-120)	120 (90-128)	180 (120-240)
<b>60 min, %</b>	27 (39%)	12 (17%)	2 (3%)
<b>90 min, %</b>	14 (20%)	17 (24%)	7 (10%)
<b>120 min, %</b>	19 (27%)	19 (27%)	18 (26%)
<b>≥180 min,%</b>	0	15 (21%)	37 (53%)
<b>Filtro</b>			
<b>F3, n(%)</b>	32 (46%)	18 (26%)	7 (10%)
<b>F6, n(%)</b>	20 (28%)	18 (26%)	15 (21%)
<b>F7, n(%)</b>	16 (23%)	24 (34%)	28 (40%)
<b>F8, n(%)</b>	2 (3%)	8 (13%)	10 (19%)
<b>Flujo dializante ,ml/min</b>			
<b>300,n(%)</b>	69, (98%)	54 (77%)	37 (53%)
<b>500, n (%)</b>	1	16 (33%)	33 (47%)
<b>Flujo sanguíneo, ml/min</b>			
<b>150-249</b>	70 (100%)***	61 (87%)	41 (62%)
<b>250-349 n(%)</b>	0	7 (10%)	24 (36%)
<b>≥350, n(%)</b>	0	2 (3%)	1 (2%)
<b>Sesiones sin ultrafiltrado, n(%)</b>	38 (54%)	31 (44%)	26 (37%)
<b>Tasa de ultrafiltrado (ml/hr) en sujetos con ultrafiltrado prescrito, mL</b>	500 (400-750)	500 (420-750)	490(378-750)
<b>Ultrafiltrado total, volume mL (RIC)</b>	1.8 (1-3)	2.0 (1-2.5)	2.0(1.5-2.6)
<b>Base de sodio mEq/L</b>			
<b>&lt;135 mEq/L, n (%)</b>	7 (10)	5 (7%)	4 (6%)
<b>135-140 mEq/L,n (%)</b>	61 (87%)	62 (90%)	59 (89%)
<b>&gt;140 mEq/L, n (%)</b>	2 (3%)	2 (3%)	3 (5%)
<b>Nitrógeno de urea (BUN) prediálisis, mg/dL</b>	136 (111-170)	107 (87-132)	86 (69-103)
<b>Nitrógeno de urea (BUN) postdiálisis, mg/dL</b>	104 (84-132)	83 (62-108)	52 (35-83)
<b>URR, %</b>	23 (0.13-0.31)	24 (12-33)	32 (20-47)
<b>URR&gt;40%, n (%)****†</b>	6 (9%)	14 (20%)	25 (36%)

\*min=minutos, Área de superficie efectiva para F3=0.4 m<sup>2</sup>, F6=1.3m<sup>2</sup>, F7=1.6m<sup>2</sup>, F16=1.3m<sup>2</sup> \*\*

Todos los casos tuvieron 200ml/min, excepto 3 casos donde los flujos fueron 210, 215 y 220 ml/min sanguíneo. URR: Tasa de reducción de urea. \*\*\*\*P=0.027

En la tabla 5 se resumen los efectos adversos presentados durante o posterior al tratamiento en las primeras sesiones de HD. La mayor parte de los efectos adversos fueron leves a moderados (n: 46/ 205 sesiones, 22%) y pocos desenlaces graves (n: 4). El efecto adverso leve más frecuente encontrado en todos los tratamientos fue náusea (n: 19, 9%), seguido de vómito (n: 9, 4%) y cefalea (n: 6, 3%). La frecuencia de complicaciones leves aumentó a partir de la 3 sesión o posterior a esta. Dentro de los moderados, hipotensión intradialítica fue el más frecuente (n: 5, 2%) y solo 3 casos presentaron delirium.

Los efectos adversos graves asociados a las primeras 3 sesiones de HD fueron: deterioro respiratorio (1), angina (1) y crisis convulsivas (2). Uno de estos pacientes falleció durante la hospitalización por otra causa no asociada al procedimiento de HD (choque séptico). El paciente que presentó angina, tuvo hipotensión y náusea asociada a hemoglobina de 5.3 gr/dl, con datos clínicos de bajo gasto cardiaco durante la segunda sesión, la cual tuvo un URR mayor al 40%, con una presión arterial preconexión de 120/79 y una tasa de UF 250 mL/hr en 4 horas. La coronariografía resulto negativa. Se asumió que el cuadro era secundario a una angina hemodinámica. El paciente con deterioro respiratorio requirió intubación endotraqueal posterior a la primera sesión de HD y paso a terapia lenta continua. A su llegada tenía un BUN de 272mg/dl, hemoglobina de 3.1 gr/dL y tuvo un URR en la primera sesión de 26%. Clínicamente se evidenció falla cardiaca exacerbada por la transfusión de 2 paquetes globulares durante y posterior a la sesión. Durante su evolución se buscó patología pulmonar (hemorragia alveolar y búsqueda de aislamiento

microbiológico) con resultados negativos. No falleció durante el internamiento y actualmente recibe tratamiento con HD crónica. De los pacientes que presentaron crisis convulsivas (2 casos), los BUN iniciales fueron 111 mg/dl y 208 mg/dl. El primero acudió a urgencias con encefalopatía hipertensiva. Previo al tratamiento presentó crisis convulsiva tónica clónica generalizada y nuevamente después de la tercera sesión. El segundo paciente presentó crisis convulsiva parcial después de la segunda sesión de HD. Ambos pacientes contaban con antecedentes de alteraciones estructurales en sistema nervioso central por patologías previas, y el segundo caso contó además con antecedente de crisis convulsivas. El URR del primer caso fue por arriba del 40%. En el segundo caso, los URR fueron 26% en ambas sesiones (presentó crisis convulsivas parciales posterior a la segunda sesión de HD).

La tabla 6 muestra la asociación entre efectos adversos menores a moderados con la primera sesión de HD. La asociación entre efectos adversos leves-moderados con las variables demográficas y prescripción del tratamiento en la primera sesión fueron creatinina sérica más elevada (18.8 Vs. 13.3 mg/dl  $p=0.024$ ), mayor acidosis por  $\text{CO}_2$  total más bajo (11.3 Vs. 14.2 mEq/l  $p=0.018$ ). El resto de las variables no fueron significativas.

En la tabla 7 se resume la asociación entre efectos adversos leves-moderados con las variables demográficas y prescripción del tratamiento durante las primeras sesiones de HD. Las asociaciones encontradas fueron: anemia más grave ( $8.4 \pm 2.1$  Vs.  $7.2 \pm 2.1$  g/dl  $p=0.046$ ), BUN más elevado (124 (RIC 108-166) vs 152 (RIC 128-236) mg/dl,  $p=0.025$ ), sodio sérico más bajo



( $135\pm 6$  Vs.  $131\pm 7$  mEq/L  $p=0.020$ ), menor duración de tratamiento ( $131\pm 40$  Vs  $95\pm 30$  minutos  $p=0.002$ ) y URR  $>40\%$  ( $p=0.029$ ).

Los efectos adversos observados en los sujetos con sodio sérico  $<135$  mEq/L fueron: náusea (14 casos) ,vómito (5 casos), cefalea (3 casos), calambres (2 casos), delirium (1 caso) e hipotensión intradialítica (1 caso). Las bases de sodio empleadas en estos pacientes fueron de 127 a 134 mEq/L durante la primera sesión.

Las manifestaciones clínicas asociadas a un URR  $>40\%$  fueron: náusea (9 reportes), vómito (4 reportes), hipotensión intradialítica (4 reportes), crisis convulsivas (2 reportes), calambres (2 reportes), cefalea (2 reportes), disnea (1 reporte) y dolor torácico (1 reporte). El tiempo entre sesiones no estuvo asociado a síntomas.

**TABLA 5. EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL INICIO DE HEMODIÁLISIS**

	1 <sup>er</sup> hemodiálisis (n=70)	2 <sup>nda</sup> hemodiálisis (n=69)	3er hemodiálisis (n=66) ¶	Total de sesiones de hemodiálisis (n=205)
<b>Efectos adversos mayores durante o 12 horas después del tratamiento</b>				
<b>Muerte §</b>	0	0	1	1
<b>Angor y disnea</b>	1	1	0	2
<b>Convulsiones</b>	1	1	0	2
<b>Efectos adversos menores a moderados</b>				
<b>Calambres</b>	3	1	0	4
<b>Náusea</b>	5	4	10	19
<b>Vómito</b>	1	3	5	9
<b>Hipotensión intradialítica**</b>	2	2	1	5
<b>Cefalea</b>	2		4	6
<b>Delirium*</b>	1	1	1	3
<b>Total de efectos adversos leves- moderados</b>	14 (20%)	11 (16%)	21 (32%)	46 (22%)

¶ Algunos efectos adversos fueron reportados después de la 3 sesión de hemodiálisis.

§ Murió en la hospitalización por sepsis. \* Delirium es considerado un efecto adverso moderado. de acuerdo a Port Friederich et al 1973. \*\*Hipotensión intradialítica no está dentro de la clasificación, pero se consideró moderado.

TABLA 6. ASOCIACIÓN ENTRE EFECTOS ADVERSOS LEVES-MODERADOS DESPUÉS DE LA 1ER HEMODIÁLISIS

	Casos sin efectos adversos (n=57)	Casos con efectos adversos leves-moderados (n=10)	Valor de p
Edad, años (RIC)	39 (29-56)	28 (23-48)	0.11
Mujer, %	29 (51%)	3 (30%)	0.31
<b>Etiología ERCT</b>			
Diabetes, %	19	0	0.052
Lupus Eritematosos sistémico, %	12	2	1.00
Falla del injerto %**,	13	3	0.69
<b>Datos clínicos</b>			
Presión arterial sistólica, mmHg(±DE)	150±22	151±32	0.93
Presión arterial diastólica, mmHg (±DE)	80±17	90±25	0.10
Volumen urinario >300 mL/día	32	6	1.00
<b>Datos laboratorio</b>			
Hemoglobina, g/dL ±DE	8.1±2.1	8.5±2.5	0.53
Creatinina sérica, mg/dL (RIC)	13.3 (9.0-19.4)	18.0 (12.7-30.9)	<b>0.024</b>
Nitrogeno urea en sangre, mg/dL	133 (110-168)	136 (109-200)	0.80
Sodio sérico, mEq/L ±DE	134.1±6.5	135.9±4.0	0.41
Potasio sérico, mEq/L ±DE	5.2±1.3	5.8±1.1	0.15
CO <sub>2</sub> Total sérico, mEq/L ±DE	14.2±5.3	11.3±2.7	<b>0.018</b>
Fosforo sérico, mEq/L (RIC)	8.1 (6.2-9.5)	8.5 (7.7-10.7)	0.29
Glucosa sérico, mg/dl (RIC)	104 (88-143)	92 (75-109)	0.12
Osmolaridad calculada, mOsm/Kg***	326±21	330±21	0.58
Duración del tratamiento, min (RIC)	75 (60-120)	75 (53-120)	0.88
<b>Tratamiento</b>			
<b>Sesiones sin ultrafiltrado n(%)</b>			
Tasa de ultrafiltrado (mL/hr)	0 (0-500)	200 (0-684)	0.50
Ultrafiltrado total en mL (RIC)	0 (0-1500)	491 (0-2475)	0.54
<b>Reducción de urea (BUN: mg/dl)</b>			
URR, %	0.23±0.13	0.23±0.08	0.92
URR 40≥%, n (%)	6	0	0.58

\*DE=Desviación standard, RIC=Rango intercuartil, ERCT= enfermedad renal crónica terminal. \*\* Falla crónica del injerto incluye etiología de la ERCT (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, desconocida u otras causas). \*\*\* Osmolaridad calculada= sodio \* 2+ glucosa/18 + nitrógeno ureico en sangre/2.8.

**TABLA 7. ASOCIACIÓN ENTRE EFECTOS ADVERSOS MENORES-MODERADOS Y PRESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.**

	Casos sin efectos adversos. (n=51)	Casos con uno o más efectos adversos (n=16) ¶	Valor de p
Edad, años (RIC)	39 (30-60)	32 (24-43)	
Mujer, %	28	7	0.56
Etiología ERCT			
Diabetes, %	17	2	0.12
Lupus, %	9	5	0.29
Graft failure**, %	13	3	0.74
Datos Clínicos			
Presión arterial sistólica, mmHg(±DE)	144±15	143±9	0.86
Presión arterial diastólica, mmHg(±DE)	78±12	78±10	0.98
Volumen urinario >300 mL/día	28	10	0.73
Datos Laboratorio			
Hemoglobina, g/dL ±DE	8.4 ±2.1	7.2±2.1	<b>0.046</b>
Creatinina sérica, mg/dL (RIC)	15±9	17±8	0.49
Nitrogeno ureico en sangre, mg/dL	124 (108-166)	152 (128-236)	<b>0.025</b>
Sodio sérico, mEq/L ±DE	135±6	131±7	<b>0.020</b>
Potasio sérico, mEq/L ±DE	5.3±1.1	5.4±1.5	0.71
CO <sub>2</sub> Total sérico mEq/L ±DE	13.8±5.2	13.6±4.9	0.89
Fósforo sérico, mEq/L (IQR)	7.8 (6.2-9.0)	8.7 (6.6-11.0)	0.225
Glucosa sérico, mg/dL (RIC)	105 (86-144)	98 (88-104)	0.32
Osmolaridad Calculada, mOsm/Kg***	325 ±18	330±28	0.43
Tratamiento			
Promedio de las 3 HD, min (RIC)	131±40	95±30	<b>0.002</b>
Tasa ultrafiltrado a los casos prescritos. (ml/hr)	252 (12-534)	318 (0-840)	0.95
Ultrafiltrado total volumen, mL (RIC)	766 (50-1830)	750 (0-2000)	0.75
URR, %	28±13	26±9	0.49
Número de HD con URR>40%, n (%)	6	6	<b>0.029</b>
Periodo interdialítico entre 1er y 2 HD, horas	17 (13-24)	18 (14-22)	0.78
Periodo interdialítico entre 1er y 2 HD, horas	22 (18-39)	39 (19-47)	0.086

\*DE=Desviación standard, RIC=Rango intercuartil, ERCT= enfermedad renal crónica terminal. \*\* Falla crónica del injerto incluye etiología de la ERCT (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, desconocida u otras causas). \*\*\* Osmolaridad calculada= sodio \* 2+ glucosa/18 + nitrógeno ureico en sangre/2.8. ¶ Algunos efectos adversos fueron reportados después de la 3 sesión de hemodiálisis.

## DISCUSIÓN

Los resultados observados en esta cohorte histórica de pacientes con ERCT avanzada, uremia grave e indicaciones de diálisis urgente, demuestran que las recomendaciones actuales sobre la prescripción inicial de HD, de baja eficiencia dialítica son efectivas en la resolución de los síntomas y con pocos efectos secundarios graves.

Una primera prescripción de HD, con flujos sanguíneos de 200 ml/min y flujo de solución dializante de 300 ml/min, durante 90 minutos, es efectiva en la resolución de los síntomas urgentes, aún tratándose de pacientes sintomáticos, con valores de BUN mayores a 150 mg/dL, estados hiperosmolares o disnatremias moderadas.

La prevalencia observada de síndrome post-dialítico, definida como síntomas leves o moderados, fue del 22%; los síntomas graves ocurrieron con una baja frecuencia, en solamente 2 de los procedimientos. Son pocos los estudios observacionales que hayan descrito pacientes que inician terapia sustitutiva y las complicaciones asociadas al inicio de HD intermitente en pacientes con ERCT y síntomas de uremia. Entre ellas, Agraharkar et, al. en Estados Unidos, en una población con media de 53 años de edad. Otras cohortes que describen las características demográficas iniciales son las de Lin, Chung-Liang<sup>17</sup> et al. en Taiwan y Peña Porta, José Maria<sup>18</sup> et al. en España, ambos con poblaciones que tenían una media de 62 años de edad. Si bien la frecuencia de los síntomas son similares a nuestros resultados (18%), existen características clínicas basales diferentes entre los estudios, especialmente una menor edad y un mayor grado

de uremia en nuestra cohorte. Por ejemplo, nuestros resultados comparados con el estudio de Agraharkar, muestran una población 15 años más joven (media de 38 Vs. 53 años), mayores concentraciones de BUN (mediana 135.5, RIC 111-170, Vs. 82.52, RIC 50-110 mg/dL), de hiperfosfatemia (media de 8.1 vs 6.53 mg/dL) y una mayor severidad de anemia (media de Hb 8 g/dL Vs 9 g/dL).

Según lo descrito en la literatura, nuestra cohorte tiene un alto riesgo de efectos adversos durante las primeras HD, dada lo avanzado de la enfermedad renal. Sin embargo, es posible que este riesgo haya sido contrarrestado por tratarse de pacientes jóvenes y la apropiada prescripción que incluyó tasas de reducción de urea limitadas y una baja tasa de ultrafiltrado durante las primeras sesiones. Por ejemplo, el efecto adverso más frecuente en nuestra población fue náusea (9%, síntoma leve) mientras que en la cohorte de Agraharkar et. al. fue hipotensión intradialítica (12.5%, síntoma moderado) explicado por las características de los pacientes incluidos, que fueron más añosos, con mayor proporción de diabéticos, menor reserva cardiovascular (falla cardíaca) y con tasas de ultrafiltrado mayores a las nuestra. Aunque la naturaleza retrospectiva del estudio pudo haber subestimado la frecuencia de efectos adversos, se verificaron varias fuentes, incluyendo los reportes de enfermería y se consideraron todos los efectos adversos asociados a la HD con la presencia de un sólo signo o síntoma, y no de acuerdo a la clasificación arbitraria descrita por Port Friedrich K. en 1973<sup>12</sup>.

En nuestros resultados se encontró que los síntomas durante las primeras HD en conjunto estuvieron asociadas a una mayor cantidad de ultrafiltrado, un

mayor número de sesiones con URR >40% y una mayor gravedad de anemia, acidosis metabólica e hiponatremia.

Los pacientes con anemia tienen mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda cardíaca e hipotensión intradialítica<sup>19</sup>. La transfusión de hemoderivados durante o posterior al tratamiento no modificó esta asociación. Es probable que los síntomas observados pudieran haber aumentado en asociación a la transfusión, al existir reportes de aumentos en la viscosidad plasmática, espasmo arterial y edema cerebral transitorio después de una transfusión en pacientes con anemia crónica severa.<sup>20</sup> Uno de los casos con efectos adversos graves relacionados a intubación por falla cardíaca, tenía una hemoglobina menor a 4 gr/dL y la corrección de la misma pudo ser demasiado rápida para la adaptación crónica que tenía el paciente. Es probable que un manejo conservador de la anemia en este tipo de pacientes pueda disminuir los efectos adversos.

La presencia de mayor acidosis en los pacientes sintomáticos puede deberse a la teoría de “acidosis paradójica”. Al aumentar las concentraciones de bicarbonato sérico durante la HD y corregirse la acidemia metabólica, existe una disminución en la ventilación y una mayor generación de dióxido de carbono. El dióxido de carbono aumenta sus concentraciones más en el líquido cefalorraquídeo en relación al bicarbonato, pues este último tiene una difusión menor a través de la barrera hematoencefálica. Este aumento relativo del dióxido de carbono genera un pH intracelular más ácido por la mayor

concentración de iones  $H^+$ , lo cual aumenta la osmolaridad intracelular y el riesgo de edema cerebral<sup>6-21</sup>.

La hiponatremia sérica es un factor predisponente para edema cerebral; en estudios experimentales por Arieff Allen et. al. en animales con uremia e hiponatremia, la administración de glicerol en el líquido dializante disminuía la aparición de edema cerebral<sup>13</sup>. Es factible que un mayor aumento de la base de sodio pudiera disminuir la frecuencia de los síntomas, dado que la disminución de la uremia contrarrestaría el riesgo latente de mielinolisis pontina, como lo reporta en modelos experimentales Port Friedrich et. al.<sup>12</sup>. Desafortunadamente, no se cuenta con mediciones directas de las osmolaridades plasmáticas en la mayoría de los pacientes lo cual podría ayudar a explicar la relación entre los cambios de la urea y el sodio.

En nuestro estudio, se observa que varios pacientes tuvieron síntomas en la 2da o 3era sesión, asociado a una mayor dosis de HD y una mayor proporción de sesiones con URR >40%. Algunos de estos efectos adversos fueron reportados posterior a la tercera sesión de HD, lo cual implica que existe un riesgo de síntomas aún después de las primeras HD y que las sesiones de baja eficiencia debieran prolongarse en pacientes con niveles extremos de BUN y/o síntomas muy graves de uremia.

La aparición de dos casos con convulsiones ocurrieron en sujetos con historia de epilepsia. Como ha descrito Peterson<sup>25</sup> et al, el riesgo de presentar crisis convulsivas aumenta en personas con historia de alguna alteración estructural previa. Otro factor de riesgo potencial pudo haber sido la depuración



del fármaco anticomisial, sin embargo, esto es poco probable pues ocurre con filtros de alto flujo los cuales no fueron utilizados en estos casos. No obstante, es un factor a considerar cuando se inicien los primeros tratamientos con filtros de alto flujo ( $K_{Uf} > 8 \text{ mL/hr} \times \text{mmHg}$ ) de acuerdo a Baile, George.<sup>26</sup>

Contrario a las estadísticas nacionales, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 como etiología de la falla renal fue comparable a las etiologías desconocida y de pérdida del injerto, lo cual puede estar asociado a las características del centro de referencia donde se realizó el estudio.

Es probable que nuestra cohorte haya presentado una mayor severidad en los síntomas urémicos debido a una referencia tardía al nefrólogo, tal como lo describió Sabath et al.<sup>4</sup> en un estudio previo realizado en el INCMNSZ.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Las más relevantes son los sesgos asociados a los estudios retrospectivos. Sin embargo, se corroboró en diversas fuentes los efectos adversos, incluyendo notas de enfermería y médicas tanto del nefrólogo como de interconsultantes, para disminuir este problema. Varias de las mediciones del BUN pre tratamiento y post tratamiento no fueron estandarizadas y ajustadas de acuerdo a las recomendaciones por Depner y Tattersal et al descritos en 1994 y 1996<sup>23, 24</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La prescripción hemodialítica en las primeras HD en la cohorte estudiada fue en general segura y pocos casos presentan efectos adversos graves sin asociación a mortalidad. Las recomendaciones actuales de prescripción emitidas

por expertos, basadas en estudios *invitro* y en estudios animales, son efectivas para disminuir los síntomas de uremia y con un bajo riesgo de presentar efectos adversos, incluyendo desequilibrio osmótico.

La aparición de síntomas durante o posterior al procedimiento inicial de HD es frecuente (22%), aunque los síntomas son leves, transitorios y los efectos adversos graves estuvieron más en relación al manejo de la anemia y la historia previa de crisis convulsivas.

Este trabajo nos plantea la necesidad de implementar otras maniobras terapéuticas para disminuir la incidencia de efectos adversos: (i) considerar la medición directa de osmolaridad, especialmente en pacientes con hiponatremia, con el fin de utilizar bases de sodio más altas en pacientes con uremia extrema, (ii) evitar correcciones abruptas de hemoglobina durante los primeros tratamientos de HD con un manejo más conservador, (iii) disminuir la eficiencia de la HD en aquellos pacientes con mayor acidosis metabólica e (iv) insistir en el grave problema de atención oportuna de la enfermedad renal en México, con el fin de disminuir el inicio de HD en pacientes con enfermedad renal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Gonzalez-Bedat Martha, Rosa Diez-Guillermo, et al. Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clinical Nephrology*, vol. 83- suppl. 1/2015 (s3-s6).
- 2) Cueto-Manzano Alfonso M, Rojas-Campos Enrique. PD in the developing

world. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007; 27: 142-148.

- 3) Fresenius Medical Care ® ESRD patients in 2013 A Global Perspective, Germany, 2014.
- 4) Sabath, Ernesto, Vega, Olynka, Correa-Rotter, Ricardo. Referencia temprana al nefrólogo: impacto sobre la hospitalización inicial y los seis primeros meses en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Revista de Investigación Clínica*, Vol. 55, Núm. 5, septiembre-octubre 2003, pp 489-493.
- 5) Laris Gonzalez Almudena, Madero Rovalo, Magdalena, et al. Prevalencia, factores de riesgo y consecuencias de la referencia tardía al nefrólogo. *Revista de investigación clínica*, Vol. 63, num 1. Enero- Febrero 2011, pp 31-38.
- 6) Patel Nilang, Dalal Pranav, Panesar Mandip. Dialysis Disequilibrium Syndrome: A narrative review. *Seminars in Dialysis*- Vol 20, No 3 (september-october) 2008 pp 493-498.
- 7) Silver, S.M., Sterns, R.H., Halperin, M.D. Brain Swelling after dialysis: Old Urea or New Osmoles? *American Journal of Kidney Disease*, Vol. 28, No 1 (July), 1996: pp 1-13.

- 8) Zepeda Orozco, Diana, Quigley Raymond. Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol* (2012) 27: 2205-2211.
- 9) Trachtman H, Futterweit S, Tonidandel W, Gullans S: The role of organic osmolytes in the cerebral cell volume regulatory response to acute and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 3:1913-1919, 1993
- 10) Bergman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: *Handbook of Dialysis*, Daugirdas JG, Blake PG, Ing TS (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001. p.158.
- 11) Munshi Raj, Ahmad Suhail. Comparison of urea clearance in low efficiency low flux vs high-efficiency high-flux dialyzer membrane with reduced blood and dialysate flow: An in vitro analysis. *Hemodialysis international* 2013.
- 12) Port Friedrich K, Johnson William J, Klass Donald W. Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney international*, Vol. 3 (1973), p. 327-333.
- 13) Arieff Allen I. Lazarowitz Virginia C. Guisado Raúl. Experimental dialysis disequilibrium syndrome: prevention with glycerol. *Kidney International*, Vol.

14 (1978), pp 270-278.

14) Lopez-Almaraz Ernesto, Correa Rotter Ricardo. Dialysis Disequilibrium Syndrome and other treatment complications of extreme uremia: A rare occurrence yet not vanished. Hemodialysis International 2008; 12:301-306.

15) Yee, Mah Doo, Jern Yia Hua, Seng Cheong Wai. Dialysis disequilibrium syndrome: A preventable fatal acute complication. Med J Malaysia Vol 71 No2 April 2016.

16) Agraharkar, Mahendra. Martinez, Mario A. Kuo, Yong-Fang, Ahuja, Tejinder S. Hospitalization for Initiation of Maintenance Hemodialysis. Nephron Clin Pract 2004; 97: c54-c60.

17) Lin Chung-Lian, Chuang Feng-Rong, et. al. Early referral as an independent predictor of clinical outcome in end-stage renal disease on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Renal Failure, Vol. 26. No.5. pp 531-537, 2004.

18) Peña, J.M.<sup>a</sup>, Logroño J.M., et al. La referencia tardía al nefrólogo influye en la morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Un estudio provicional. Nefrología volume 26. Número 1. 2006.

19) Jaradat MI, Molitoris BA: Cardiovascular disease in patients with chronic

kidney disease. *Sem Nephrol* 2002; 22: 459–473.

20) Sato Yoshinori, Hirose Makoto, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after blood transfusion in a patient with end stage renal disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. December 2011, Volume 15, Issue 6, pp 942-947.

21) Pauli HG, Vorburger C, Reubi F: Chronic derangements of cerebrospinal fluid acid-base components in man. *J Appl Physiol* 17:993–998, 1962

22) Arieff, Allen. I. Dialysis Disequilibrium syndrome: Current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney international*, Vol. 45 (1994), pp 629-635.

23) Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K  
The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V.  
*Kidney Int.* 1996 Dec;50(6):2094-102.

24) Depner TA. Assessing adequacy of hemodialysis: Urea modeling. *Kidney Int* 1994; 45:1522

25) Peterson Hart deC, Swanson August G. Acute Encephalopathy occurring during hemodialysis. *Archives of internal medicine*. Vol 113, June, 1964

26)Baile, George. 2013 Dialysis of Drugs, Renal Pharmacy Consultants, LLc,  
Saline, Michigan USA.

27)Fresenius Medical Care ® Haemodialysis: Dialysers and filters product range,  
Germany, 2007.

---