

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

**"Implicaciones del estado ácido base con el
sueño y ejercicio intradialítico"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. FRANKLIN GEOVANY MORA BRAVO

TUTOR DE TESIS:

DR. HECTOR PEREZ GROVAS

MEXICO D.F.

OCTUBRE 2006.



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. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. Martha Franco Guevara

Jefa del Departamento de Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Héctor Pérez Grovas Garza

Tutor de la tesis, Jefe de La Unidad de hemodiafiltración

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Franklin Geovany Mora Bravo

Residente de Tercer Año del Postgrado de Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Con agradecimiento al:

Instituto Nacional de Cardiología

“Dr. Ignacio Chávez”



Con dedicación a México:

A su gobierno, a sus maestros y a su gente.

Gracias.

Sumario

| | |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| INTRODUCCION..... | 16 |
| CONCEPTO DE SUEÑO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| CUÁL ES LA RAZÓN POR LA QUE LOS HUMANOS Y OTROS ANIMALES DUERMEN?..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FORMAS DE DORMIR EN DIFERENTES ESPECIES..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| EL CICLO CIRCADIANO DEL SUEÑO Y LA VIGILIA..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| MECANISMOS MOLECULARES DEL RELOJ BIOLÓGICO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FISIOLOGÍA DEL SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN ESTADOS DE SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| LAS POSIBLES FUNCIONES DEL SUEÑO REM Y DE LOS SUEÑOS. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| EL ESTADO DE CONCIENCIA..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| CIRCUITOS NEUROLÓGICOS QUE GOBIERNAN EL SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| INTERACCIONES TÁLAMO-CORTICALES..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| DESÓRDENES DEL SUEÑO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| MARCO TEORICO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| PROBLEMAS DEL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| SUEÑO INTRADIALÍTICO: LA HEMODIÁLISIS INDUCE SUEÑO? | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| SUEÑO Y EJERCICIO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| EL EJERCICIO COMO MANIOBRA PARA INTERRUMPIR EL SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| EL EJERCICIO INTRADIALÍTICO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| JUSTIFICACIÓN..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| OBJETIVO GENERAL | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| OBJETIVOS SECUNDARIOS | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| HIPÓTESIS..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| DISEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |

MATERIALES Y MÉTODO ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

RESULTADOS..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Descripción de la población estudiada. *Error! Bookmark not defined.*

DISCUSIÓN..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

REFERENCIAS ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Índice de figuras

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| FIGURA A.. DURACIÓN DEL SUEÑO EN LOS HUMANOS..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA B. LA DEPRIVACIÓN EXPERIMENTAL DE SUEÑO EN ANIMALES. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA C. FORMAS DE DORMIR EN ALGUNAS ESPECIES. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA E. RITMO CIRCADIANO EN UN VOLUNTARIO. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA F. ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DEL TIRMO CIRCADIANO. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA F. DIAGRAMA DE LOS RELOJES CIRCADIANOS. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA H. LAS ETAPAS ELECTOENCEFALOGRÁFICAS DEL SUEÑO | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA I. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA J. ACTIVACIÓN DE CIRCUITOS NEUTRALES ESPECÍFICOS DESENCADENAN EL SUEÑO Y LA VIGILIA..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA K. REGIONES CORTICALES DEL SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA L. REGISTROS DE POTENCIALES DE ACCIÓN DE NEURONAS TÁLAMO CORTICALES. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA M. RETROALIMENTACIÓN TALAMOCORTICAL Y GENERACIÓN DE LAS ESPÍCULAS DEL SUEÑO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA N. INTERACCIONES CORTICO / SUBCORTICALES QUE GENERAN EL ESTADO DE VIGILIA Y SUEÑO. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA O. APNEA DEL SUEÑO. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA 1. ESCALA DE STANFORD EN LOS PACIENTES DE HEMODIAFILTRACION. | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA 2. DOSIFICACIÓN DEL EJERCICIO INTRADIALÍTICO EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| FIGURA 3. ESTADO ÁCIDO BASE DURANTE HEMODIAFILTRACIÓN, PRE HDF Y POST HDF..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |

FIGURA 4. PH SANGUÍNEO ANTES , DURANTE Y DESPUES DEL TRATAMIENTO DE HEMODIAFILTRACIÓN ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

FIGURA 5.PCO2 SANGUÍNEO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIAFILTRACIÓN..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

FIGURA 6. DELTAS DE PCO2 INICIAL, DURANTE Y AK FINAL DE LA HEMODIAFILTRACION..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

FIGURA 7. PO2 SANGUÍNEO EN LOS PACIENTES EN HEMODIAFILTRACIÓN.ERROR! BOOKMARK NOT I

FIGURA 8. HCO3 SANGUÍNEO DE LOS PACIENTES EN HEMODIAFILTRACIÓN .ERROR! BOOKMARK NO'

Índice de Tablas

TABLA A. GENES VINCULADOS CON EL RELOJ CIRCADIANO.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA B. MECANISMOS CELULARES QUE GOBIERNAN EL SUEÑO Y LA VIGILIAERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA C. IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA QUE PUEDE SER MODIFICADA CON EJERCICIO ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO, EDAD, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DEL GRUPO. ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 2. DESCRIPCIÓN DEL TIEMPO DE DIÁLISIS, POTASIO, FÓSFORO, ALBÚMINA Y ÁCIDO ÚRICO ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 3. PARÁMETROS DE LOS PROCEDIMIENTOS DE HEMODIAFILTRACIÓN.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 4. ESCALA DE STANFORD PARA SOMNOLENCIA EN PACIENTES DURANTE DIÁLISIS..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 5. DOSIFICACIÓN DEL EJERCICIO INTRADIALÍTICO.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 6. PH DURANTE LA HEMODIAFILTRACIÓN, EN REPOSO Y EJERCICIO INTRADIALÍTICO. ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 7. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPPO EN REPOSO PARA PHB.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 8. PRUEBA ESTADÍSTICAS INTRAGRUPPO EN EJERCICIO PARA PHB.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 9. PCO2 DURANTE HEMODIAFILTRACION, EN REPOSO Y EN EJERCICIO INTRADIALÍTICO...... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 10. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPPO EN REPOSO PARA PCO2ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 11. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPPO EN EJERCICIO PARA PCO2ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 12. DELTA DE CO2 EN LOS GRUPOS DE REPOSO Y EJERCICIO.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 13. PRUEBAS ESTADÍSTICAS DEL DELTA DE PCO2 EN REPOSOERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 14. PRUEBAS ESTADÍSTICAS DE DELTA DE PCO2 EN EJERCICIO.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 15. PO₂ ANTES, DURANTE Y DESPUES DE LA HEMODIAFILTRACION EN REPOSO Y EJERCICIO..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLA 16. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPO EN REPOSOS PARA PO₂.ERROR! BOOKMARK NOT D

TABLA 17. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPO EN EJERCICIO PARA PO₂.ERROR! BOOKMARK NOT

TABLA 18. HCO₃ ANTES, DURANTE Y DESPUES DE LA HEMODIAFILTRACIÓN.ERROR! BOOKMARK NO

TABLA 19. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPO, EN REPOSO PARA HCO₃.ERROR! BOOKMARK NOT !

TABLA 20. PRUEBAS ESTADÍSTICAS INTRAGRUPO, EN EJERCICIO PARA HCO₃.ERROR! BOOKMARK NO

RESUMEN

Los pacientes en hemodiálisis tienen una incidencia de hasta un 66% de disomnias, las cuales incluyen insomnio, síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño y somnolencia diurna. Describimos al sueño intradialítico como otro grupo de disomnia. Proponemos que la hemodiálisis debido a la alcalosis metabólica es un fuerte inductor del sueño intradialítico. Participaron 10 pacientes (7 mujeres) del programa de trasplante renal del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con Enfermedad renal crónica estadio K-Digo 5d, 7 de etiología no identificada, con mediana de edad 27 años (16 mínimo-54 máximo), Índice de masa 23,5 kg/m² (19 min-27max). Cada paciente se trató en 2 escenarios: reposo y ejercicio intradialítico, se aplicó la escala de Stanford para somnolencia cada 15 minutos y se midió gasometrías al inicio, 30 minutos y final. Los procedimientos fueron técnicamente similares. Flujo extracorpóreo en reposo 360 ml/min (302min-487max), en ejercicio 391 ml/min (297min-437max) (p=0,85), volumen de hemodiafiltración (HDF) en reposo 18,5 litros (13,5min-20,8max), en ejercicio 18,8 L (15,8min-21,4max) (p=0,54). La presencia de sueño intradialítico se presentó a partir de los 15 minutos, en los pacientes con reposo intradialítico (p=0,037), pico máximo a los 75 min (p=0,0002). La alcalosis metabólica se presentó al final del tratamiento, ph sérico basal de 7,405 hasta 7,447 en reposo y de 7,403 hasta 7,504 en ejercicio. El bicarbonato sérico basal de 20,25 ; 21,9 a los 30 minutos y a 25,95 al final del tratamiento en el grupo reposo, y de 18,95 basal, 25,35 a 30 minutos y 25,9 al final en el grupo ejercicio. En conclusión la HDF por la alcalosis metabólica, tienen un fuerte poder inductivo de sueño intradialítico. El comportamiento del estado ácido base con HDF tiene los componentes de alcalosis metabólica, hipercapnea, hipoxemia y sueño, que simula el apnea central del tipo hipercápica. Los pacientes que realizan ejercicio intradialítico encienden el mecanismo fisiológico que bloquea la inducción del sueño y se sobrepone al estado ácido base.

INTRODUCCION

Concepto de Sueño

El sueño es la suspensión normal del estado de conciencia. Electrofisiológicamente tiene criterios específicos según la morfología de las ondas cerebrales. El sueño ocupa en forma completa un tercio de nuestras vidas y está presente en los mamíferos y probablemente en todos los vertebrados. La privación del sueño causa patología y por estudios animales si se continúa la privación, el resultado puede ser letal. Sin embargo, sorprendentemente, el sueño no es el resultado de una simple disminución de la actividad cerebral; resulta de una serie de estados cerebrales controlados y una de estas etapas, el cerebro tiene actividad igual a la que se presenta en estado de vigilia. La secuencia de los estados del sueño están comandados por un grupo de núcleos en el tallo cerebral que se proyectan a través del cerebro y la medula espinal. Las razones por las que existen altos niveles de actividad cerebral durante algunas fases del sueño, el significado de los sueños y la base del efecto restaurativo del sueño, son algunos de los tópicos que permanecen pobremente entendidos. La importancia clínica del sueño es obvia así como la prevalencia de desórdenes del sueño (insomnio). Cada año cerca de 40 millones de Estadounidenses sufren desórdenes crónicos del sueño y en forma adicional 20 millones experimentan problemas ocasionales del sueño.

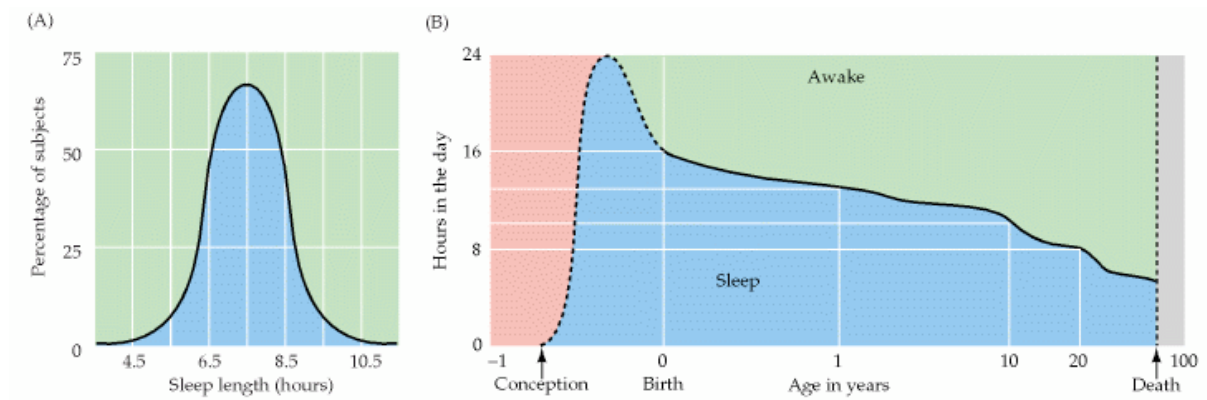
Cuál es la razón por la que los humanos y otros animales duermen?

Parece ser que la razón principal es para sentirse descansado y recargado durante la vigilia. La mayoría de adultos requieren dormir entre 7–8 horas diarias, sin embargo esta necesidad varía entre los individuos (Figura A). Los niños requieren muchas más horas de descanso (cerca de 16 horas en el día), en cambio los adolescentes necesitan en promedio 9 horas de sueño. La gente a esta edad, tiende a dormir levemente y por períodos cortos de tiempo, sin embargo necesitan la misma cantidad de sueño como en la edad adulta. Cuando se tiene períodos de sueño cortos, se crea una “deuda del período de descanso” que se reparte en los días subsiguientes. Hasta que eso suceda, se deteriora el juicio, el tiempo de reacción y otras funciones. Por ejemplo los conductores que se quedan dormidos se estima que causan anualmente 56,000 accidentes de tráfico y 1,500 muertes en la carretera.

El sueño (o por lo menos un período fisiológico de quietud en algunas otras especies) es un comportamiento altamente conservado que ocurre en los animales y este comportamiento se extiende desde las moscas de la fruta, hasta los seres humanos. En forma general la razón porque dormimos no está bien entendida. Algunos animales son particularmente vulnerables mientras duermen, por lo que debe haber ventajas que compensan esta desventaja considerable. Shakespeare describió al sueño como “la enfermera suave de la naturaleza,” observando el poder restaurativo del sueño. Desde la perspectiva de la

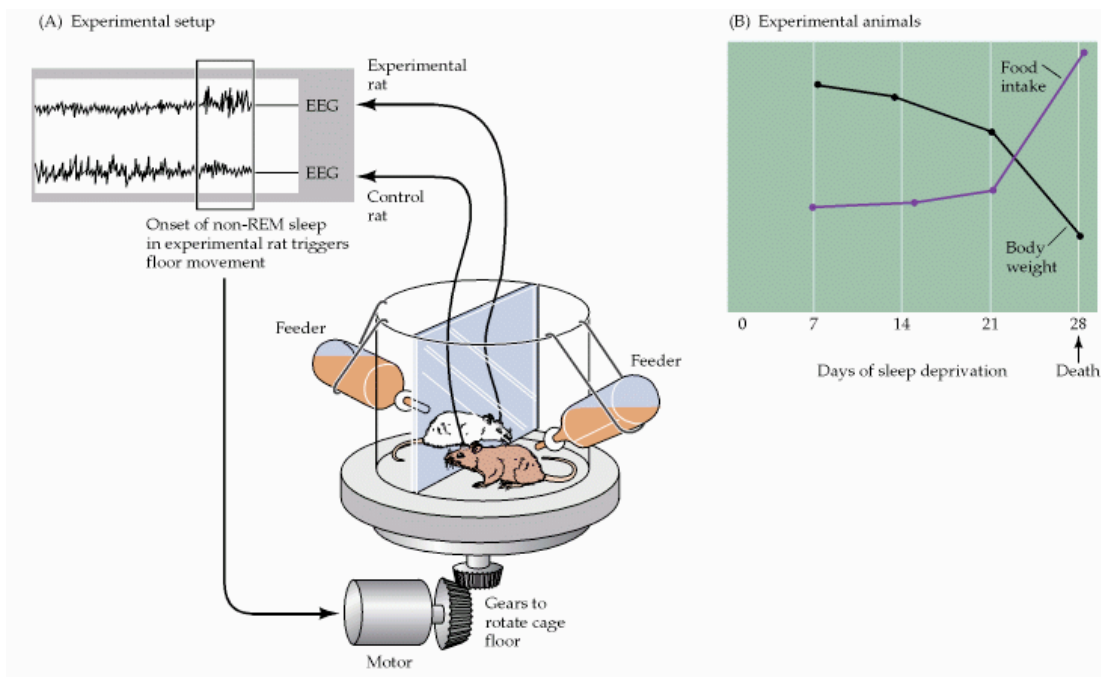
conservación de la energía, una función del sueño es llenar los niveles del glicógeno del cerebro, que caen durante las horas de vigilia. En armonía con esta idea, los seres humanos y muchos otros animales duermen en la noche. Puesto que generalmente hace mas frío en la noche, si estuviéramos activos a estas horas tendríamos que generar mayor energía para mantenernos calientes en la noche. Debido a que la temperatura corporal tiene un ciclo de 24 horas, alcanza un mínimo en la noche y así reduce la pérdida de calor. Concomitantemente el metabolismo medido mediante el consumo de oxígeno disminuye durante el sueño.

FIGURA A. DURACIÓN DEL SUEÑO EN LOS HUMANOS.



(A) La duración del sueño cada noche en adultos normalmente se distribuye con una media de $7.5 \pm 1,25$ horas. 2/3 de la población duermen entre 6.25 a 8.75 horas cada noche. (B) La duración del sueño diario según la edad. (Hobson 1989.)

FIGURA B. LA DEPRIVACIÓN EXPERIMENTAL DE SUEÑO EN ANIMALES.



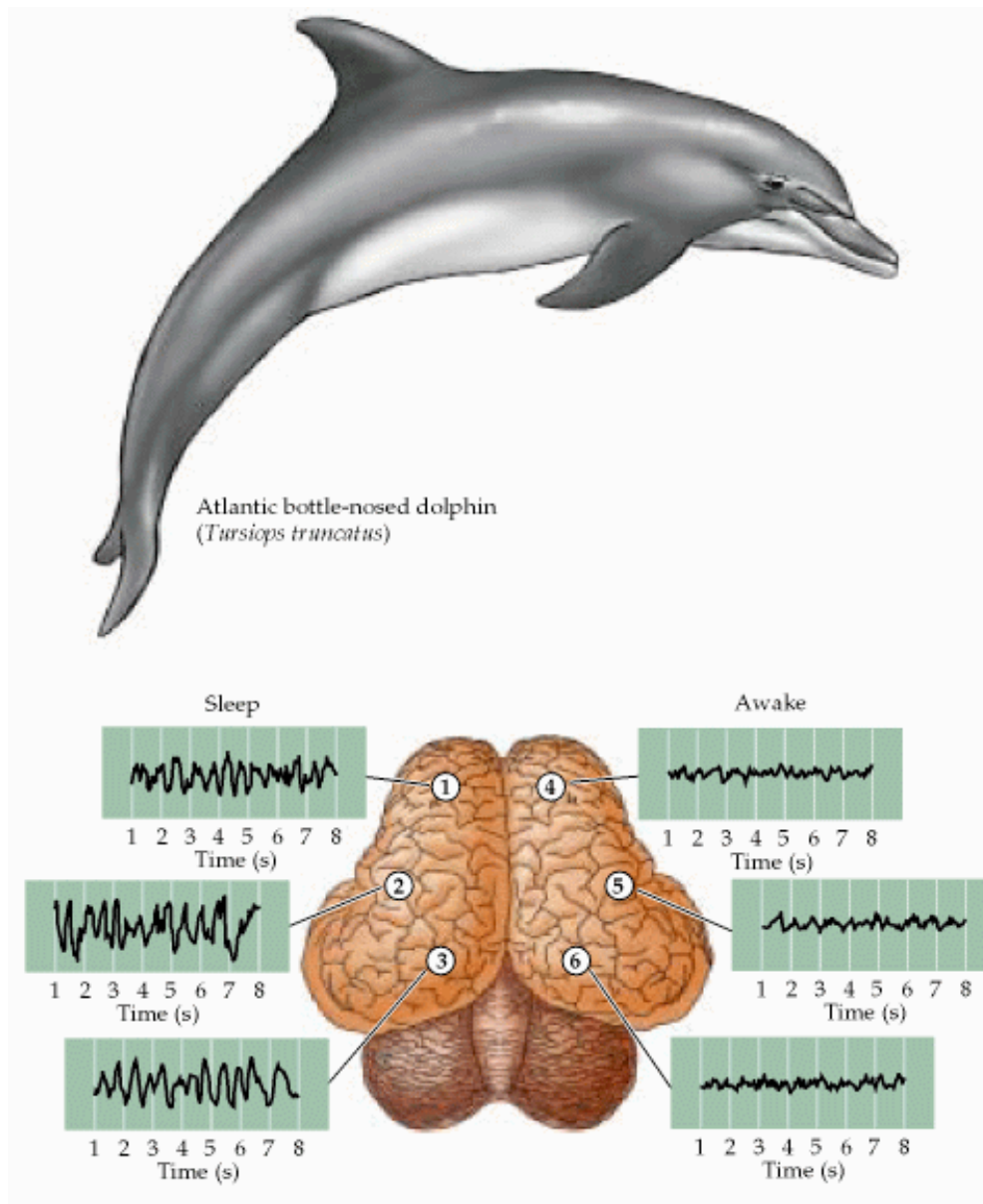
Consecuencias de la privación total de sueño en ratas. (A) En este cubículo, una rata de laboratorio se mantiene despierta debido a que el registro del inicio del sueño (detectado por electroencefalografía) desencadena el movimiento del piso de la caja del cubículo, en cambio la rata control puede dormir intermitentemente. (B) Después de tres semanas de privación del sueño, el animal de experimentación pierde peso, presenta falla en el control de la temperatura corporal y eventualmente fallece. (Bergmann et al., 1989.)

Formas de dormir en diferentes especies

Una gran variedad de animales tienen un ciclo rítmico de reposo y actividad. La organización del sueño depende mucho de la especie. Como regla general, los animales predadores (igual que los seres humanos) pueden tener períodos largos e ininterrumpidos de sueño, que puede ser durante la noche o el día, dependiendo de la hora en que el animal adquiere el alimento o da alternancia con sus parejas en el cuidado de sus crías. La sobre vivencia de los animales considerados como “presa” depende en cambio de la vigilancia continua. Estas especies –como por ejemplo diversos roedores o jirafas- duermen en cortos intervalos durante no mas de pocos minutos.

Una solución sorprendente al problema de mantenerse en vigilia durante el sueño se demuestra en los delfines y en las focas, en los cuales el sueño se alterna entre los dos hemisferios cerebrales: un hemisferio puede presentar signos electroencefalográficos de vigilia, mientras el otro muestra signos característicos de sueño (Figura C). Los períodos de descanso son evidentemente esenciales para el correcto funcionamiento del cerebro, para la correcta homeostasis y la manera de cómo se obtiene este período de reposo depende particularmente de las necesidades de cada especie.

FIGURA C. FORMAS DE DORMIR EN ALGUNAS ESPECIES.



Algunos animales pueden dormir un hemisferio a la vez. Estos EEG fueron tomados en forma simultánea de los hemisferios izquierdo y derecho de un delfín. Las ondas lentas del sueño están presentes en el hemisferio cerebral izquierdo (lecturas 1-3) ; el hemisferio cerebral derecho sin embargo tiene ondas de bajo voltaje y alta frecuencia con actividad de vigilia (sitios 4-6). (Mukhametoc, Supin, y Polyakova, 1977.)

Cualquiera que fuesen las razones para dormir, el sueño en los mamíferos evidentemente es necesario para la supervivencia. Como un ejemplo, ratas que fueron completamente privadas del sueño murieron en pocas semanas (Figura B) Las ratas privadas del sueño perdieron peso a pesar de que se incrementó la ingesta de alimentos y progresivamente presentaron la imposibilidad de regular la temperatura corporal. También desarrollaron infecciones, lo que sugiere mal funcionamiento del sistema inmune.

En los humanos, la pérdida del sueño desencadena mal funcionamiento de la memoria y reduce las habilidades cognitivas. Si la privación persiste, se presentan cambios en el carácter y eventualmente alucinaciones. El período documentado más largo de privación de sueño en un sujeto voluntario fue de 264 horas (aproximadamente 11 días), una marca realizada sin ninguna estimulación farmacológica. Este voluntario joven se recuperó luego de solo pocos días, durante los cuales el durmió solo algo mas de lo normal y no mostró datos de cansancio.

El ciclo circadiano del sueño y la vigilia.

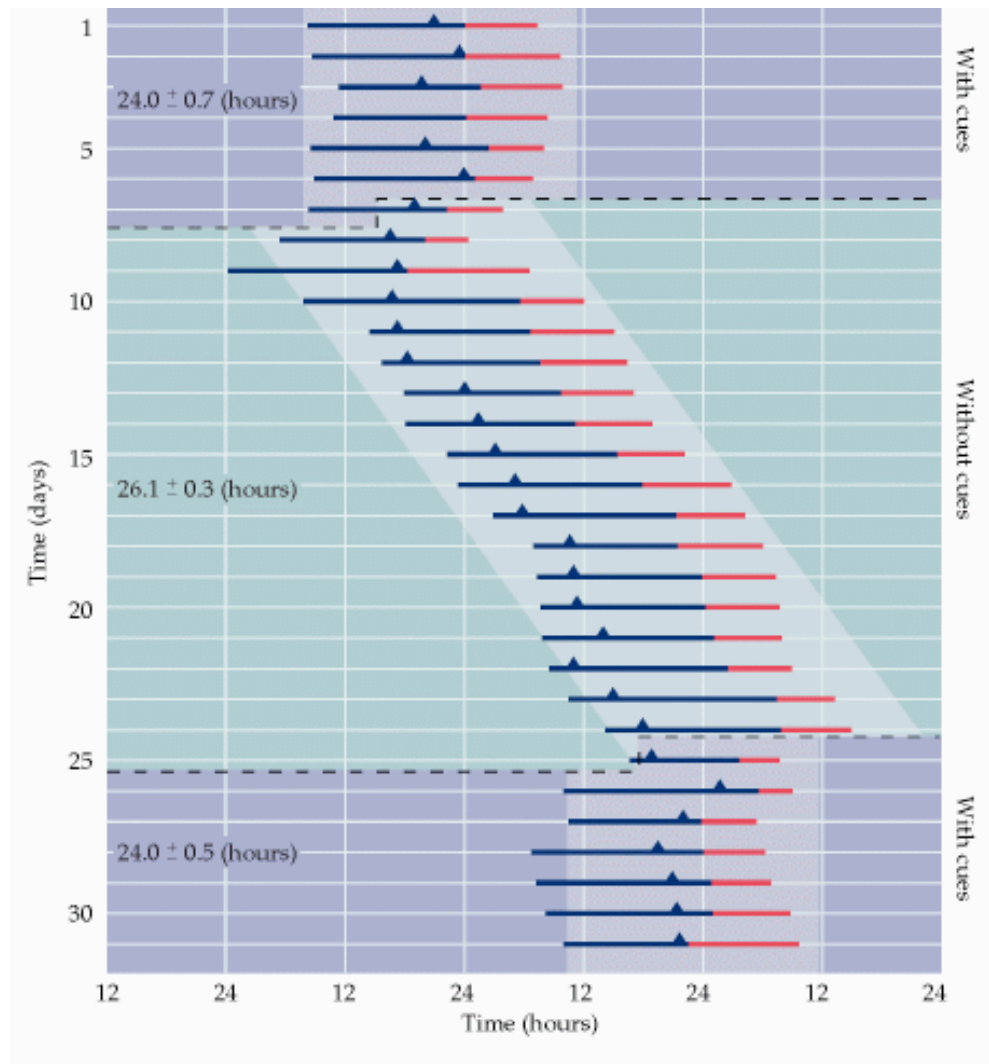
El sueño de los humanos ocurre dentro de un ciclo circadiano periódico (*circa* = alrededor de, y *dia* = día). Los biólogos interesados en los ritmos circadianos han explorado una cantidad de preguntas sobre este ciclo diario. Que pasa por ejemplo, cuando a los individuos se les aísla, sin la percepción de la noche y el día? Esta pregunta se respondió con voluntarios en un medio ambiente sin estímulos externos (refugios subterráneos-Figura D). Durante un período de adaptación de 5 días que incluye interacciones sociales, alimentación a tiempos normales y estímulos temporales (radio, TV), los sujetos descansaron y durmieron a horas normales y mantuvieron un ritmo de sueño vigilia de 24 horas muy similar al normal. Cuando los voluntarios retornaron a su medioambiente, el ciclo de 24 horas se restauró rápidamente. Entonces los humanos, (y algunos otros animales) tienen un “reloj” interno que continúa en operación ante la ausencia de información externa acerca del día.

Presumiblemente, los relojes circadianos se desarrollaron para mantener períodos apropiados de sueño y vigilia a pesar de la variabilidad en la cantidad de luz y oscuridad en diferentes estaciones climáticas y en diferentes lugares del planeta. Para sincronizar los procesos fisiológicos con el ciclo día-noche (denominadas foto-participantes), el reloj biológico debe detectar las disminuciones de los niveles de la luz cuando se aproxima la noche. Los receptores sensoriales que compilan estos cambios en la luz están en la capa externa nuclear de la retina. La información de estas células llega al **núcleo supraquiasmático** del hipotálamo, el sitio del control circadiano y de la

homeostasis en general. (Figura F). Los fotorreceptores retinianos contienen un foto-pigmento, llamado melanopsina. El SNC también gobierna otras funciones que están sincronizadas con el ciclo sueño-vigilia, como la regulación de la temperatura corporal (Figura E), la secreción de hormonas, la producción de orina y los cambios en la presión arterial.

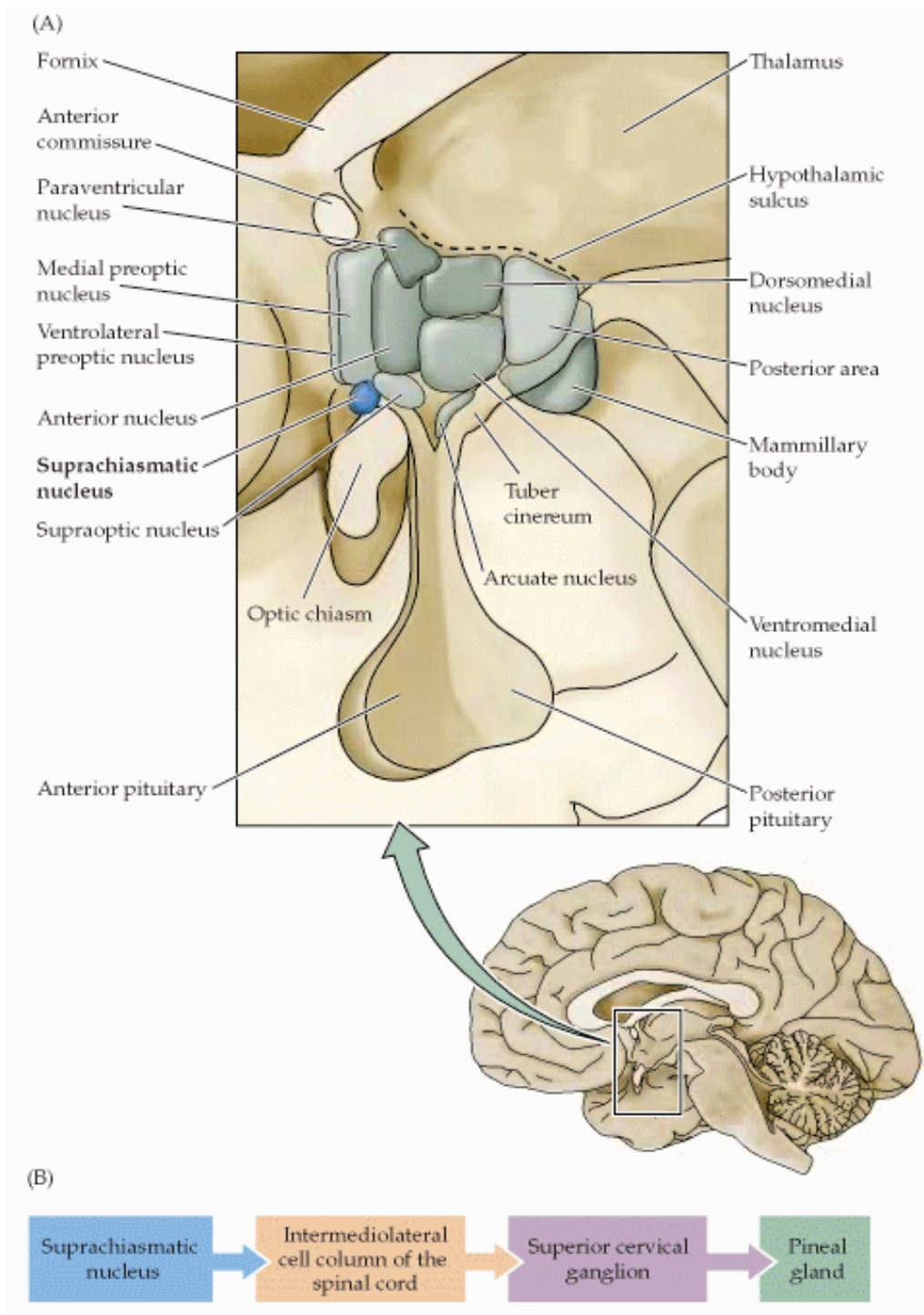
La activación del núcleo supraquiasmático, induce la respuesta de neuronas cuyos axones descienden a las neuronas simpáticas preganglionares en el asta lateral de la médula espinal. (Figura F), las que modulan a neuronas ubicadas en el ganglio cervical superior y cuyos axones postganglionares se proyectan hacia la hipófisis. La glándula pineal sintetiza a partir del triptófano una neuro-hormona promotora del sueño, la *N*-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina). La melatonina se secreta al tallo cerebral que es el que ultimadamente gobierna el ciclo sueño-vigilia. Predeciblemente, la síntesis de melatonina incrementa cuando la luz disminuye y llegando a un nivel máximo entre las 2:00 y 4:00 a.m. En el anciano, la glándula pineal se calcifica y se produce menos melatonina, talvez es la explicación porque la gente anciana duerme por pocas horas y son los que mayormente padecen de insomnio.

FIGURA E. RITMO CIRCADIANO EN UN VOLUNTARIO.



Ritmo de la vigilia (líneas azules) y sueño (líneas rojas) de un voluntario en una cámara de aislamiento con y sin estímulos de orientación sobre el ciclo de día y noche. Los números representan la media \pm desviación estándar de un ciclo completo de vigilia / sueño durante cada período (los triángulos azules representan los tiempos cuando la temperatura rectal fue máxima. (Aschoff 1965, con reproducción de Schmidt et. al., 1983.)

FIGURA F. ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DEL TIEMPO CIRCADIANO.



(A) El hipotálamo, muestra la localización del núcleo supraquiasmático (SNC), el cual en los mamíferos es el primer "reloj biológico". (B) Diagrama de la vía fisiológica del núcleo supraquiasmático hacia la glándula pineal.

Mecanismos Moleculares del reloj biológico

Virtualmente todas las plantas y animales ajustan su fisiología y comportamiento a un ciclo día / noche de 24 horas bajo el gobierno del ritmo circadiano. Estudios moleculares que ahora describen los relojes biológicos empezaron a estudiarse hace mas de 30 años a partir de genes y proteínas.

A inicios de los 70, Ron Konopka y Seymour Benzer, del Instituto de Tecnología de California, descubrieron tres mutaciones en los genes de las moscas de la fruta, cuyos ritmos circadianos fueron anormales. Un mayor análisis demostró que las mutaciones son alelos de un solo locus, el cual Konopka y Benzer lo llamaron el gen de la periodicidad o gen *per*. En la ausencia de un estímulo medioambiental normal (como la luz y la oscuridad en forma constante), las moscas de tipo silvestre tienen períodos de actividad adaptado a un ciclo de 24-horas; las moscas con una mutación *per^S* tienen un ritmo de 19 horas, las moscas con una mutación *per¹* tienen un ritmo de 29-horas y las moscas con la mutación *per⁰* aparentemente no tienen ritmo. Cerca de 10 años después, Michael Young de la Universidad Rockefeller y Jeffrey Hall y Michael Rosbash de la Universidad Brandeis independientemente clonaron el primero de los tres genes *per*. La clonación de los genes no necesariamente revela su función, sin embargo, este si fue el caso, el gen produce una proteína nuclear denominada PER, esta se encuentra en algunas células de la *Drosophila* y es la productora del ritmo circadiano de la mosca. Además, las moscas normales muestran una variación en la cantidad de mRNA *per* y proteína PER, en donde las moscas del

tipo *per*⁰, tienen una pérdida completa del ritmo circadiano y no demuestran esta ritmicidad circadiana de la expresión del gen.

Algunos de estos genes y proteínas que son responsables de los ritmos circadianos en las moscas de la fruta fueron descubiertos en mamíferos. En ratones, el reloj circadiano surge de la actividad regulada en forma temporal de proteínas y genes nombradas en tabla A.

Tabla A. Genes vinculados con el reloj circadiano.

| Gen | Descripción |
|-------|-------------------------------------------------|
| CRY | <i>Cryptochrome</i> |
| CLOCK | <i>Circadian locomotor output cycles kaput.</i> |
| BMAL1 | <i>Brain and muscle, ARNT-like.</i> |
| PER1 | <i>Period 1</i> |
| PER2 | <i>Period 2</i> |
| PER3 | <i>Period 3</i> |
| VP | Vasopresina preproressophysin |
| CCG | <i>Clock controlled genes</i> |

Estos genes y sus proteínas provocan un aumento en la transcripción del sistema de retroalimentación con componentes inhibidores y estimuladores. Los puntos clave del entendimiento del sistema son: (1) que las concentraciones de BMAL1 (B) y de las tres proteínas PER cycle están en contraposición; (2) que PER2 es un regulador positivo de la autorregulación de *Bmal1*; y (3) que CRY es un regulador negativo de la autorregulación de los genes *period* y *cryptochrome*.

Los dos componentes positivos de esta autorregulación están influenciados, indirectamente, por la luz o por la temperatura.

Al inicio del día, la transcripción de *Clk* y *Bmal1* inicia y las proteínas CLOCK (C) y BMAL1 (B) se sintetizan en forma secuencial. Cuando las concentraciones de C y B se incrementan suficientemente, estas se asocian como dímeros y se unen a las secuencias del DNA regulador que actúa como un amplificador transcripcional circadiano de los genes *Cry*, *Per 1, 2, 3* y *CCG*. Como resultado se producen las proteínas correspondientes PER1, 2, 3, CRY y adicionalmente VP. Estas proteínas se difunden del núcleo hacia el citoplasma, en donde son modificadas.

Las funciones de las proteínas PER1 y PER3 todavía no se han descrito. Cuando las concentraciones citoplasmáticas de PER2 y CRY se incrementan, se asocian entre ellas formando dímeros CRY- PER2 y difunden nuevamente hacia el núcleo en donde la proteína PER2 estimula la síntesis de C, B y CRY uniendo en dímeros C-B, inhibiendo así su capacidad de estimular la síntesis de otros genes. El curso completo de esta autorregulación ocurre en 24 horas.

FIGURA F. DIAGRAMA DE LOS RELOJES CIRCADIANOS.

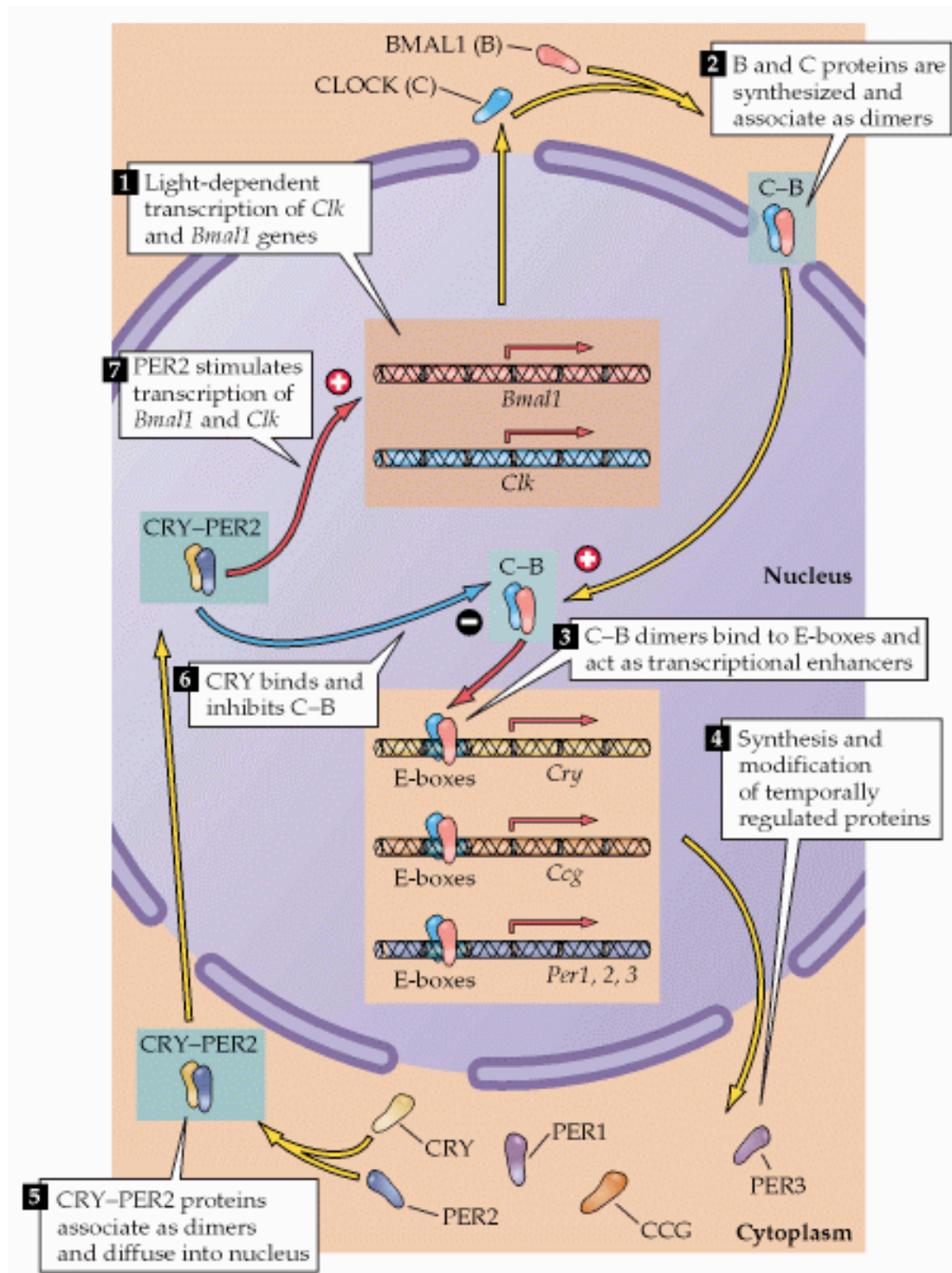
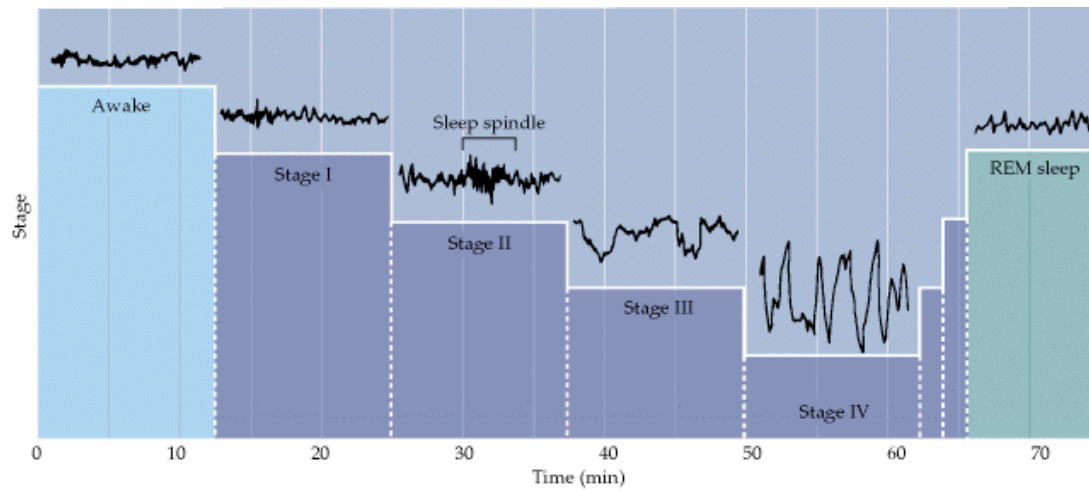


Diagrama que ilustra el sistema de retroalimentación molecular que gobierna los relojes circadianos. (Okamura et, al 1999)

Fisiología del sueño

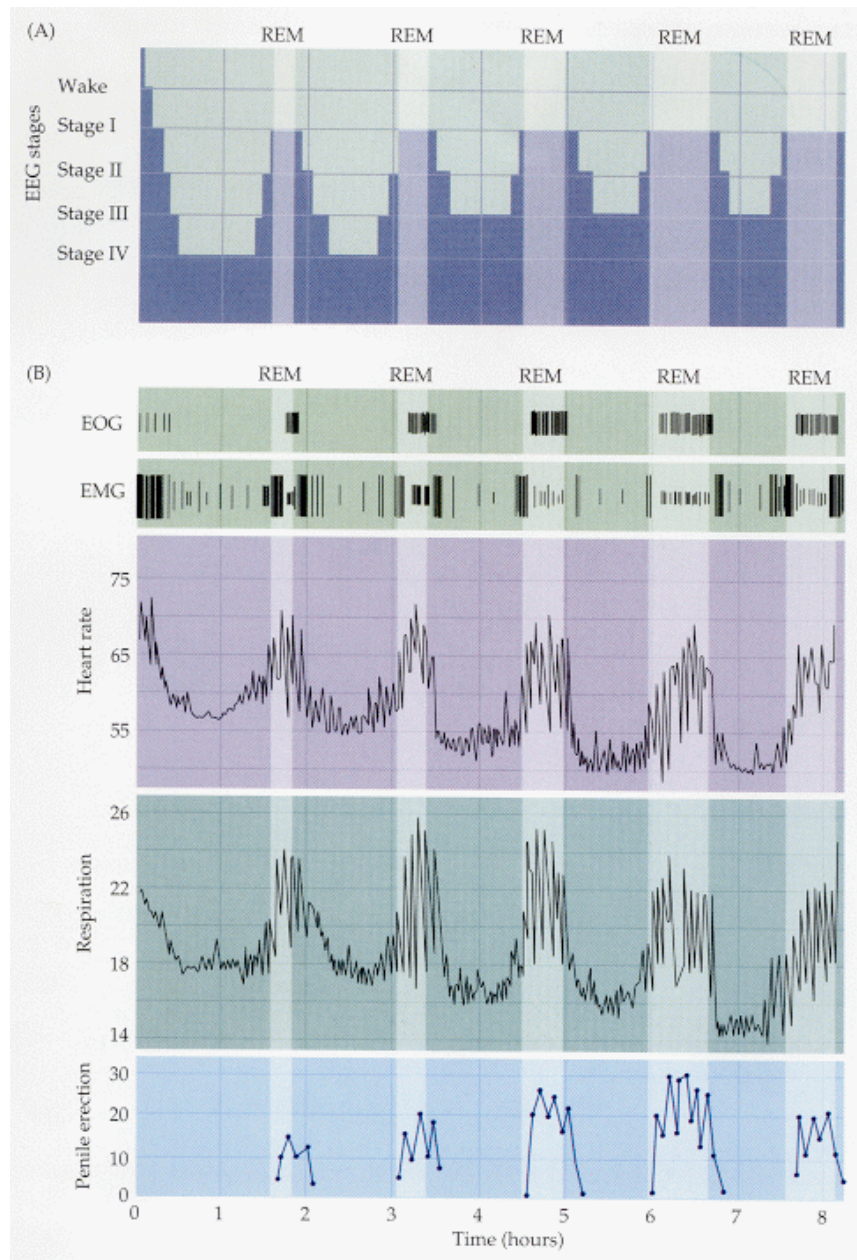
El ciclo normal del sueño y la vigilia implica que a específicos tiempos, varios sistemas neurológicos están siendo activados mientras que otros están siendo bloqueados. Una llave de la neurobiología del sueño es entender las varias etapas del sueño. Por siglos – y no fue hasta 1950— la mayoría de los científicos consideraba al sueño como un fenómeno unitario cuya fisiología era esencialmente pasiva y cuyo propósito era solamente de tipo “restaurativo”. Sin embargo en 1953, Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinsky demostraron por medio de electroencefalogramas (EEG) de sujetos normales, que el sueño tiene diferentes fases que ocurren en una secuencia característica (Figuras H e I).

FIGURA H. LAS ETAPAS ELECTOENCEFALOGRÁFICAS DEL SUEÑO



EEG durante la primera hora del sueño. El estado de vigilia con los ojos abiertos se caracteriza por ondas de alta frecuencia (15–60 Hz) y actividad de baja amplitud (~30 μV). Este patrón se denomina actividad beta. Etapa I del sueño no-REM: se caracteriza por la disminución de la frecuencia (4–8 Hz) e incremento de la amplitud (50–100 μV), denominadas actividad teta. Etapa II del sueño no-REM: se caracteriza por oscilaciones de 10–15 Hz (50–150 μV) llamadas espículas, las cuales ocurren en forma periódica y por pocos segundos. Etapa III del sueño no-REM: se caracteriza por ondas lentas de 2–4 Hz (100–150 μV). Etapa IV del sueño no-REM: se caracteriza por ondas ultralentas, también llamadas ondas Delta, de 0.5–2 Hz (100–200 μV). Después de alcanzar este nivel de sueño profundo, la secuencia se invierte y sobreviene un período de sueño con movimientos rápidos del ojo, o sueño REM. El sueño REM se caracteriza por actividad de baja amplitud y de alta frecuencia similar a la actividad de EEG de los individuos que están despiertos. (Adaptado de Hobson, 1989.)

FIGURA I. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SUEÑO.



Cambios fisiológicos en un hombre voluntario durante un período típico de 8 horas de sueño (A). La duración de la fase REM incrementa de 10 minutos en el primer ciclo a 50 minutos en el ciclo final; note que las ondas lentas (estadio IV) se registran solo en los primeros dos ciclos. (B) El panel superior demuestra el electro-oculograma (EOG) y los paneles inferiores muestran los cambios en varias funciones musculares y autonómicas. El movimiento de los músculos del

cuello fue medido usando un electromiograma (EMG). Los movimientos evidentes en el EOG ocurren en el sueño REM. La actividad mayor del EMG ocurre durante el inicio del sueño y apenas antes de despertar. El ritmo cardíaco (latidos por minuto) y las respiraciones por minuto disminuyen durante el sueño no-REM y aumentan a niveles iguales al estado de vigilia en el sueño REM. Finalmente, la erección ocurre solamente durante el sueño REM. (Schmidt et al., 1983).

La secuencia completa desde la somnolencia hasta el sueño profundo en la etapa IV toma generalmente 1 hora. Estas cuatro etapas son denominadas sueño no REM por su característica común de ausencia de movimientos oculares rápidos. Es más difícil despertar a las personas del sueño no-REM ya que se considera la etapa más profunda del sueño. Seguido a estos períodos de ondas muy lentas en el sueño, los EEG muestran una etapa de reversión que se caracteriza por movimientos oculares rápidos o sueño **REM**. En esta etapa los EEG son remarcablemente similares al estado de vigilia. Después de 10 minutos en sueño REM, el ciclo típico cerebral retorna a los estados de sueño no-REM. Las ondas lentas de la etapa I se presentan usualmente otra vez en un segundo período de este continuo ciclo, pero desaparecen durante el resto de la noche. En promedio, se presentan cuatro períodos adicionales de sueño REM, cada uno de mayor duración.

Cambios fisiológicos en estados de sueño

Una variedad de cambios fisiológicos toman lugar durante los diferentes estados del sueño (Figura 1). Los períodos del sueño no-REM se caracterizan por disminuciones del tono muscular, del ritmo cardíaco, la respiración, la presión arterial y del metabolismo. Todos estos parámetros alcanzan sus valores más bajos durante el sueño de ondas lentas, igualmente los movimientos corporales se reducen comparadamente al estado de alerta, aunque es común cambiar la posición al dormir (sacudidas y vueltas). Los períodos del sueño REM, en cambio, se caracterizan por aumento en la presión arterial, el ritmo cardíaco y del metabolismo a los niveles incluso un poco arriba del estado de vigilia. Además, el sueño REM, como su nombre implica, se caracteriza por la presencia de movimientos rápidos y rodantes del ojo, la parálisis de grupos musculares mayores, movimientos característicos de los dedos de las manos y de los pies similares a “crispar los dedos”. La erección del pene también ocurre durante el sueño REM, un hecho que clínicamente es importante para diferenciar si el síntoma de impotencia tiene una base fisiológica o psicológica. Interesantemente, el sueño REM se encuentra solamente en mamíferos (y pájaros jóvenes).

A pesar de que los registros del EEG son similares durante el sueño REM y la vigilia, las dos condiciones claramente no son equivalentes en el cerebro. En forma distinta a la vigilia, el sueño REM se caracteriza por la presencia de los sueños, alucinaciones visuales, incremento de las emociones, pérdida de autorreflexión y una carencia del control de la voluntad. Debido a que la mayoría

de los músculos están inactivos durante el sueño REM, las respuestas motoras a los sueños son relativamente menores (caminar dormido ocurre durante el sueño no-REM y no es acompañado o motivado realmente por los sueños). Esta parálisis relativa proviene de la actividad incrementada en neuronas GABAérgicas en la formación reticular pontina que se contacta con la neurona motora inferior en la médula espinal. Similarmente, la actividad de proyecciones inhibitorias del puente al núcleo de la columna dorsal a respuesta disminuida a los estímulos sensoriales somáticos durante sueño REM. Estas observaciones han conducido al aforismo que el sueño no-REM se caracteriza por un cerebro inactivo en un cuerpo activo, mientras que el sueño del REM es caracterizado por un cerebro activo en un cuerpo inactivo.

Las posibles funciones del sueño REM y de los sueños.

Los propósitos funcionales de las etapas del sueño no se conocen. La mayoría de investigadores aceptan la idea que el propósito del sueño no-REM es por lo menos en parte restaurativa, la función del sueño REM sigue teniendo una considerable controversia.

Una posible pista sobre los propósitos del sueño REM es la prevalencia de los sueños durante esta etapa. La ocurrencia de los sueños puede ser probada despertando a voluntarios durante sueño no-REM o REM y preguntándolos si estaban soñando. Los temas que se comentan al despertar durante el sueño REM son sueños elaborados, vivos, emotivos y con alucinaciones, en cambio los sujetos que fueron despertados durante el sueño no-REM reportaron pocos sueños, los cuales cuando ocurrieron fueron mas conceptuales, menos vividos y menos emotivos.

Los sueños se han estudiado en una gran variedad de formas, quizás el más notable análisis es el realizado por el área psicológica, en donde se interpreta un sueño como un proceso inconsciente del pensamiento que revela la raíz de una neurosis. La "interpretación de los sueños" de Sigmund Freud, publicada en 1900, habla de la compleja relación entre la parte consciente e inconsciente. Aunque recientemente la interpretación psicoanalítica de los sueños ha caído en desaprobarción, la mayoría de la gente da probablemente un cierto crédito a la significación del contenido ideal. En estudios más recientes de los sueños, cerca

del 65% se asocian a tristeza, a la aprehensión, o a la ira; el 20% se asocian con felicidad o entusiasmo y, asombrosamente, solo el 1% con actos o sensaciones sexuales.

En forma adicional a la incertidumbre sobre los objetivos del sueño REM y del acto de soñar, es el hecho de que la privación del sueño REM en los seres humanos por un período de 2 semanas tiene poco o ningún efecto obvio en el comportamiento. Tales estudios han sido hechos despertando a voluntarios siempre que sus grabaciones de EEG mostraron datos característicos de sueño REM. Semejantemente, los pacientes que toman ciertos antidepresivos (inhibidores de la MAO) tienen poco o nada de sueño REM y no demuestran ningún efecto obvio, incluso después de meses o de años de tratamiento. La implicación de estos resultados es que podemos tener una vida casi normal sin sueño REM, pero necesitamos el sueño no-REM para sobrevivir.

Se han desarrollado varias hipótesis generales sobre el porque de los sueños y el sueño REM. Francis Crick y Grahame Mitchison sugirieron que los sueños actúan como un mecanismo “no conocido”, por el que ciertos modos de la actividad neural son borrados por la activación al azar de conexiones corticales. La hipótesis se basa en la idea que el cerebro humano representa toda la información generada por los sistemas sensoriales. En forma comparativa la arquitectura de red de las computadoras esta conformada con patrones no deseados que pueden dañar la información grabada en el sistema. Por analogía, esta información espuria de la actividad diaria (observaciones, tacto, gusto, sensaciones y otros) pueden ser pensamientos no deseados como información relevante, que, al ser desechados, contribuyen a que el sistema trabaje

eficientemente y si no son desechados podrían llegar a ser la base para la obsesión, la paranoia u otras patologías del pensamiento. Otra hipótesis diferente fue propuesta por Michel Jouvet la cual señala que los sueños refuerzan los comportamientos comúnmente no encontrados durante el estado de vigilia (agresión, temor). Una tercera hipótesis señala que el sueño REM y los sueños están implicados en la transferencia de memorias entre el hipocampo y la neocortex. Finalmente, se ha sugerido que el acto de soñar es simplemente un elemento incidental consecuencia del sueño REM. Ninguna de estas ideas son aceptadas en forma general y los cuestionamientos de porqué tenemos el sueño REM y el porqué soñamos siguen todavía sin respuesta.

El estado de conciencia

La vigilia incluye los estados mentales desde la Cuarta etapa del sueño hasta el estado de alerta máximo. A pesar del debate sobre la existencia del estado de conciencia en animales, sería absurdo afirmar que únicamente los seres humanos poseemos esta característica biológica obviamente útil. De forma lógica, es imposible, en sentido estricto, indicar si un ser biológico es más consciente que otro; los filósofos han precisado la necesidad que tenemos de considerar a otros seres biológicos como conscientes. No obstante, es razonable asumir que los animales con cerebros estructurados como el de los seres humanos (primates y mamíferos) tienen generalmente nuestra misma capacidad para tener una auto percepción. Los razonamientos de hechos sucedidos en el pasado y el planeamiento del futuro por la incertidumbre, son seguramente las ventajas de la evolución. Por su puesto no se sabe en que nivel de la escala de la evolución filogenética se encuentra la conciencia. Pero una suposición razonable es que la conciencia está presente en animales en proporción a la complejidad de sus cerebros.

Circuitos neurológicos que gobiernan el sueño

De las descripciones de los cambios fisiológicos que ocurren durante sueño, está claro que los cambios excitatorios e inhibitorios periódicos ocurren en muchos circuitos neutrales. Una de las primeras pistas sobre los circuitos implicados en el ciclo sueño-vigilia fue proporcionado en 1949 por Horace Magoun y Giuseppe Moruzzi. Ellos encontraron que la estimulación eléctrica de un grupo de neuronas colinérgicas que están cerca de la unión del puente y del cerebro medio causan un estado de vigilia (a esta zona del tallo cerebral se le denominó “sistema activador reticular”) (Figura J).

Esta observación implica que la vigilia requiere un mecanismo especial y no solamente la presencia de una experiencia sensorial adecuada. Casi al mismo tiempo, el fisiólogo suizo Walter Hess encontró que la estimulación del tálamo con pulsos de baja frecuencia en un animal despierto produjo sueño de ondas lentas registrado mediante EEG (Figura J, (B)). Estos importantes experimentos demostraron que el sueño exige una interacción entre el tálamo y la corteza.

Los movimientos rápidos de los ojos como sacudidas que definen al sueño REM se presenta porque, en ausencia de estímulo visual externo, las señales generadas en forma endógena de la **formación reticular del Puente** se transmiten a la región motora del *colliculus* superior. Las neuronas colicuales proyectan a la **formación reticular paramedial pontina** (PPRF), la cual coordina la sincronización y dirección de los movimientos oculares. El sueño

REM también se caracteriza por la presencia de ondas de EEG originadas en la formación reticular del Puente que se propagan a través del núcleo geniculado del tálamo hacia la corteza occipital. Estas **ondas pontino-geniculo-occipitales (PGO)** por lo tanto proporcionan un marcador útil para el inicio del sueño REM; también indican otra red neural por la cual los núcleos del puente pueden activar la corteza. Sin embargo la función de estos movimientos oculares no se conoce. Se han usado imágenes de resonancia magnética en humanos y mascotas para comparar la actividad en el estado de vigilia y el sueño REM. La actividad durante el sueño REM, está aumentada en el amígdala, parahipocampo, tegmentum del puente y en la corteza anterior de la cíngula, en cambio la actividad está disminuida en la corteza prefrontal y dorsolateral posterior de la cíngula (Figura K). El incremento de la actividad del sistema límbico, junto con una marcada disminución en la influencia de la corteza frontal durante sueño REM, probablemente explican algunas características del contenido de los sueños (Ej., su emotividad y el inapropiado contenido social).

La mayoría de investigadores concuerdan que un componente clave del sistema activador reticular es un grupo de núcleos colinérgicos ubicados cerca de la unión del puente y el cerebro medio, a los cuales se proyectan a las neuronas tálamo-corticales. Las neuronas en éstos núcleos descargan actividad en altas tasas durante la vigilia y el sueño REM y permanecen sin actividad durante el sueño no-REM. Cuando se estimulan, causan “desincronización” del electroencefalograma (es decir, de ondas sincronizadas de alta-amplitud a ondas des-sincronizadas de baja-amplitud y alta-frecuencia) (Figura J). Estas características indican que la actividad de las neuronas colinérgicas en el

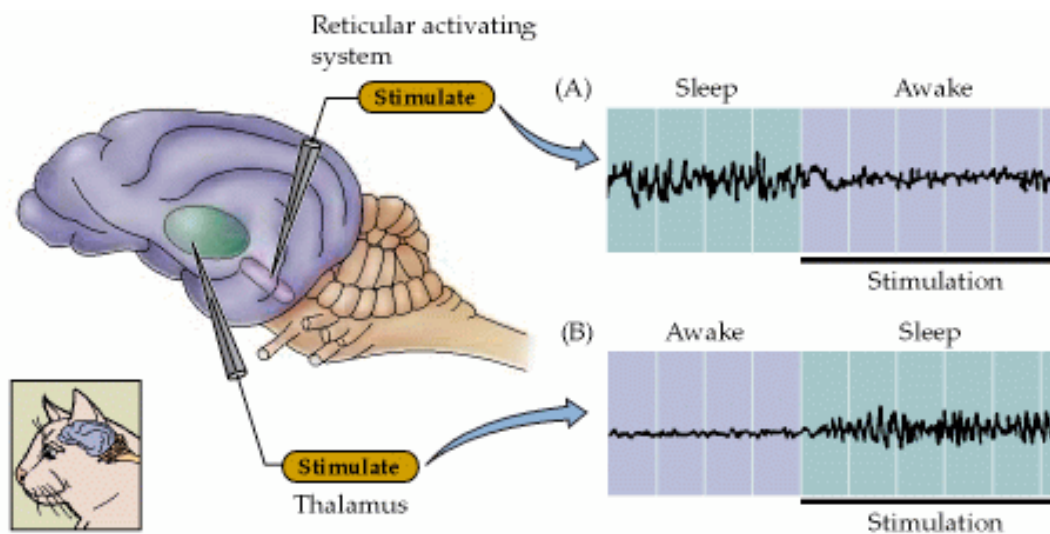
sistema activador reticular es la causa primaria de la vigilia y del sueño-REM y que su inactividad relativa es importante para producir el sueño no-REM.

Sin embargo solo la actividad de estas neuronas no son la única base celular de la vigilia; también están implicadas las **neuronas noradrenérgicas** del locus coeruleus y **neuronas serotoninérgicas** del núcleo del raphe. Las redes colinérgicas y monoaminérgicas responsables del estado de vigilia son inhibidas periódicamente en el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) del hipotálamo (Figura F). Así, la activación de las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo contribuyen al inicio del sueño y las lesiones de estas neuronas producen insomnio. Estas complejas interacciones y efectos complejos se resumen en la tabla B. Ambos sistemas monoaminérgico y colinérgico están activos durante el estado de vigilia y suprimidas durante el sueño REM y la disminución de la actividad de los estos dos sistemas lleva al inicio del sueño no-REM. En sueño REM, los niveles de los neurotransmisores monoaminérgicos y serotonina disminuyen en forma importante, mientras que los niveles colinérgicos aumentan aproximadamente a los niveles encontrados en el estado de vigilia.

Con los múltiples sistemas y neurotransmisores implicados en las diversas fases del sueño, está claro que una variedad de fármacos pueden influenciar el ciclo del sueño.

FIGURA J. LA ACTIVACIÓN DE CIRCUITOS NEUTRALES ESPECÍFICOS

DESENCADENAN EL SUEÑO Y LA VIGILIA.



(A) El estímulo eléctrico de las neuronas colinérgicas cerca de la unión del puente y el cerebro medio (el sistema activador reticular) causa en el gato dormido el estado de vigilia. (B) El estímulo eléctrico del tálamo en un gato despierto lo duerme. Los gráficos demuestran grabaciones de EEG antes y durante el estímulo.

FIGURA K. REGIONES CORTICALES DEL SUEÑO.

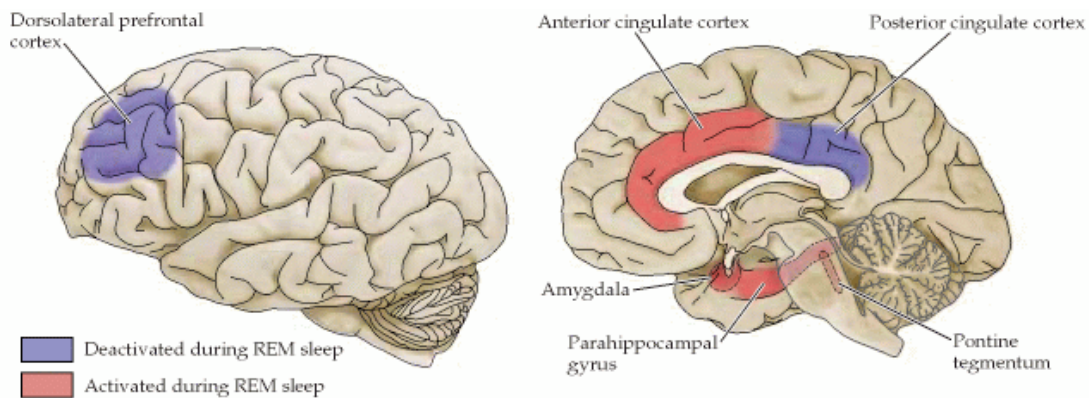


Diagrama que muestra las regiones corticales cuya actividad se aumenta o se disminuye durante el sueño REM. (Hobson, et al., 1998.)

Tabla B. Mecanismos celulares que gobiernan el Sueño y la Vigilia

| Núcleo responsable en el tallo cerebral | Neurotransmisor comprometido | Estado de actividad de las neuronas del tallo cerebral |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Vigilia | | |
| Núcleo colinérgico de la unión del puente y del cerebro medio | Acetilcolina | Activo |
| Locus Coeruleus | Nor epinefrina | Activo |
| Núcleo del Raphe | Serotonina | Activo |
| Sueño No-REM | | |
| Núcleo colinérgico de la unión del puente y del cerebro medio | Acetilcolina | Disminuido |
| Locus Coeruleus | Nor epinefrina | Disminuido |
| Núcleo del Raphe | Serotonina | Disminuido |
| Inicio del Sueño REM | | |
| Núcleo colinérgico de la unión del puente y del cerebro medio | Acetilcolina | Activo (Ondas PGO). |
| Núcleo del Raphe | Serotonina | Inactivo |
| Final del Sueño REM | | |
| Locus Coeruleus | Nor epinefrina | Activo |

Interacciones Tálamo-corticales

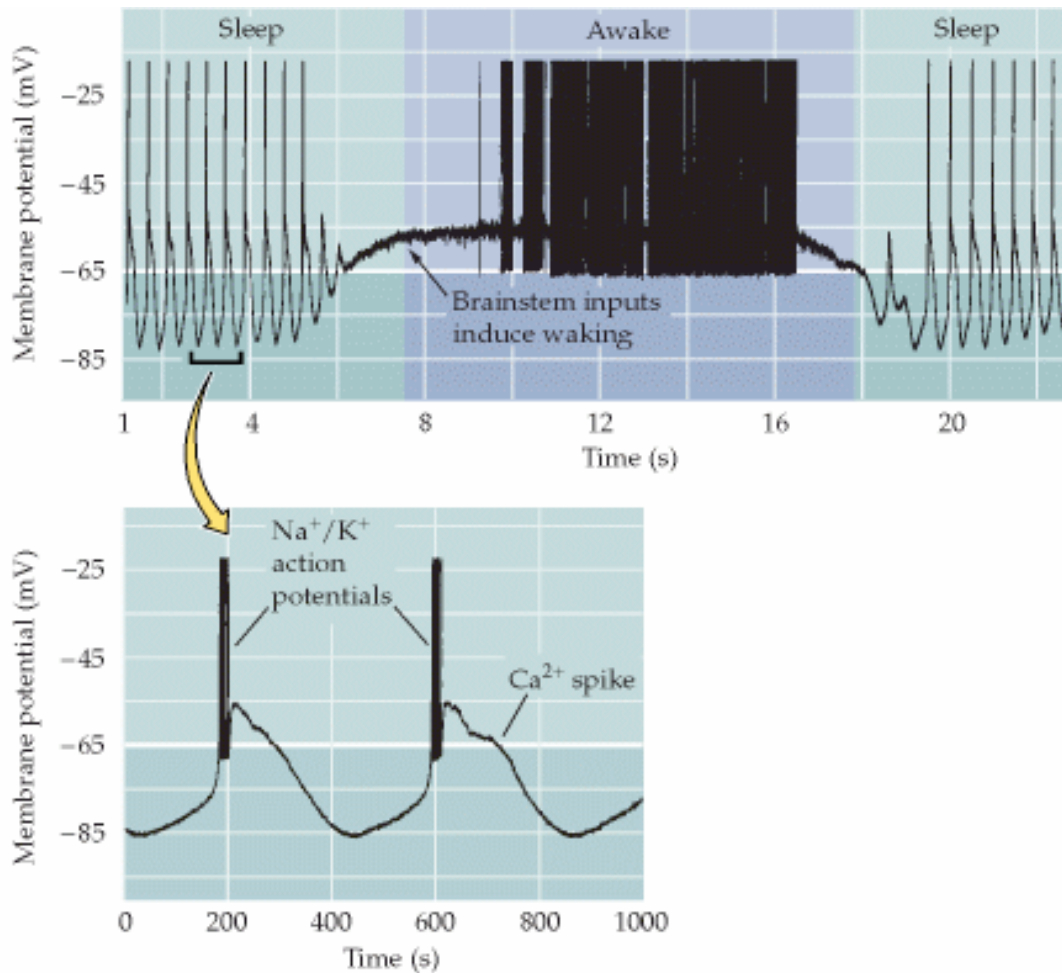
Generalmente, los efectos sobre el estado mental se obtienen modulando rítmicamente las interacciones entre el tálamo y la corteza.

Para apreciar cómo diversos estados del sueño reflejan la modulación de la actividad tálamo-cortical, se requiere de la comprensión de las respuestas electrofisiológicas de estas neuronas. (Tabla B). Las neuronas tálamo corticales reciben proyecciones ascendentes del locus coeruleus (noradrenérgico), de los núcleos del raphe (serotonina), del sistema activador reticular (acetilcolina) y se proyectan a las células piramidales corticales. La característica primaria de las neuronas tálamo corticales es que pueden estar en uno de los dos estados electrofisiológicos estables (Figura L): un **estado oscilatorio** intrínseco y un **estado de tonicidad activa** se genera que cuando las neuronas están despolarizadas, como ocurre cuando el sistema reticular activador genera el estado de vigilia. En el estado tónico, las neuronas tálamo corticales transmiten la información a la corteza que empareja las espículas del EEG transmitidas y codificadas de estímulos periféricos. En cambio, cuando las neuronas tálamo corticales están en el modo oscilatorio, las neuronas en el tálamo se sincronizan con las de la corteza y básicamente “desconectan la corteza del mundo exterior”. Durante el sueño de ondas lentas, cuando en el EEG se registran ondas con muy baja frecuencia y muy alta amplitud, la desconexión es máxima.

El estado oscilatorio de las neuronas tálamo corticales puede ser transformado en estado tónico activo por actividad de las proyecciones colinérgicas o monoaminérgicas de los núcleos del tallo cerebral (Figura M). Por otra parte, el

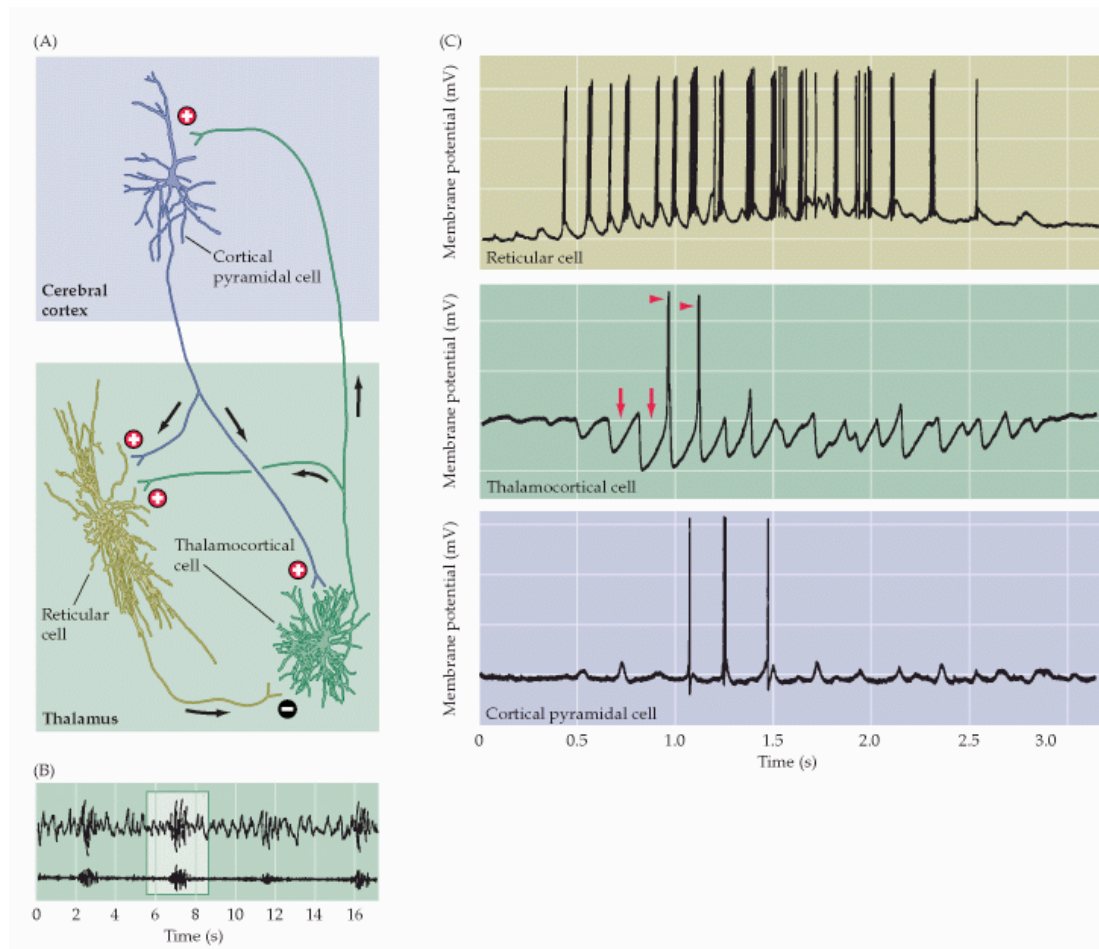
estado oscilatorio es estabilizado por la hiperpolarización de células talámicas. Tal hiperpolarización puede ocurrir como consecuencia del estímulo de neuronas GABA-érgicas en el núcleo reticular talámico. Estas neuronas reciben información ascendente del tallo cerebral y de proyecciones descendentes de las neuronas corticales, las cuales entran en contacto con las neuronas tálamo corticales. Cuando las neuronas en el núcleo reticular experimentan una explosión de actividad, ocasionan que las neuronas tálamo corticales generen cortas explosiones de potenciales de acción, las que alternadamente generan la actividad de espícula en los EEG (Figura M).

FIGURA L. REGISTROS DE POTENCIALES DE ACCIÓN DE NEURONAS TÁLAMO CORTICALES.



Registros de una neurona tálamo-cortical, mostrando el modo oscilatorio que corresponde al estado de sueño y el modo tónico activo que corresponde al estado de vigilia. Una vista ampliada de la fase oscilatoria se demuestra en la parte inferior. Las explosiones de los potenciales de acción se evocan solamente cuando la neurona tálamo cortical se hiperpolarizada suficientemente para activar los canales lentos de calcio. Estas explosiones explican la actividad de las espículas del EEG en las etapas II y III del sueño. La despolarización de la célula inyectando la corriente o estimulando el sistema activador reticular transforma esta actividad oscilatoria en un modo tónico activo. (McCormick y de Pape, 1990.)

FIGURA M. RETROALIMENTACIÓN TALAMOCORTICAL Y GENERACIÓN DE LAS
ESPÍCULAS DEL SUEÑO.



(A) Demostración del diagrama de conexiones excitatorias (+) e inhibitorias (-) entre las células tálamo corticales (Th-Cx), las células piramidales en la corteza (Cx) y las células reticulares talámicas (RE), que proporcionan la base para la generación las espículas del sueño. Las entradas en las células Th-Cx y las células RE no se demuestran. (B) Registros del EEG que ilustran sueño con espículas muy altas y delgadas. Se ha filtrado las otras ondas para ilustrar estas espículas. (C) Las respuestas de células individuales RE, Th- Cx y Cx durante la generación de la espícula. Observe que cuando las células RE GABA-érgicas están en el modo de hiperpolarización las células Th-Cx (flechas), estalla con una espícula (puntas de flecha) (Steriade, et al., 1997.)

Desórdenes del sueño

Se estima que el 20 % de la población Americana ha experimentado alteraciones del sueño durante su vida. Estos problemas se extienden desde una simple molestia hasta el riesgo de poner en peligro la vida. Los problemas mas comunes son insomnio, apnea del sueño, síndrome de “piernas inquietas” y narcolepsia.

El insomnio, o la incapacidad para dormir, tiene muchas causas. El insomnio a corto plazo puede presentarse por estados de tensión, retrasos del horario o simplemente por beber demasiado café. Estos problemas pueden prevenirse generalmente mejorando hábitos del sueño, evitando estimulantes como la cafeína en la noche y en algunos casos con la ingesta de inductores del sueño. El insomnio que se asocia a desórdenes psiquiátricos tales como la depresión, afectan probablemente el equilibrio entre los sistemas colinérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos que controlan el inicio y la duración de los ciclos del sueño. El insomnio a largo plazo es un problema particular en los ancianos porque duermen menos, están sujetos a mayor depresión y frecuentemente toman medicamentos que afectan a los neurotransmisores.

Apnea del sueño, se refiere a la interrupción de la respiración durante el sueño que afecta a cerca de 18 millones de americanos, mas frecuentemente del género masculino, obesos y de edad media. Una persona con esta patología puede despertar cientos de veces durante la noche, con poco o nada sueño REM resultante (Figura O). Por lo tanto, estos individuos están crónicamente

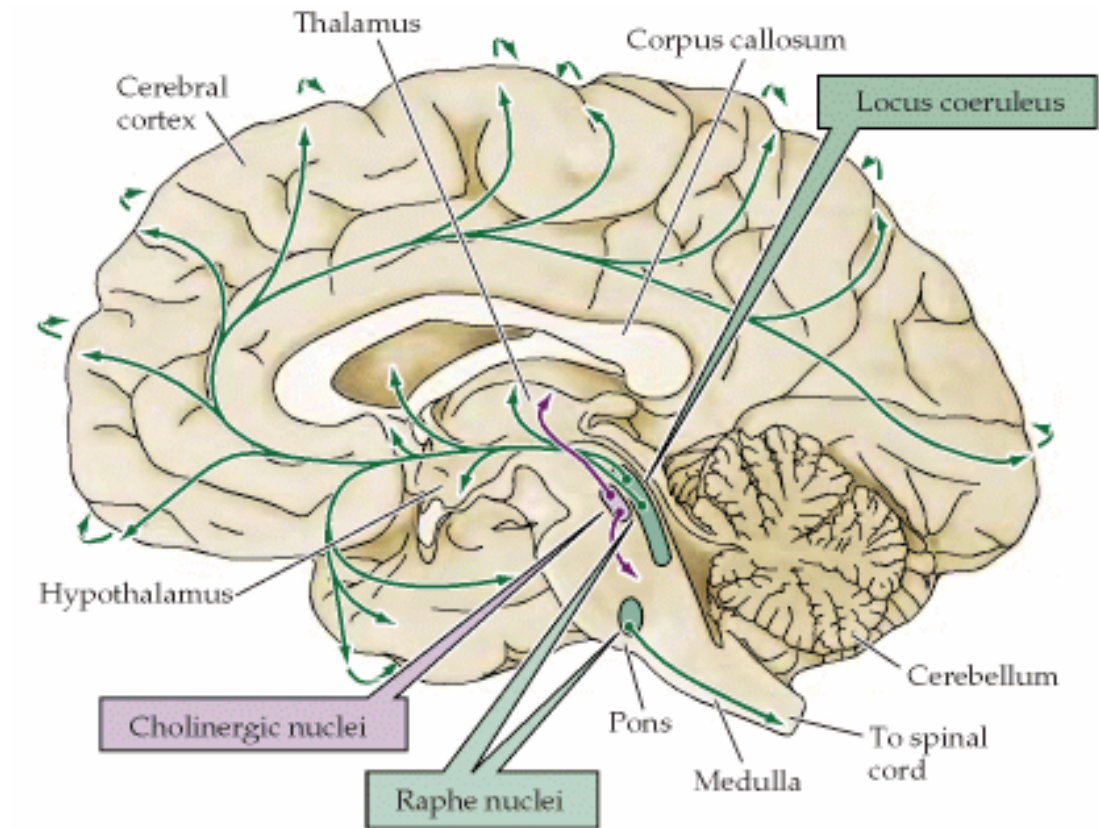
cansados en el día y sufren a menudo de depresión mayor que exacerba el problema. En algunos individuos de riesgo elevado, el apnea del sueño puede incluso conducir a la muerte repentina por paro respiratorio durante el sueño. El problema subyacente es que la vía aérea se colapsa durante la respiración y se impide el flujo aéreo. En el sueño normal el tono muscular corporal disminuye, incluyendo el tono de los músculos de la faringe. Los comandos de regulación del tono muscular incluidos los músculos de la faringe y del tórax, están comandados por el tallo cerebral, durante el sueño la orden de relajación muscular disminuye el flujo de oxígeno al pulmón y en el paciente obeso el tórax comprime la vía aérea debido a su peso por lo que la faringe tiene a colapsarse por su tono de relajación. Consecuentemente, los niveles de oxígeno disminuyen y el reflejo que sobreviene para inspirar más aire despierta a los pacientes que sufren de esta patología.

Un tercer desorden del sueño es el “**síndrome de piernas inquietas,**” un desorden familiar que causa sensaciones desagradables de hormigueo de tipo lento-insidioso o de tipo punzante en las piernas y pies, con un impulso de moverlas para aliviar estos síntomas. Este problema es asombrosamente común, afectando a cerca de 12 millones de Americanos (sobre todo ancianos). El resultado es el movimiento constante de las piernas durante el día y patrones de sueño fragmentado en la noche. La neurobiología de este problema particular no se conoce, pero el problema puede mejorar a menudo con medicamentos que inhiben la liberación de dopamina.

El desorden del sueño que esta mejor entendido en los términos neurobiológicos es la **narcolepsia**, un trastorno crónico que afecta a cerca de 250.000 personas

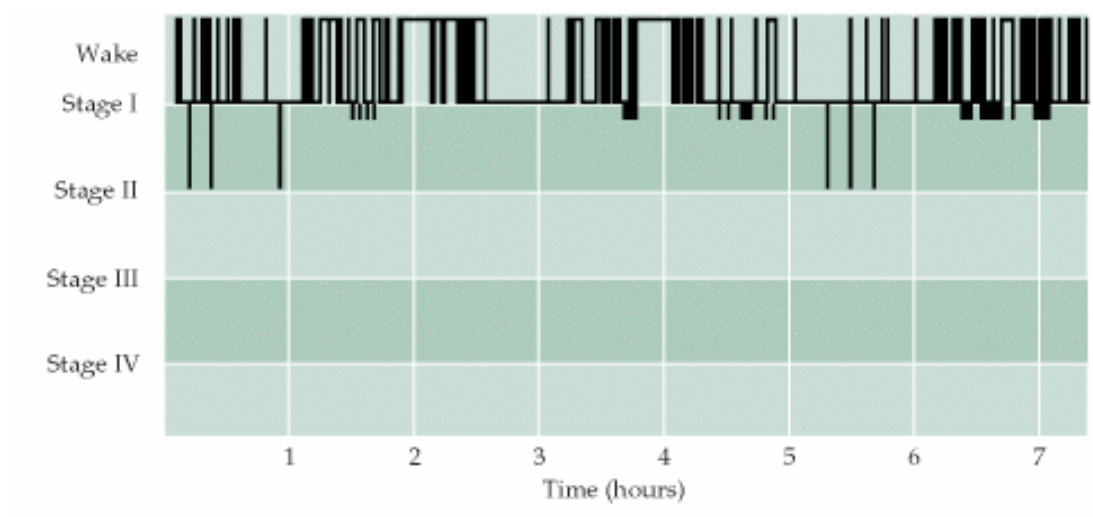
en los Estados Unidos. Los individuos con narcolepsia tienen paroxismos frecuentes de sueño REM durante el día, en el cual estos pacientes pasan del estado de vigilia, al sueño REM sin pasar por el sueño no-REM. Estos pacientes pueden llegar a estar catapléxicos durante estos episodios y pueden caerse en forma súbita (cataplejía se refiere a la pérdida temporal del control muscular). El estudio de la narcolepsia se derivó de la observación de un grupo de perros que sufrían de un desorden genético similar a la enfermedad humana. En estos animales, la narcolepsia es causada por una mutación del gen del receptor 2 de la hipocretina (Hcrtr2). La Hipocretina (u orexina) es un neuropéptido homólogo a la secretina, que se encuentra exclusivamente en células en la región tuberal del hipotálamo (Figura D). Estas células hipotalámicas se proyectan hacia la formación reticular, al núcleo coeruleus y al núcleo dorsal del raphe, que controlan varias características del sueño (tabla B). La evidencia en animales sugiere a la etiología como la mutación en el gen Hcrtr2, la cual hiper-excita a las neuronas que generan el sueño REM y / o debilitan los circuitos que inhiben sueño-REM.

FIGURA N. RESUMEN DE LAS INTERACCIONES CORTICO / SUBCORTICALES QUE
GENERAN EL ESTADO DE VIGILIA Y SUEÑO.



Una variedad de núcleos del tallo cerebral que usan diversos neurotransmisores determinan el estado mental en una serie continua que se extiende de sueño profundo a un alto nivel de la vigilancia. Estos núcleos, que incluyen los núcleos colinérgicos en la unión del Puente con el cerebro medio, el núcleo coeruleo y el núcleo del raphe, los cuales tienen conexiones ascendentes y descendentes extensas (flechas) a otras regiones, que explican sus numerosos efectos. Las flechas curvadas a lo largo del perímetro de la corteza indican la inervación de las regiones corticales laterales no mostradas en este plano.

FIGURA O. APNEA DEL SUEÑO.



El patrón del sueño de un paciente con apnea obstructiva del sueño. En esta condición, los pacientes se despiertan con frecuencia y nunca descienden en etapas III o IV sueño. Las breves pendientes debajo de la etapa I en este registro representan períodos cortos de sueño REM. (Carskadon y de Dement, 1989, basado en datos de G. Nino-Murcia.)

Problemas del sueño en la enfermedad renal crónica

Es un hallazgo frecuente que hasta el 80% de los pacientes que se encuentran en diálisis tienen dis-somnias o alteraciones del sueño¹⁰⁻¹⁴. En un trabajo publicado por Chen y col¹⁵, en una cohorte de 710 pacientes que reciben hemodiálisis 3 veces por semana, los problemas del sueño se relacionaron con insomnio (66.6%) y sueño excesivo durante el día (17.8%). Los problemas relacionados con el sueño se asociaron con el síndrome de piernas inquietas y un alto riesgo de apnea del sueño determinadas por un cuestionario Berlin. A mayor edad se incrementó el riesgo

Table 1. General Characteristics

| | |
|-----------------------------------------|---------------|
| Women | 375 (52.8) |
| Men | 335 (47.2) |
| Diabetes | 167 (23.5) |
| Age (y) | 57.6 ± 13.38 |
| Vintage (mo) | 58 (6–287) |
| Antihypertensives | 266 (37.5) |
| Erythropoietin | 639 (90.0) |
| Vitamin D analogues | 176 (24.8) |
| Drink alcohol | 13 (1.8) |
| Smoke cigarettes | 70 (9.9) |
| Drink coffee | 29 (4.1) |
| Drink tea | 134 (18.9) |
| Drink coffee or tea | 153 (21.5) |
| Require hypnotics for sleep | 252 (35.5) |
| Dialysis | |
| Morning | 307 (43.2) |
| Afternoon | 296 (41.7) |
| Evening | 107 (15.1) |
| Dialyzer | |
| High flux | 271 (38.2) |
| Low flux | 439 (61.8) |
| Blood flow (mL/min) | 269 ± 35 |
| Dialysis time (h) | 4.01 ± 0.23 |
| Predialysis blood urea nitrogen (mg/dL) | 61.7 ± 16.21 |
| spKt/V | 1.47 ± 0.29 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10.2 ± 1.44 |
| Albumin (g/dL) | 3.91 ± 0.40 |
| Creatinine (mg/dL) | 12.0 ± 4.18 |
| Sodium (mEq/L) | 138.8 ± 3.42 |
| Potassium (mEq/L) | 4.53 ± 0.77 |
| Chloride (mEq/L) | 100. ± 4.26 |
| Calcium (mg/dL) | 9.64 ± 0.91 |
| Phosphate (mg/dL) | 4.66 ± 1.43 |
| Calcium-phosphate product | 44.8 ± 14.15 |
| iPTH (pg/mL) | 203.5 ± 304.2 |

NOTE. To convert blood urea nitrogen in mg/dL to mmol/L, multiply by 0.357; hemoglobin and albumin in g/dL to g/L, multiply by 10; creatinine in mg/dL to μ mol/L, multiply by 88.4; sodium, potassium, and chloride in mEq/L to mmol/L, multiply by 1; calcium in mg/dL to mmol/L, multiply by 0.2495; phosphates in mg/dL to mmol/L, multiply by 0.323; iPTH in pg/mL to pmol/mL, multiply by 0.9.

relativo de sueño durante el día pero no de insomnio. La baja dosis de diálisis medida con Kt/V incrementó el riesgo para tener sueño durante el día y también del síndrome de piernas inquietas y apnea del sueño. El uso de medicación antihipertensiva (relacionado probablemente con la mayor hipertensión) tubo una fuerte asociación con alto riesgo para apnea del sueño. Las asociaciones entre mayor hemoglobina y uso de análogos de la Vitamina D con problemas del sueño no fueron explicados. Con los datos se establece que los problemas relacionados al sueño son comunes en los pacientes de diálisis, asociados a una multiplicidad de causas que se extienden desde la acumulación de toxinas urémicas que interfieren en el ciclo sueño-vigilia, a través de sus neurotransmisores. A continuación la tabla 2 del trabajo de Chen con los índices del cuestionario de Berlín.

Table 2. Quality of Sleep

| | Minimum | 25 th Percentile | Median | 75 th Percentile | Maximum |
|--------------------|---------|-----------------------------|--------|-----------------------------|---------|
| ESS | 0 | 2 | 5 | 8 | 24 |
| PSQI | 0 | 4 | 7.5 | 11 | 20 |
| Patients with: | All | Men | Women | | |
| PSQI > 5 (%) | 66.62 | 65.37 | 67.73 | | |
| ESS > 10 (%) | 16.76 | 16.12 | 17.33 | | |
| RLS (%) | 12.96 | 14.63 | 11.47 | | |
| PLM (%) | 12.96 | 16.12 | 10.13 | | |
| RLS and/or PLM (%) | 22.96 | 27.46 | 18.93 | | |
| High risk for SA* | 20.14 | 25.97 | 14.93 | | |

*Berlin Questionnaire.

Sin embargo esta observación no solamente se ha observado en los pacientes que reciben hemodiálisis, la prevalencia parece ser igual de frecuente en pacientes en diálisis peritoneal¹⁷. Una reciente revisión de Perl y colaboradores⁵⁷, hace una compilación de la alta prevalencia de pacientes con dis-somnias en pacientes con enfermedad renal crónica. La valoración subjetiva usando cuestionarios ha demostrado la alta prevalencia de somnolencia durante el día

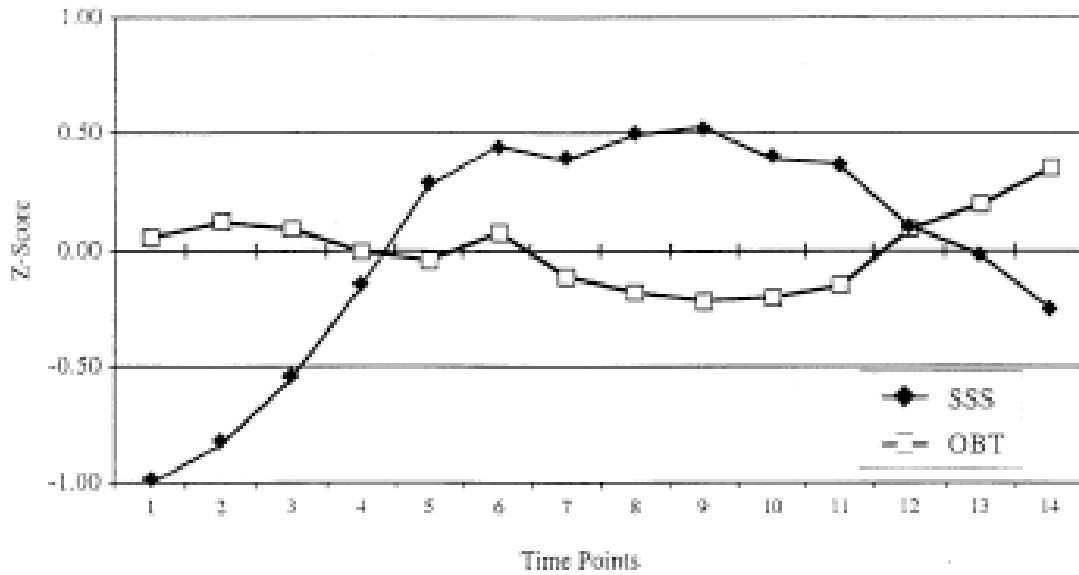
en pacientes con enfermedad renal crónica, desde el 52% hasta el 67%.^{70,71}. Comparando a pacientes control en donde el problema de insomnio fue 12%, en los pacientes con enfermedad renal se presentan problemas de insomnio hasta en un 50%⁸². Las herramientas que se han utilizado para valorar somnolencia durante el día se han realizado con cuestionarios de autovaloración subjetiva como el cuestionario Epworth, el cual completamente no se ha valorado para el uso en pacientes con enfermedad renal⁸⁵ y cuestionarios objetivos de valoración múltiple (MSLT)^{86, 93, 94}. Este último cuestionario como requerimiento para el paciente es la toma de 5 siestas durante el día. La presencia de sueño durante el día es definida con el período en el cual el paciente se acuesta y cierra los párpados hasta el inicio del sueño. Cuando este período es por lo menos de 5 minutos se considera como conciliación patológica del sueño. Stepanski y colaboradores⁷⁰, evaluaron 18 pacientes en diálisis peritoneal con problemas de insomnio, en total la cohorte reportó un período de latencia al recostarse de $6,6 \pm 3,7$ minutos, en forma interesante los pacientes con apnea del sueño coexistente, tuvieron un MSLT de $5,5 \pm 4$ minutos. Hanly y colaboradores⁹⁵ aplicaron el cuestionario MSLT y lo encontraron anormal en 50% de los pacientes y fue asociado con las concentraciones de Urea en la sangre y movimientos periódicos de las extremidades. Parker y colaboradores⁹⁶ estudiaron a 46 pacientes con enfermedad renal crónica y reportaron que el 13% de pacientes con MSLT marcadamente anormal y un 33 % moderadamente anormal (entre 5 a 10 minutos).

Una explicación de sueño excesivo durante el día en la enfermedad renal crónica es la reversión del ciclo día y noche en estos pacientes⁹⁷⁻¹⁰⁰. Algunas

teorías se han propuesto para explicar el porque de la somnolencia durante el día en los pacientes con enfermedad renal crónica, como la encefalopatía urémica subclínica ¹⁰¹, el metabolismo anormal y la retención de melatonina ¹⁰², el déficit de tirosina que lleva a un déficit de neurotransmisores ¹⁰³, alteración del ritmo circadiano de la temperatura que resulta en alteración del ritmo ciclo-vigilia ¹⁰⁴, liberación de somnígenos durante la diálisis como citoquinas inflamatorias ^{105, 106}, los efectos de la temperatura del líquido dializante sobre el sueño ¹⁰⁴ y apnea del sueño coexistente ⁹⁷. Estos datos de la prevalencia de problemas del sueño, en la enfermedad renal crónica en estadio 5d, fueron resaltados en el editorial de la revista Americana de enfermedades renales (Am J Kidney Dis) ¹⁶, como una llamada a los nefrólogos “a levantarse del letargo” e implementar medidas necesarias para ayudar a los pacientes a disminuir esta alta incidencia.

Sueño intradialítico: La hemodiálisis induce sueño?

Frecuentemente los pacientes que están en diálisis tienen episodios de sueño durante el tratamiento, sin embargo este evento pocas veces es reportado como una complicación intradialítica. Un trabajo de Parker, et al²⁰ aplicó una escala de percepción subjetiva de sueño a un grupo de 60 pacientes en dos centros de hemodiálisis en Atlanta. La aplicación del cuestionario se realizó cada 15 minutos conjuntamente con la medición de la temperatura bucal y se observó la relación que existe entre la disminución de la temperatura corporal durante el tratamiento y la presencia de mayores eventos de sueño ($r=-0.59$, $p<0.03$, Figura 1 del trabajo de Katherine Parker, a continuación).



OBT: temperatura oral. SSS: Escala de Sueño de Stanford. Los puntos en el tiempo representan intervalos de 15 minutos. (Se requirió conversiones a valores Z para la comparación de escalas de diferentes medidas; n=60).

Esta mayor tendencia de la aparición del sueño se presentó a partir de los 75 minutos del tratamiento hasta los 180 minutos. En forma inversa la temperatura corporal medida con termómetros digitales bucales disminuyó de su valor Z durante el tratamiento y al final del mismo terminó con tendencia de hemodiálisis no isotérmica. Este trabajo demostró la presencia del sueño intradialítico.

Cabe la pregunta si por algún mecanismo la hemodiálisis produce inducción del sueño. A este respecto un trabajo realizado por Hanly y colaboradores¹⁸, monitorizaron con polisomnografía y la escala Epworth de sueño (>8 pérdida

Table 1. Polysomnographic Data in All Patients on CHD (n = 24)

| | CHD | |
|----------------------|-----------|------------|
| | 2 Days* | 0 Days† |
| TST (h) | 5.1 ± 1.2 | 5.2 ± 1.0 |
| Sleep efficiency (%) | 79 ± 18 | 82 ± 15 |
| Stage 1 (% TST)‡ | 11 ± 10 | 11 ± 10 |
| Stage 2 (% TST)§ | 46 ± 15 | 46 ± 10 |
| SWS (% TST) | 24 ± 13 | 25 ± 11 |
| REM (% TST) | 17 ± 8 | 18 ± 7 |
| Ar/hr | 25 ± 23 | 25 ± 21 |
| PLM/hr | 34 ± 44 | 29 ± 45 |
| AHI/hr | 21 ± 23 | 24 ± 26 |
| SaO ₂ % | 94 ± 2 | 93.4 ± 2.5 |

NOTE. Values are expressed as mean ± SD.

Abbreviations: TST, total sleep time; SWS, slow wave sleep; REM, rapid eye movement sleep; Ar, movement arousals; PLM, periodic leg movements; AHI, apnea-hypopnea index; SaO₂, mean oxygen saturation during sleep.

*Two days after last CHD.

†Day of last CHD.

‡Stage 1 NREM sleep.

§Stage 2 NREM.

significativa subjetiva del sueño, tabla 1 del trabajo de Hanly a la izquierda),

documentaron que el 46% de estos pacientes tuvieron la escala sobre 8, dos días antes del procedimiento de hemodiálisis diurna y el día de la diálisis en su noche correspondiente el porcentaje aumentó al 58% (p= 0,011). 15

pacientes fueron convertidos a hemodiálisis nocturna, después de la conversión existió una disminución estadística significativa del nitrógeno de Urea y de la severidad del apnea del sueño, a continuación se presenta la tabla 5 del trabajo de Hanly en donde se describen las variables del estudio.

Table 5. BUN, PSG Data, and Sleep Latency in Alert Patients (n = 7) on CHD and NHD

| | CHD | | NHD | |
|---------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | 2 days | 0 days | Off | On |
| BUN (mg/dL) | 62.5 ± 14.3 | 30 ± 6.7* | 33.3 ± 4.2* | 27.5 ± 6.2* |
| AHI/h | 18 ± 26 | 18 ± 22 | 10 ± 7 | 8 ± 7 |
| PLM/h | 2 ± 3 | 2 ± 3 | 26 ± 38 | 17 ± 29 |
| Ar/h | 16 ± 17 | 13 ± 11 | 23 ± 28 | 22 ± 23 |
| Sleep latency (min) | 14.8 ± 3.9 | 11.5 ± 2.6 | 9.6 ± 3.9 | 11.4 ± 3.8 |
| TST (h) | 5.5 ± 0.8 | 5.8 ± 0.9 | 5.4 ± 0.7 | 4.7 ± 0.4 |

NOTE. Two days, 2 days after last CHD; 0 days, day of last CHD; BUN, blood urea nitrogen (conversion factor to SI units = 0.357); Sleep latency, mean sleep latency on MSLT. Values are mean ± SD.

Abbreviations: Off, single night off NHD; On, on NHD; AHI, apnea-hypopnea index; PLM, periodic leg movement index; Ar, movement arousal index; PLM, periodic leg movement index; TST, total sleep time on polysomnography.

* $P < 0.001$ versus 2 days after last CHD.

Este trabajo define no solamente el aumento de la depuración de sustancias con la hemodiálisis nocturna sino el poder inductivo del sueño de la hemodiálisis. Las explicaciones de la etiología del fenómeno sueño intradialítico permanecen sin estudiarse hasta el momento, Parker et al en su trabajo plantea que la disminución del metabolismo (disminución de la temperatura corporal intradialísis) se correlaciona con la presencia del sueño, sin embargo la mayoría de evidencia médica ha descrito a la hemodiálisis como un proceso catabólico con aumento del metabolismo y de la temperatura corporal.

La presencia de melatonina (inductor del sueño) en niveles anormalmente altos durante la hemodiálisis fue descartada por un grupo de investigación²¹ que midió la concentración de esta sustancia durante hemodiálisis nocturna y la noche alterna sin diálisis, sin existir diferencias entre las concentraciones entre estas mediciones, por lo que se deduce que las concentraciones de melatonina no se modifican con la hemodiálisis.

Se ha propuesto a las alteraciones relacionadas con los aumentos de los niveles séricos de IL-1 y TNF-alfa, citoquinas que tienen propiedades somnogénicas y pirogénicas. Estos factores pueden ser activados por el contacto con materiales

del filtro o de las líneas de diálisis provocando una mayor exposición intradialítica. Sin embargo las recientes técnicas y el advenimiento de la hemodiafiltración en línea han reportado parámetros totalmente opuestos a esta idea. En un publicación de Aníbal Ferreira y colaboradores²² demostraron que luego de iniciar la hemodiafiltración y su control al final del procedimiento las concentraciones de Factor alfa de Necrosis tumoral sérico disminuye de manera muy significativa en los pacientes sometidos a hemodiafiltración comparándolos cuando se realizan hemodiálisis y hemofiltración, como se observa en la gráfica presentada por este grupo a continuación.

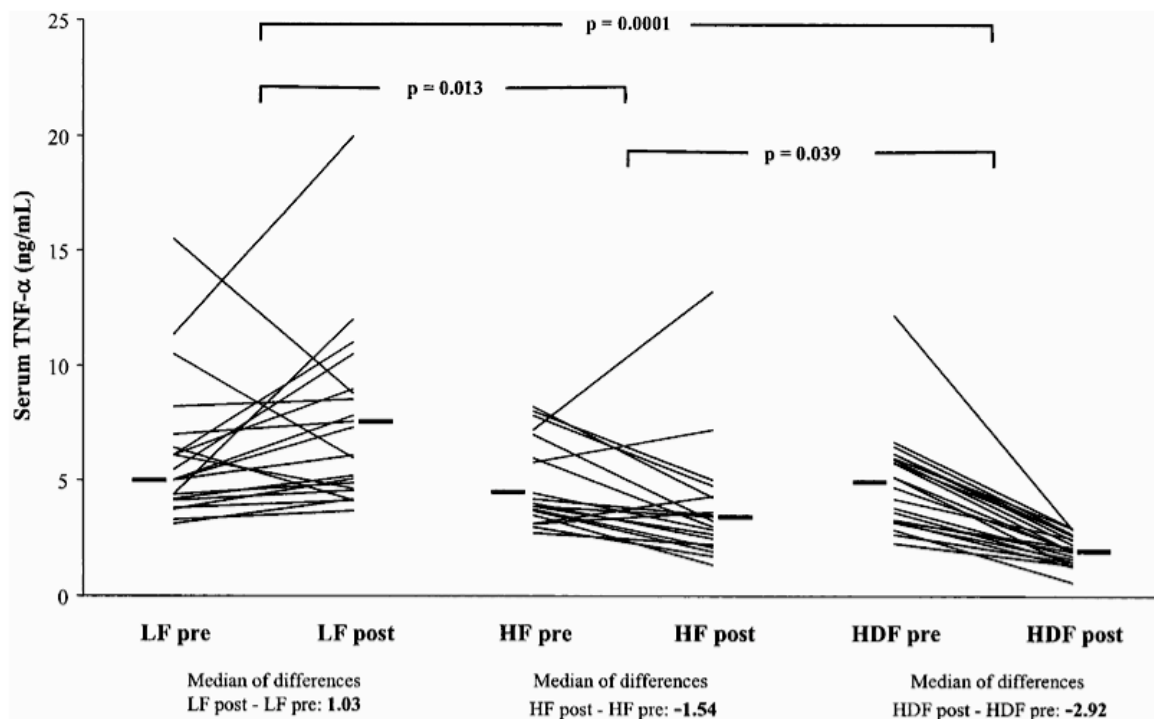


Fig. 1. Serum TNF α levels before (pre) and at the end (post) of renal replacement therapy. Bold horizontal bars are median. HF, high-flux haemodialysis; LF, low-flux haemodialysis; HDF, high-flux haemodialysis + on-line haemodiafiltration.

Igualmente el estudio europeo de Canaud y colaboradores (DOOPS)²³ midió el impacto de la hemodiafiltración en línea en la disminución de la mortalidad en donde se inmiscuye a la disminución de los factores inflamatorios y pro

inflamatorios por este procedimiento como se observa en la siguiente gráfica de riesgo relativo presentada por este grupo.

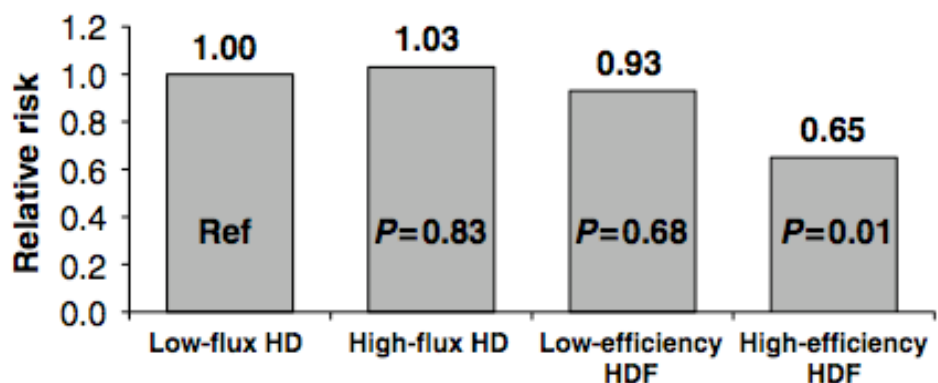


Figure 1 | Relative risk of mortality by dialysis type. (Adjusted for age, sex, time on dialysis, 14 summary comorbid conditions, weight, catheter use, hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, cholesterol, triglycerides, Kt/V, erythropoietin, MCS, and PCS.)

Con estos trabajos y otros^{24,25} que establecen la disminución de factores inflamatorios con la hemodiafiltración en línea y el uso de filtros de polisulfona, se puede asumir que los factores de este tipo no están inmiscuidos en forma directa en la etiología del sueño intradialítico, sin embargo a pesar de esta evidencia no se conoce la cinética exacta de este tipo de factores inflamatorios durante la diálisis.

Las correcciones o manipulaciones del estado ácido-base pueden estar implicadas en la presencia de sueño intradialítico. En una revisión de estas alteraciones en pacientes que se someten a terapias de hemodiálisis realizada por Kovacic²⁶ se reconoce que la rápida corrección de la acidosis metabólica del paciente sometido crónicamente a hemodiálisis esta asociada a un período de letargo y somnolencia. Sin embargo estas aseveraciones han sido poco

estudiadas o demostradas. Es frecuente la asociación que existe entre la alcalosis y el sueño?

La presencia de Bicarbonato y CO₂ en el líquido de diálisis en concentraciones mayores a la concentración sérica produce una difusión de estos elementos al espacio sanguíneo en los capilares del filtro de hemodiálisis, provocando un aumento del pH y del CO₂ sérico. La demostración de este suceso fue reportada en 1964 por Mion y sucesivamente se ha reportado en trabajos posteriores. Sombolis¹⁹, midió el pH, pCO₂, pO₂ y HCO₃ sérica y del líquido de diálisis. En un primer experimento, el grupo A se obtuvieron muestras arteriales (a) y venosas (v), antes de la diálisis [A0], 5 minutos luego de circular la sangre con el líquido dializante en modo de flujo de <300 ml/min [A5] y 5 minutos después de hemodiálisis de alto flujo del líquido dializante >800 ml/min [A10]. Se describió el aumento de 37,7 mmHg de pCO₂ a 60,6 mmHg en la línea venosa luego del filtro, como se resume en la siguiente tabla de ese trabajo, igualmente el bicarbonato aumentó de 21,0 mM a 29,3 mM.

TABLE 2. Mean values \pm SD of parameters measured in group A patients, at baseline, after 5 min with dialysate in "by-pass" mode and after 5 min of high-flux HD

| Group A n = 15 | Baseline | | By-pass mode | | High-flux HD | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | A0a | A0v | A5a | A5v | A10a | A10v |
| pH | 7.36 \pm 0.03 | 7.36 \pm 0.03 | 7.34 \pm 0.04 | 7.34 \pm 0.04 | 7.35 \pm 0.03 | 7.30 \pm 0.03 |
| pCO ₂ (mm Hg) | 38.4 \pm 4.4 | 37.7 \pm 3.8 | 39.1 \pm 5.0 | 38.5 \pm 4.4 | 40.3 \pm 4.5 | 60.6 \pm 5.0 |
| pO ₂ (mm Hg) | 85.7 \pm 10.5 | 86.8 \pm 9.3 | 83.5 \pm 11.2 | 88.8 \pm 14.0 | 86.2 \pm 13.4 | 96.1 \pm 13.0 |
| HCO ₃ (mM) | 21.3 \pm 1.9 | 21.0 \pm 1.8 | 20.8 \pm 2.0 | 20.4 \pm 1.8 | 22.0 \pm 1.7 | 29.3 \pm 1.6 |

Analysis of variance showed significant differences only in venous samples (venous pH $F = 9.44$ $P < 0.0005$, venous pCO₂ $F = 145.34$ $P < 0.000001$ and venous HCO₃ $F = 112.59$ $P < 0.000001$. Values for venous pO₂ were $F = 2.38$ $P = 0.10$).

The differences between arterial and venous samples by the Wilcoxon matched pair test are listed here: A0a versus A0v: $P = NS$ for each parameter; A5a versus A5v: $P < 0.02$ for pO₂ and $P < 0.05$ for HCO₃. A10A versus A10V: $P < 0.001$ for each parameter. a, arterial; v, venous.

En un segundo experimento, el grupo B, se obtuvieron muestras de la línea venosa y arterial antes del procedimiento [B0], 5 minutos luego de ultrafiltración aislada con el flujo del dializante apagado y los puertos cerrados, [B5], y 5

minutos después de hemodiálisis de alto flujo del dializante (>800 ml/min) con ultrafiltración cero [B10], en donde nuevamente el CO₂ y Bicarbonato de incrementan en sangre y durante el período de ausencia de líquido de diálisis no se observa este evento, sino que se presenta una leve disminución o transferencia por la ultrafiltración, como se observa en la tabla a continuación.

TABLE 3. Mean values \pm SD of parameters measured in group B patients, at baseline, after 5 min of "isolated-closed" ultrafiltration and after 5 min of high-flux HD

| Group B n = 11 | Baseline | | Isolated-closed UF | | High-flux HD | | Ultrafiltrate UF5 |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|
| | B0a | B0v | B5a | B5v | B10a | B10v | |
| pH | 7.35 \pm 0.04 | 7.35 \pm 0.03 | 7.34 \pm 0.03 | 7.34 \pm 0.03 | 7.34 \pm 0.05 | 7.27 \pm 0.03 | 7.49 \pm 0.04 |
| pCO ₂ (mm Hg) | 38.5 \pm 3.7 | 39.0 \pm 3.1 | 38.2 \pm 3.7 | 38.4 \pm 4.7 | 40.9 \pm 5.3 | 66.9 \pm 4.8 | 29.3 \pm 3.1 |
| pO ₂ (mm Hg) | 85.6 \pm 12.4 | 86.4 \pm 12.0 | 84.6 \pm 10.1 | 98.0 \pm 12.6 | 87.9 \pm 10.8 | 101.8 \pm 11.0 | 134.4 \pm 12.4 |
| HCO ₃ (mM) | 20.9 \pm 1.8 | 20.7 \pm 1.7 | 20.4 \pm 2.2 | 20.3 \pm 2.6 | 21.8 \pm 1.2 | 30.1 \pm 0.7 | 22.6 \pm 3.3 |

Analysis of variance of blood sample values showed significant differences only in venous samples (venous pH $F = 13.1$ $P < 0.00001$, venous pCO₂ $F = 158.7$ $P < 0.000001$, venous pO₂ $F = 4.85$ $P < 0.02$ and venous HCO₃ $F = 93.12$ $P < 0.000001$).

The differences between arterial and venous samples by the Wilcoxon matched pair test are listed here: B0a versus B0v: $P = NS$ for each parameter; B5a versus B5v: $P < 0.005$ for pO₂ ($P = NS$ for each of the rest of the parameters). B10A versus B10V: $P < 0.005$ for each parameter.

a, arterial; v, venous.

En un tercer experimento denominado el grupo C, luego de la medición antes del procedimiento [C0], se midió 5 minutos después de iniciar hemodiálisis con alto flujo del dializante sin ultrafiltración en las líneas arterial y venosa, adicionalmente en las mangueras de entrada y salida del filtro [C5]. Se observa la concentración del CO₂ en el líquido dializante antes de entrar al filtro de 79,8 mmHg y luego de salir de el de 53m3 mmHg, lo que significa la pérdida o difusión de CO₂ del líquido dializante hacia la sangre, en forma comparativamente al mismo tiempo las concentraciones de pCO₂ en la sangre, van de menor a mayor antes y después de ingresar al filtro de diálisis.

TABLE 4. Mean \pm SD values of parameters measured in group C patients at baseline and after 5 min of high-flux HD, in blood and dialysate

| Group C n = 14 | Baseline COa | High-flux hemodialysis | | | |
|--------------------------|-----------------|------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | | Blood | | Dialysate | |
| | | C5a | C5v | Afferent (Cd5IN) | Efferent (Cd5OUT) |
| pH | 7.33 \pm 0.04 | 7.34 \pm 0.04 | 7.28 \pm 0.04 | 7.24 \pm 0.04 | 7.37 \pm 0.02 |
| pCO ₂ (mm Hg) | 36.6 \pm 4.5 | 38.3 \pm 4.3 | 62.8 \pm 4.8 | 79.8 \pm 5.9 | 53.3 \pm 2.6 |
| pO ₂ (mm Hg) | 85.7 \pm 12.6 | 86.8 \pm 10.6 | 100.6 \pm 12.3 | 133.9 \pm 8.8 | 125.8 \pm 9.9 |
| HCO ₃ (mM) | 19.2 \pm 2.2 | 20.4 \pm 1.9 | 29.4 \pm 0.9 | 32.5 \pm 0.8 | 30.2 \pm 1.0 |

The differences between arterial and venous samples as well as between afferent and efferent dialysate samples, by the Wilcoxon matched pair test are listed here: C5A versus C5V: $P < 0.001$ for each parameter; Cd5IN versus Cd5OUT: $P < 0.002$ for each parameter. a, arterial; d, dialysate; v, venous.

Estos experimentos demuestran de forma objetiva la presencia de CO₂ en el líquido dializante estándar para hemodiálisis y su aumento sérico en los pacientes durante su exposición.

Si existe aumento de CO₂ y Bicarbonato en la concentración sérica de los pacientes sometidos a hemodiálisis son estos los factores que contribuyen a la presencia de sueño intradialítico?, esta pregunta no se ha resuelto todavía. La hipercapnea relativa intradialítica es el mecanismo por la que la hemodiálisis induce el sueño en los pacientes que reposan durante el procedimiento? Adicionalmente otras preguntas nacen de estas observaciones: 1) Dormir durante el día (intradialisis) explica en parte el alto porcentaje de las dis-somnias que padecen estos pacientes. Si existiera alguna maniobra para mantener despierto a un paciente durante hemodiálisis se modificaría estos porcentajes?, 2) El ejercicio intradialítico disminuye la incidencia de sueño intradialisis? 3) Cual fuese el mecanismo si fuera el caso?, 4) El ejercicio intradialítico continuo como programa de rehabilitación, es una maniobra eficaz para disminuir el porcentaje de dis-somnias en los pacientes en hemodiálisis?. Estas y otras preguntas del área no han sido abordadas abiertamente en la literatura actual. Una publicación reciente establece el enlace entre infradiálisis y desórdenes del sueño⁶⁸ sin

embargo la alta prevalencia de disomnias¹⁵ en pacientes con una diálisis adecuada se sigue reportando, este estudio en población China en hemodiálisis tenía un grupo 710 pacientes con una dosis de diálisis adecuada de con un promedio de spKt/V $1,47 \pm 0,29$, fósforo $4,66 \pm 1,43$ mg/dL, producto calcio fósforo de $44,8 \pm 14,15$, iPTH $203,5 \pm 304,2$ pg/mL y con una prevalencia de 66,6% de problemas de disomnias.

Sueño y ejercicio

En forma general se acepta que la actividad física durante el día permite mantener un sueño confortable durante la noche. Y que la actividad física puede disminuir los problemas relacionados con el sueño. Por ejemplo un estudio realizado por Kim y col² en el 2000 demostraron con 3030 encuestas de insomnio en la población Japonesa que los individuos que realizaban actividad física en forma habitual tenían 5,7% menos insomnio que individuos sedentarios, como se aprecia en la tabla 2 del estudio reportado por el grupo Japonés a continuación.

Table 2—Association of insomnia with sociodemographic, lifestyle, and psychological factors

| INSOMNIA (INS) | | | | Crude | | Adjusted^a | |
|--------------------------------|----------|------------|----------|--------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| Variables | | INS | | OR | 95%CI | OR | 95%CI |
| | N | NO. | % | | | | |
| Age | | | | | | | |
| Younger (20-39) | 986 | 178 | 18.1 | 1.0 | | | |
| Middle (40-59) | 1278 | 242 | 18.9 | 1.1 | 0.9-1.3 | 1.1 | 0.9-1.3 |
| Older (60 and over) | 766 | 226 | 29.5 | 1.9 | 1.5-2.4** | 2.1 | 1.6-2.7** |
| Occupation | | | | | | | |
| Employed | 2051 | 395 | 19.3 | 1.0 | | | |
| Unemployed | 979 | 251 | 25.6 | 1.4 | 1.2-1.7** | 1.2 | 1.0-1.5* |
| Habitual exercise | | | | | | | |
| Yes | 836 | 144 | 17.2 | 1.0 | | | |
| No | 2194 | 502 | 22.9 | 1.4 | 1.2-1.8** | 1.3 | 1.0-1.6* |
| Enough leisure time | | | | | | | |
| Yes | 2206 | 450 | 20.4 | 1.0 | | | |
| No | 824 | 196 | 23.8 | 1.2 | 1.0-1.5* | | |
| Life satisfaction | | | | | | | |
| Yes | 2320 | 452 | 19.5 | 1.0 | | | |
| No | 710 | 194 | 27.3 | 1.6 | 1.3-1.9** | | |
| Perceived health status | | | | | | | |
| Good | 2362 | 403 | 17.1 | 1.0 | | | |
| Poor | 668 | 243 | 36.4 | 2.8 | 2.3-3.4** | 2.1 | 1.7-2.6** |
| Psychological stress | | | | | | | |
| No | 1376 | 219 | 15.9 | 1.0 | | | |
| Yes | 1654 | 427 | 25.8 | 1.8 | 1.5-2.2** | 1.8 | 1.5-2.2** |
| Being able to cope with stress | | | | | | | |
| Yes | 2562 | 500 | 19.5 | 1.0 | | | |
| No | 468 | 146 | 31.2 | 1.9 | 1.5-2.3** | 1.4 | 1.1-1.8** |

Note: OR, odds ratio ; CI, confidence interval

a , Adjusted for other factors in multiple logistic regression analyses with stepwise elimination procedure at the p = 0.05 significance level for entry into the model.

* p<0.05 ** p<0.01

Esta descripción también fue reportada en un grupo de 1365 adolescentes en China (entre 12 a 18 años), quienes no realizaban ejercicio tenían 10,4% mas insomnio que los jóvenes que realizaban ejercicio mas de 3 veces por semana⁹.

A continuación se presentan los datos del trabajo.

| Variable | Insomnia | | | Crude | |
|----------------------------------|----------|-----|------|------------|-------------|
| | N | n | % | Odds ratio | 95%CI |
| Age (years) | | | | | |
| 12 - 14 | 421 | 44 | 10.5 | 1.00 | -- |
| 15 - 16 | 640 | 123 | 19.2 | 2.03 | 1.60-2.59** |
| 17 - 18 | 304 | 64 | 21.1 | 2.29 | 1.22-4.31* |
| Doing habitual physical exercise | | | | | |
| No | 954 | 172 | 18.2 | 3.06 | 1.81-5.19** |
| 1 - 2 times/week | 321 | 52 | 16.2 | 2.77 | 1.27-6.03* |
| ≥ 3 times/week | 90 | 7 | 7.8 | 1.00 | -- |
| Perceived family relationships | | | | | |

En 1997 Youngstedt, et al³ publicaron un meta análisis que abordó el tema si el ejercicio aumenta la calidad y cantidad del sueño medido con polisomnografía. Se compilaron 38 estudios con un total de 401 sujetos. Las conclusiones remarcaron que los individuos que realizaron ejercicio durante el día, tenían mayor cantidad de sueño no REM y REM, mayor tiempo total de sueño (TST) y con un estado mejor en la vigilia al siguiente día (WASO).

A continuación en la tabla 1 de su trabajo ellos reportaron las diferencias estadísticas significativas en estas variables.

TABLE 1. Mean effect size *g* (95% confidence interval), number of effects, mean minutes after exercise and control conditions, and mean difference (minutes) following exercise compared with control conditions. Note that negative-effect sizes for SOL and WASO indicate better sleep (i.e. fewer minutes)

| Variable | n (# of effects) | Mean effect size \pm 95% confidence interval | Mean \pm SD minutes after exercise | Mean \pm SD minutes after control | Mean difference (minutes) |
|----------|------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| SOL | 34 | -0.05 (-0.24, 0.15) | 14.3 (7.3) | 16.2 (8.6) | -1.4 |
| Stage 2 | 34 | 0.18 (-0.03, 0.39) | 198.6 (80.6) | 188.4 (84.2) | 5.2 |
| SWS | 49 | 0.19 (0.04, 0.33) | 92.0 (31.7) | 89.3 (32.5) | 4.2 |
| REM | 42 | -0.49 (-0.72, -0.26) | 86.4 (25.0) | 94.1 (24.2) | -7.4 |
| REM-L | 28 | 0.52 (0.27, 0.78) | 90.6 (26.0) | 77.1 (8.1) | 13.1 |
| TST | 26 | 0.42 (0.17, 0.68) | 458.6 (46.7) | 444.8 (39.6) | 9.9 |
| WASO | 20 | 0.07 (-0.23, 0.37) | 13.2 (9.5) | 10.9 (8.4) | 2.1 |

SOL, sleep onset latency; WASO, wake after sleep onset; SD, standard deviation; SWS, slow-wave sleep; REM, rapid eye movement; REM-L, rapid eye movement latency; TST, total sleep time.

La relación que tiene la dosis de ejercicio y las horas de sueño también a sido descrita, en el mismo trabajo de Youngstedt se estableció la relación entre realizar >2 horas ejercicio y el número de horas de sueño por día.

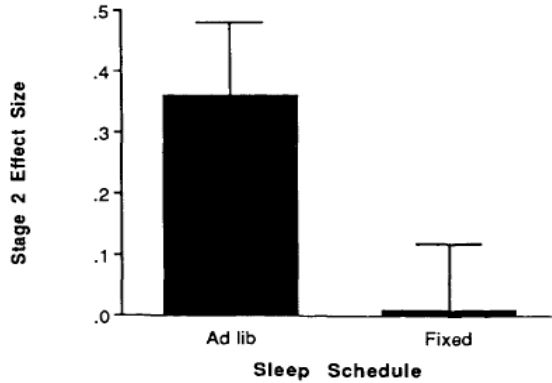


FIG. 4. Stage 2 mean effect size (\pm SE) following exercise compared to control conditions in which sleep was permitted ad libitum (n = 16) or was restricted to a fixed schedule (n = 18).

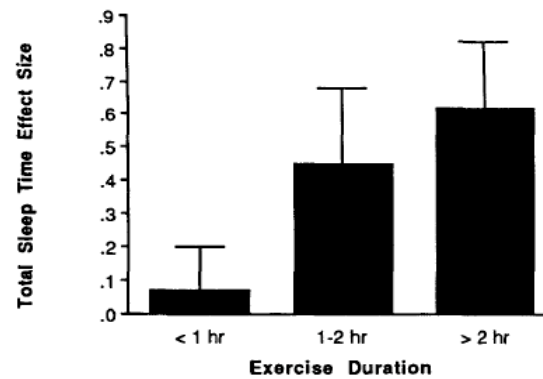


FIG. 6. Total sleep time (TST) mean effect size (\pm SE) following exercise compared to control conditions across durations of <1 hour (n = 6 effects), 1-2 hours (n = 9), and >2 hours (n = 8).

En la gráfica de barras se observa la relación que se presenta entre la cantidad de ejercicio que se realiza y el número de horas de sueño en estadio 2 (izquierda) y global en la noche (derecha).

Este efecto del ejercicio sobre la calidad del sueño se demostró nuevamente en pacientes de la tercera edad, (media de edad de $70 \pm 1,6$ para el grupo en ejercicio y una media de $72 \pm 1,9$ en el grupo control), en un estudio aleatorizado y controlado realizado por Singh, et al⁴. En este grupo se demostró que luego de 10 semanas de ejercicio en el grupo correspondiente, existieron diferencias estadísticas en la disfunción diaria del sueño y en la calidad del sueño. Aunque

| Variable | Exercise (n = 15) | Control (n = 13) | Baseline p value | Time p value | Group × time p value |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|----------------------------|
| PSQI total | | | | | |
| Pre | 9.1 ± 1.3 | 7.2 ± 1.3 | 0.8 | 0.02 | 0.006 |
| Post | 6.4 ± 1.4 | 7.5 ± 1.2 | | | |
| PSQI subscales: | | | | | |
| Sleep quality subscale | | | | | |
| Pre | 1.4 ± 0.3 | 1.3 ± 0.3 | 0.94 | 0.005 | 0.32 |
| Post | 0.9 ± 0.2 | 1.1 ± 0.2 | | | |
| Sleep latency subscale | | | | | |
| Pre | 1.2 ± 0.3 | 0.8 ± 0.3 | 0.92 | 0.54 | 0.04 |
| Post | 0.7 ± 0.3 | 1.2 ± 0.3 | | | |
| Sleep duration subscale | | | | | |
| Pre | 1.7 ± 0.3 | 1.2 ± 0.3 | 0.52 | 0.16 | 0.19 |
| Post | 1.3 ± 0.3 | 1.2 ± 0.3 | | | |
| Sleep efficiency subscale | | | | | |
| Pre | 1.3 ± 0.3 | 0.8 ± 0.2 | 0.43 | 0.53 | 0.16 |
| Post | 1.0 ± 0.3 | 0.9 ± 0.3 | | | |
| Sleep disturbance subscale | | | | | |
| Pre | 1.4 ± 0.1 | 1.2 ± 0.2 | 0.85 | 0.59 | 0.12 |
| Post | 1.1 ± 0.2 | 1.4 ± 0.2 | | | |
| Sleep medications subscale | | | | | |
| Pre | 0.5 ± 0.3 | 0.5 ± 0.3 | 0.76 | 0.42 | 0.45 |
| Post | 0.3 ± 0.2 | 0.5 ± 0.3 | | | |
| Daytime dysfunction subscale | | | | | |
| Pre | 1.6 ± 0.2 | 1.2 ± 0.2 | 0.65 | 0.02 | 0.08 |
| Post | 1.0 ± 0.2 | 1.2 ± 0.2 | | | |
| Likert sleep quality | | | | | |
| Pre | 4.5 ± 0.6 | 6.0 ± 0.8 | 0.93 | 0.05 | 0.008 |
| Post | 6.8 ± 0.7 | 5.5 ± 0.7 | | | |
| Likert sleep quantity | | | | | |
| Pre | 5.0 ± 0.7 | 6.0 ± 0.8 | 0.78 | 0.008 | 0.12 |
| Post | 7.2 ± 0.7 | 6.7 ± 0.5 | | | |

otros parámetros como el requerimiento menor de medicamentos inductores del sueño en los individuos que realizaron ejercicio no sobrepasaron la diferencia estadística ($p < 0,08$), tuvieron una fuerte asociación clínica del uso menor de fármacos, quizá el aumento del número de pacientes corregiría este dato. Estos hallazgos han sido consistentes en otros grupos de edad menores

a 30 años⁵. Por lo que es correcto asumir que el ejercicio durante el día es una maniobra que puede evitar desórdenes del sueño y disminución de tratamiento farmacológico.

El ejercicio intradialítico

El Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” ha tomado como parte de su rehabilitación para pacientes con Enfermedad Renal crónica en estadio 5D el ejercicio intradialítico desde el momento que ingresan al tratamiento sustitutivo de su función renal con hemodiálisis y hemodiafiltración hasta el momento previo al trasplante renal. La razón por la que se ha escogido el ejercicio intradialítico como norma del servicio es que este ha demostrado muchos beneficios biológicos, fisiológicos, psicológicos, sociales y rehabilitantes que sobrepasan por mucho los pocos reportes de casos de malestar a consecuencia del mismo.

Antes de iniciar el tratamiento de diálisis los pacientes con enfermedad renal crónica están expuestos a un largo proceso catabólico como parte de la evolución natural de la enfermedad. Frecuentemente en este tipo de paciente existe la asociación entremalnutrición, síntomas gastro-intestinales que limitan la ingesta calórico proteíca, abandono social, depresión mayor, insuficiencia cardíaca, anemia, miopatía urémica, cardiopatía urémica, hipervolemia, hipertensión arterial, uso de múltiples medicamentos antihipertensivos, anasarca o distintos grados de edema, derrame pleural o pericárdico.^{50,53} Entidades que obligan al paciente a mantener un reposo prolongado y un des-acondicionamiento físico extremo que limita incluso realizar actividades cotidianas y constituyendo a la enfermedad renal crónica avanzada como una de las entidades caracterizadas por la mayor disminución de la calidad de vida de los pacientes.^{54, 55, 56} La atrofia muscular de los pacientes urémicos ha sido

descrita como un consecuencia de la neuroptía urémica causada primariamente por degeneración axonal con desmielinización segmentaria, o como miopatía urémica debido la alteración de las fibras musculares de los pacientes. En este ultimo caso el tratamiento único con hemodiálisis no corrige este desorden.^{50, 53,57.} En cambio la neuropatía urémica mejora con diálisis adecuada ya que se resuelve con la eliminación de toxinas dializables, pero sin embargo la atrofia muscular persiste.^{58,59.} Las fibras musculares de pacientes en hemodiálisis tienen algunas anormalidades, posiblemente debido a adaptaciones de las células musculares al medio ambiente interno alterado. Esas anormalidades incluyen cambios en capilares, enzimas y proteínas contráctiles.^{60.} La miopatía frecuentemente ocurre en pacientes urémicos como consecuencia de altos niveles de calcio, azotemia, academia, bajos niveles de carnitina y o secundariamente a hiperparatiroidismo.^{61-63.} La capacidad de trabajo extremadamente limitado de paceutes urémicos mejora después del tratamiento con eritropoyetina como también con después del ejercicio físico. Se ha reportado que el ejercicio modifica la anemia, la función cardiovascular, la capacidad aerobica, la depression y la calidad de vida de esos pacientes benediciándolos.^{51-53,64.} Estudios asociados con la mejoría de las funciones cardiopulmonares de pacientes en hemodiálisis que están en un programa de entrenamiento físico modifican la capacidad aerobica, la frecuencia cardíaca, la fracción de eyección, factores que determinan la extracción de oxígeno por el músculo esquelético.^{65.} La asociación de una fibra muscular atrófica en un medio con toxinas urémicas, la anemia y la insuficiencia cardíaca afectan

marcadamente la actividad física de los pacientes en hemodiálisis. Sin embargo se ha sugerido que las anormalidades morfológicas y metabólicas son los factores mas importantes que limitan la capacidad de trabajo en estos pacientes.^{50, 51, 55, 64, 74.} También a tomarse en consideración que una de las causas de atrofia muscular ha sido reportada como la inactividad causada por el problema clínico primario^{75, 76.} Cuando se comparan análisis morfométricos de biopsias musculares en pacientes en hemodiálisis, ambos tipos de fibra musculares I y II se reducen significativamente comparados con los valores normales.^{67, 68, 75, 77, 78.} Se observa además el agrupamiento de las fibras tanto en pacientes ancianos como en jóvenes. Los hallazgos ultraestructurales incluyen la degeneración de las bandas Z y la pérdida de miofilamentos y cambios en las mitocondrias.^{60.} Esos cambios degenerativos, en adición a la evidencia de la regeneración muscular, luego de un período de ejercicio en estos pacientes indican el proceso de daño y regeneración. La neuropatía urémica periférica es considerada como la causa de la atrofia muscular en pacientes en hemodiálisis,^{58, 59, 61.} esto debido a una reducción en la velocidad de la conducción neural derivado de las mediciones neurofisiológicas.^{56, 58.} Esta hallazgo se encuentra ya cuando la depuración de creatinina a disminuído 10% de su valor normal y ocurre evidentemente en el sistema nervioso periférico.^{72.} Los hallazgos que sugieren el daño neurogénico, como atrofia de grupos musculares, de fibras agrupadas o en algunos casos de atrofia perifascicular desarrollando tejido conectivo de sustitución, así como el incremento en el depósito de glicógeno en la fibra muscular.^{54, 60, 83.} Esta última alteración puede

ser debida al metabolismo alterado de los carbohidratos en la uremia.⁸⁴ La acumulación de glicógeno se asocia con una baja respuesta al lactato al ejercicio, causado por un bloqueo de la glicólisis en los músculos y semejando a una alteración del metabolismo del glicógeno denominada enfermedad de McArdle.^{55, 84} También se ha propuesto que los pacientes en hemodiálisis terminan la prueba de ejercicio con menor concentración de lactato en la sangre debido a anormalidades mitocondriales y en los miofilamentos.⁶⁰ La debilidad y la pérdida de la fuerza muscular se debe a la reducción del area muscular de cada fibra individual de los grupos musculares, unas afectadas mas que otras.⁷³ Se ha descrito que la presencia de concentraciones en el sarcolema de espirales cilíndricas en las fibras tipo II fue una de las mayores causas de calambres musculares.⁸⁷⁻⁸⁹ La toxicidad de la hormona paratiroidea y otros productos relacionados como el Calcio, también potencialmente son neurotoxinas, también han sido asociados con cambios miopáticos en los pacientes de hemodiodiálisis y con la diálisis que no mejora la polineuropatía, la idea de que sustancias de mediano tamaño como causa de neuropatía y miopatía urémica se han considerado muy atractivas.^{58, 59, 61, 80, 81, 90} Los programas de entrenamiento se han repondo útiles para modificar la morbilidad y el comportamiento de los pacientes urémicos crónicos causando beneficios fisiológicos, metabólicos y psicológicos.^{51-54, 64, 91, 92} Programas de entrenamiento de 6 meses, mayormente de tipo aeróbico, resultaron en un incremento significativo en la capacidad de realizar ejercicio y la fuerza muscular en pacientes de hemodiálisis. Los mecanismos que explican la mejoría de las anormalidades musculares con el

ejercicio no están claras, aunque la vía se ha sugerido como el aumento de la capacidad oxidativa y de otras funciones metabólicas o energéticas por el entrenamiento. Las adaptaciones al ejercicio se han demostrado en una recuperación súbita del tamaño y la estructura de la fibra muscular. Luego de 6 meses de ejercicio el área mejoró en un 29%, las fibras de tipo I incrementaron en un 26% y las de tipo II en un 24%. También la formación de nuevas fibras musculares y la regeneración de las fibras se ha demostrado.⁶⁶

En este contexto la rehabilitación renal de un paciente no solo incluye la reversión de la uremia con la hemodiálisis y hemodiafiltración y la corrección de la hipervolemia con la ultrafiltración y el retiro de medicamentos antihipertensivos innecesarios, sino que debe incluir una visión mas amplia con recuperación nutricional por los requerimientos altos de proteínas en la dieta > 1,2 gramos / kilogramo / día y la recuperación social con la inserción del individuo como parte activa y productiva de la comunidad. En este sentido el ejercicio intradialítico ha demostrado ser una herramienta efectiva, no solo por sus múltiples beneficios rehabilitantes, sino porque ayuda a amplificar la efectividad de la hemodiálisis de toxinas urémicas de diferente tamaño molecular.

Uno de los efectos mayormente resaltados del ejercicio intradialítico es la observación que el ejercicio tiene la capacidad de incrementar de la eficiencia de la diálisis 10,15. De la totalidad del agua corporal total, el músculo contiene el 50%, la piel el 20%, la sangre el 10% y el resto de órganos sólidos el 20%. Con un modelo basado en los flujos regionales en cada órgano, se pudo describir que durante la diálisis se depura en menor cantidad el líquido intra y extracelular

de los tejidos con bajo flujo.²⁰ Los músculos, piel y tejido óseo que reciben el 10-20% del gasto cardíaco tienen el 80% del agua corporal total o el capital ureico y las vísceras y órganos sólidos que reciben el 80% del gasto cardíaco tienen solamente el 20% del agua corporal total o capital ureico²⁰. El volumen de distribución de urea en un paciente en hemodiálisis estable y en peso seco representa la masa muscular y consecuentemente el estado nutricional. El ejercicio aumenta el recambio de toxinas urémicas desde el espacio intracelular muscular al torrente sanguíneo, explicando el aumento de la eficiencia de la diálisis, lo que constituye un equivalente a prolongar un tratamiento por 15 a 20 minutos. Otros beneficios de realizar ejercicio intradialítico están claramente establecidos y han demostrado tener gran impacto en la evolución de los pacientes con enfermedad renal crónica, al respecto una revisión del impacto del ejercicio intradialítico demostró lo siguiente:

Tabla C. El impacto de la insuficiencia renal crónica (IRC) que puede ser modificada con ejercicio²⁷.

| | Impacto de la IRC | Impacto del Ejercicio Intradialítico |
|--------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Adaptaciones fisiológicas | | |
| VO ₂ pico | Reducción | Aumento |
| Umbral VO ₂ anaeróbico | Reducción | Aumento |
| FC sub máxima | Elevada | Disminuida |
| Control de la PA | Pobre | Eficiente |
| Uso de antihipertensivos | Elevada | Disminuida |
| Adaptación a la composición corporal (peso seco) | Pobre | Elevada |
| Metabolismo oxidativo | Reducido | Incrementado |
| Complejo malnutrición-inflamación | Exacerbado | PCR disminuido, incremento de la albúmina |
| Urea y concentraciones de solutos | Uremia | Mejora eficiencia en remoción de solutos: Urea |
| Adaptaciones Funcionales | | |
| Fuerza Muscular | Reducción | Aumento |
| Capacidad de ejercicio | Reducción | Aumento |
| Capacidad de trabajo máximo | Reducción | Aumento |
| Limitaciones funcionales | Presentes | Mejora las actividades |

| | | |
|----------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| | | habituales, mayor velocidad y menor tiempo en las actividades: parado-sentado. |
| Adaptaciones Psicológicas | | |
| Síntomas subjetivos de fatiga | Incremento | Disminución |
| Percepción de la función psíquica | Disminuido | Aumentada |
| Percepción del estado general de salud | Disminuida | Aumentada |
| Ansiedad | Aumentada | Disminuida |
| Salud mental | Aumentada | Disminuida |
| Percepción del dolor | Aumentada | Disminuida |

Desde el punto de vista de temporalidad, el ejercicio intradialítico produce beneficios inmediatos, mediatos y a largo plazo.

Los beneficios a corto plazo (intradialisis) incluyen el aumento de la eficiencia de la diálisis para el aclaramiento de urea^{28, 29} y el aumento de la tolerancia psíquica al tratamiento^{30, 31}.

Los beneficios a mediano plazo (ínter diálisis) incluyen el re acondicionamiento físico³⁰, mejoría en la fuerza muscular^{30, 42}, aumento de la tolerancia a la fatiga³¹, mejoría en el estado nutricional²⁸, del estado físico general y disminución del dolor corporal^{32, 33}.

Los beneficios a largo plazo incluye la disminución de los episodios de hipotensión intradialítica³⁴, disminuye el uso de medicamentos antihipertensivos³⁴, mejora en el control eficiente de la presión arterial²⁷, aumenta la calidad de vida, aumento del VO2 pico³⁵. Incremento del trabajo máximo, disminución de la frecuencia cardiaca submáxima, disminuye la inflamación sistémica²⁸, incremento de la actividad de la fosfofructocinasa³⁶, mejora el estado mental y la función síquica^{30, 31, 32, 33}.

La amplia gama de beneficios obtenidos por el ejercicio intradialítico contrasta con los incidentes reportados por el uso de ejercicio durante la diálisis, en una revisión sistemática de ejercicio intradialítico³⁷, 13 de 29 estudios (45%) reportaron complicaciones leves como resultado de prescripción de ejercicio intradialítico, 2 trabajos notaron que la hipotensión se indujo por el entrenamiento regular pero no siempre se presentó con regularidad. Un trabajo reportó un caso de sangrado gastrointestinal en un paciente que realizó ejercicio y otros reportes aislados de fatiga (1 evento), úlcera en el pié (1 evento), dolor en extremidades inferiores (1 evento). Sin embargo hasta la fecha no se ha desarrollado un trabajo que describa eventos adversos del ejercicio con metodología adecuada.

Se ha reportado que el ejercicio produce aumento del metabolismo³⁸ y aumento de la temperatura corporal por lo que el balance térmico para obtener isoterminia incluye mayor enfriamiento del paciente con el líquido de diálisis. Nuestro grupo ha reportado que los pacientes que realizan ejercicio requieren mayor remoción de energía térmica para obtener isoterminia (-2kj/kilo de peso seco / hora)³⁹.

Planteamiento del problema

¿La alcalosis metabólica que produce la hemodiálisis se asocia a la presencia de sueño intradialítico? ¿Es el ejercicio intradialítico un factor que disminuye el sueño intradialítico?

Justificación.

La frecuencia del impacto del sueño intradialítico es alta, sin embargo hasta el momento no existe un registro adecuado de esta observación. El tratamiento de hemodiálisis aplicado a pacientes en hemodiálisis / hemodiafiltración se aplica 3 veces por semana por un período de 11 a 13 horas semanales, tiempo suficiente para generar modificaciones del estilo del sueño con la realización de ejercicio intradialítico que además de los beneficios biológicos y psicológicos antes mencionados a plazo inmediato, mediano y largo plazo, puede ser una maniobra con impacto para disminuir los problemas relacionados al sueño, lo que tiene interés económico, en la calidad de vida de los pacientes e interés biológico. Asociado a esto la factibilidad de la realización del ejercicio durante diálisis señala su aplicación práctica.

Objetivo General

Observar la aparición de sueño intradialítico en pacientes sometidos a terapia de hemodiafiltración, con la aplicación de un cuestionario de observación validada para somnolencia (SSS: Scale Sleepiness Stanford), en 2 escenarios: reposo intradialítico y ejercicio intradialítico. Determinar la concentración sanguínea de pH, pCO₂, pO₂ y HCO₃ en estos pacientes.

Objetivos secundarios

Describir las variables de los tratamientos.

Hipótesis.

Hipótesis (1): la presencia de sueño durante diálisis se asocia a alcalosis metabólica, el sueño intradialítico se amplifica durante el reposo intradialítico y disminuye con el ejercicio intradialítico.

Hipótesis nula (0): la presencia de sueño durante diálisis no se asocia a alcalosis metabólica, el sueño intradialítico no se amplifica durante el reposo intradialítico o se modifica con el ejercicio intradialítico.

Diseño.

1. Casos y controles a estudiar

a) Estudio cruzado, cada paciente permaneció en el grupo de reposo en un tratamiento y luego en el grupo de ejercicio.

2. Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.

a) El estudio fue abierto, todos los investigadores conocen las variables del experimento, ya que fue difícil ocultar el hecho de los pacientes que están en reposo y los pacientes que hacen ejercicio durante la diálisis, tanto para el paciente como para los médicos que asisten los tratamientos.

3. Participación del investigador.

a) Experimental: el investigador controló los eventos

4. Tiempo en que suceden los eventos.

a) Prospectivo y prolectivo, los datos obtenidos además de ser de fuente directa fueron tomados luego del diseño del estudio.

5. Relación que guardan entre sí los datos.

a) Longitudinal. los datos se obtuvieron del mismo pacientes en más de una ocasión y se relacionan entre si.

Materiales y método.

Universo de estudio.

La población de la cual se obtuvo la muestra fueron los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5d, que están en el programa de trasplante renal del Instituto Nacional de Cardiología y reciben tratamiento de hemodiafiltración 3 veces por semana, en el período correspondiente desde Agosto del 2006 a septiembre del 2006.

Tamaño de la muestra.

a) Estudio comparativo, 2 grupos, número de casos por grupo ≥ 10 .

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

b) Alternada, el paciente será parte del ambos grupos en diferentes períodos de tiempo.

Criterios de selección:

1. Criterios de Inclusión.

Pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 5, con terapia sustitutiva de la función renal con hemodiafiltración, 3 veces por semana, estables clínicamente, en protocolo de trasplante renal para donador vivo o cadavérico, que tienen un tratamiento igual o mayor a 180 minutos de duración en cada sesión.

La estabilidad clínica fue definida como la ausencia de hospitalizaciones por un período previo de 6 meses, ausencia de insuficiencia cardíaca medida con fracción de eyección por método Simpson Ecocardiográfico >40%.

2. Criterios de exclusión.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión pero que adicionalmente tuvieron las siguientes características: accesos vasculares en extremidades inferiores que impiden la realización de ejercicio intradialítico.

Pacientes con limitaciones osteo-articulares que limitan la realización de ejercicio intradialítico.

Pacientes que realizan habitualmente ejercicio intradialítico en otra forma que no incluya bicicleta estática, como pesas o mancuernillas.

3. Criterios de eliminación.

Se establecieron como criterios de eliminación que motivaron la salida del estudio a pacientes que no completen la evaluación en los 2 escenarios reposo y ejercicio. No se eliminarán los casos que hayan sufrido alguna consecuencia derivada del mismo estudio.

Definición de las variables

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Independientes. Son causa de variación de los fenómenos en estudio (CAUSA) | | Dependientes. Datos que son efecto de las variables independientes en estudio (EFECTO) | |
| Variable | Escala (intervalo) | Variable | Escala (intervalo,) |
| Actividad durante hemodiafiltración | Reposo y ejercicio | Estado de alerta | SSS (Stanford Sleppniness Score). |

Descripción de procedimientos.

Reposo:

El paciente permaneció sentado en el sillón de hemodiálisis sin realizar ningún tipo de movimiento. Se orientó a realizar las mismas actividades que realiza durante el ejercicio, tales como observación de videos educativos en una computadora personal, lectura de documentos y libros, artes manuales dirigidas, juegos interactivos con compañeros de hemodiafiltración y otros.

Bicicleta Estática

Los pacientes realizaron ejercicio con una bicicleta estática equipada con un microprocesador que cuantifica revoluciones por minuto y un torquímetro manual para dosificación de la resistencia.

Protocolo de ejercicio escogido para el estudio

Tipo de ejercicio: bicicleta estática.

Modo: ejercicio intradialítico, sentado en sillón de hemodiálisis con pedaleo horizontal.

Calentamiento: estiramiento (5') y caminata (5') fuera de la unidad de hemodiafiltración antes del tratamiento.

Tiempo de actividad de ejercicio: toda la sesión de hemodiafiltración, con períodos de descanso guiados según la escala de Borg⁴¹.

Intensidad: cada paciente juzgó la intensidad según la escala de Borg hasta un nivel 13 (esfuerzo mediano). Que corresponde al 60% de su frecuencia cardiaca máxima.

Escala de Borg para percepción del esfuerzo.

| Intensidad | Reserva del VO ₂ max (%) | % Frecuencia cardiaca máxima | Escala de percepción del esfuerzo |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Muy suave | < 20 | < 35 | <10 |
| Suave | 20-29 | 35-54 | 10-11 |
| Moderado | 40 -59 | 55-69 | 12-13 |
| Fuerte | 60 -84 | 70-89 | 14-16 |
| Muy fuerte | ≥85 | ≥90 | 17-19 |
| Esfuerzo máximo | 100 | 100 | 20 |

Modificado de Haskell y Pollock, 1988

Resistencia: la bicicleta se programo sin resistencia: "CERO watts".

Mantenimiento del ejercicio: 40-60 revoluciones por minuto.

Frecuencia cardiaca máxima teórica: se utilizó la fórmula 220-Edad.

Período de enfriamiento: período 20 minutos antes del fin de la sesión de

hemodiafiltración, disminución de la velocidad a 20 revoluciones por minuto (RPM), 10´ y finalmente 10 RPM en los últimos 10´.

Gasometrías

Se realizaron gasometrías venosas en los siguientes tiempos:

MUESTRA 1 (BASAL): Al iniciar el tratamiento.

MUESTRA 2: el período que ocurre a la mayor disminución del volumen sanguíneo relativo a los primeros 30 minutos de la diálisis.

MUESTRA 3 (FINAL): a las 3 horas de tratamiento de hemodiafiltración independientemente de su tiempo de hemodiafiltración.

Mediciones del sueño intradialítico

El sueño durante hemodiafiltración fue registrado mediante la escala de somnolencia Stanford²⁷, que incluye los niveles del 1 al 8 para valoración del paciente por parte del observador:

- 1 El sujeto se siente activo, lleno de energía, con vitalidad, alerta o completamente despierto.
- 2 Funciona con altos niveles pero no al máximo, simula un estado de concentración, no habla.
- 3 Despierto, pero relajado, reacciona pero no completamente alerta.
- 4 Algo somnoliento, mantiene la postura corporal.
- 5 Somnolencia, perdiendo el interés por permanecer despierto, pérdidas momentáneas de la postura corporal.
- 6 Sueño superficial, tiene especial interés por permanecer despierto “lucha contra el sueño”, pérdida de la postura corporal.

7 Sueño superficial sin interés por permanecer despierto, sin “Lucha postural contra el sueño”.

8 Dormido.

Compilación de los datos

Cada procedimiento de hemodiafiltración fue grabado en una base de datos con sistema de telemetría elaborado para unidades de hemodiálisis. (Finesse, FMC).

Adicionalmente cada tratamiento fue registrado en una hoja de captura de datos diseñada para el vaciado de síntomas y parámetros de medición (Anexo 1).

Calendario.

1.- Revisión bibliográfica: 2 meses: Marzo- Abril 2006.

2.- Elaboración del protocolo: 1 mes: Mayo 2006.

3.- Obtención de la información: 2 y medio meses: Julio-Agosto-Septiembre 2006.

4.- Procesamiento y análisis de los datos: 1 Mes: Agosto-septiembre 2006.

5.- Elaboración del informe técnico final. 1 mes septiembre- octubre 2006.

6.- Divulgación de los resultados: Diciembre 2006.

Fecha de inicio: 1 de marzo del 2006.

Fecha de terminación: 10 de octubre del 2006.

Recursos.

Recursos Humanos.

Investigador: Franklin Geovany Mora Bravo.

Actividad: residente de tercer año de la especialidad de nefrología.

Número de horas por semana 20.

Investigador responsable: Dra. Martha Franco Guevara

Actividad: Jefa del Servicio de Nefrología.

Número de horas por semana dedicadas a esta investigación 10.

Investigador asociado: Dr. Héctor Pérez Grovas

Actividad: Jefe de la Unidad de Hemodiafiltración.

Número de horas por semana dedicadas a esta investigación 10.

Colaboradores:

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez

Bioquímico Arturo

Bioquímica Aída

Recursos materiales.

No se requirió adquirir para este estudio, la unidad de hemodiafiltración cuenta con 5 bicicletas estáticas y 1 ciclo ergómetro. El servicio de laboratorio de

nefrología aportó con las gasometrías. La Unidad de hemodiafiltración aportó con el material fenecible para toma de muestras: jeringuillas.

Recursos financieros.

Desglose la cantidad erogada para cada uno de los siguientes rubros:

| Cargo | Sueldo * Neto mensual | Sueldo por hora | Horas por semana ⁽¹⁾ | Costo del protocolo ⁽²⁾ |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Jefe División | 21294 | 133 | 10 | 15960 |
| Jefe Departamento | 16253 | 101 | 10 | 12120 |
| Residente III | 10759 | 67 | 20 | 16080 |
| Otros -laboratorista | 11449 | 71 | 10 | 8520 |
| Total recursos humanos | | | | 52680 |

*Sueldo a mayo 2004

⁽¹⁾ Número de horas a la semana que dedica al protocolo

⁽²⁾ Número de semanas que duró el protocolo 12.

| Total de Recursos Humanos | Materiales, reactivos y procedimientos | Equipo | Mantenimiento | Servicios generales | Total |
|---------------------------------|----------------------------------------------|--------|---------------|------------------------|-------|
| 52680 | 2000 | - | - | 8202 | 62882 |

Los recursos se obtuvieron del fondo de investigación del servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión MAC 11.0.

I) Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, mediana, proporciones y porcentajes, debido a que los datos tuvieron una dispersión no paramétrica.

II) Por tener dos muestras, se utilizó estadística inferencial.

Para el parámetro principal: SSS, pH, pO₂, pCO₂, HCO₃.

a) escala de intervalo: sin homogeneidad de varianza se usó estadística no paramétrica. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H₀) fue de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado (Anexo 2).

Resultados

Descripción de la población estudiada.

Participaron 10 pacientes del programa de trasplante renal del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Tres hombres y siete mujeres cumplieron con los criterios de inclusión. Como se demuestra en la tabla 1. Con una mediana de edad de 27 años (16-54 años). Adicionalmente se documentó el tiempo de diálisis que incluye cualquier modalidad, diálisis peritoneal, hemodiálisis y hemodiafiltración, el cual fue una mediana de 7 meses (mínimo 2- máximo 19) y el tiempo en terapia de hemodiafiltración con una mediana de 4 meses (Mínimo 2- Máximo 9). 7 pacientes con enfermedad renal crónica de etiología no establecida, 1 paciente con poliangeitis microscópica, 1 paciente con nefropatía lúpica, 1 paciente con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a hiperuricemia. Los pacientes tenían valores de las medianas de Potasio 5,07 mmol/L, Fósforo 5,03 mg/dL, Albúmina 3,97 g/dL, Ácido Úrico 5,6 mg/dL, como se demuestra en la tabla 2.

Tabla 1. Diagnóstico, género, edad, índice de masa corporal y

Fracción de eyección del grupo estudiado.

| Paciente | Diagnóstico | Género | Edad | IMC | FE |
|----------|----------------------------------|-----------|------|------|------|
| 1 | Poliangeitis Microscópica | Femenino | 54 | 22 | 40 |
| 2 | Nefropatía lúpica | Femenino | 24 | 19 | 60 |
| 3 | Etiología no establecida | Femenino | 34 | 25 | 65 |
| 4 | GEFyS secundaria a hiperuricemia | Femenino | 28 | 24 | 35 |
| 5 | Etiología no establecida | Femenino | 28 | 20 | 33 |
| 6 | Etiología no establecida | Femenino | 42 | 27 | 65 |
| 7 | Etiología no establecida | Femenino | 26 | 19 | 38 |
| 8 | Etiología no establecida | Masculino | 20 | 24 | 45 |
| 9 | Etiología no establecida | Masculino | 16 | 23 | 65 |
| 10 | Etiología no establecida | Masculino | 17 | 25 | 65 |
| Mediana | | | 27 | 23,5 | 52,5 |
| Mínimo | | | 16 | 19 | 33 |
| Máximo. | | | 54 | 27 | 65 |

IMC: índice de masa corporal. FE: fracción de eyección medida con método Simpson

Ecocardiográfico. Edad en años.

Tabla 2. Descripción del tiempo de diálisis, tiempo en hemodiafiltración, controles séricos de potasio, fósforo, albúmina y ácido úrico de su última consulta médica.

| Paciente | K (mmol/L) | P (mg/dL) | Albúmina (g/dL) | Ac Úrico (mg/dL) | TD (Meses) | T HDF (meses) |
|----------|---------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|------------------|
| 1 | 5,18 | 4,84 | 3,92 | 7,21 | 7 | 7 |
| 2 | 5,39 | 3,1 | 4,02 | 6,14 | 19 | 9 |
| 3 | 5,05 | 5,21 | 3,69 | 4,42 | 2 | 2 |
| 4 | 5,1 | 6,27 | 3,08 | 3,32 | 2 | 2 |
| 5 | 4,93 | 7,14 | 4,22 | 10,23 | 8 | 8 |
| 6 | 4,84 | 4,01 | 3,67 | 5,08 | 7 | 2 |
| 7 | 5,4 | 4,85 | 3,71 | 6,11 | 8 | 4 |
| 8 | 4,17 | 5,71 | 4,02 | 3,64 | 4 | 4 |
| 9 | 5,32 | 7,74 | 4,17 | 8,12 | 4 | 4 |
| 10 | 4,11 | 4,73 | 4,94 | 5,1 | 8 | 8 |
| | | | | | | |
| Mediana | 5,07 | 5,03 | 3,97 | 5,6 | 7 | 4 |
| Mínimo | 4,11 | 3,1 | 3,08 | 3,32 | 2 | 2 |
| Máximo | 5,4 | 7,74 | 4,94 | 10,23 | 19 | 9 |

TD: tiempo en diálisis. T HDF: Tiempo en hemodiafiltración. Min-Max: valor mínimo y máximo.

DESCRIPCION DE LOS PROCEDIMIENTOS DE HEMODIAFILTRACION.

Los procedimientos de hemodiafiltración en línea se realizaron en 5 máquinas volumétricas (4008 H Fresenius Medical Care-FMC). Las máquinas cuentan con un módulo de control térmico del líquido dializante (BTM; FMC) y un módulo para la medición ultrasonográfica del volumen sanguíneo relativo (BVM; FMC). Los datos son compilados a través de un sistema de telemetría para unidades de hemodiálisis (Finesse, FMC). El líquido dializante usado tiene la siguiente composición:

| | |
|---------------|-------------|
| Na | 138 mEq/L |
| Bicarbonato | 35 mmol/L |
| K | 2 mEq/L |
| Mg | 1 mmol/L |
| Calcio | 3,5 mmol/dL |
| Acetato de Na | 3 mmol/L |
| Glucosa | 200 mg/dL |
| Cloro | 104 mmol/L |

El tratamiento del agua para hemodiafiltración cuenta con un sistema primario de decantación del agua suministrada por el servicio público, el transporte del agua de almacenamiento de una cisterna primaria a una secundaria ubicada en la azotea del instituto se realiza mediante bombas de alto poder, previo a la entrada de la segunda cisterna el agua es golpeada y oxigenada, se eliminan partículas de macroscópicas. El sistema hospitalario provee de agua al centro de

tratamiento del servicio de nefrología. Del sistema general, el agua es tratada en secuencia con un filtro multimedia, un filtro suavizador y dos filtros de carbón activado. Luego de este proceso el agua es comprimida sobre un filtro compacto que permite el paso de menos de 3 partículas por millón, denominada ósmosis inversa. El producto de este proceso de ósmosis inversa tiene una capacidad de producción mayor a 2 galones por minuto. El agua es impulsada por bombas hacia una sistema de almacenamiento de baja capacidad y antes de salir al sistema general de la unidad de hemodiafiltración pasa por un sistema “pulidor” y luz ultravioleta pre y post filtro. El sistema tiene un circuito cerrado con plástico PVC, con ausencia de tomas de agua mayores a 5 cm, concomitantemente el proceso de tratamiento del agua para hemodiafiltración es en un lugar libre de la entrada de luz ambiental y temperatura menor a 12 grados centígrados.

Los filtros usados fueron de Polisulfona de 1,6 y 1,8 m² de superficie (F60 y F80, FMC). El re-uso de los filtros de polisulfona se realizó con el protocolo del servicio de nefrología utilizando desinfección con cloro y esterilización con aldehído fórmico por 48 horas luego de cada procedimiento. Los filtros están rotulados y debidamente empaquetados en cubículos metálicos. La anticoagulación del sistema de hemodiafiltración se estableció con una bolo de impregnación de 2.000 Unidades de heparina sódica y 1.000 Unidades por hora de diálisis para el mantenimiento. Los parámetros de los procedimientos de hemodiafiltración se muestran en la tabla 3. Los datos corresponden a una distribución no Gausiana por lo que las representaciones no paramétricas se observan con mediana y valores máximos y mínimos. Ningún parámetro difirió

estadísticamente con su control tanto en reposo como en ejercicio, se administraron técnicamente los mismos procedimientos.

Los dos grupos de hemodiafiltración tuvieron iguales condiciones terapéuticas, (tabla 3) con igual volumen de sustitución del líquido de hemodiafiltración en línea de 18,5 litros (Reposo) versus 18,85 litros en el grupo ejercicio. ($p= 0,54$). El mismo flujo extracorpóreo 360 mL/min versus 391,3 mL/min en reposo y ejercicio respectivamente ($p=0,32$), igual flujo del líquido dializante 631 ml/min versus 643 ml/min en reposo y ejercicio respectivamente ($p= 0,85$), igual control de la isotermya con temperatura corporal inicial de 36 grados y final de 36,09 en el grupo reposo, la diferencia entre estos dos valores es menor a 0,10 lo que determinó la nominación de los tratamientos de hemodiafiltración como isotérmicos, tanto en el grupo de reposo como en el grupo ejercicio. Estos valores fueron obtenidos con el uso del módulo BTM en modo T. En el grupo ejercicio se obtuvo una mayor extracción de calor (-477,8 kilo Joules versus -399,4 Kilo Joules) sin embargo sin diferencia estadística ($p= 0,90$), sin embargo cuando se iguala al tiempo de diálisis y al peso seco la razón de dosificación por kilogramo / Hora, la dosis de extracción de energía térmica para el grupo de ejercicio fue de -2,43 Kilojoules / kilo de peso seco / hora y para el grupo que reposó durante diálisis fue de -1,87 Kilojoules / kilo de peso seco / hora ($p=0.04$). Debido a que constituyen un mismo grupo en dos escenarios tiene igual peso pre y post hemodiafiltración, así como igual ultrafiltración. Peso pre hemodiafiltración en Grupo reposo 60,55 kilos y en grupo ejercicio 60,35 kg ($p= 0,73$), peso post hemodiafiltración en el grupo reposo 60,55 kilos y en el grupo ejercicio 60,35 kg ($p= 0,73$) y ultrafiltración tanto en el grupo reposo y

ejercicio de 3,3 Litros ($p=0,81$). Los valores medidos intradialíticos con ultrasonido reportan un mayor aumento de hemoglobina cuando se realizó ejercicio desde 6,8 g/dL hasta 9,7 g/dL, comparando al grupo que reposó durante hemodiafiltración desde un basal pre HDF de 6,6 g/dL hasta un final de 8,1 g/dL, las diferencias o deltas son de 2,9 g/dL en el grupo ejercicio y para 1,5 g/dL en el grupo reposo. Los datos se correlacionan con los mismos valores de concentración de la sangre medidas por el ultrasonido de proteínas en la sangre, pre HDF 112 g/L (en reposo y en ejercicio con el mismo valor) y post HDF 124 g/L en el grupo de reposo y 138 g/L en ejercicio. Con la misma ultrafiltración de 3,3 litros en ambos grupos, el contenido de agua en la sangre disminuyó de 86,8% a 85,6% en el grupo reposo (1,2% de disminución), en el grupo ejercicio desde 86,05 % pre HDF hasta 84,9 % post HDF, (disminución de 1,15%). ($p=0,80$).

Tabla 3. Parámetros de los procedimientos de hemodiafiltración.

| Parámetros | Reposo n=10 | | | Ejercicio n=10 | | | P |
|----------------------------------------------|-------------|-------|-------|----------------|-------|--------|------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| Tiempo de diálisis (minutos) | 223,5 | 145 | 261 | 205 | 174 | 256 | 0,85 |
| Peso Pre-HDF (Kg) | 60,55 | 43,5 | 80,6 | 60,35 | 43,5 | 80,2 | 0,73 |
| Peso Pos-HDF (Kg) | 57,3 | 41,1 | 77,5 | 57,5 | 40,4 | 77,4 | 0,73 |
| TA Sistólica pre HDF (mmHg) | 143,5 | 104 | 177 | 138,5 | 110 | 188 | 0,79 |
| TA Diastólica pre HDF (mmHg) | 75 | 56 | 110 | 78,5 | 48 | 113 | 0,62 |
| TA Media pre HDF (mmHg) | 96,5 | 73 | 134 | 104,5 | 78 | 120 | 0,73 |
| Pulso pre HDF (lpm) | 105 | 78 | 129 | 98,5 | 75 | 139 | 0,94 |
| TA Sistólica pos HDF (mmHg) | 135 | 99 | 202 | 133 | 100 | 180 | 0,97 |
| TA Diastólica pos HDF (mmHg) | 81 | 53 | 113 | 82 | 62 | 105 | 0,79 |
| TA Media pos HDF (mmHg) | 103,5 | 65 | 155 | 101 | 70 | 135 | 0,82 |
| Pulso pos HDF (lpm) | 115 | 85 | 141 | 106 | 73 | 122 | 0,25 |
| Temperatura mínima en la línea arterial | 36,29 | 35,58 | 36,55 | 35,93 | 35,02 | 37 | 0,30 |
| Temperatura máxima en la línea arterial | 36,66 | 35,98 | 36,87 | 36,33 | 36,02 | 37,44 | 0,74 |
| Temperatura Corporal Inicial | 36 | 35,75 | 36,76 | 36 | 35,42 | 36,2 | 0,75 |
| Temperatura Corporal final | 36,09 | 35,75 | 36,76 | 36,09 | 35,49 | 36,28 | 0,59 |
| Extracción Térmica (Kj) | -399,4 | -205 | -604 | -477,8 | -11,3 | -615,9 | 0,90 |
| Volumen Sanguíneo Dializado (Litros) | 78,95 | 64,5 | 100 | 76,5 | 67,7 | 101,3 | 0,94 |
| Flujo Extracorpóreo (mL/min) | 360,8 | 302,7 | 487,8 | 391,3 | 297,5 | 437,5 | 0,32 |
| Flujo del Dializante (mL/min) | 631 | 600 | 689 | 643,5 | 472 | 705 | 0,85 |
| Ultrafiltración total (mL) | 3300 | 2400 | 4777 | 3300 | 2500 | 4806 | 0,81 |
| Conductividad promedio | 14,1 | 14,1 | 14,3 | 14,2 | 14,1 | 14,3 | 0,52 |
| Temperatura del dializante promedio | 35,5 | 35 | 35,8 | 35,45 | 35,1 | 35,5 | 0,46 |
| Presión en la línea arterial promedio (mmHg) | -222 | -168 | -260 | -232 | -185 | -249 | 0,97 |
| Presión en la línea venosa promedio (mmHg) | 175 | 143 | 380 | 176,5 | 133 | 253 | 0,73 |
| Presión Transmembrana promedio | 278,5 | 223 | 290 | 263 | 220 | 340 | 0,82 |
| Volumen de HDF | 18,5 | 13,9 | 20,8 | 18,85 | 15,8 | 21,54 | 0,54 |
| Volumen Relativo Sanguíneo Mínimo *(%) | 75,9 | 60,5 | 85,3 | 79,45 | 69,4 | 98,6 | 0,46 |
| Hemoglobina inicial* (gr/dL) | 6,6 | 4,8 | 11,2 | 6,8 | 4,6 | 9,8 | 0,93 |
| Hemoglobina final * (gr/dL) | 8,1 | 7,6 | 14,5 | 9,7 | 6,2 | 13,8 | 0,80 |
| Contenido de agua en sangre inicial *(%) | 86,8 | 83 | 88,4 | 86,05 | 84 | 89,7 | 1,00 |
| Contenido de agua en sangre final *(%) | 85,6 | 80,2 | 86 | 84,9 | 80,7 | 87,2 | 0,80 |
| Concentración proteica inicial *(g/L) | 112 | 97 | 151 | 112 | 83 | 138 | 0,76 |
| Concentración proteica Final *(g/L) | 124 | 120 | 179 | 138 | 108 | 173 | 0,80 |
| KtV iónico | 1,527 | 0,960 | 2,270 | 1,615 | 1,370 | 2,200 | 0,83 |
| Aclaramiento iónico | 222,2 | 201,6 | 245,4 | 223,9 | 204,4 | 249,1 | 0,83 |

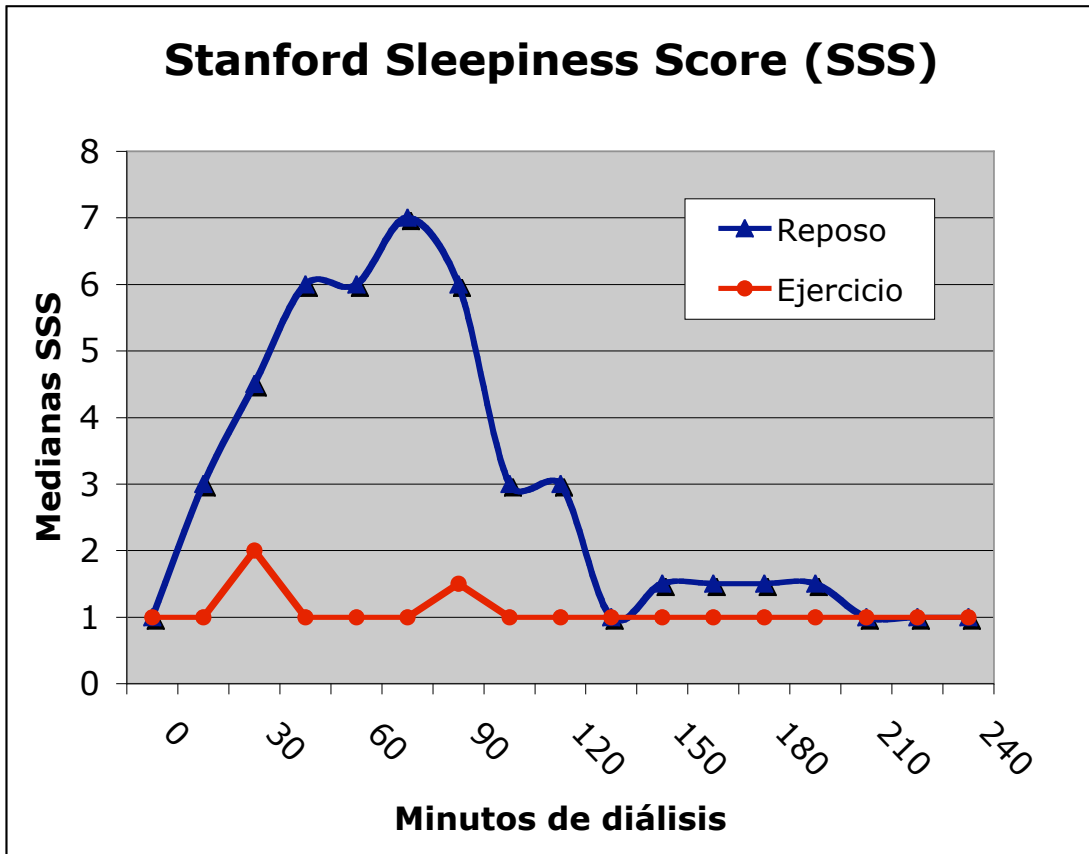
* Valores medidos con BVM. HDF: hemodiafiltración. Med: mediana. Min: valor mínimo. Max:

valor máximo. Kj: kilo joules. TA: tensión arterial. Valores P no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

MEDICION DE LA ESCALA DE SUEÑO

Mediante la escala de somnolencia de Stanford se clasificó en 8 diferentes actitudes desde el estado de alerta -1- hasta el estado de sueño franco -8-. Los pacientes que reposaron durante la hemodiafiltración tuvieron una clara tendencia a permanecer dormidos, ya desde los 15 minutos después de iniciar el tratamiento de diálisis ($p= 0,037$). Los períodos intradialíticos mayormente relacionados con sueño intradialítico fueron a partir de los 45 minutos de hemodiafiltración ($p= 0,001$) con un máximo a los 75 minutos de tratamiento ($p< 0,0002$). A partir de la segunda hora de tratamiento disminuye la incidencia de sueño intradialítico sin tener diferencias estadísticas con los pacientes que hacen ejercicio intradialítico (Figura 1 y Tabla 4).

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DE LAS MEDIANAS DE LA ESCALA DE STANFORD
 EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES EN EJERCICIO Y REPOSO DURANTE EL
 TRATAMIENTO DE HEMODIAFILTRACIÓN.



Los valores graficados son las medianas de cada grupo, debido a la distribución no paramétrica de los datos. (reposo n=10, ejercicio n=10).

Tabla 4. Escala de Stanford para somnolencia en pacientes con reposo intradialítico y ejercicio intradialítico.

| Minutos | Reposo n= 10 | | | Ejercicio n= 10 | | | *P |
|---------|--------------|-----|-----|-----------------|-----|-----|--------|
| | Med | Mín | Max | Med | Mín | Máx | |
| 0 min | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 15 min | 3 | 2 | 6 | 1 | 1 | 4 | 0,037 |
| 30 min | 4,5 | 2 | 6 | 2 | 1 | 4 | 0,003 |
| 45 min | 6 | 3 | 8 | 1 | 1 | 5 | 0,001 |
| 60 min | 6 | 3 | 8 | 1 | 1 | 4 | 0,0003 |
| 75 min | 7 | 3 | 8 | 1 | 1 | 3 | 0,0002 |
| 90 min | 6 | 3 | 8 | 1,5 | 1 | 6 | 0,001 |
| 105 min | 3 | 1 | 8 | 1 | 1 | 4 | 0,019 |
| 120 min | 3 | 1 | 8 | 1 | 1 | 3 | 0,02 |
| 135 min | 1 | 1 | 8 | 1 | 1 | 2 | 0,191 |
| 150 min | 1,5 | 1 | 8 | 1 | 1 | 2 | 0,44 |
| 165 min | 1,5 | 1 | 8 | 1 | 1 | 3 | 0,154 |
| 180 min | 1,5 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 0,013 |
| 195 min | 1,5 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0,36 |
| 210 min | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0,171 |
| 225 min | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0,317 |
| 240 min | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

*Valores P no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

MEDICION DE LA DOSIFICACION DE EJERCICIO INTRADIALITICO

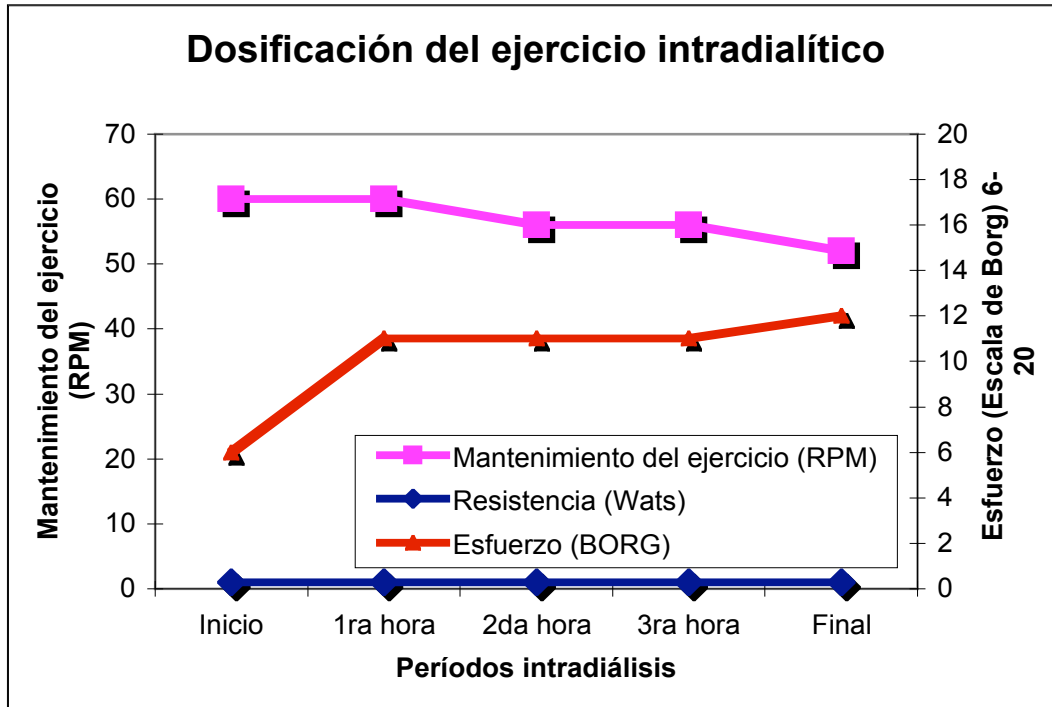
En el grupo que realizó ejercicio intradialítico (n=10) se registró las variables de dosificación del ejercicio intradialítico: Resistencia CERO (Watts), Percepción del esfuerzo con la escala de Borg con una mediana de 10.6, el tiempo de ejercicio realizado fue de 180 minutos (mediana) y la distancia de pedaleo de 49 kilómetros, el mantenimiento del ejercicio con cuantificación de las Revoluciones por Minuto (RPM) con una mediana de 57,8. En la figura 2 se observa las medianas para cada uno de estos valores registrados en los pacientes cuando realizaron ejercicio intradialítico. En la tabla 5 se observan las medianas de todos los pacientes cuando realizaron ejercicio intradialítico.

Tabla 5. Dosificación del ejercicio intradialítico.

| N= 10 | Mediana | Min-Max. |
|-----------------------------------|---------|-------------|
| Mantenimiento del ejercicio (RPM) | 57,8 | 46,4 – 63 |
| Resistencia en Watts | 0 | 0 |
| Esfuerzo (BORG) | 10,6 | (6 –17) |
| Tiempo de ejercicio (minutos) | 180 | (147 – 240) |
| Distancia (Km.) | 49 | (37 – 64) |
| Kilocalorías | 1523,9 | (1150-1990) |

RPM: revoluciones por minuto, Min: mínimo. Max: Máximo. Km: kilómetros de pedaleo.

FIGURA 2. DOSIFICACIÓN DEL EJERCICIO INTRADIALÍTICO EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.



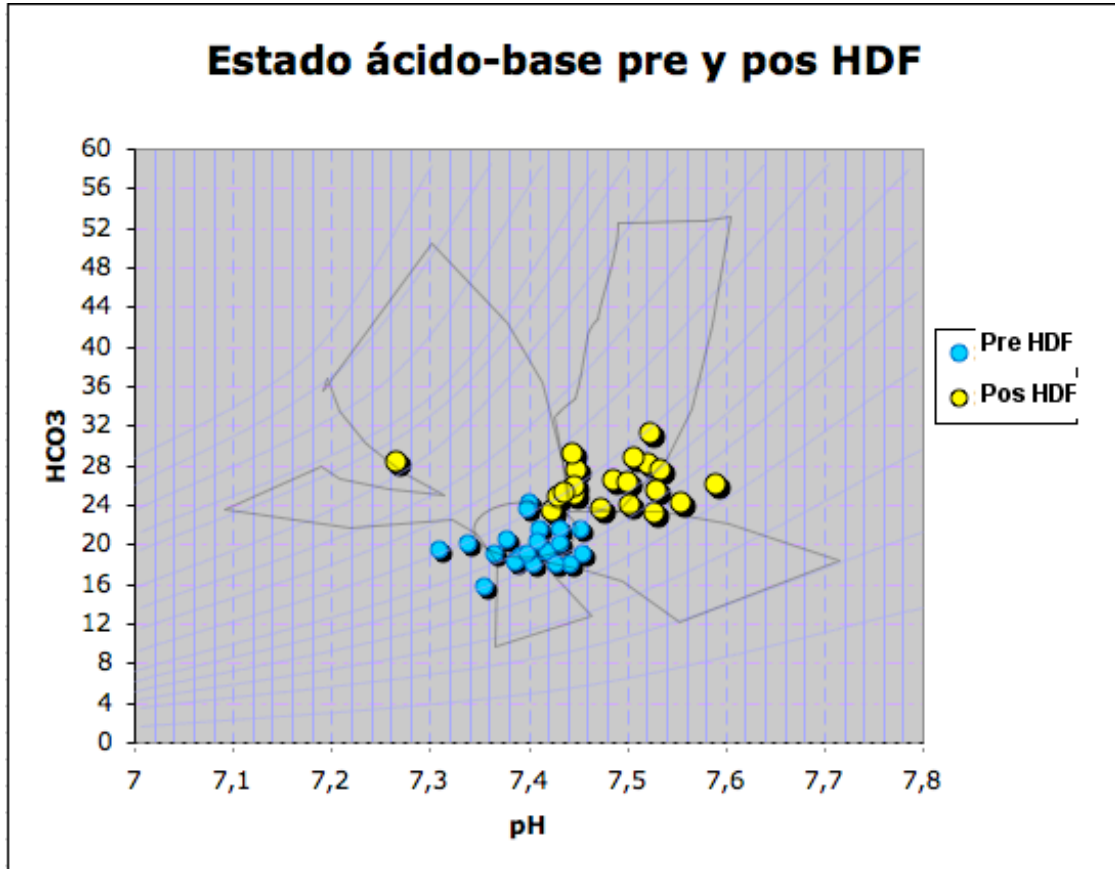
RPM: revoluciones por minuto.

Resultados de Gasometrías, pH sanguíneo.

Las gasometrías se realizaron, al inicio del tratamiento (basal), a los 30 minutos del inicio del tratamiento y las 3 horas del tratamiento de hemodiafiltración.

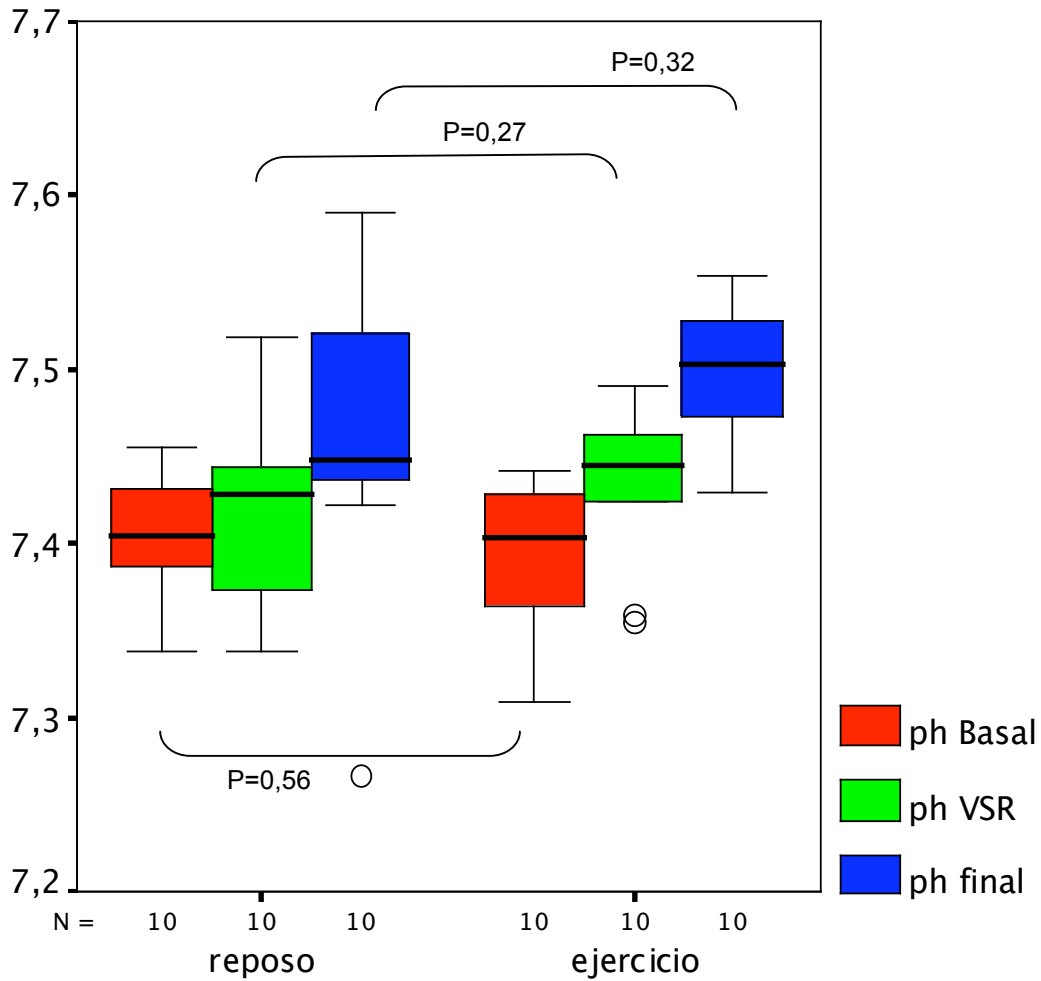
La modificación del estado ácido-base llegó a estar en valores fisiológicos en las mediciones a los 30 minutos luego de iniciar el procedimiento, el pH subió de 7,405 a 7,428 en el grupo reposo y de 7,403 a 7,444 en el grupo que realizó ejercicio ($p= 0,57$ y $0,27$ respectivamente). Al final del tratamiento se presentó alcalemia en ambos grupos 7,447 durante reposo y 7,504 durante ejercicio ($p= 0,32$; Tablas 7,8), esta elevación es igual en ambos grupos cuando se comparan los grupos con pruebas no paramétricas (Tabla 6). La hemodiafiltración es un tratamiento alcalinizante (Figura 3), el dispersograma muestra el movimiento de la relación del pH y del bicarbonato desde valores un poco por debajo de los normales (puntos azules: pre hemodiafiltración), hasta valores de alcalosis metabólica (puntos amarillos: post-hemodiafiltración).

FIGURA 3. ESTADO ÁCIDO BASE DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIAFILTRACIÓN, PRE HDF Y POST HDF.



Dispersograma del estado ácido-base antes y después del tratamiento de hemodiafiltración.

FIGURA 4. pH SANGUÍNEO ANTES DEL TRATAMIENTO, A LOS 30 MINUTOS DE INICIADO EL TRATAMIENTO DE HEMODIAFILTRACIÓN (PH VSR) Y A LAS 3 HORAS DE TRATAMIENTO.



Actividad durante la diálisis

VSR: volumen sanguíneo relativo, se refiere al tiempo de disminución en pendiente de este valor que sucede hasta los primeros 30 minutos luego de iniciar el procedimiento. Valores P: obtenidos de prueba no paramétricas de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 6. Ph en la línea arterial de los pacientes en tratamiento en hemodiafiltración, en reposo y ejercicio intradialítico.

| | Reposo | | | Ejercicio | | | P |
|-----------|--------|-------|-------|-----------|-------|-------|------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| ph Basal | 7,405 | 7,338 | 7,455 | 7,403 | 7,310 | 7,442 | 0,56 |
| ph 30 Min | 7,428 | 7,338 | 7,518 | 7,444 | 7,355 | 7,491 | 0,27 |
| ph Final | 7,447 | 7,266 | 7,590 | 7,504 | 7,430 | 7,554 | 0,32 |

Med: Mediana. Mín: valor mínimo. Máx: valor Máximo. P: no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 7. Pruebas estadísticas intragrupo en reposo para pH^b.

| | pH1 – pH2 | pH1 - pH3 | PH2 – pH3 |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Z | -1,067 ^a | -1,886 ^a | -1,886 ^a |
| Valor P | ,286 | ,059 | ,059 |

a Basado en rangos negativos.

b Prueba de rangos de Wilcoxon.

Tabla 8. Prueba estadísticas intragrupo en ejercicio para pH^b.

| | PH2 - PH1 | PH3 - PH1 | PH3 - PH2 |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Z | -2,703 ^a | -2,805 ^a | -2,803 ^a |
| Valor P | ,007 | ,005 | ,005 |

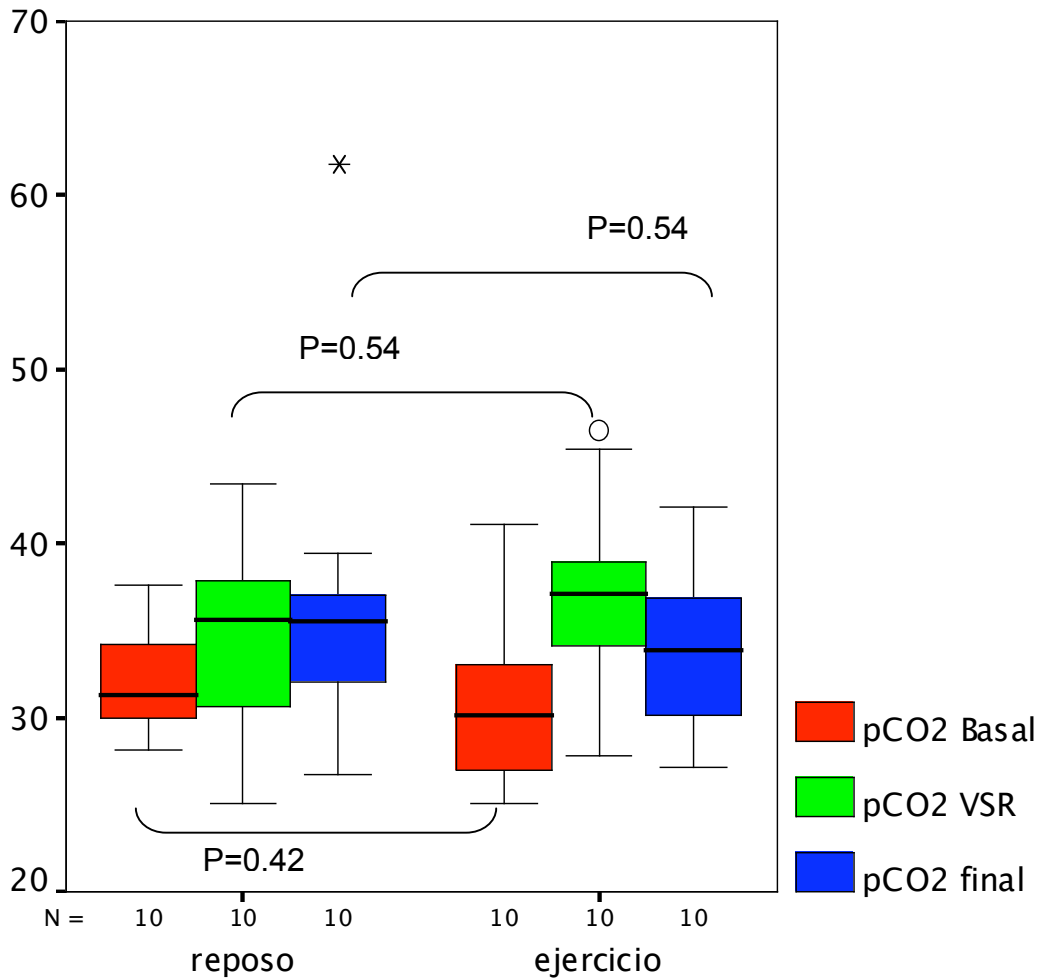
a Basado en rangos negativos.

b Prueba de rangos de Wilcoxon.

FIGURA 5. RESULTADOS DE GASOMPCO₂ SANGUÍNEO EN LOS PACIENTES

SOMETIDOS A HEMODIAFILTRACIÓN EN REPOSO Y EJERCICIO

INTRADIALÍTICO.



VSR: volumen sanguíneo relativo, se refiere al tiempo de disminución en pendiente de este valor que sucede hasta los primeros 30 minutos luego de iniciar el procedimiento. Valores P: obtenidos de prueba no paramétricas de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 9. pCO₂ en los grupos de reposo y ejercicio durante el tratamiento de hemodiafiltración.

| | Reposo | | | Ejercicio | | | p |
|--------------------------|--------|------|------|-----------|------|------|------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| pCO ₂ inicial | 31,3 | 28,1 | 37,7 | 30,15 | 25,1 | 41,1 | 0,42 |
| pCO ₂ 30 min | 35,6 | 25,1 | 43,5 | 37,15 | 27,8 | 46,5 | 0,54 |
| pCO ₂ final | 35,55 | 26,8 | 61,7 | 33,9 | 27,2 | 42,1 | 0,54 |

Med: Mediana. Mín: valor mínimo. Máx: valor Máximo. P: no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 10. Pruebas estadísticas intragrupo en reposo para pCO₂ en los pacientes sometidos a hemodiafiltración^c.

| | pCO ₂ -1- | pCO ₂ 2- | pCO ₂ -3- |
|---------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | pCO ₂ -2- | pCO ₂ -3- | pCO ₂ -2- |
| Z | -1,274 ^a | -1,784 ^a | -,051 ^b |
| Valor p | ,203 | ,074 | ,959 |

a Basado en rangos negativos.

b Basado en rangos positivos.

c Prueba de Rangos Wilcoxon

Tabla 11. Pruebas estadísticas intragrupo en ejercicio para pCO₂ en los pacientes sometidos a hemodiafiltración^c.

| | pCO ₂ -2 - pCO ₂ -1 | PCO ₂ -3 - pCO ₂ -1 | PCO ₂ -3 - pCO ₂ -2 |
|---------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Z | -2,550 ^a | -1,172 ^a | -1,478 ^b |
| Valor p | ,011 | ,241 | ,139 |

a Basado en rangos negativos.

b Basado en rangos positivos.

c Prueba de Rangos Wilcoxon.

FIGURA 6. DIFERENCIAS ENTRE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PCO_2 INICIAL Y A LOS 30 MINUTOS (DELTA 1), ENTRE PCO_2 INICIAL Y FINAL (DELTA 2), ENTRE PCO_2 DE LOS 30 MINUTOS Y DEL FINAL (DELTA 3), EN LOS 2 ESCENARIOS REPOSO Y EJERCICIO.

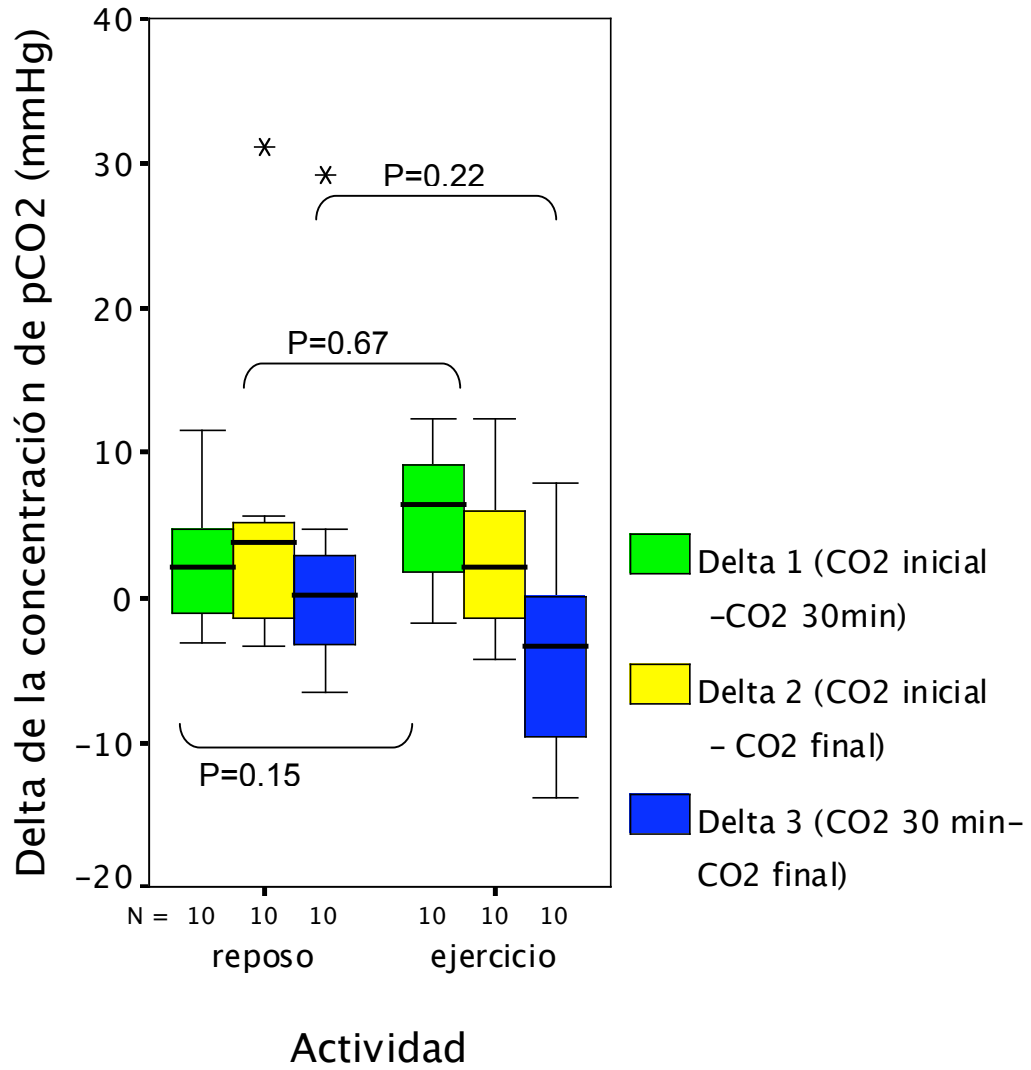


Tabla 12. Delta de CO₂ en los grupos de reposo y ejercicio.

| | Reposo | | | Ejercicio | | | p |
|---------|--------|------|------|-----------|-------|------|------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| Delta 1 | 2,15 | -3,1 | 11,5 | 6,45 | -1,7 | 12,4 | 0,15 |
| Delta 2 | 3,85 | -3,3 | 31,1 | 2,1 | -4,2 | 12,4 | 0,67 |
| Delta 3 | 0,2 | -6,6 | 29,1 | -3,35 | -13,8 | 8 | 0,22 |

Med: Mediana. Mín: valor mínimo. Máx: valor Máximo. P: no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 13. Pruebas estadísticas de las diferencias intragrupo para el Delta de pCO₂ en los pacientes en reposo durante hemodiafiltración^b.

| | Delta 2 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ final) - Delta 1 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ 30 min) | Delta 3 (pCO ₂ 30 min- pCO ₂ final) - Delta 1 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ 30 min) | Delta 3 (pCO ₂ 30 min- pCO ₂ final) - Delta 2 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ final) |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Z | -,051 ^a | -,357 ^a | -1,274 ^a |
| Valor P | ,959 | ,721 | ,203 |

^a Basado en rangos positivos.

^b Pruebas de rangos de Wilcoxon.

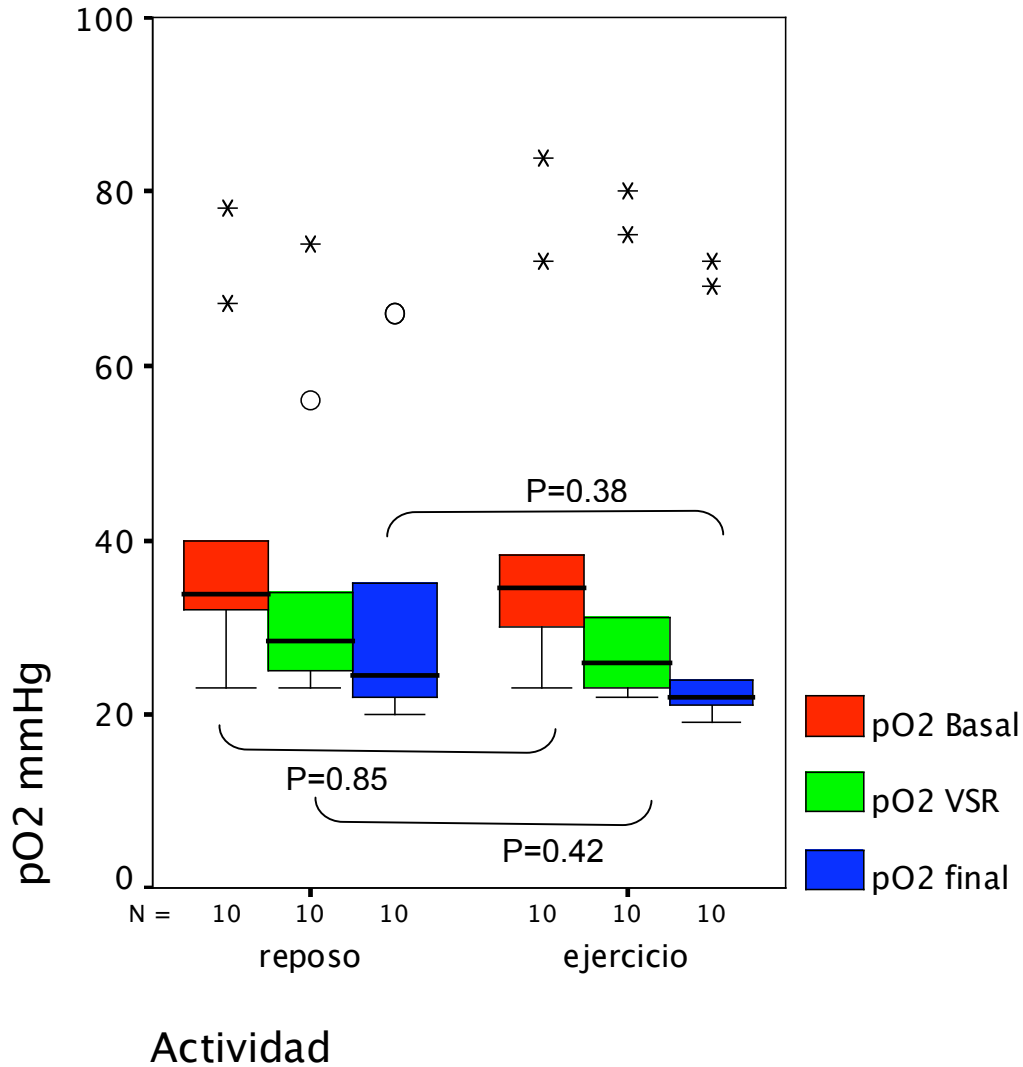
Tabla 14. Pruebas estadísticas de las diferencias intragrupo para el Delta de pCO₂ en los pacientes en ejercicio durante hemodiafiltración^b.

| | Delta 2 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ final) - Delta 1 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ 30 min) | Delta 3 (pCO ₂ 30 min- pCO ₂ final) - Delta 1 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ 30 min) | Delta 3 (pCO ₂ 30 min- pCO ₂ final) - Delta 2 (pCO ₂ inicial-pCO ₂ final) |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Z | -1,478 | -2,090 | -2,550 |
| Valor P | ,139 | ,037 | ,011 |

a Basado en rangos positivos.

b Pruebas de rangos de Wilcoxon.

FIGURA 7. CONCENTRACIÓN DE PO₂ SANGUÍNEO EN LOS PACIENTES EN REPOSO Y EJERCICIO DURANTE LA HEMODIAFILTRACIÓN.



VSR: volumen sanguíneo relativo, se refiere al tiempo de disminución en pendiente de este valor que sucede hasta los primeros 30 minutos luego de iniciar el procedimiento. Valores P: obtenidos de prueba no paramétricas de Wilcoxon W/Mann-Whitney U. Los Arteriscos (*) en cada caja de dispersión representan valores extremos mas allá de 3 veces el tamaño de la caja y corresponden a pacientes con fístula arterio-venosa. Las marcas circulares (o) representan valores fuera de la caja que no llegan a sobrepasar el tamaño (o la separación) de más allá de 3 tamaños de las cajas de dispersión.

La pO_2 disminuye conforme transcurre el tratamiento de hemodiafiltración 5,5 mmHg en reposo y 8,5 mmHg en ejercicio en los primeros 30 minutos y hasta de 9,3 mmHg en reposo y de 12,5 mmHg en ejercicio al final del tratamiento (Figura 6, tabla 15-17). En la figura 6 se observan los asteriscos sobre la caja de bigotes que corresponden a valores 3 veces mayor al tamaño de la caja en la gráfica, estos valores corresponden a 2 pacientes con fístulas arterio-venosas.

Los pacientes que hacen ejercicio intradialítico además de la carga de $PaCO_2$ dada por el líquido de diálisis, tienen una carga extra en el torrente venoso debido a la realización del trabajo muscular. Esta es la razón por la cual la tendencia de la pCO_2 en los pacientes que realizaron ejercicio se encuentra mas alta que los pacientes que reposaron, aunque no existan diferencias estadísticas entre estos grupos (Figura 5, tablas 9-11). Incluso el valor de diferencia entre la gasometría inicial y la realizada a los 30 minutos, denominado delta 1 resalta la observación de la elevación de la pCO_2 en los pacientes que hacen ejercicio. (figura 6, tablas 12-14). Concomitantemente la conversión de CO_2 en HCO_3 esta mayormente acentuado en los pacientes que hacen ejercicio y con valores claramente diferentes estadísticamente (Figura 7, tablas 18-20).

Tabla 15. Concentración sérica de pO₂ basal, a los 30 minutos y final en los pacientes en reposo y ejercicio durante la hemodiafiltración.

| | Reposo | | | Ejercicio | | | p |
|------------------------|--------|-----|-----|-----------|-----|------|------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| pO ₂ Basal | 33,8 | 23 | 78 | 34,5 | 23 | 83,7 | 0,85 |
| pO ₂ 30 min | 28,5 | 23 | 74 | 26 | 22 | 80 | 0,42 |
| pO ₂ Final | 24,5 | 20 | 66 | 22 | 19 | 72 | 0,38 |

Med: Mediana. Mín: valor mínimo. Máx: valor Máximo. P: no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 16. Pruebas estadísticas intragrupo, de las concentraciones de pO₂ en sangre en pacientes en hemodiafiltración, grupo en reposo^c.

| | pO ₂ 30 min - pO ₂ basal | pO ₂ final - pO ₂ basal | pO ₂ final - pO ₂ 30 min |
|---------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Z | -2,499 ^a | -,357 ^a | -,968 ^b |
| Valor P | ,012 | ,721 | ,333 |

a Basado en rangos positivos.

b Basado en rangos negativos.

c Prueba de rangos de Wilcoxon.

Tabla 17. Pruebas estadísticas intragrupo, de las concentraciones de pO₂ en sangre en pacientes en hemodiafiltración, grupo en ejercicio^c.

| | pO ₂ 30 min - pO ₂ inicial | pO ₂ final - pO ₂ inicial | pO ₂ final - pO ₂ 30 min |
|---------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Z | -2,449 ^a | -,561 ^a | -,866 ^b |
| Valor P | ,014 | ,575 | ,386 |

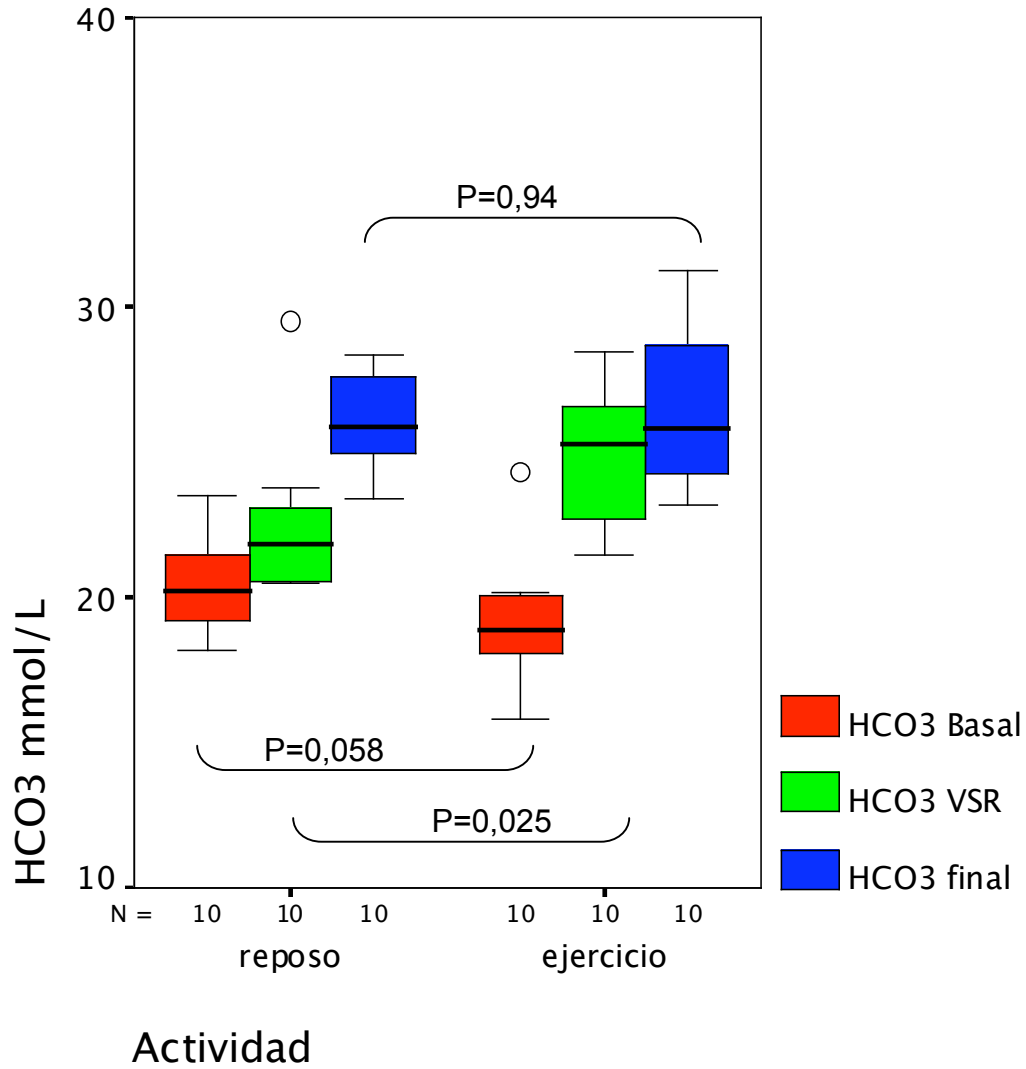
a Basado en rangos positivos.

b Basado en rangos negativos.

c Prueba de rangos de Wilcoxon.

FIGURA 8. HCO₃ SANGUÍNEO DE LOS PACIENTES EN HEMODIAFILTRACIÓN EN

REPOSO Y EJERCICIO INTRADIALÍTICO.



VSR: volumen sanguíneo relativo, se refiere al tiempo de disminución en pendiente de este valor que sucede hasta los primeros 30 minutos luego de iniciar el procedimiento. Valores P: obtenidos de prueba no paramétricas de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 18. Concentración sérica de HCO₃ basal, a los 30 minutos y final en los pacientes en reposo y ejercicio durante la hemodiafiltración.

| | Reposo | | | Ejercicio | | | p |
|--------------------------|--------|------|------|-----------|------|------|-------|
| | Med | Min | Max | Med | Min | Max | |
| HCO ₃ Inicial | 20,25 | 18,2 | 23,5 | 18,95 | 15,8 | 24,3 | 0,058 |
| HCO ₃ 30 min | 21,9 | 20,5 | 29,5 | 25,35 | 21,5 | 28,5 | 0,025 |
| HCO ₃ final | 25,95 | 23,4 | 28,4 | 25,9 | 23,2 | 31,3 | 0,94 |

Mediana. Mín: valor mínimo. Máx: valor Máximo. P: no paramétricos de Wilcoxon W/Mann-Whitney U.

Tabla 19. Pruebas estadísticas intragrupo, de las concentraciones de HCO₃ en sangre en pacientes en hemodiafiltración, grupo en reposo^b.

| | HCO ₃ 30 min – HCO ₃ basal | HCO ₃ final – HCO ₃ basal | HCO ₃ final – HCO ₃ 30 min |
|---------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Z | -2,193 ^a | -2,803 ^a | -2,293 ^a |
| Valor P | ,028 | ,005 | ,022 |

^a Basado en rangos negativos.

^b Prueba de rangos de Wilcoxon.

Tabla 20. Pruebas estadísticas intragrupo, de las concentraciones de HCO₃ en sangre en pacientes en hemodiafiltración, grupo en ejercicio^b.

| | HCO ₃ 30 min - HCO ₃ basal | HCO ₃ final - HCO ₃ basal | HCO ₃ final - HCO ₃ 30 min |
|---------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Z | -2,803 | -2,803 | -,918 |
| Valor P | ,005 | ,005 | ,359 |

a Basado en rangos negativos.

b Prueba de rangos de Wilcoxon.

Discusión

El presente trabajo demuestra que los procedimientos de hemodiálisis y hemodiafiltración se asocian de una forma muy importante con la presencia de sueño intradialítico. El sueño intradialítico se presentó durante las dos primeras horas de diálisis con una mayor incidencia a los 75 minutos de tratamiento. (Figura 1 y tabla 4). La hemodiálisis y la hemodiafiltración tienen un fuerte poder inductivo del sueño durante las 2 primeras horas de tratamiento. El aporte del líquido de diálisis de bicarbonato de 35 mmol/L + 3 mmol/L de acetato que posteriormente se convierten en bicarbonato, hacen que los procedimientos de hemodiálisis tenga un efecto alcalinizante, en forma adicional el procedimiento de hemodiafiltración introduce en forma directa al torrente venoso 3,5 mmol / minuto de bicarbonato.

La utilización del bicarbonato en el líquido de diálisis partió de la observación del efecto alcalinizante del metabolismo del acetato. Mion y colaboradores en 1964 sustituyeron el acetato por el anión bicarbonato en el líquido de diálisis y demostraron la alcalinización del suero de pacientes en hemodiálisis.^{45,47} Esta observación ha sido constantemente resaltada, como ejemplo, Ward y colaboradores⁴⁷ evaluaron el estado ácido-base de pacientes hemodializados con bicarbonato y demostraron la elevación del pH desde un basal de $7,391 \pm 0,048$ a un final de $7,516 \pm 0,037$ ($p=0,0431$), dejando establecida la relación antes mencionada de hemodiálisis y alcalemia.

La relación de la alcalemia intradialítica con el sueño intradialítico se ha establecido en forma indirecta, en trabajos de uso de bicarbonato en el líquido de diálisis a distintas concentraciones^{26,48} que resaltan estados de somnolencia y los pacientes que reposan durante la diálisis amplifican esta clara tendencia.

El mecanismo por el cual los niveles altos de bicarbonato llegan a producir sueño intradialítico todavía no se ha establecido, sin embargo la presencia de niveles altos de bicarbonato en sangre son capaces de aumentar la entrada intracelular de aminoácidos de cadena corta como la leucina, isoleucina y valina⁴⁴. Es posible que el ingreso de aminoácidos intracelulares a nivel del sistema nervioso central, en los núcleos que controlan el ciclo sueño-vigilia tengan en forma directa o indirecta, propiedades somnígenas.

El trabajo de Katerine Parker²⁰ relacionó la presencia de sueño intradialítico con la escala Stanford para somnolencia con la disminución de la temperatura corporal, sin embargo no se determinó alcalemia intradialítica.

Otros somnígenos a considerarse son los generados durante el proceso de hemodiafiltración del tipo de la Interleucina 1 y el Factor de Necrosis Tumoral alfa²⁰, que pueden tener propiedades de acción directa sobre los núcleos del tallo cerebral responsables de la vigilia desactivándolos o atenuando su sensibilidad ante los neurotransmisores.

El comportamiento del estado ácido base durante la hemodiálisis / hemodiafiltración se parece a la patología conocida como Síndrome de Apnea Central del sueño del tipo hipercápnic, en donde se asocian durante el sueño hipercapnea, alcalosis e hipoxemia. Esta observación fue resaltada por Jean y

Charra⁴⁹ con el uso de acetato en el líquido de diálisis y demostrado mediante polisomnografía. El bicarbonato y la alcalosis metabólica inducen sueño por una vía no determinada aún, la presencia de sueño intradialítico puede ser un factor adicional para la presencia de disomnias en este grupo de pacientes.

Por otro lado el ejercicio intradialítico se asoció de una manera muy fuerte a la presencia de un estado de vigilia durante todo el procedimiento de hemodiafiltración, aunque el comportamiento ácido-base tiene un mismo patrón: alcalemia, hipercapnea e hipoxemia, incluso con mayor elevación del bicarbonato sérico.

El líquido de diálisis contiene CO₂, en concentraciones superiores a la concentración sérica medida como presión parcial, el trabajo de Sombolos¹⁹ estableció la pCO₂ del líquido de diálisis en 79,8±5,9 mmHg, vale la pena señalar que la composición del líquido de diálisis fue similar a la usada en nuestro trabajo (Na = 137.5 mEq/L, K = 2.5 mEq/L, Ca = 3.0 mEq/L, Mg = 1.0 mEq/L, Cl = 104 mEq/L, dextrosa =100 mg/dL, acetato = 4 mM y bicarbonato =36 mEq/L). En estas condiciones, cuando el paciente se expone al líquido dializante recibe una carga de CO₂. La realización de ejercicio físico intradialítico se traduce en un segundo aporte de CO₂ generado por el metabolismo muscular. Estas cargas de CO₂ son controlados por la ventilación, haciendo que no existan diferencias entre las presiones de CO₂ entre los dos grupos (reposo y ejercicio). Es posible que el exceso de CO₂ origine acidosis intracelular y evite el efecto de la alcalosis sistémica en la inducción del sueño.

En sí el ejercicio produce actividad noradrenérgica y evolutivamente pertenece al grupo de respuestas de “alerta, peligro, escape y huida” ante un estímulo amenazador. En este sentido 2 son los sistemas mas importantes que se ponen en marcha, el sistema nervioso central que es capaz de realizar ajustes muy rápidos en muchos territorios del organismo y el sistema endocrino, cuya respuesta está mediada por hormonas, es mas lenta.

Por otro lado, si se realiza ejercicio aumentamos el metabolismo, la frecuencia cardiaca, la temperatura corporal y la disposición de neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Estos neurotransmisores activos sobre los núcleos colinérgicos en la unión del Puente y del cerebro medio (acetilcolina), en el núcleo coeruleus (norepinefrina) y en el núcleo del Raphe (serotonina), tienen la finalidad de mantener al Sistema Nervioso Central lúcido para la toma de decisiones y vigilia permanente, en este estado peculiar que simula estrés fisiológico, por lo que el sueño se inhibe y dormir durante la actividad física no es posible. Este mecanismo también se sobrepone a la inducción del sueño dada por la alcalosis y explicaría como se puede mantener despierto a un paciente durante diálisis.

Otros trabajos complementarios deberán realizarse tomando en cuenta las limitaciones del presente estudio en donde no se midieron los niveles de interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa, acetilcolina, serotonina, nor adrenalina y registros electroencefalográficos intradialíticos.

Las implicaciones de esta maniobra intradialítica es que se podría transferir las horas del sueño intradialítico a la noche y disminuir la incidencia de

disomnias en este grupo de pacientes, que como se había presentado con anterioridad llega a ser hasta del 66 al 80%.

En conclusión la hemodiálisis / hemodiafiltración debido a la alcalosis metabólica tienen un fuerte poder inductivo del sueño intradialítico en los pacientes que reposan durante el tratamiento. El comportamiento del estado ácido base del paciente con hemodiafiltración tiene un componente de alcalosis metabólica que se asocia a hipercapnea, hipoxemia y sueño intradialítico que simula la patología conocida como apnea central del tipo hipercápnic. Los pacientes que realizan ejercicio intradialítico encienden el mecanismo fisiológico del estrés simulado por los movimientos, lo que determina el estado de alerta, el mismo que bloquea la inducción del sueño y que se sobrepone al estado ácido base. Es posible que acidosis intracelular inducida por CO_2 u otros factores como el ácido acético puedan también contribuir a mantener el estado de vigilia durante la alcalosis inducida por hemodiálisis y hemodiafiltración.

Bibliografía en la Introducción

- Purbes D, Fitzpatrick D, Williams SM, McNamara JO, Augustine G, Katz L, LaMantia A-S, Complex Brain Functions. In: NeuroScience (NCBI). SINAUER, SECOND EDITION, Sunderland, U.S.A. 2001.
- Allison T and D. V. Cicchetti. (1976). Sleep in mammals: Ecological and constitutional correlates Science 194: 732-734. (PubMed).
- Allison T and H. Van Twyver. (1970). The evolution of sleep Natural History 79: 56-65.
- Allison, T H. Van Twyver, and W. R. Goff. (1972). Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus* Arch. Ital. Biol. 110: 145-184. (PubMed)
- Dunlap JC. (1993). Genetic analysis of circadian clocks Ann. Rev. Physiol. 55: 683-728.
- King DP and J. S. Takahashi. (2000). Molecular mechanism of circadian rhythms in mammals Ann. Rev. Neurosci. 23: 713-742. (PubMed)
- Hardin P.E, J. C. Hall, and M. Rosbash. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels Nature 348: 536-540.
- Okamura, H. and 8 Others (1999) Science 286: 2531–2534.
- Shearman L.P and 10 Others. (2000). Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock Science 288: 1013-1019. (PubMed)
- Takahashi JS. (1992). Circadian clock genes are ticking Science 258: 238-240. (PubMed)

- Vitaterna MH and 9 Others. (1994). Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior *Science* 264: 719-725. (PubMed).
- Churchland PM and P. S. Churchland. (1990). Could a machine think? *Sci. Am.* 262 (Jan.): 32-37.
- Crick F. (1995) *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Touchstone.
- Crick F, and C. Koch. (1998). Consciousness and neuroscience *Cerebral Cortex* 8: 97-107. (PubMed)
- Penrose, R. (1996) *Shadows of the Mind: A Search for the Missing Science of Consciousness* . Oxford: Oxford University Press.
- Searle, J. R. (1992) *The Rediscovery of the Mind* . Cambridge, MA: MIT Press.
- Searle J.R. (2000). Consciousness *Ann. Rev. Neurosci.* 23: 557-578. (PubMed)
- Tononi G and G. Edelman. (1998). Consciousness and complexity *Science* 282: 1846-1851. (PubMed)

Referencias

1. Purbes D, Fitzpatrick D, Williams SM, McNamara JO, Augustine G, Katz L, LaMantia A-S, Complex Brain Functions. In: NeuroSciencie (NCBI). SINAUER, SECOND EDITION, Sunderland, U.S.A. 2001.
2. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An Epidemiological Study of Insomnia Among the Japanese General Population. SLEEP, Vol. 23, No. 1, 2000.
3. Youngstedt SD, OC´onnor PJ, Dishman RK. From Wake to Sleep, The effects of acute exercise on sleep: a cuantitative síntesis. Sleep, 20 (3): 203-114, 1997.
4. Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA. Sleep, Sleep Deprivation, and Daytime activities, A Randomized, Controlled Trial of the Effect of exercise on Sleep. Sleep, 20 (2):95-101. 1997.
5. Montgomery I, Trinder J, Pastón S. Energy Expenditure and Total Sleep Time: Effect of Physical Exercise. Sleep, 5 (2): 159-168. 1982.
6. Bunnell DE, Bevier WC, Horvath SM. Sleep Interruption and exercise. Sleep, 7 (3):261-271.
7. Stone EA. Adrenergic activity in rat hypothalamus following extreme muscular exertion. Am J Physiol 224: 165-9, 1973.
8. Brown BS, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P, Martín W. Chronic reponse of rat brain norepinephrine and serotonin leveles to endurance training. J AppL Physiol 46: 19-23, 1979.

9. Liu X, Uchiyama M, Okawa M, Kurita H. Prevalence and Correlates of Self-Reported Sleep Problems Among Chinese Adolescents. *SLEEP*, 23 (1): 1-8. 2000.
10. Wendland KL, Greinert I: Sleep disorders in hemodialysis patients. *Rehabilitation* 28:74-77, 1989.
11. Holley JL, Nespor S, Rault R: Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 37:456-457, 1991.
12. Walker S, Fine A, Kryger MH: Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 26:751-756, 1995
13. Parker KP: Sleep and dialysis: A research-based review of the literature. *ANNAJ* 24:626-639, 1997.
14. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al: Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17:852-856, 2002
15. Chen WC, Lim PS, Wu WC, Chiu HC, Chen CH, Kuo HY, Tsai TW, Chien PI, Su YJ, Su YL, Hung SH and Woods F. Sleep Behavior Disorders in a Large Cohort of Chinese (Taiwanese) Patients Maintained by Long-Term Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 48:277-284. 2006.
16. Mahowald M. Editorial: Sleep and ESRD: AWake-Up Call. *Am J Kidney Dis* 48 (2): 332-334. 2006.
17. Shayamsunder AK, Patel SS, Jain V, Rolf A. Peterson RA, Kimmel P. Sleepiness, Sleeplessness, and Pain in End-Stage Renal Disease: Distressing Symptoms for Patients. *Seminars in Dialysis* 18 (2): 109-118, 2005.

18. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime Sleepiness in Patients with CRF: Impact of Nocturnal Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41:403-410. 2003.
19. Sombolos KI, Bamichas GI, Christidou FN, Gionanlis LD, Karagianni AC, Anagnostopoulos TC, Natse TA. pO₂ and pCO₂ Increment in Post-dialyzer Blood: The Role of Dialysate. *Artificial Organs* 29(11):892–898,2005.
20. Parker KP, Bliwise DL, Rye DB, Anindya De. Intradialytic Subjective Sleepiness and oral Body Temperature. *SLEEP*, 23 (7), 2000.
21. Melatonina en pacientes con hemodiálisis nocturna y días que no reciben diálisis.
22. Ferreira A, Ghazali A, Galvao J et al. Effect of type of dialysis membrane on bone in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 16: 1230–1238, 2001.
23. Canaud B, JL Bragg-Gresham, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney International*, 69, 2087–2093, 2006.
24. Martín-Malo A, Carracedo J, Ramírez R, Rodríguez-Benot A, Soriano S, Rodríguez M, Aljama P. Effect of Uremia and Dialysis Modality on Mononuclear Cell Apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 11: 936 –942, 2000.
25. Carracedo J, Merino J, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, Tetta C, Rodríguez M, Martín-Malo A, Aljama P. On-Line hemodiafiltration Reduces the Proinflammatory CD14+, CD16+ Monocyte-Derived Dendritic

- Cells: A Prospective, Crossover Study. *J Am Soc Nephrol* 17: 2315-2321, 2006.
26. Kovacic V, Roguljic L, Kovacic V. Metabolic Acidosis of Chronically Hemodialyzed Patients. *Am J Nephrol* 23:158-164, 2003.
27. Hoddes AV, Smyth H. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10: 431-436, 1973.
28. Cheema B, Smith B, Fiatarone Singh. A Rationale for Intradialytic Exercise Training as Standard Clinical Practice in ESRD. *Am J Kidney Dis* 45:912-916, 2005.
29. Zaluska A, Zaluska W, Bednarek-Skublewska A, Ksiazek A: Nutrition and hydration status improve with exercise training using stationary cycling during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 57: 342–346, 2002.
30. Parsons T, Toffelmire E, King-VanVlack C: The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficiency, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease patients. *Clin Nephrol* 61: 261–274, 2004.
31. Oh-Park M, Fast A, Gopal S, et al: Exercise for the dialyzed: aerobic and strength training during hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil* 81: 814–821, 2002.
32. Moug S, Grant S, Creed G, Boulton Jones M: Exercise during haemodialysis: West of Scotland pilot study. *Scott Med J* 49: 14–17, 2004.
33. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul S, Myll J: Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 36:

- 600–608, 2000.
34. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J: Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 482–492, 2000.
 35. Miller B, Cress C, Johnson M, Nichols D, Schnitzler M: Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 39: 828–833, 2002.
 36. Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM, et al: Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 43: 87–92, 1986.
 37. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH: Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22: 277–287, 1993.
 38. Birinder SB, Cheema MA, Fiatarone Singh. Exercise Training in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Systematic Review of Clinical Trials. *Am J Nephrol* 25:352–364, 2005.
 39. Rosales LM, Schneditz D, Chmielnicki H, Shaw K, Levin NW. Exercise and extracorporeal blood cooling during hemodialysis. *ASAIO J*, Sep-Oct;44(5):M574-8, 1998.
 40. Mora F, Mariscal L, Causor A, Arellano M, Capurro A, Flores N, Pérez-Grovas H, Franco M. Dosificación de la extracción de energía térmica en pacientes que realizan ejercicio durante hemodiafiltración. Poster. Congreso Iberoamericano de la Sociedad Española de Nefrología. Madrid Octubre, 2006.
 41. Borg, G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci.*

- Sports Exerc. 14:377-381, 1982.
42. Kouidi E, Albani M, Natsis K, et al: The effects of exercise training on muscle atrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 13: 685–699, 1998.
43. López Chicharro, J; Fernández Vaquero, A. Regulación de la ventilación durante el ejercicio. En: *Fisiología del ejercicio*. Editorial Panamericana, 2da ed. Madrid, Cap 16, Pg 183-208, 2003.
44. Kooman JP, Deutz NEP, Zijlmans P, van den Wall Bake A, Gerlag PGC. The influence of bicarbonate supplementation on plasma levels of branched-chain amino acids in haemodialysis patients with metabolic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2397-2401, 1997.
45. Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodiálisis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 10:107, [Abstract] 1964.
46. Sargent JA, Gotch FA, Lam MA, Prowitt M, Keen ML. Technical aspects of on line proportioning of bicarbonate dialysate. *Proc Clin Dial Transpl Forum* 7: 109, 1977.
47. Ward RA, Wathen RL, Williams TE, Harding GB. Hemodialysate composition and intradialytic metabolic, acid-base and potassium changes. *Kidney International*, 32: 129-135, 1987.
48. Wagner L, Schindler B, Marhoffer W, van Eyl O, Strauch M. Side effects in bicarbonate dialysis due to low dialysate pH. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983: 19:346-50.
49. Jean G, Piperno D, Francois B, Charra B. Sleep apnea incidence in

- maintenance hemodialysis patients: influence of dialysate buffer. *Nephron* 71 (2):138-142, 1995.
50. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. *N Engl J Med* 304: 309–313, 1981.
51. Painter PL. Exercise in end-stage renal disease. *Exerc Sports Sci Rev* 16: 305–339 3, 1988.
52. Kouidi E, Iacovides A, Iordanidis P et al. Exercise renal rehabilitation program (ERRP): psychosocial effects. *Nephron* 77: 152–158, 1997.
53. Shalom R, Blumenthal JA, Williams SR, McMurray RG, Dennis VW. Feasibility and benefits of exercise training in patients on maintenance dialysis. *Kidney Int* 25: 958–963, 1984.
54. Nakao T, Fujiwara S, Isoda K, Miyahara T. Impaired lactate production by skeletal muscle with anaerobic exercise in patients with chronic renal failure. *Nephron* 31: 111–115, 1982.
55. Lundin PA, Stein RA, Brown CD *et al.* Cardiovascular status in long- term hemodialysis patients: an exercise and echocardiography. *Nephron* 46: 57-62, 1987.
56. Fraser CL, Arieff AL. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 109: 143–153, 1988.
57. Castellino P, Bia M, De Fronzo RA. Metabolic response to exercise in dialysis patients. *Kidney Int* 32: 877–883, 1987.
58. Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A. Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis

- and transplantation. *Clin Nephrol* 23: 222–228, 1985.
59. Raskin N. Neurological aspects of renal failure. In: Aminoff M, ed. *Neurology and General Medicine* 3rd edn, 231–245, 1989.
60. Diesel W, Emms M, Knight BK *et al.* Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 22(5): 667–684, 1993.
61. Brautbar N. Skeletal myopathy in uremia. Abnormal energy metabolism. *Kidney Int* 24 [Suppl 16]: S81–S86, 1983.
62. Guarnieri G, Toigo G, Situlin R *et al.* Muscle biopsy studies in chronically uremic patients. Evidence for malnutrition. *Kidney Int* 24 [Suppl 16]: S187–S193, 1983.
63. Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Ledinghom JG, Radda GK, Rajagopalan B. Effect of chronic uremia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol Dial Transplant* 8: 218–222, 1993.
64. Goldberg AP, Goldman EM, Hagberg JM *et al.* Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 [Suppl 16]: S303–S309, 1983.
65. Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22(2): 277–287, 1993.
66. Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos A, Gigis P, Guiba-Tziampiri O, Tourkantonis A, Deligiannis A. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 685–699, 1998.

67. Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW, Piehl K, Saltin B. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J Appl Physiol* 133: 312–319, [Abstract] 1972.
68. Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man. Adaptive response to exercise. *J Physiol* 270: 677–690, [Abstract] 1977.
69. Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease. 'Markers of inadequate dialysis?'. *Kidney Int Sep*, 2006.
70. Stepanski E, Faber M, Zorick F, et al. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6:192-197, 1995.
71. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 26:751-756, 1995.
72. Sahgal V, Hughes J, Shah A, Quintanilla A. Muscle abnormalities in chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14: 732, [Abstract], 1978.
73. Stein G, Schmidt A, Sperschneider H *et al.* Morphometrische und histochemische Untersuchungen der skelettmuskulatur von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse- patienten. *Z Urol Nephrol* 79: 559–567, 1986.
74. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 16:109–114 26, 1990.
75. Jones DA, Round JM. *Skeletal Muscle in Health and Disease*. Manchester University Press, Manchester, 1990.

76. Kempeneers G, Noakes TD, Van Zyl-Smit R *et al.* Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *Am J Kidney Dis* 16: 57–65, 1990.
77. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 231: 2–29, [Abstract] 1977.
78. Brooke MH, Kaiser KK. Muscle fibre types: how many and what kind? *Arch Neurol* 23: 369–379 885–892, [Abstract] 1970.
79. Ahonen RE. Light microscopic study of striated muscle in uremia. *Acta Neuropathol (Berl)* 49: 51–55, [Abstract] 1980.
80. Bautista J, Gil-Necua E, Castilla J, Chinchon T, Rafel E. Dialysis myopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 61: 71–75 [Abstract] 1983.
81. Ruff RL. Endocrine myopathies. In: Engel AG, Banker BQ, ed. *Myology, Basic and Clinical*, vol II. McGraw-Hill, New York, 1986; 1871–1906 .
82. Holley JL, nesor S, Rault R. A Comparison of reported sep disorders in patients on chronic hemodiálisis and continuous peritoneal diálisis. *Am J Kidney Dis* 19: 156-161, 1992.
83. Floyd M, Ayyar DR, Barwick DD, Hudgson P, Weightman D. Myopathy in chronic renal failure. *Q J Med* 63: 509–524, [Abstract] 1974.
84. Bergstrom J, Hultman E. Glycogen content of skeletal muscle in patients with renal failure. *Acta Med Scand* 186: 177–181 [Abstract] 1969.
85. Unruh ML, Harunian MG, Chapman MM. Sep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 59:280-288, 2003.

86. Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T, Schaefer M, et al. Test-retest reliability of the MSLT. *Sep* 11:562-565, 1988.
87. Carpenter S, Karpati G, Robitaille Y, Melded C. Cylindrical spirals in human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2: 282–287 [Abstract] 1979.
88. Bore KE, Iannaccone ST, Hilton PK, Samaha F. Cylindrical spirals in a familial neuromuscular disorder. *Ann Neurol* 7: 550–556 [Abstract] 1980.
89. Gibbels E, Henke U, Schadlich HJ, Haupt WF, Fienh W. Cylindrical spirals in skeletal muscle: a further observation with clinical, morphological and biochemical analysis. *Muscle Nerve* 6: 646-655, [Abstract], 1983.
90. Ringoir S, Schoots A,, Vanholder R. Uremic toxins. *Kidney Int* 33: S4–S9, 1988.
91. Painter P. The importance of exercise training in rehabilitation of patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 24 [Suppl 1]: S2–S9, 1994.
92. Clyne N, Ekholm J, Jogestrand T, Lins LE, Persson SK. Effects of exercise training in predialytic uremic patients. *Nephron* 59: 84–89, 1991.
93. Littner MR, Cusida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the múltiple sleep latency test and the maitenance of wakefulness test. *Sleep* 28:113-121, 2005.
94. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a Standard measure of sleepiness. *Sep* 9:519-524, 1986.
95. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, et al. Daytime sleepiness in patients with CRF: Impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41:403-410, 2003.

96. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, et al. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41:394-402, 2003.
97. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin dial* 17:109-114, 2004.
98. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in renal patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2854-2859, 2001.
99. Kimmel PL. Go to bed and get a good night's sleep: you need your rest!. *Am J Kidney Dis* 35: 1221-1223, 2001.
100. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 7:131-143, 2003.
101. Hughes JR. Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48:583-394, 1980.
102. Vaziri ND, Oveisi F, Wierszbiezki M, et al. Serum melatonin and 6-sulfatoxymelatonin in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Artif Organs* 17:764-769, 1993.
103. Furst P. Amino acid metabolism in uremia. *J Am Coll Nutr* 8:310-323, 1989.
104. Parker KP, Bliwise DL, Rye DB. Hemodialysis disrupts basic sleep regulatory mechanisms: building hypotheses. *Nurs Res* 49:327-332, 2000.
105. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1080-1086, 1996.
106. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin

resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1151-1158, 2000.