



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**"VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y
CAMBIOS METABÓLICOS DE PACIENTES EN
HEMODIAFILTRACIÓN CON TEMPERATURA DE SOLUCIÓN
DIALIZANTE A 35°C Y 37°C"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. IVANNA ROCHA MERCADO

TUTOR

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMIREZ



MÉXICO D.F. AGOSTO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

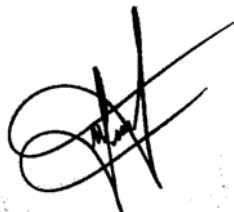
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

DR. HÉCTOR ALEJANDRO PÉREZ-GROVAS GARZA
JEFE DE LA UNIDAD DE HEMODIAFILTRACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLGIA
“IGNACIO CHAVEZ”



DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMIREZ
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

DRA. IVANNA ROCHA MERCADO
ALUMNA DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por el regalo de la vida y por permitirme respirar en cada nuevo amanecer.

A mis padres Oscar Rocha Aguilar y Delia Mercado Herrera, mis hermanos Gilka, Paúl, y Boris por todo su cariño, amor, entrega y confianza incondicional. Este Trabajo no solamente es el resultado del soporte económico que me brindaron, sino más bien, de la incesante motivación y sobretodo del apoyo moral.

Un agradeciendo muy especial a Boris, por estar conmigo en los momentos más difíciles, y ayudarme a superar la depresión, el cansancio y los momentos de crisis. Toda mi gratitud y reconocimiento para mi familia.

A la Familia Sosa Moreno por haberme aceptado y haberme hecho sentir parte de ellos, en especial a Flor por su amistad incondicional, tolerancia, y compañía con lo que pude superar la nostalgia de no tener a mi familia conmigo.

A mis asesores Dr. Alfonso Mariscal y Dr. Héctor Pérez Grovas, por haber confiado en mi voluntad y capacidad, para llevar a cabo este trabajo, y haberme encaminado de manera constante hacia el desarrollo de la mejor manera posible

A mis maestros Dra. Martha Franco Guevara Dr. Francisco Rodríguez en especial al Dr. Héctor Pérez Grovas porque gracias a sus enseñanzas he podido conseguir este logro académico.

INDICE

	PÁGINA
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
METODOLOGÍA	23
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

RESUMEN

La hemodiálisis es una técnica de reemplazo renal utilizada con éxito desde hace 5 décadas pero la hipotensión arterial secundaria a la hipovolemia por la ultrafiltración durante el procedimiento sigue siendo una de sus desventajas. Entre otros factores, se ha atribuido a alteración del Sistema Nervioso Autónomo en su función de regular la frecuencia cardíaca y presión arterial a través del balance simpático vagal. El presente estudio estuvo dirigido a investigar la integridad del Sistema Nervioso Autónomo en respuesta a la reducción en la temperatura de la solución dializante y de reposición postdilucional a 35°C.

MÉTODOS 10 pacientes estables que reciben regularmente hemodiafiltración en un estudio prospectivo, aleatorizado, cruzado y ciego simple. El estudio se hizo en base a un análisis espectral de Potencia en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que puede descomponer, por la transformada rápida de Fourier, los componentes autonómicos simpático y parasimpático, así mismo se estimó a través del intervalo R-R y de los niveles séricos de epinefrina y norepinefrina. También se observó el impacto del cambio de la temperatura de la solución dializante y de reposición postdilucional sobre el metabolismo energético estimado mediante el gasto energético en reposo medido por calorimetría indirecta.

RESULTADOS confirmaron que la solución dializante y de reposición de 35°C activó la respuesta autonómica simpática ya que la banda de baja frecuencia, que representa el predominio de la actividad simpática, se incrementó de 210 a 691 y 542 ms², a los 90 minutos del procedimiento y hasta el final del mismo respectivamente ($p < 0.05$). Se observó un aumento proporcional aunque no significativo en la banda de alta frecuencia que representa la actividad parasimpática lo que explica la falta de alteración del balance simpátovagal. Además, el intervalo R-R se incrementó significativamente a los 90 minutos y final del procedimiento cuando la solución estuvo a 35°C pero no a 37°C. Finalmente, la delta de norepinefrina y las variaciones individuales de norepinefrina se incrementaron significativamente a los 90 minutos en comparación con el nivel basal sólo cuando la temperatura de la solución dializante estuvo a 35°C. En el

presente estudio, no se demostraron cambios en el metabolismo energético medidos como el gasto energético en reposo.

CONCLUSION el estudio demostró que el Sistema Nervioso Autónomo esta integro en los pacientes en hemodiafiltración regular y que al reducir la temperatura de la solución dializante y de reposición postdilucional a 35°C responde con activación autonómica simpática.

INTRODUCCIÓN

La hemodiálisis (HD) es una técnica de reemplazo renal utilizada desde 1950¹ y a partir de entonces han sucedido una serie de desarrollos tecnológicos que han permitido ir mejorando su eficacia. Sin embargo, a pesar de los importantes avances logrados, la hipotensión arterial sigue siendo una complicación frecuente durante los procedimientos de hemodiálisis. Dicha complicación se presenta entre 20 y 50% de los tratamientos dialíticos e incluso puede ocurrir después de terminar el procedimiento hasta en 10 a 20% de los procedimientos².

El origen de la hipotensión arterial en el tratamiento de hemodiálisis es multifactorial y entre los mecanismos más importantes destacan:

- Tasa de ultrafiltración excesivamente alta .
- Reposición insuficiente del volumen plasmático ultrafiltrado a partir del volumen intersticial.
- Inadecuada respuesta cardiovascular a la depleción de volumen intravascular.
- Bloqueo de los mecanismos compensadores de la depleción intravascular por efecto de medicamentos antihipertensivos.
- Incremento de temperatura corporal por acumulación de calor durante el procedimiento de hemodiálisis.
- **Alteración del Sistema Nervioso Autónomo en su función de regular la frecuencia cardiaca y presión arterial a través del balance simpático vagal durante la hipovolemia inducida por ultrafiltración (disautonomía)**³.

Estos mecanismos pueden estar exacerbados por diversos factores tales como anemia, hipoalbuminemia, exceso de ganancia de peso en el periodo interdialítico y polineuropatía metabólica⁴.

El Sistema Nervioso Autónomo transmite impulsos del sistema nervioso central a órganos periféricos a través de sus dos componentes: el sistema nervioso simpático y parasimpático, los que se encargan de mantener la homeostasis del medio interno a través de la regulación de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y actividad respiratoria. Los barorreceptores (aórticos, carotídeos) retroalimentan al sistema nervioso central a través de modificaciones de la presión arterial e iniciar una nueva respuesta.

Los efectos de la activación simpática son múltiples entre los que destacan, incremento de la frecuencia y contracción cardíaca, dilatación pupilar y bronquial; efectos que son antagonizados por el sistema parasimpático.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada la capacidad de respuesta a cambios de presión arterial está deteriorado por múltiples factores, siendo los más importantes: estado urémico, desequilibrio electrolítico y el procedimiento de hemodiálisis *per se*.

Esta neuropatía autonómica ha sido ampliamente aceptada como factor contribuyente a la hipotensión arterial intradialítica⁵. Se menciona que entre 50 y 70% de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada cumplen los criterios electrodiagnósticos de polineuropatía y 46% muestran neuropatía autonómica como factor vinculado a la hipotensión arterial intradialítica⁶. Por otra parte, se ha informado de casos de neuropatía autonómica aislada sin polineuropatía en pacientes urémicos. Por ejemplo, Chang y Chou realizaron estudios electrofisiológicos de un grupo de 24 pacientes en hemodiálisis y encontraron que 88% de los pacientes con propensión a hipotensión arterial intradialítica presentaron neuropatía autonómica en comparación con sólo 15% de pacientes con neuropatía autonómica dentro del grupo sin propensión a hipotensión arterial intradialítica⁷.

Cabe señalar que se ha considerado a la hipotensión arterial inducida por hemodiálisis sólo como una manifestación de neuropatía autonómica urémica. Converse y col, de la Cleveland Clinic Foundation, evaluaron la integridad del sistema nervioso autónomo en 7 pacientes de hemodiálisis con propensión a la hipotensión arterial durante el procedimiento y 16 sin historia de hipotensión

arterial inducida por hemodiálisis, mediante velocidad de conducción nerviosa, resistencia y flujo vascular por pletismografía, así como cambios en frecuencia cardíaca y presión arterial durante maniobra de Valsalva y extrasístoles espontáneas. Encontraron en todos estos pacientes que en condiciones basales la actividad simpática aumenta normalmente como respuesta a la maniobra de Valsalva y disminuye normalmente después de la liberación de la presión, y aumenta abrupta y normalmente con cada extrasístole, sin embargo, en los pacientes con hipotensión arterial inducida por hemodiálisis encontraron una inhibición paradójica del reflejo vasoconstrictor simpático, concluyendo que existe una disfunción autonómica inducida por hemodiálisis que se caracteriza por la imposibilidad para mantener la estabilidad hemodinámica y cardiovascular durante el procedimiento ⁸.

MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO MEDIDA DE LA INTEGRIDAD FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Esta disfunción autonómica inducida por hemodiálisis puede evaluarse además a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que se define como la variación de la distancia entre los intervalos R-R de un ciclo cardiaco al siguiente. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el resultado de las interacciones entre el Sistema Nervioso Autónomo y el aparato cardiovascular. Estas interacciones funcionan como un circuito de control retroalimentado⁹. El Sistema Nervioso Central recibe diversos estímulos y utiliza al Sistema Nervioso Autónomo para dar una respuesta. Esta respuesta altera la frecuencia cardiaca y otros parámetros cardiovasculares. Los barorreceptores retroalimentan al Sistema Nervioso Central sobre el efecto en la presión arterial y con ello se inicia una nueva respuesta de regulación¹⁰. El análisis de esta variabilidad de la frecuencia cardiaca cuantifica y separa la respuesta autónoma en simpática y parasimpática. La edad, reflejo barorreceptor, cambios de postura y temperatura entre otros influyen en la variabilidad de la frecuencia cardiaca.¹¹

La figura 1 muestra registro de intervalos entre latidos cardiacos, y el patrón irregular que sigue el intervalo R-R en la secuencia de latidos durante ocho segundos.

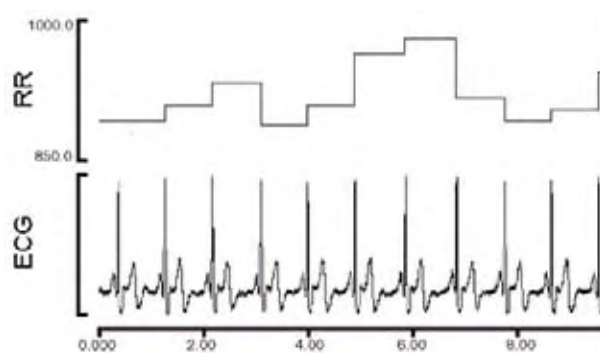


Figura 1. Intervalos entre latidos en función del tiempo¹².

La variación del intervalo R-R en respuesta a la actividad autonómica puede ser medido a través de diferentes técnicas entre las cuales se pueden citar: medición en el dominio del tiempo, dominio de la frecuencia y a través de métodos no lineales¹³.

El análisis espectral de la potencia es un método no invasivo utilizado para medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el cual está basado en el dominio de la frecuencia o análisis espectral que permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y posteriormente definir la amplitud y frecuencia de dichos componentes. A través del registro electrocardiográfico se analiza el tiempo entre los intervalos R-R y se construye un tacograma de frecuencia cardiaca. A partir de dicho tacograma y mediante algoritmos matemáticos como la transformada rápida de Fourier se puede determinar el número de frecuencias y la amplitud de componentes oscilatorios con lo cual es posible determinar la distribución de la potencia como función de la frecuencia.

Hay varias formas de cuantificar la variabilidad de la frecuencia cardiaca incluyendo el análisis en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia, el análisis geométrico y el análisis no lineal¹³. El análisis en el dominio del tiempo mide los intervalos R-R normales. Varias mediciones se calculan de estos intervalos incluyendo desviación estándar de todos los intervalos R-R normales durante 24 horas, desviación estándar del promedio de R-R normales en un período de 5 minutos, raíz cuadrada media de las diferencias de intervalos R-R sucesivos y el número de veces por hora en que dos intervalos R-R consecutivos difieren más de 50 ms en 24 horas. La exactitud de estas mediciones se puede afectar por latidos ectópicos, artefactos y latidos perdidos; por lo que generalmente se prefieren periodos largos de registro o análisis de latido a latido para eliminar los artefactos. El análisis en el dominio de la frecuencia separa la señales de la frecuencia cardiaca en sus componentes que constituyen la activación simpática y parasimpática. Esto se logra con la transformada rápida de Fourier que descompone la señal en una serie de ondas seno y coseno.

Por lo tanto el uso del análisis espectral de potencia permite representar las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca en intervalos de tiempo, de al menos 5 minutos, mediante dos bandas conocidas como de baja frecuencia (BF) y alta frecuencia (AF). El componente de baja frecuencia (BF) se encuentra en el rango 0.04 - 0.15 Hz y se considera marcador de actividad simpática y AF se encuentra en el rango 0.15-0.4 Hz y es considerado marcador de actividad parasimpática¹³. La relación entre BF/AF representa el índice de balance simpatovagal.

En la Figura 2 se muestra el comportamiento de las bandas BF y AF en un sujeto normal acostado y cuando se pone de pie.

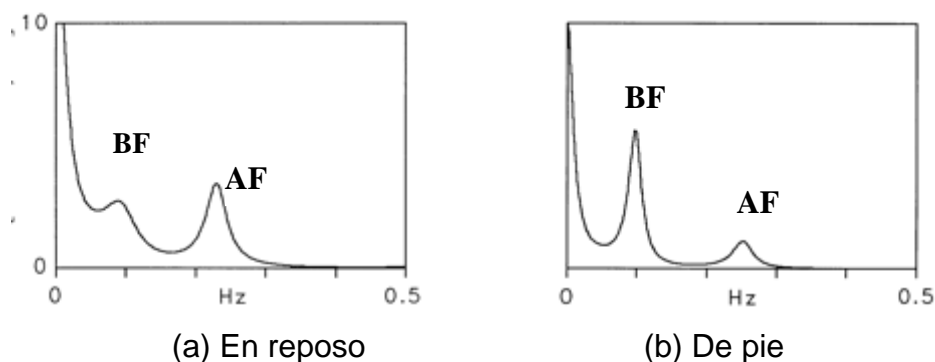


Figura 2. Variación de la activación simpática (BF) y parasimpático (AF)

Una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es una manifestación de disautonomía autonómica, y a su vez, es un factor de mal pronóstico en mortalidad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo, como son los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y más aún los sometidos a hemodiálisis. La variabilidad de la frecuencia cardíaca puede estar influenciada por múltiples factores, entre los que destacan anemia, Índice de Masa Corporal, uso de fármacos antihipertensivos (betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina), y comorbilidades como cardiopatía isquémica y diabetes mellitus¹⁴.

Como podemos observar, la patogénesis de la hipotensión arterial inducida por hemodiálisis es compleja, pero resaltando la hipovolemia dependiente de la ultrafiltración y mecanismos insuficientes de compensación cardiovasculares. Uno de los principales factores que explican la compensación cardiovascular inadecuada a la depleción de volumen intravascular consecuencia de la ultrafiltración es la acumulación de calor durante el procedimiento de hemodiálisis que inhibe la respuesta vascular debido a la vasodilatación termorreguladora.

EFFECTO DE LA TEMPERATURA DE SOLUCIÓN DIALIZANTE SOBRE LA ESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y SU IMPACTO SOBRE EL METABOLISMO ENERGÉTICO

En general, los pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis presentan temperatura corporal menor a la temperatura media de la población general¹⁵. Sin embargo, debido a la naturaleza del tratamiento, el paciente acumula calor por diferentes mecanismos entre los cuales se encuentran¹⁶:

- Liberación directa de energía térmica por el circuito extracorpóreo que supera la pérdida externa de energía.
- Incremento en la tasa metabólica termogénica como consecuencia de mecanismos biológicos inducidos por bioincompatibilidad del material de circuito extracorpóreo.
- Disminución de la disipación de calor producido por vasoconstricción cutánea como mecanismo de compensación relacionado a la hipovolemia por ultrafiltración.

Estos cambios en la temperatura son regulados por el metabolismo energético y la determinación del gasto energético en reposo es una forma de cuantificarla. La determinación del gasto energético en reposo en individuos sanos, habitualmente se determina mediante la clásica ecuación de Harris-Benedict¹⁷ con un promedio de 75W para adultos, de los cuales, el metabolismo renal es responsable de sólo el 10%, por lo que dicha ecuación no puede ser aplicable en pacientes con insuficiencia renal en terapia de sustitución.

Ampliamente está descrito que los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un incremento del gasto energético en reposo¹⁷, el cual está

influenciado por múltiples factores entre los que destacan el estado inflamatorio y resistencia a la insulina. Los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis presentan mayor gasto energético en reposo por el estado catabólico del paciente propiciado por el déficit nutricional, intoxicación urémica, acidosis metabólica e hiperparatiroidismo. Por ello, el grupo de pacientes con tratamiento de hemodiálisis incrementa en 15% el gasto energético en reposo, durante el procedimiento y disminuye 7.5% en los días entre procedimientos¹⁸.

Entre las diferentes maniobras que se han intentado para prevenir la hipotensión arterial inducida por hemodiálisis esta el enfriamiento del líquido de hemodiálisis con el fin de reducir la temperatura corporal ¹⁹.

Durante una sesión de hemodiálisis, el filtro dializador actúa como un intercambiador de calor, ya que ingresa a su interior sangre con temperatura similar a la temperatura corporal del paciente, pero ante la exposición a un líquido de diálisis con una menor temperatura, existe una disipación de calor desde el componente vascular para, de esta forma, emitir una temperatura venosa menor a la arterial. Un efecto opuesto ocurre si la temperatura de líquido diálisis es igual o mayor a la temperatura corporal del paciente.

Existen varios estudios que muestran la importancia de la temperatura del líquido dializante sobre la estabilidad cardiovascular de los pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis. Maggiore y col, demostraron que un líquido dializante a 35° C, puede reducir hasta en 45% la frecuencia de hipotensión arterial intradialítica, al mejorar la respuesta hemodinámica y cardiovascular. Por otra parte con temperaturas de líquido dializante a 37°C la respuesta hemodinámica y cardiovascular se ve afectada debido a ganancia excesiva de calor ¹⁹.

La ultrafiltración durante la hemodiálisis desencadena una serie de mecanismos compensatorios para intentar mantener la homeostasis hemodinámica durante el mismo, tales como disminución de capacitancia venosa, incremento de resistencia arterial, de frecuencia cardíaca e incremento del gasto cardíaco con el fin de maximizar la respuesta hemodinámica. La respuesta de estos mecanismos de adaptación depende en parte de la temperatura del líquido

dializante, responsable en parte de la cantidad de energía liberada o removida en el paciente durante el procedimiento de hemodiálisis ¹⁶.

Genovesi y cols., evaluaron el comportamiento del sistema nervioso simpático durante hemodiálisis y hemofiltración (AF) mediante la variabilidad de la frecuencia cardiaca con un el análisis espectral de potencia cuando la temperatura de líquido dializante se mantuvo en 36.5°C ²⁰. En estas condiciones se demostró una mejor respuesta autonómica por activación simpática en hemofiltración en comparación con hemodiálisis, explicando así la mayor estabilidad hemodinámica que caracteriza a la hemofiltración.

En otro estudio realizado por Tong y Hou, quien evaluó el comportamiento del sistema nervioso simpático durante el procedimiento de hemodiálisis, a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante monitoreo Holter ambulatorio, se demostró sobreactividad del simpático en pacientes hemodinámicamente estables, desgraciadamente en este estudio no se determinó el efecto de la temperatura del líquido dializante sobre la función autonómica simpática ²¹.

Así mismo, Zitt y cols., encontraron que la respuesta hemodinámica de los pacientes en hemodiálisis a la reducción de la temperatura del líquido dializante podría representar una forma de evaluar la actividad simpática. Utilizando temperaturas de 35 y 37°C en el líquido dializante, encontraron activación significativa del Sistema Nervioso Autónomo simpático al final de la hemodiálisis cuando se utilizó solución dializante a 35°C, pero no cuando se utilizó solución dializante a 37°C ²².

La estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis se ha visto mejorada cuando temperaturas de la solución dializante entre 35 y 35.5°C fueron utilizadas. Esta mejoría se ha visto reflejada con incremento del retorno venoso y mayor contractilidad miocárdica ¹⁵. Sherman y col., demostraron que la reducción de temperatura de la solución dializante de 37 a 35°C disminuyó significativamente los episodios de hipotensión arterial intradialítica y mejoró la respuesta vascular periférica con un incremento en la

concentración de catecolaminas séricas. Así mismo, el uso de solución dializante a 35°C, mejoró la contractibilidad del ventrículo izquierdo²³.

Sin embargo, se debe considerar que son múltiples los factores que intervienen sobre la temperatura durante el tratamiento de hemodiálisis, como la remoción del exceso de energía térmica entre la sangre del paciente y la solución dializante a través del circuito extracorpóreo, la cual a su vez está condicionada por la temperatura del paciente, la temperatura de la solución dializante, la velocidad de flujo de la solución dializante, la velocidad de flujo sanguíneo extracorpóreo, la longitud de las líneas de circuito extracorpóreo, la temperatura ambiental, la tasa de ultrafiltración y la tasa metabólica del paciente¹⁷.

Una forma de estimar la tasa metabólica del paciente es mediante la producción de energía térmica. En pacientes con hemodiálisis crónica, la producción de energía térmica ha sido determinada por calorimetría indirecta como lo estudiaron Lange y col.. Estos autores demostraron un incremento de energía térmica del 12% en pacientes en hemodiálisis con solución dializante a 37°C (similar a hemodiálisis termoneutra) y un incremento en la temperatura corporal de 36.5 a 37.3°C. Por el contrario, con el uso de solución dializante a 35°C (similar a hemodiálisis isotérmica) en el mismo grupo de pacientes, el incremento en la producción de energía fue de 8.6%.^{24, 25}.

La hemodiafiltración es una terapia de sustitución renal ampliamente descrita en la literatura. Esta técnica de reemplazo renal se lleva a cabo a través de mecanismos de difusión y convección, este último mecanismo requiere la reposición de varios litros de solución a base de líquido ultrapuro al sistema extracorpóreo. La reposición de solución puede ser: *predilucional* cuando se inyecta previa al filtro de hemodiálisis y *postdilucional* si se inyecta posterior al filtro hemodializador.

En el sistema predilucional la sangre se mezcla con la solución antes de la llegada al filtro, lo que implica que la temperatura sanguínea al retornar al paciente dependerá esencialmente del intercambio térmico realizado con la solución dializante. Por el contrario en el sistema postdilucional, la solución de reposición provee un enfriamiento adicional después del filtro hemodializador, con

repercusión en la temperatura de la línea venosa. Este enfriamiento adicional es el mayor determinante de la estabilidad hemodinámica durante el tratamiento de hemodiálisis comparado con terapias convencionales ^{26,27}.

JUSTIFICACIÓN

En la literatura he encontrado pocos estudios relacionados con el efecto que producen la temperatura de la solución dializante en la activación del Sistema Nervioso Autónomo (simpático y parasimpático) y en ellos, los resultados han sido poco consistentes y ninguno se ha realizado en pacientes sometidos a hemodiafiltración donde la variable de la temperatura de la solución de reposición puede amplificar la respuesta del Sistema Nervioso Autónoma.

El propósito del siguiente trabajo persigue identificar el impacto de la temperatura de la solución dializante sobre el Sistema Nervioso Autónomo durante el tratamiento de hemodiafiltración con reposición de solución postdilucional. Si bien estudios previos en hemodiálisis han valorado la respuesta del Sistema Nervioso Autónomo, ninguno ha llevado a cabo una valoración intradialítica. Así, como ya hemos comentado, Yang Qing Tong encontró disminución de la actividad simpática en pacientes en hemodiálisis, pero no tomó en cuenta la temperatura de la solución dializante ²¹. Un estudio recién publicado por el grupo de Kotanko demostró que cambios de la temperatura de la solución dializante de 35 a 37°C influyen la regulación autonómica simpática cardiovascular, pero el estudio se realizó en pacientes hemodinámicamente estables en hemodiálisis ²².

El diseño del presente estudio está dirigido a evaluar el comportamiento del Sistema Nervioso Autónomo con diferentes prescripciones de temperatura de la solución dializante al inicio, final y durante el procedimiento. La actividad del Sistema Nervioso Autónomo se determinó mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca utilizando un Analizador Espectral de Potencia, pero también mediante la evaluación de las concentraciones séricas de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina). Los resultados anteriores se correlacionaron con los cambios en metabolismo energético evaluados mediante el análisis de gases espirados a través de calorimetría indirecta como otra forma de evaluación del efecto del cambio en la temperatura de la solución dializante sobre la respuesta del Sistema Nervioso Autónomo.

HIPOTESIS

La actividad del Sistema Nervioso Autónomo simpático se incrementa en pacientes sometidos a hemodiafiltración con temperatura de la solución dializante (y de reposición postdilucional) a 35°C comparada con temperatura de la solución dializante (y de reposición postdilucional) a 37°C, lo cual puede observarse como un incremento de las bandas BF y del índice simpato-vagal BF/AF en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y como incremento en la concentración de catecolaminas séricas. La medición del gasto energético en reposo y los cambios metabólicos son diferentes entre los pacientes con prescripción de solución dializante (y de reposición postdilucional) a 35°C y 37°C, lo cual se podría ser considerado como otro marcador de actividad simpática.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo de tesis son:

- **OBJETIVO PRIMARIO** Analizar la activación del Sistema Nervioso Autónomo simpático mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y la cuantificación de los niveles séricos de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) durante hemodiafiltración con temperatura de la solución dializante (y de reposición postdilucional) a 35 y 37°C.
- **OBJETIVO SECUNDARIO** Evaluar el gasto energético en reposo (GER) , sustratos metabólicos mediante el análisis de los gases espirados a través de calorimetría indirecta antes, durante y a la finalización de la sesión de hemodiafiltración a temperatura de la solución dializante (y de reposición postdilucional) a 35 y 37°C., Analizar la energía térmica de acuerdo al tipo de prescripción.

MATERIAL Y METODOS

En ésta sección se presenta una descripción de la metodología implementada en el presente estudio así como una descripción de los materiales utilizados en la Unidad de Hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Población Diana

Se tomó como grupo de estudio a pacientes con Insuficiencia Renal Crónica estadio V los cuales se encuentren recibiendo tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiafiltración.

Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión considerados para la admisión de pacientes al grupo de estudio fueron:

- Edad comprendida entre 17 y 55 años.
- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica estadio V.
- Pacientes sometidos a un esquema de tres sesiones de hemodiafiltración (HDF) de alta eficiencia por semana con una duración no menor a tres horas por sesión.
- Pacientes que no recibían medicamentos antihipertensivos.
- Pacientes con un acceso normofuncionante.
- Pacientes con estancia mayor a dos meses dentro del programa de hemodiafiltración y que se encontraran activos durante los meses de junio y julio del 2008.

Criterios de Exclusión.

La exclusión de pacientes del grupo de estudio consideró aquellos con perfil de hipotensión arterial definido, como fue el caso de pacientes que cursaron con hipotensión arterial en más del 25% de sus sesiones previas. También fueron excluidos aquellos con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, diabetes mellitus, portadores de marcapaso, uso de fármacos (antidepresivos, antihistamínicos, antiespasmódicos, antihipertensivos), pacientes con enfermedad autoinmune y datos de actividad de su enfermedad o con algún tipo de infección manifestada clínicamente y a cualquier nivel como es el caso de una infección a nivel del acceso vascular o bacteremia.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue diseñado de acuerdo al tipo de prescripción de temperatura de la solución dializante (y reposición postdilucional) durante el tratamiento de hemodiafiltración. Fueron seleccionadas temperaturas de 35 y 37°C. Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente a sesiones de hemodiafiltración con ambas temperaturas de la solución dializante (y de reposición postdilucional), las cuales fueron realizadas entre la segunda y/o tercera sesión semanal. Por lo tanto se trata un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo, ciego simple con diseño cruzado.

PROCEDIMIENTO

El estudio se llevo a cabo durante 4 semanas entre (junio y julio de 2008), en los cuales, los pacientes fueron sometidos a restricción dietética por un lapso de 48 horas previo a la sesión correspondiente al estudio. Esta restricción incluía café, bebidas con cafeína, tabaco, cacahuates y té.

El procedimiento que se siguió para llevar a cabo el presente estudio fue dividido en tres fases.

- *Fase 1.* El paciente fue recibido en un consultorio especial y acostado en un sillón a 60°. Posteriormente se instalaron 6 electrodos en la región anterior del tórax y 4 sensores en extremidades distales de miembros pélvicos y torácicos. Se dejó en reposo por un intervalo de 10 minutos para conseguir estabilidad hemodinámica. Se monitoreó y registró datos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en un Analizador Espectral de Potencia por un intervalo de 10 minutos. A continuación, se realizó la toma de una muestra sanguínea (4.5 cc) del acceso vascular (línea arterial en el caso de catéter para hemodiálisis previo lavado de 10 cc con jeringa diferente).

Se les colocó una máscara oronasal para el análisis de los cambios metabólicos durante 15 a 20 minutos, a través del sistema de cámara de mezcla, mediante el intercambio de gases por calorimetría indirecta. Simultáneamente, se realizó el registro de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) a través del Analizador Espectral de Potencia.



Figura 3 Paciente en consultorio de estudio con electrodos conexión Electrocardiográficos y máscara oronasal para registro de Variabilidad de Frecuencia cardiaca como Calorimetría Indirecta.

Fase 2. El paciente fue trasladado a la Unidad de Hemodiafiltración y acomodado en un sillón en condiciones semejantes a las de la Fase 1 para posteriormente iniciar la sesión correspondiente a la prescripción de temperatura asignada. Durante la sesión de hemodiafiltración, el paciente mantuvo reposo absoluto y posición similar al del inicio de la sesión. A los 90 minutos, se realizó un nuevo registro de para determinar la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través del Analizador Espectral de Potencia, una nueva toma de muestra sanguínea de línea arterial (4.5cc) y nueva recolección de variables metabólicas mediante calorimetría indirecta.



Figura 4 Paciente en Unidad de Hemodiafiltración, conectada a electrodos electrocardiográficos para registro de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

- Fase 3. Un nuevo registro para determinar variabilidad de la frecuencia cardíaca se obtuvo 15 minutos antes de concluir la sesión de hemodiafiltración. Posteriormente se trasladó nuevamente al consultorio especial, se mantuvo en reposo y en condiciones semejantes a los de la fase 1, y se obtuvo nueva recolección de variables metabólicas mediante calorimetría indirecta.

Todas las sesiones de hemodiafiltración se llevaron a cabo en máquina de hemodiálisis 4008H de Fresenius Medical Care, con filtros de polisulfona de alto flujo y alta eficiencia (F80, FMC). La solución dializante y de reposición postdilucional siempre tuvo la siguiente composición: HCO_3 35 mmol/L, K 2 mmol/L, Mg 1 mmol/L, Ca 3.5 mmol/L, acetato 3 mmol/L, glucosa 2 g/L, Cl 111 mmol/L, Na 138 mmol/L. Para el control de temperatura en la solución dializante y de reposición postdilucional se utilizó el módulo de temperatura BTM® (FMC) y para el control de volumen sanguíneo se utilizó el módulo BVM® (FMC), ambos instalados en la máquina de hemodiálisis.

Las muestras sanguíneas de línea arterial fueron recolectadas para la medición de adrenalina y noradrenalina. El proceso de medición de éstas se inició mediante centrifugación a una temperatura de -70°C y por un intervalo de 8 minutos a 3500 revoluciones por minuto. Posteriormente, éstas fueron congeladas a -20°C y transportadas al laboratorio clínico AIMSA para su procesamiento mediante la técnica de ELISA en muestras.

La medición de variables metabólicas se realizó en el calorímetro modificado MGM/TWO (Medical UTAH) el cual fue diseñado y validado por el Departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad Autónoma Metropolitana.

El Analizador Espectral de Potencia, muestra y evalúa los componentes de regulación autonómica cardíaca simpática y parasimpática a través de las bandas de baja frecuencia (BF) simpática, y alta frecuencia (AF) parasimpática axial como también la relación simpátovagal (AF/BF).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables con distribución paramétrica se expresaron como promedio y desviación estándar, mientras que las variables con distribución no paramétrica se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIQ). De esta manera se realizó análisis estadístico para comparar los dos grupos mediante prueba de suma de los rangos de Wilcoxon y prueba de Friedman para comparar los cambios en las variables de acuerdo al momento en el que fueron evaluadas, es decir, antes, durante y después de hemodiafiltración, correspondiente al análisis no paramétrico para múltiples muestras relacionadas. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de p menor de 0.05.

VARIABLES

Variable independiente: prescripción del tipo de control térmico de la solución dializante y de reposición postdilucional en hemodiafiltración a 35 y 37°C.

Variables dependientes:

- determinación de las banda de frecuencia BF y AF y BF/AF a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenidas mediante el Analizador Espectral de Potencia,
- catecolaminas séricas mediante concentración sérica,
- remoción de energía térmica determinada por el BTM y registrada en kilojoules (kJ),
- gasto energético en reposo (GER) estimado mediante calorimetría indirecta y presentado en kilocalorías por día (Kcal/día),
- metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, representados como porcentaje del total de requerimientos calóricos por día.

RESULTADOS

El estudio fue realizado en 10 pacientes. Cada paciente fue sometido a una sesión de hemodiafiltración con temperaturas de la solución dializante y de reposición postdilucional a 35 y una sesión con temperatura a 37°C.

Las características del grupo de estudio fueron los siguientes: edad 31 ± 13 años, peso 53.4 ± 7 kg, talla 155.4 ± 8 cm, índice de masa corporal (IMC) 19.2 ± 4 , calcio sérico 9.1 ± 0.7 mg/dL, fósforo sérico 4.9 ± 1 mg/dL, albúmina sérica 3.8 ± 0.4 g/dL, hemoglobina al final del procedimiento de hemodiafiltración (POST HDF) 10.0 ± 3 g/dL y tiempo de permanencia en programa de hemodiafiltración (HDF) de 28 ± 4 meses (Tabla 1).

La causa de insuficiencia renal crónica fue dos pacientes con glomerulonefritis crónica, un paciente con enfermedad renal poliquística, una paciente con nefropatía lúpica y en 6 no se pudo determinar el origen.

En lo referente al acceso vascular el 60% del grupo de estudio era portador de catéter temporal no tunelizado, 30% fístula arteriovenosa y 10% catéter permanente tunelizado. Por otra parte, el 60% de los pacientes estudiados se encuentran en el Programa de Transplante Renal Donador Vivo y el 40% en el programa de donador cadavérico.

Tabla 1. Características demográficas del grupo de estudio.

Género h/m	2/8
Edad (años)	31 ± 13
Peso (kg)	53.4 ± 7
Talla (cm)	155.4 ± 8
Calcio (mg/dL)	9.1 ± 1
Fósforo (mg/dL)	4.9 ± 1
Albúmina (g/dL)	3.8 ± 0.4
Hb POST HDF (g/dL)	10.0 ± 3
IMC	19 ± 4
Tiempo en HDF (meses)	28 ± 4

Los datos son presentados como media y desviación estándar (SD)

En la tabla 2, se muestran los resultados obtenidos en el grupo de estudio cuando se sometieron a su sesión de hemodiafiltración con temperaturas de la solución dializante y de reposición postdilucional de 35°C comparado cuando se sometieron a la sesión con temperatura de 37°C.

Como se observa, no existieron diferencias significativas entre el peso prediálisis, peso postdiálisis, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y pulso prediálisis y postdiálisis, flujo sanguíneo efectivo, flujo de la solución dializante, volumen ultrafiltrado y volumen de reposición postdilucional.

De acuerdo al tipo de prescripción, las sesiones de hemodiafiltración a 35°C presentaron una temperatura de la sangre en la línea venosa significativamente menor en comparación con el grupo de de 37°C (34.9 versus 36.9°C, $p = 0.001$).

Tabla 2. Parámetros del procedimiento de hemodiálisis

	Temp. Dializante 35°C	Temp. Dializante 37°C	Valor de p 35 vs 37°C
Peso pre-diálisis (Kg.)	53.5(46.53 - 60.85)	53.7(48.4 - 60.2)	NS
Peso pos-diálisis (Kg.)	51.5(44.5 - 58)	52(45.6 - 58.6)	NS
TAS pre-HDF (mmHg)	141(123.5 - 154.5)	140.5(105.8 - 161.8)	NS
TAS post-HDF (mmHg)	126(117.3 - 143)	132.5(111.8 - 161)	NS
TAD pre-HDF (mmHg)	70.5(60.8 - 92.3)	76.5(62.3 - 89.3)	NS
TAD post-HDF (mmHg)	69.5(60 - 75.5)	75.5(62 - 90.5)	NS
Pulso pre-HDF (lat/min)	82.5(74.8 - 96.8)	81(72.3 - 98.5)	NS
Pulso post-HDF (lat/min)	99.5(82.8 - 118.5)	109(80.25 - 114)	NS
Flujo sanguíneo (mL/min)	387(342.8 - 425)	420(354.5 - 431.5)	NS
Flujo dializante (mL/min)	605(574 - 770.3)	580(562.8 - 618.3)	NS
Temperatura línea arterial (°C)	35.6(35.2 - 35.9)	36.1(35.8 - 36.3)	NS
Temperatura línea venosa (°C)	34.9(34.1 - 35.3)	36.1(36 - 36.4)	0.001
Volumen de reposición HDF (L)	14.6(13.23 - 15.7)	14(13.2 - 15.5)	NS
UF total (mL)	2533(1980 - 3226)	2968(1685 - 3500)	NS

Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil (Q1 y Q3).

Las sesiones de hemodiafiltración con prescripción de 35°C tuvieron una extracción de energía térmica de -285.5 kJ (-181.5- -386) mientras que cuando la

prescripción fue de 37°C, la extracción energía térmica fue de 83.3 KJ (65.8-127.3). Esta diferencia alcanzó significancia estadística con $p < 0.0001$ como muestra la figura 5.

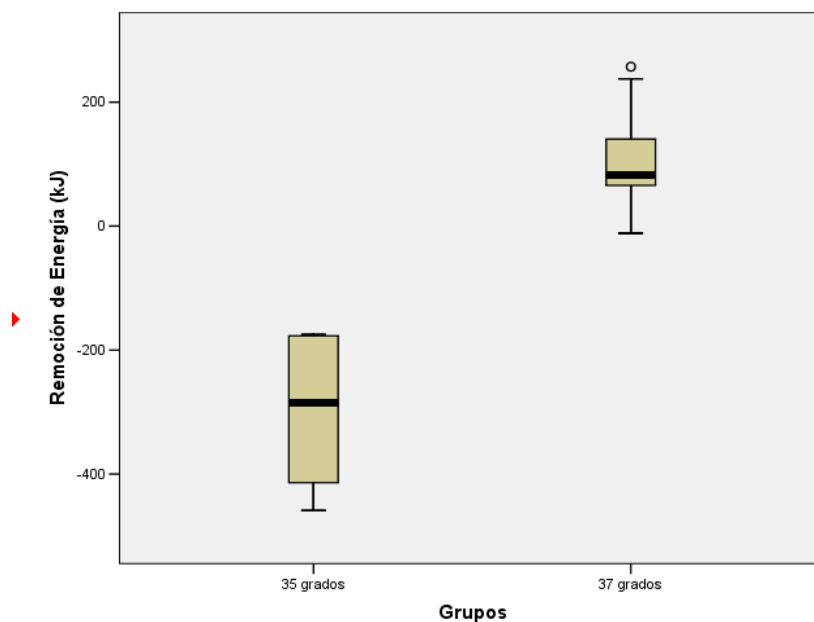


Figura 5. Comparación de extracción de energía con solución dializante y de reposición postdilucional a 35 y 37°C

En los 10 pacientes se realizó un total de 60 evaluaciones de análisis espectral de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se realizaron 3 evaluaciones en cada procedimiento de hemodiafiltración (basal, a 90 minutos de iniciada la sesión y al finalizar la misma) en ambos tipos de prescripción de control de energía térmica.

Tabla 3. Componentes espectrales de la VFC

	Temp. Dializante 35°C	Temp. Dializante 37°C	Valor de P, 35 vs 37°C
BASAL			
BF (ms ²)	210 (73-338)	193(52-342)	NS
AF (ms ²)	113 (79.6-134.5)	100.1(29.1-135)	NS
BF/AF	1.6 (0.9-3)	2.75 (2-5)	NS
FC (lat/min)	77.5 (71.3-86.8)	81.5 (73.3-91.8)	NS
Variabilidad RR	771 (748.5-831)	731.5 (649.5-811.5)	NS
Potencia total (ms ²)	668 (384.2-923.7)	757.7 (335.7-992.3)	NS
90 MIN			
BF (ms ²)	691(475-1359)	207(112-885)	0.01
AF (ms ²)	225 (109-708)	142.8(30.8-277.5)	0.03
BF/AF	2.9 (1.6-5.2)	3.2(1.4-3.8)	NS
FC (lat/min)	70.5 (62.5-74.5)	90 (83.3-92)	0.008
Variabilidad RR	816.5 (773.5-879)	664 (647.8-717.3)	NS
Potencia total (ms ²)	2661 (2025.8-3053.7)	779.9 (692.2-1839.9)	NS
FINAL			
BF (ms ²)	542(176-1419)	301(129-576)	NS
AF (ms ²)	263(113-716)	150(89-374)	NS
BF/AF	2.2 (1.3-4.5)	2.2 (1.4-2.6)	NS
FC (lat/min)	68 (61.5-76)	89 (85.5-93.5)	0.01
Variabilidad RR	879 (782-966.8)	671 (640-699.3)	0.007
Potencia total (ms ²)	2692 (1373.4-4049.5)	1038.4 (488.5-3006.2)	0.04

Los datos son presentados como mediana y rango intercuartil (Q1 - Q3).

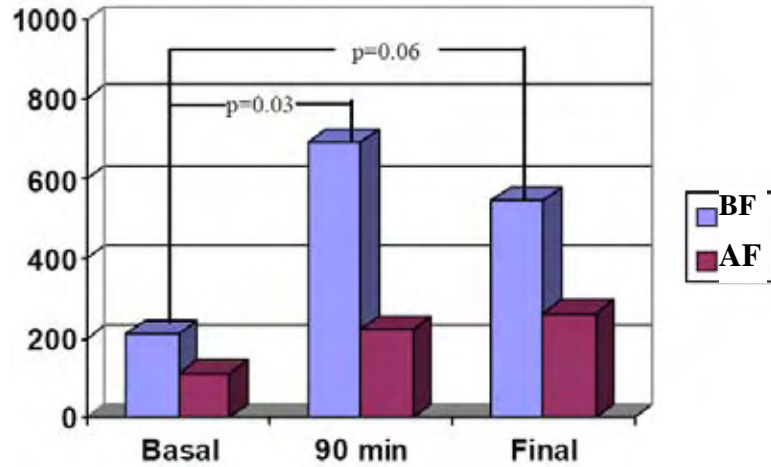
En la tabla 3 se muestran los resultados de las mediciones basales con ambos tipos de prescripción térmica 35°C y 37°C. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los componentes analizados (BF, AF, BF/AF, RR, HR, potencia total).

A los 90 minutos, en los procedimientos con solución dializante a 35°C los pacientes muestran incremento predominante de la banda simpática (BF) (691 vs 207, $p=0.001$) y parasimpática (AF) (225 vs 142, $p= 0.03$) en relación a los procedimientos a 37°C, respectivamente.

Así mismo, a los 90 minutos de iniciado el procedimiento cuando la prescripción fue de 35°C, la frecuencia cardiaca disminuyó en relación a la medición basal, de 77.5 a 70.5 latidos por minuto (lat/min). En cambio, en los procedimientos con prescripción a 37°C, la frecuencia cardiaca no se modificó significativamente, basal fue de 81.5 vs 90 lat/min a los 90 minutos. La diferencia entre la frecuencia cardiaca de los pacientes a los 90 minutos para la prescripción a 35 y 37°C tuvo significancia estadística ($p =0.008$).

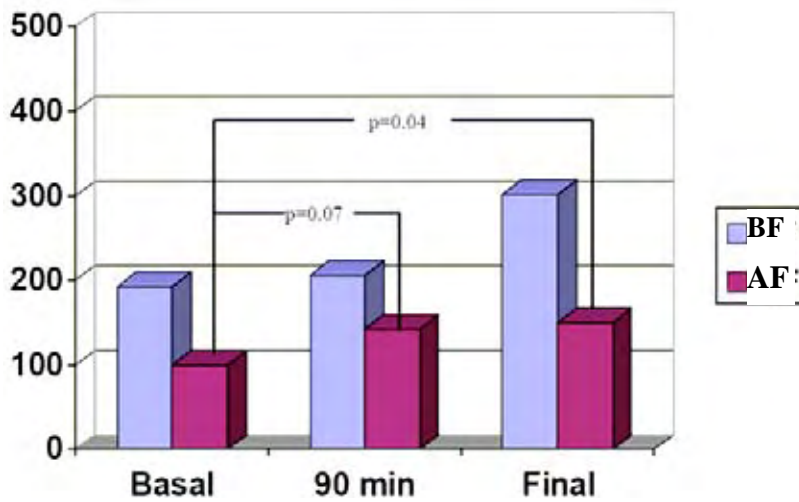
La última determinación de variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizó 15 minutos antes de finalizar la sesión de hemodiafiltración. La evolución de las bandas simpática y parasimpática, mostró disminución en relación a mediciones previas, manteniendo predominio simpático, aunque sin significancia estadística cuando se compararon entre procedimientos a 35 y 37°C. En este momento final de la sesión, la frecuencia cardiaca se mantuvo significativamente menor en el grupo de 35°C en comparación a 37°C (68 versus 89 lat/min) ($p=0.01$).

En la Figura 6 y 7 se puede observar la secuencia de activación de bandas simpática y parasimpática determinadas por el Analizador Espectral de Potencia en los 3 momentos de la sesión de hemodiafiltración. En ambos tipos de prescripción se observa predominio de activación simpática sobre la parasimpática. Con activación marcada de la banda simpática (BF) a los 90 minutos la cual se mantiene durante el tratamiento con prescripción de 35°C. Los tratamientos con temperatura de dializado a 37°C no presentaron incremento en la banda simpática (BF) en la misma intensidad que a 35°C, pero si hubo activación de la banda parasimpática (AF) con significancia estadística al final del procedimiento como se ve en la figura 5.



p=0.03 y 0.06 para BF basal vs. 90 min y basal vs. final, las comparaciones para AF son NS

Figura 6. Comportamiento de BF y AF a 35°C



p=0.07 y 0.04 para AF Basal vs. 90 min y Basal vs. final, las demás comparaciones son NS

Figura 7. Comportamiento de BF y AF a 37°C.

En la figura 8 se observa la comparación de las dos bandas simpática y parasimpática con ambas prescripciones de temperatura, mostrando claramente el mayor incremento de la banda simpática en todas las mediciones secuenciales con mayor activación a los 90 minutos con la prescripción a 35°C.

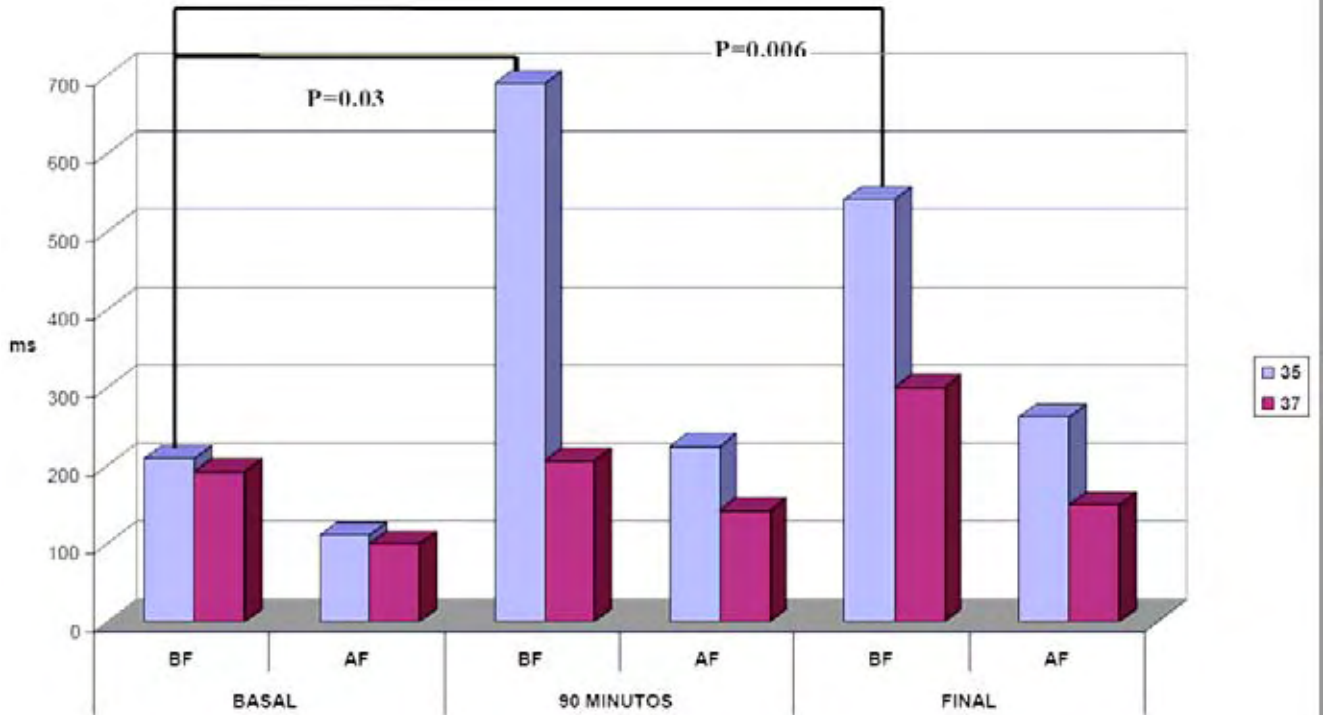


Figura 8. Comportamiento de BF/AF a 35 y 37°C

Otro componente registrado por el Analizador Espectral de Potencia, es el intervalo R-R. Se evidencia un incremento progresivo en las mediciones secuenciales, siendo mayor con prescripción de 35°. En la medición se observa significancia estadística comparando el intervalo RR en las dos prescripciones de temperatura 35 y 37°C como se muestra en la tabla 2 y figura 9, con mediana de (879 vs 671, $p=0.07$)

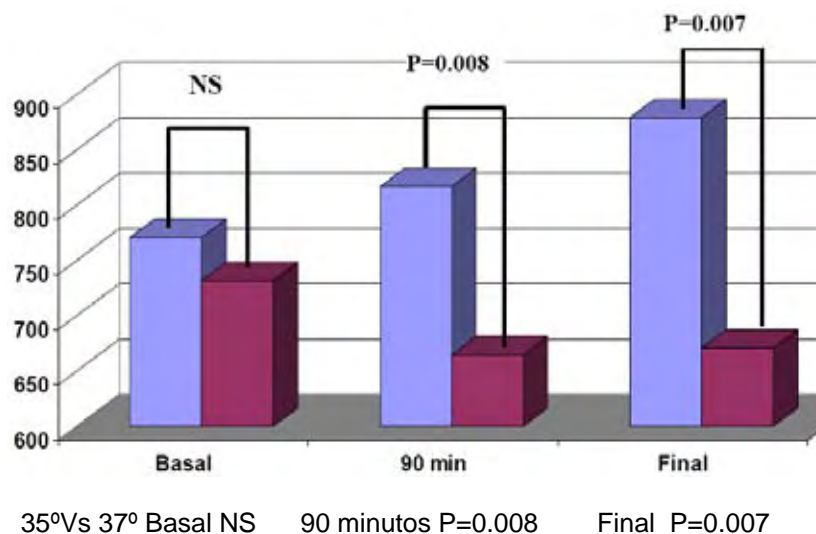


Figura 9. Comportamiento de Intervalo R-R a 35 y 37°C

Se realizó determinación de la concentración de catecolaminas séricas (epinefrina y norepinefrina) con ambas prescripciones, previo a determinación de Analizador Espectral de Potencia (basal y a los 90 minutos) como se muestra en la tabla 4, donde no se muestra diferencias significativas en las 2 mediciones, comparando ambos tipos de prescripciones. Sin embargo, como se puede observar en las figuras 10 y 11, hubo incremento significativo del delta (basal vs 90 minutos) de norepinefrina a 35°C, ($p= 0.03$) pero no a 37°C.

Tabla 4. Comportamiento de la norepinefrina y epinefrina a 35 y 37°C.

	Temp. Dializante 35°C	Temp. Dializante 37°C	Valor P, 35 vs 37°C
Norepinefrina basal (pg/mL)	341.5(195.4-422.4)	314.8(245-404.9)	NS
Norepinefrina 90 min (pg/mL)	398.8(318.8-487.5)	342(174.3-444.1)	NS
Epinefrina basal (pg/mL)	48.35(22.88-67.6)	33.8(25.6-51.7)	NS
Epinefrina 90 min (pg/mL)	34.6(19.3-51.7)	35.2(17.3-59.2)	NS
Delta Norepinefrina (Basal -90 minutos) (pg/mL)	53.4(13 - 156.6)	34.4(-69 - 57.2)	0.03

Los datos son presentados como mediana y rango intercuartilo (Q1 y Q3).

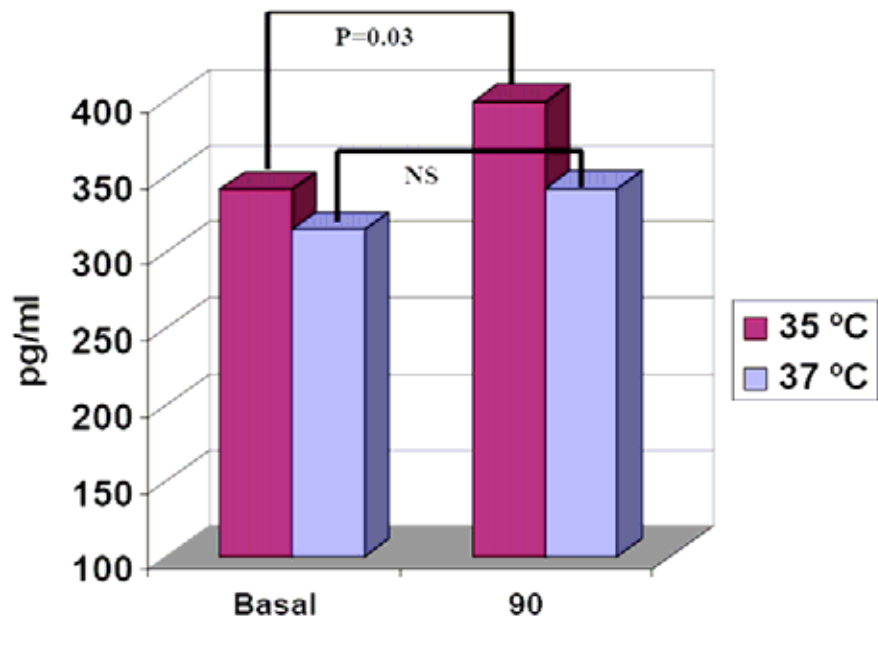


Figura 10. Comportamiento de Norepinefrina a 35 y 37°C

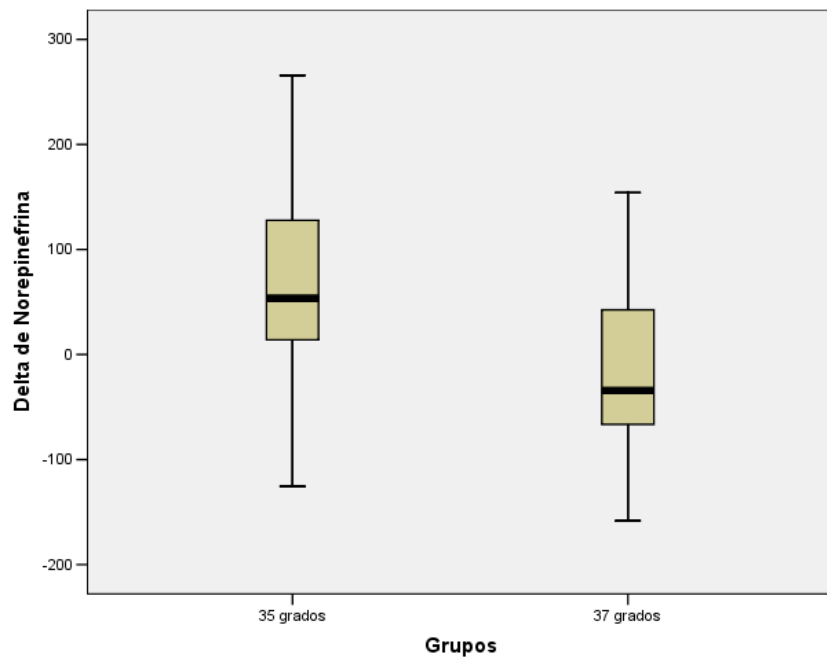


Figura 11. Comparación del delta de noradrenalina Basal y 90 minutos a 35 y 37°C

La figura 12 muestra los cambios individuales en la concentración sérica de la norepinefrina, en medición basal y a los 90 minutos. Se puede observar que con prescripción a 35°C, 9 de 10 pacientes presentaron incremento de la misma y únicamente un paciente presentó disminución. Una evolución inversa se observa

con prescripción de 37°C donde solo 3 de 10 pacientes presentan incremento de norepinefrina y los restantes 7 pacientes disminución.

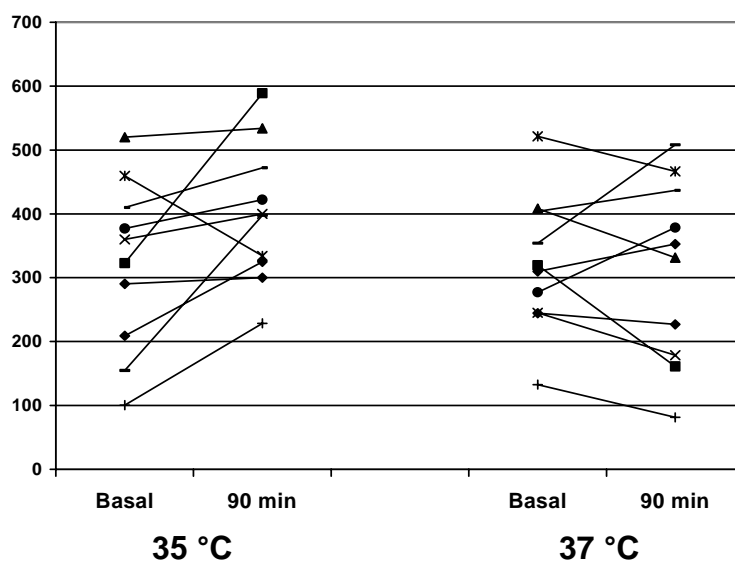


Figura 12. Variación individual de la norepinefrina Basal vs. 90 min. A temperatura de 35 y 37°C.

Algo muy importante a comentar es que no se presentaron episodios sintomáticos de hipotensión durante las sesiones de hemodiafiltración.

Tabla 5. Cuadro comparativo de calorimetría indirecta

	Temp. Dializante 35°C			Temp. Dializante 37°C		
	Basal	90 min	Final	Basal	90 min	Final
Consumo de oxígeno (VO ₂)	171 (147.9 – 79.8)	170.6 (132.9-185)	170.8 (153.7-180)	166.5 (121.8-191.3)	156.6 (144.7-174.2)	163 (154.6-183.4)
Consumo de dióxido de carbono (VCO ₂)	149.2 (131-155)	148.6 (115.2-166.6)	134.5 (126-143.9)	139.1 (107.6-160.4)	138.7 (126.6-158.4)	135.5 (120.7-145.5)
Cociente respiratorio (RQ)	0.85 (0.85-0.89)	0.89 (0.8-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.86 (0.85-0.87)	0.88 (0.86-0.9)	0.8 (0.78-0.82)
Gasto Energético (KCal)	1223 (1055-1284)	1218.5 (948.8-1320.3)	1223.5 (1099-1288)	1190 (874-1360)	1119 (1032-1243)	1165 (1107-1314)

Los datos son presentados como mediana y rango intercuartílico (Q1 - Q3).

Se realizó el análisis de gasto energético en reposo (GER) mediante el estudio de gases espirados a través de calorimetría indirecta con un total 60 mediciones, a la par que las determinaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. En la tabla 5, y figura 13 se observa que el gasto energético en reposo no presenta cambios significativos durante la sesión de hemodiafiltración con ninguna de las dos prescripciones de temperatura de 35 y 37°C .De igual forma tampoco existieron cambios significativos entre ambos tipos de prescripción en consumo de oxígeno, producción de CO₂ y del cociente respiratorio.

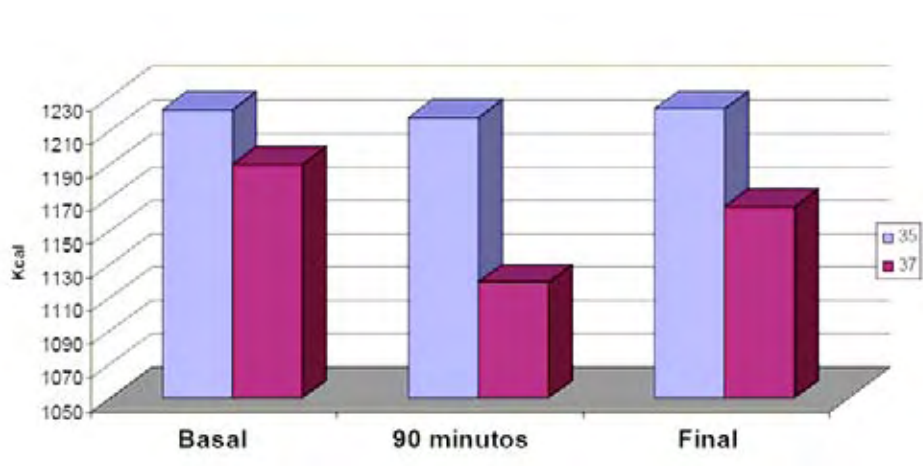
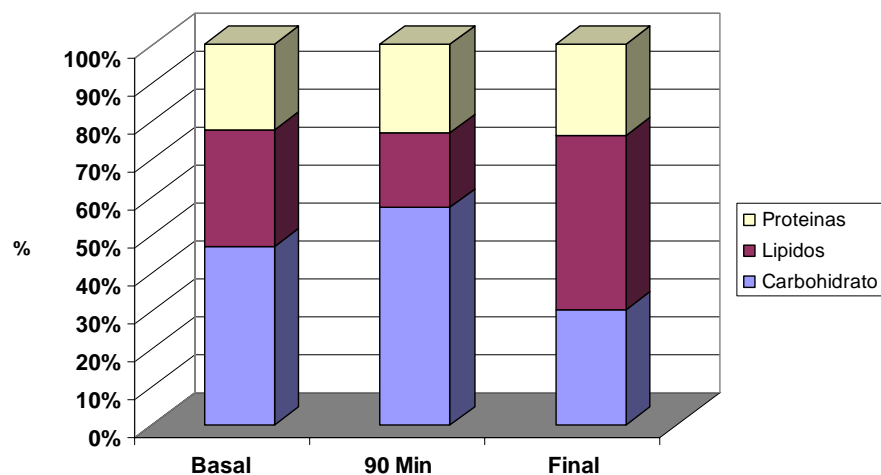


Figura 13 Diagrama comparativo del gasto energético a 35 y 37°C.

El análisis de los sustratos metabolizados fue realizado como se muestra en la tabla 6 y las figuras 14 y 15. De acuerdo a los diferentes momentos de evaluación se obtuvo lo siguiente en el grupo con prescripción de 35°C: los carbohidratos aumentaron de 46% a 55% a los 90 minutos y culminaron por debajo del valor basal (37%), los lípidos disminuyeron de 32% a 23% a los 90 minutos pero posteriormente finalizaron ligeramente por encima del valor basal (39%) y finalmente no se observaron cambios relevantes en las proteínas. Sin embargo, ninguno de estos cambios tuvo relevancia estadística.

Tabla 6. Comportamiento de sustratos metabólicos.

% (rango)	Temp. Dializante 35°C			Temp. Dializante 37°C		
	Basal	90 min	Final	Basal	90 min	Final
Carbohidratos	46 (41.3-54.5)	54.5 (46.3-57.8)	37 (21.3-50.5)	46.5 (39.3-49.3)	53 (48-67.5)	24.5 (19.3-39.3)
Lípidos	32 (24.3-36)	22.5 (16-30.3)	39 (26-54)	23.5 (12.3-38.5)	15.5 (9.3-25.8)	53.5 (41.8-56.5)
Proteínas	22.5 (19-26)	22.5 (20.5-29)	23.5 (22-25.8)	24 (20.5-32)	25 (22.3-27.3)	24 (21.8-25)

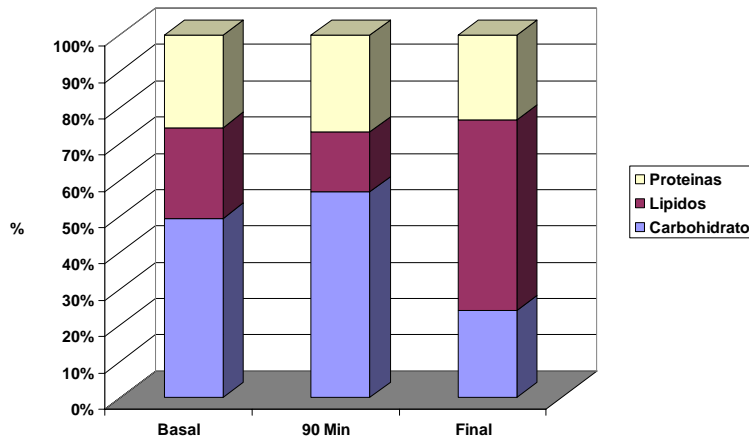


p=0.02 carbohidratos 90 minutos vs final y p=0.01 lípidos 90 minutos vs final

Figura 14. Variación de sustratos metabólicos con temperatura de líquido dializante de 35°C.

Con una prescripción de temperatura a 37°C y como se muestra en la figura 13, el comportamiento de los sustratos metabólicos fue similar al descrito cuando la prescripción fue a 35°C. No se observó variación en las proteínas, los carbohidratos aumentan de 47% a 53% a los 90 min y finalmente se reducen a

22% y finalmente los lípidos disminuyen de su nivel basal de 24% a 15% a los 90 min y aumentan a 54% al concluir el procedimiento de hemodiafiltración.



$p=0.03$ carbohidratos 90minutos versus final y $p=0.01$ lípidos 90 minutos vs final

Figura 15. Variación metabólica ante temperatura de líquido dializante a 37°C

En ambos procedimientos con prescripción de 35 y 37°C, se observa un incremento en el metabolismo de carbohidratos durante diálisis (sin significancia estadística), para posteriormente reducirse de manera significativa al término del procedimiento ($p = 0.02$ y 0.03 entre metabolismo de carbohidratos a 90 minutos y final para 35 y 37°C respectivamente).

A la inversa, el metabolismo de lípidos se reduce durante la diálisis y se incrementa al final de la sesión, con una imagen prácticamente en espejo a la que se muestra para el metabolismo de hidratos de carbono ($p = 0.02$ y 0.01 entre 90 minutos y final para 35 y 37°C respectivamente).

DISCUSION

La regulación autonómica cardiovascular está mediada por el Sistema Nervioso Autónomo simpático y parasimpático a través de la relación simpatovagal, cuyo funcionamiento, como esta ampliamente documentado, se afecta en pacientes con insuficiencia renal avanzada y contribuye a la hipotensión inducida por ultrafiltración.

Este estudio prospectivo, aleatorizado, cruzado y ciego simple en 10 pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada hemodinámicamente estables, se realizó para investigar la integridad de la respuesta autonómica a los cambios hemodinámicos inducidos por la ultrafiltración durante el procedimiento de hemodiafiltración cuando se utilizó solución dializante y de reposición postdilucional a 35 y a 37°C. En contraste con las sesiones de hemodiafiltración en los que se utilizó la solución dializante y de reposición postdilucional a 37°C, los procedimientos con solución dializante a 35°C activaron la respuesta autonómica simpática durante el tratamiento, respuesta que perduró hasta el final del mismo, como se muestra en la figura 6, donde se observa que la variabilidad de la frecuencia cardiaca en su banda de baja frecuencia que representa el predominio del efecto del simpático se ve incrementada significativamente al minuto 90 y al final del procedimiento. La integridad del Sistema Nervioso Autónomo se vio confirmada también por el incremento del intervalo R-R cuando la sesión de hemodiafiltración se realizó a 35°C, tanto al minuto 90 como al final del mismo, el incremento del intervalo R-R en forma similar es una manifestación del predominio del efecto autonómico simpático sobre la variabilidad de la cardiaca como se muestra en la figura 7. Finalmente, la integridad del Sistema Nervioso Autónomo se vio confirmada también por el incremento significativo de norepinefrina al minuto 90 después de iniciar la sesión de hemodiafiltración con solución dializante y de reposición postdilucional a 35°C, incremento que apoya la activación simpática (figura 8).

En la tabla 3 se muestra la marcada variación de los componentes espectrales responsables del incremento de activación simpática con temperatura de solución dializante de 35°C comparando la medición basal a 90 minutos, la

activación simpática BF (Baja Frecuencia) incrementa 225% (691 vs 210), por el contrario con temperatura de solución dializante de 37°C sólo incrementa 7% (207 vs 193). Llama la atención que también se observó activación autonómica parasimpática representada por el componente espectral de la banda AF (Alta Frecuencia) de la variabilidad de la frecuencia cardiaca cuando la temperatura de la solución dializante fue de 35°C esta banda incrementó 99% (225 vs 113) a los 90 minutos de iniciada la sesión de hemodiafiltración, mientras que cuando el procedimiento fue con solución dializante a 37°C sólo se incremento la actividad parasimpática en 42% (142 vs 100). Esta activación simultánea a los 90 minutos como en la medición obtenida al final de los mismos en comparación con el basal tanto del Sistema Nervioso Autónomo simpático como parasimpático durante los procedimientos con solución dializante a 35 °C explica el porqué no se modificó el balance simpatovagal (209 a los 90 minutos y 2.2 a l final en comparación con balance simpatovagal basal de 1.6).

Apoya la fuerza de nuestra impresión sobre la activación del Sistema Nervioso Autónomo simpático con los procedimientos de hemodiafiltración cuando la solución dializante y de reposición postdilucional se mantuvo a 35°C las respuestas individuales de los valores de norepinefrina de los 10 pacientes, pues en solo un caso se obtuvo una respuesta inversa. A diferencia de los procedimientos con solución dializante a 37°C, en donde en solo 3 pacientes se observó un incremento de la norepinefrina (figura 10).

Esta respuesta autonómica cuando los procedimientos de hemodiafiltración se realizaron con solución dializante y de reposición postdilucional a 35°C aparentemente no cambió el metabolismo energético (figura 11). Hay varias posibilidades para explicar esta falta de respuesta del metabolismo energético al cambio en la temperatura de la solución dializante y de reposición. En primer lugar, una posibilidad sería que no se produzca la regulación energética a nivel de cambios cardiovasculares señalados. Otra posibilidad sería que el método utilizado para evaluarla, o sea, el gasto energético en reposo, no sea suficientemente fino para detectar estos cambios, y finalmente habría que considerar la posibilidad de que el gasto energético en reposo sólo representa la

consecuencia final de la modulación del metabolismo energético por el Sistema Nervioso Autónomo, pues si hacemos analogía con la modulación autonómica de la frecuencia cardiaca, es la variabilidad de la frecuencia cardiaca la que percibe los cambios autonómicos y no la frecuencia cardiaca absoluta la que se modifica, así es posible que variaciones respiración a respiración sean afectadas por la modulación autonómica y no el metabolismo promedio en los 15 a 90 minutos que duró la recolección de muestras gaseosas para obtener el promedio. Este punto resulta muy interesante y será objeto de un estudio futuro.

En general, los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la observación recientemente publicada por el grupo de Kotanko y col, quienes demostraron incremento de la actividad simpática con temperatura de solución dializante de 35°C, efecto no observado con prescripción de temperatura de solución dializante de 37°C, en un estudio se realizó en pacientes hemodinámicamente estables en hemodiálisis ²².

Por lo que el presente estudio es la primera observación sobre la respuesta autonómica simpática a una baja de temperatura en la solución dializante en procedimientos de hemodiafiltración. En realidad, la observación de que una baja en la temperatura de la solución dializante mejora la estabilidad cardiovascular fue ampliamente descrito por Sherman y cols ³¹, pero el uso cada vez mas frecuente de los procedimientos de hemodiafiltración se ha basado en parte en su potencial de mantener una mejor estabilidad hemodinámica y en este trabajo se refuerza este concepto al demostrar que una baja en la temperatura de la solución dializante mejora aún más la estabilidad cardiovascular. ³⁵

Por otra parte, en este estudio se compara respuesta autonómica simpática intradialítica, (figura 8), en comparación con los resultados del grupo de Kotanko donde solo compararon entre condiciones basales y finales. Así nuestros resultados muestran el comportamiento de la respuesta a lo largo de todo el procedimiento bajo las 2 prescripciones de temperatura (figura 8)

Estudios anteriores han analizado la integridad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes infradializados, desnutridos o diabéticos, y

demostrado que la disfunción autonómica persiste en pacientes tratados con hemodiálisis. Los pacientes que fueron estudiados en el presente trabajo conservan su capacidad de responder a modulaciones autonómicas de la frecuencia cardíaca cuando el procedimiento de hemodiafiltración se realiza con solución dializante y de reposición a 35°C y por tanto indica que mantienen la integridad de su Sistema Nervioso Autónomo en contraposición por lo repetidamente encontrado en publicaciones previas. Una explicación para esta paradoja sería que pacientes que reciben tratamiento con hemodiafiltración, han demostrado una mejor eficiencia para mantener al paciente libre de exceso de volumen, de uremia y con mejor estado nutricional ³⁵.

En nuestro servicio esto ha sido bien documentado y se ha logrado mantener a los pacientes con fósforo sérico controlado sin necesidad de restricción de dieta ni quelantes de fósforo, como se puede observar en la tabla 1 donde se muestran las condiciones basales de los pacientes. También podemos demostrar el buen control de la hipervolemia en este grupo de pacientes que reciben regularmente hemodiafiltración al observar el buen control de la presión arterial sin necesidad de antihipertensivos y finalmente se puede inferir la buena eficiencia alcanzada con la hemodiafiltración regular al observar el nivel de hemoglobina de 10g/dl sin apoyo de eritropoyetina. Esta mejor eficiencia de hemodiálisis podrían ser la explicación del porque nuestros pacientes sin comorbilidades asociadas que tienden a cursar con polineuropatía conservan la capacidad de respuesta autonómica simpática al ser expuestos a una baja temperatura de la solución dializante y de reposición.

Una de las explicaciones más aceptadas a la mejor estabilidad hemodinámica cuando se baja la temperatura de la solución dializante durante los procedimientos de hemodiálisis es que la resistencia vascular periférica se incrementa por la ultrafiltración. Selby y col (28), confirmaron que este efecto es mayor con el uso de solución dializante y de reposición a 35°C, comparando con solución dializante y de reposición a 37°C. Teniendo en cuenta que el incremento de la resistencia vascular esta determinada por la activación simpática en la

regulación autonómica, se optó en este estudio la utilización de pacientes que son sometidos regularmente a hemodiafiltración en lugar de hemodiálisis y el estudio se hizo durante sesiones de hemodiafiltración. A diferencia de la hemodiálisis, durante la hemodiafiltración se hemofiltran alrededor de 15 a 20 L que se reponen por rutina del servicio en forma postdilucional, o sea en la sangre que ya pasó por el filtro antes de entrar de regreso al paciente (línea venosa). Esta acción acentúa las posibilidades de observar la respuesta autonómica al cambio de temperatura de la solución dializante.

Como se observa en la tabla 4, no se documentó una diferencia en la concentración de catecolaminas séricas, con ambos tipos de prescripción de temperatura, de solución dializante 37 y 35°C, y sólo se hizo evidente el incremento de norepinefrina comparando concentración basal y a 90 minutos con temperatura de solución dializante de 35°C, (345 vs 398pg/mL, $p < 0.03$) y no se presento cambios significativos en las concentraciones o delta de epinefrina. Una explicación sería el rápido metabolismo postsináptico que suelen tener las catecolaminas por lo que el haber documentado un cambio refuerza aún más la impresión de la activación simpática cuando se baja la temperatura de la solución dializante. Un estudio por Galeta y cols ³², demostró un comportamiento similar de catecolaminas séricas a nuestro estudio, con la limitante de que no se realizó medición de la actividad autonómica ni se realizó prescripción de temperatura de solución de líquido dializante

Otra explicación adicional para la mayor estabilidad hemodinámica y por tanto para el control de la presión arterial durante la ultrafiltración durante las sesiones de hemodiafiltración es la remoción de energía térmica que esta condicionado por el procedimiento extracorpóreo y depende de la cantidad de calor liberado o removido del paciente. Esto a su vez esta determinado por el tipo de prescripción de temperatura de solución dializante. El uso de solución de líquido dializante a 35°C induce una mayor remoción de energía lo cual no ocurre con la solución de líquido dializante caliente (37°C)³³. Un comportamiento semejante fue obtenido en el presente estudio, como se ve en la figura 5, donde la

energía removida de -257 con prescripción de temperatura de líquido dializante a 35°C contra la ganancia de calor de 93 KJ con prescripción de temperatura de solución dializante a 37°C.

El gasto energético en reposo en pacientes en hemodiálisis crónica se ha encontrado incrementado pero sin una base teórica bien definida. Diferentes causas han sido atribuidas para explicar este incremento tales como el incremento de la precarga del miocardio, anemia crónica, cardiomiopatía, cardiopatía isquémica y el estado nutricional del paciente entre otras ²⁹. El estudio secuencial de gasto energético en reposo presentado por Ikizler y cols ²⁹ informa de un aumento significativo durante la primera y la segunda hora de hemodiálisis con respecto a la medición basal sin prescripción de temperatura de líquido dializante definida. Un resultado controversial es presentado por Horacek y cols ³⁴ quienes no documentaron cambios significativos en el gasto energético en reposo de pacientes sometidos a hemodiálisis con prescripción de temperatura de solución dializante en isoterminia y termoneutra. Los resultados obtenidos en este trabajo de tesis son similares a los obtenidos por Horacek y col. ³⁴, y pueden justificarse debido a que el uso de solución dializante con diferente temperatura (35 y 37°C) modifica únicamente la remoción de calor manteniendo sin cambios significativos al gasto energético en reposo en hemodiálisis lo que se evidencia en nuestro estudio. No existen estudios de determinación de gasto energético con diferente prescripción de temperatura de solución dializante.

En el análisis de los sustratos metabólicos en este estudio se muestran en las figuras 14 y 15 donde observa el mismo comportamiento en ambas prescripciones de temperatura de solución de líquido dializante a 35 y 37°C y se evidencia en ambas condiciones incremento en el consumo de carbohidratos como fuente de energía en la medición intradialítica, que puede estar relacionado al consumo de glucosa disponible en la solución dializante y de reposición, al agotarse este consumo, se evidencia en la medición final incremento de la utilización de la proporción de lípidos como fuente de energía. Aunque no se observan diferencias entre las diferentes prescripciones en la temperatura del

dializante, la reproducibilidad de las determinaciones refuerza la exactitud de la calorimetría indirecta para el estudio de estas variables y que será base para futuros estudios en relación al efecto de la variación en la concentración de glucosa sobre activación del Sistema Nervioso Autónomo.

A futuro también es recomendable la valoración de la sensibilidad del barorreceptor al ser este uno de los determinantes de la disautonomía neurovegetativa *perse* con la que cursan estos pacientes, a través de la cuantificación de la concentración sérica de la hormona paratiroidea (PTH), ya que se presume que éste es un marcador determinante de la sensibilidad de este barorreceptor y por otra parte del gasto energético en reposo en pacientes sometidos a hemodiafiltración.

En vista a que el grupo de estudio se encuentra en un programa de trasplante, es recomendable continuar con el monitoreo de la disautonomía neurovegetativa con la que cursan estos pacientes, posterior a la recuperación de la función renal después del trasplante renal con el fin de valorar la evolución, progresión y probablemente la remisión de la misma.

CONCLUSIONES

El análisis del sistema nervioso autónomo y sus componentes, simpático y parasimpático, mediante la determinación de la variabilidad de la frecuencia en el presente trabajo de tesis determinó que el uso de solución dializante con temperatura de 35°C activa el componente simpático del sistema nervioso autónomo en el curso de la sesión de hemodiafiltración. Esto fue respaldado con el incremento de la banda simpática (BF), incremento del intervalo R-R y el aumento de las concentraciones séricas de norepinefrina.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kim KE, Neff M, Cohen B, Somerstein M, Chinitz J, Onesti G, Swartz C: Blood volumen changes and hypotension during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 16:508-514, 1970.
2. Perazella MA: Approach to patients with intradialytic hypotension: a focus on therapeutic options. *Semin Dial* 12:175-181, 1999.
3. Donauer, Johannes : Hemodialysis-Induced Hypotension: Impact of Technologic Advances. *Semin Dial* 17:333-335, 2004.
4. Daugirdas JT: Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 38(Suppl 4), 2001.
5. Daugirdas JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney International*, 39:233-246, 1991.
6. Wang SJ, Liao KK, Liou HH, Lee SS, Tsai CP, Lin KP, Kao KP, Wu ZA: S s sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve* 17:411-8, 1994
7. Chang Ming-Hong, Chou Kang-Ju : The Role of Autonomic Neuropathy in the Genesis of Intradialytic Hypotension *Am J Nephrol* 21:357-361, 2001.
8. Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG: Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest.* 90:1657-65, 1992.
9. Lerma C, Infante O, JoséMV: System for analysis of heart rate variability. *Electro* 22:63-67,2000
10. Lerma C, Infante O, JoséMV: System for recording and analysis of pulse wave variability and heart rate variability *Electro* 24:74-77,2002
11. Reena Rampuria, MArtica Hall: Heart rate variability (HVR), in kidney failure: Measurement and consequences of reduced HVR. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23(2):444- 454, 2008.
12. De Jong MJ, Randall DC. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 20:186-95, 2005.
13. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the

North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 17(3):354-81, 1996.

14. Koji Tamura, Hisako Tsuji, Takashi Nishiue, Tokio Higashi, Toshiji Iwasaka MD. Determinants of Heart Rate Variability in Chronic Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 31:602-606, 1988
15. Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL: Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int.* 41:961-965, 1992.
16. Santoro A.; Mancini E.; Canova C.; Mambelli E. Source: Thermal balance in convective therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18:vii41-5, 2003.
17. Kamimura M.A., Draibe S.A., Avesani C.M. Canziani M.E.F., Colugnati F.A.B., Cuppari L.: Resting energy expenditure and its determinants in hemodialysis patients. *European Journal of Clinical Nutrition* 61, 362-367, 2007
18. Lange H, Schwickardi M, Hermann W, Dahmen G, Issing J, Kraemer M, Kuhlmann U: Effects of dialysate temperature on resting metabolic rate (RMR) during extracorporeal hemodialysis (HD) in ESRD. *Int J Artif Organs* 18:425, 1995.
19. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al: The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients Results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 40: 280-290, 2002
20. Genovesi S, Bracchi O, Fabbrini P, Luisetto E, Viganò MR, Lucini D, Malacarne M, Stella A, Pagani M. Differences in heart rate variability during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 22:2256-62, 2007.
21. Tong YQ, Hou HM. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* ;27:63-9, 2007.
22. Zitt E, Neyer U, Meusburger E, Tiefenthaler M, Kotanko P, Mayer G, Rosenkranz AR. Effect of Dialysate Temperature and Diabetes on Autonomic Cardiovascular Regulation during Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 28;31:217-225, 2008.
23. Charra B, Laurent G, Chazot C, Colemard E, Terrat JC, Vanel T, Jean G, Ruffet M: Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant.* 11: 16-19. 1996.
24. Victor RG, Leimbach Seals DR, Walling: Effects of the cold pressor test on the muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 9:429-436 1987.

25. Carla Maria Avesani, Sergio Antonio Draibe, Maria Ayako Kammimura, Maria Aparecida Dalboni, Lilian Cuppari. Decreased resting expenditure in non dialysed chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 19: 3091-3097 2004.
26. Van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KML: Thermal effects and blood pressure response during post-dilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of volume of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 12:1916–1920, 2001.
27. Maggiore Q, Pizzarell F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T: Cardiovascular stability during hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 15:S68±S73, 2000
28. Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol*. Nov;1:1216-25, 2006.
29. Alp Ikizler, Rebecca L, Wingard, Robert A, Parker, Raymond M.: Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:2646-2653, 1996
30. Morris AT, Schneditz D, Fan Z, Kaufman AM, Levin NW: Dialysate temperature is not the sole determinant of extracorporeal blood cooling during hemodialysis (HD) *J Am Soc Nephrol* 7:1414, 1996.
31. Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP: Amelioration of hemodialysis associated hypotension by use of cool dialysate. *Am J Kidney* 5:124-127 1985
32. Galletta Fabio, Adamasco Cupisti, Ferdinando Franzoni, ester Morelli, Rafael Caprioli, Paolo Rindi, Giuliano Barsotti. Changes in heart rate variability in chronic uremic patients during ultrafiltration and hemodialysis. *Blood Purification*, 19: 395-400, 2001
33. Pizzarelli F. From dialysate temperature to thermal balance. *G Ital Nefrol*. 23(1):29-36. 2006.
34. Jiri Horacek, Sylvie Dusilova, Magdalena Fortova, Frantisek Lopot, Marta Kalousova, Lubos Sobotka, Valdimir Tesar. Resting energy expenditure and thermal balance during isothermic and thermoneutral haemodialysis heat production does not explain increased body temperature during haemodialysis *Nephrol Dial Transplant*. 19: 1-8 2007.
35. Francesco Pizzarelli. Is online hemodiafiltration associated with greater cardiovascular stability than hemodialysis? *Natural Clinical Practice Nephrology* 2: 480-483 2006