



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS  
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA  
SECCIÓN DE BIOELECTRÓNICA

Análisis de la influencia de la temperatura del líquido dializante en el control autonómico y metabólico en pacientes tratados con hemodiálisis

**Tesis que presenta**

Héctor Fernando Sandoval Espinoza

**para obtener el Grado de**

**Maestro en Ciencias**

en la Especialidad de

Ingeniería Eléctrica

**Director de la Tesis:** Dr. Carlos Alvarado Serrano

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco al Centro de Investigación y de Estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional el haberme incorporado a sus filas y darme todas las facilidades y apoyo para realizar ésta tesis. Así también a México que mediante el CONACyT me dio el apoyo económico para solventar mis estudios.

Al Doctor Carlos Alvarado Serrano que apoyó este trabajo, primeramente aceptando dirigirlo y posteriormente aportando ideas para complementarlo, guía en los aspectos técnicos y de estilo, además ayuda en las referencias y en la lógica seguida para los programas realizados.

A mi madre por la paciencia, la ayuda, el amor incondicional que me ha brindado siempre y el estímulo diario que me ayudó a vencer la adversidad.

A mi padre por el apoyo a terminar este posgrado y los consejos dados durante esta tesis.

A mi hermano Carlos y mi hermana Christian por el ánimo, asesoría y apoyo que me han dado durante toda mi vida.

A mis tíos, primos que me han influenciado en el progreso con su ejemplo y esfuerzo para conseguir las metas personales.

A los doctores Lorenzo Leija, Ernesto Suaste y David Elías por su apoyo académico y técnico durante las materias y en este trabajo de tesis.

Al Doctor Héctor Alejandro Pérez-Grovas por permitirme el acceso a los pacientes de la sala de hemodiálisis, del cual es el jefe, y gracias además por resolver todas las dudas acerca de la fisiología renal y sobre todo el procedimiento hemodialítico, igualmente al MC Miguel Cadena por su asesoría en calorimetría y las gestiones necesarias para la obtención de los datos.

Gracia a la doctora Claudia Lerma que me asesoró en el tema de la VFC con las referencias y los textos fundamentales sobre el tema.

A la M. I. y C. P. Renné Jazminé OSORIO George por su estímulo y ejemplo de dinamismo y perseverancia.

A todos mis compañeros y amigos de la sección de bioelectrónica que me otorgaron su amistad, compañerismo y buen humor haciendo la maestría amena y divertida.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por haberme permitido el acceso a la sala de hemodiálisis donde fueron hechas todas estas mediciones.

Así mismo al personal administrativo del departamento y la sección por las facilidades dadas para realizar los trámites administrativos.

# Contenido

<b>Resumen</b> .....	v
<b>Abstract</b> .....	vi
<b>Capítulo 1 Introducción</b> .....	1
1.1 Planteamiento del problema .....	1
1.2 Objetivos .....	4
1.2.1 Objetivo general .....	4
1.2.2 Objetivos específicos .....	5
1.3 Estructura de la tesis.....	5
<b>Capítulo 2 Antecedentes</b> .....	6
2.1 Fisiología renal .....	6
2.2 Hemodiafiltración.....	13
2.3 Problema médico de la hemodiálisis .....	15
2.4 Anatomía del corazón .....	16
2.4.1 Actividad eléctrica del corazón .....	18
2.4.2 Origen de la actividad eléctrica del corazón .....	19
2.4.3 Sistema de conducción eléctrica del corazón .....	21
2.4.4 Electrocardiografía .....	24
2.5 Uso clínico del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca .....	27
2.6 Fisiología del sistema termorregulatorio .....	28
2.7 Conceptos básicos de regulación corporal .....	30
2.8 Antecedentes de calorimetría indirecta .....	31
2.9 Tasa metabólica en reposo (o basal) .....	32
2.10 Uso de calorimetría indirecta en el ambiente clínico.....	34
2.11 Uso de calorimetría indirecta en hemodiálisis .....	35
<b>Capítulo 3 Metodología</b> .....	36
3.1 Participantes del estudio .....	36
3.1.1 Tipo de estudio .....	36
3.1.2 Población Diana .....	36
3.1.3 Población accesible .....	36
3.1.4 Criterios de inclusión.....	36
3.1.5 Criterios de exclusión .....	36
3.1.6 Criterios de eliminación.....	36
3.1.7 Características del manejo clínico .....	37

3.2	Diseño experimental .....	37
3.3	Condiciones de estudio.....	38
3.4	Materiales empleados .....	38
3.5	Descripción de la medición en los pacientes .....	39
3.6	Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca .....	40
3.6.1	Procesamiento del ECG y del tacograma .....	40
3.6.2	Análisis en el dominio del tiempo .....	41
3.6.3	Análisis en el dominio de la frecuencia .....	47
3.6.4	Análisis en el dominio tiempo-frecuencia .....	49
3.7	Análisis estadístico.....	55
<b>Capítulo 4 Resultados y Discusión .....</b>		<b>57</b>
4.1	Análisis de datos termodinámicos .....	57
4.2	Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	59
4.2.1	Análisis en el dominio del tiempo .....	59
4.2.2	Análisis en el dominio de la frecuencia .....	62
4.2.3	Análisis en el dominio tiempo-frecuencia .....	63
4.3	Análisis del gasto energético en reposo .....	64
4.4	Análisis de la presión arterial .....	66
4.5	Discusión .....	67
<b>Capítulo 5 Conclusiones.....</b>		<b>72</b>
<b>Referencias .....</b>		<b>73</b>

## Resumen

Los pacientes en tratamiento hemodialítico pierden en ocasiones el equilibrio hemodinámico lo que se manifiesta clínicamente en hipotensión (alrededor del 20% de las sesiones) hecho que aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes debido a que pueden sufrir un choque neurocardiogénico. El origen de la hipotensión es múltiple y controvertido, aceptándose como un factor importante la acumulación de calor en la paciente con elevaciones de temperatura mayores de 1°C, lo cual genera un incremento de temperatura y tiende a provocar vasodilatación periférica aumentando el riesgo de que el paciente sufra un cuadro de hipotensión.

Debido a este problema se ha optado por usar distintas temperaturas del líquido dializante para generar un control indirecto sobre la hemodinámica del organismo que no favorezca los eventos de hipotensión. Actualmente un gran número de salas de hemodiálisis tienen como premisa que el dializante a 35°C aporta más beneficios que aplicado a 37°C, porque se cree que el dializante a 35°C activa la rama simpática del organismo provocando vasoconstricción periférica, aumenta el gasto energético y pone en alerta toda la economía lo que previene en el paciente, en última instancia, el riesgo de hipotensión durante la sesión de hemodiálisis.

Para probar esta hipótesis se realizó un estudio clínico experimental comparativo en un grupo de 10 pacientes (8 mujeres, 2 hombres; edad  $31.2 \pm 12.7$  años) sin diabetes mellitus, sin cardiopatía o algún tipo de enfermedad autoinmune. Cada paciente tuvo una sesión de hemodiafiltración (HDF) con dializante a 35°C y después, otro día y en forma cruzada, otra de sus sesiones a 37°C. Durante cada sesión se registraron: (a) El intercambio energético entre la máquina de hemodiálisis y el paciente, (b) el electrocardiograma (ECG) para obtener los intervalos *RR* y analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en los dominios del tiempo, de la frecuencia y tiempo-frecuencia, (c) el intercambio gaseoso ( $VO_2$  y  $VCO_2$ ) para calcular el gasto energético con el método de calorimetría indirecta y (d) la presión arterial. Estos registros se hicieron al inicio de la sesión (T1) transcurrida una hora (T2) y al final de la sesión (T3). Los datos obtenidos fueron analizados mediante un análisis de varianza de Friedman y prueba de Wilcoxon dado que la población analizada fue pequeña y no se les asume una distribución gaussiana, se usó un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Al mismo tiempo se realizó un análisis *pos-hoc* de Dunn del momento T1 vs T2 y los momentos T1 vs T3.

Cuando el dializante se aplicó a 37°C se observaron cambios significativos en la temperatura arterial ( $p < 0.0004$ ), en el índice SDANN ( $p = 0.00303$ ), en el valor de la probabilidad del índice MIRR, en el consumo de carbohidratos y el consumo de grasa. En contraste, cuando se usó dializante a 35°C existieron cambios significativos en el valor de la probabilidad de la SDANN ( $p = 0.0009$ ), en el  $Load_{index}$  ( $p = 0.008$ ), en el MIRR ( $p = 0.01$ ), en el índice LF/HF ( $p = 0.0112$ ), el consumo de carbohidratos ( $p = 0.0001$ ), el consumo de grasa ( $p = 0.0002$ ) y la más notable la presión arterial sistólica ( $p = 0.004$ ) con tendencia a la baja. De acuerdo a los resultados se concluye que el dializante a 35°C provoca una serie de desequilibrios que disminuyen la presión arterial.

## Abstract

Hemodialysis patients sometimes lose hemodynamic balance which is manifested clinically in hypotension (about 20% of the sessions) fact that increases the risk of mortality in patients because they can suffer a neurocardiogenic shock. The origin of hypotension is multiple and controversial, it had accepted as an important factor the heat buildup in the patient with raised levels of temperature of 1°C, generating a temperature increase that tends to cause peripheral vasodilation, increasing the risk that the patient has an event of hypotension.

Because of this problem it has opted to use different temperatures of the dialysate to generate an indirect control over the hemodynamics of the body that does not favor the events of hypotension. Currently a large number of hemodialysis facilities are premised that the dialysate at 35°C provides more benefits applied at 37°C, because it is believed that the dialysate at 35°C activates the sympathetic branch of the organism leading to peripheral vasoconstriction, increases energy expenditure and alerts the entire organism which prevents the patient, ultimately, the risk of hypotension during hemodialysis session.

To test this hypothesis a comparative experimental clinical trial was performed in a group of 10 patients (8 women, 2 men, age  $31.2 \pm 12.7$  years) without diabetes mellitus, without heart disease or any kind of autoimmune disease. Each patient had a session hemodiafiltration (HDF) with dialysate at 35°C and then another day and in a crossed form, another of his sessions at 37°C. During each session were recorded: (a) The energy exchange between the hemodialysis machine and the patient, (b) the electrocardiogram (ECG) to obtain the RR intervals and analyzing the heart rate variability (HRV) in the domains of time, frequency, and time-frequency, (c) gas exchange ( $VO_2$  and  $VCO_2$ ) to calculate energy expenditure with the method of indirect calorimetry and (d) blood pressure. These records were made at the beginning of the session (T1) after one hour (T2) and at the end of the session (T3) The data obtained were analyzed by analysis of Friedman and Wilcoxon test (as appropriate) since the analyzed population was small and non-Gaussian is assumed, a significance level of  $p < 0.05$  was used. At the same time a Dunn's post-hoc analysis in T1 vs T2 and T1 vs T3 was performed.

When the dialysate was applied to 37°C, significant changes was observed in blood temperature ( $p < 0.0004$ ), in SDANN index ( $p = 0.00303$ ), the probability value of the MIRR index, consumption of carbohydrate and the fat intake. In contrast, when dialysate was used at 35°C significant changes were observed in the SDANN ( $p = 0.0009$ ), the  $Load_{index}$  ( $p = 0.008$ ), in the MIRR ( $p = 0.01$ ), in the LF/HF index ( $p = 0.0112$ ), in the carbohydrate intake ( $p = 0.0001$ ), in the fat intake ( $p = 0.0002$ ) and the most notable in the systolic blood pressure ( $p = 0.004$ ) with downward trend. According to the results it concludes that the dialysate at 35°C causes a number of imbalances which lowers blood pressure.

# Capítulo 1 Introducción

## 1.1 Planteamiento del problema

El estudio del control autónomo en pacientes tratados con hemodiálisis ha motivado diversos trabajos, debido a que durante el tratamiento es posible que los pacientes padezcan hipotensión en algún momento de la sesión, por este motivo actualmente existen varios métodos ideados para prevenir y remediar la hipotensión ya que se presenta en aproximadamente en el 30% de las sesiones [1].

Diversas experiencias médicas han ubicado al manejo de la temperatura del dializante como el método más efectivo entre los métodos preventivos para preservar la presión arterial en los pacientes. Este manejo consiste en escoger temperaturas inferiores a la temperatura corporal, bajo la premisa de que una temperatura “fría” en el dializante (35-35.5°C) activa el sistema nervioso autónomo (SNA) en su rama simpática para que a su vez ésta active los órganos efectores provocando, entre otras cosas: vasoconstricción periférica, y un aumento de la presión, la frecuencia cardíaca y el gasto energético. Esta afirmación está sustentada por evidencia que confirma que la propensión a hipotensión disminuye en cierto tipo de pacientes y es el argumento que se usa para justificar que en algunas salas se prescriba el uso generalizado de hemodiálisis “fría”, aunque también existan detractores del uso de dializante frío argumentando que, en algunos pacientes estables no es necesario e incluso es contraproducente [2, 3].

En el 2007, se publicó un análisis sobre la situación de la insuficiencia renal crónica (IRC) y la hemodiálisis en México [4], ese informe declara que lamentablemente se desconoce la prevalencia total de pacientes en terapia renal, debido a que en México, como en otros países, gran parte de la información sobre la epidemiología de la IRC proviene de extrapolaciones del número de casos conocidos de pacientes en terapia de remplazo renal. La mayoría de los datos estadísticos se obtienen de las compañías que producen suministros para la diálisis o medicamentos y de asociaciones o instituciones como la Fundación Mexicana del Riñón, por lo que se carecen de datos sustentados en evidencia científica y sin sesgos comerciales. Los principales proveedores de terapia dialítica en el país son Fresenius<sup>®</sup>, Baxter<sup>®</sup> y Pisa<sup>®</sup> [5], que tienen convenios con instituciones públicas que cuentan con programas para el tratamiento de la enfermedad renal crónica y terapia de reemplazo renal. Además la prevalencia reportada de la terapia de remplazo renal no mide la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal porque elude otros factores importantes como los niveles de detección, referencia y aceptación de dicho tratamiento. Con base en los datos del registro de diálisis

y trasplante del estado de Jalisco y del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se calcula que existen aproximadamente 40 mil pacientes en alguna modalidad de terapia del remplazo renal, de 1993 a 2001. México experimentó un aumento de la población en diálisis de alrededor del 11% anual y se ubica como la onceava causa de muerte en México (Fig. 1.1).

Actualmente el 50% de la población mexicana está amparada por tres instituciones de seguridad social: el IMSS, el ISSSTE y la Secretaría de la Defensa Nacional y en los últimos dos años el Seguro Popular, administrado por la Secretaría de Salud, que ha asegurado a 10 millones de personas adicionales. No obstante, alrededor del 40% de la población continúa sin ningún tipo de seguridad social, por lo que no tiene acceso a una cobertura universal, incluyendo alguna terapia de reemplazo renal. El IMSS trata al 80% de los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento, cifra que se concentra aproximadamente en 160 hospitales que cuentan con el servicio de diálisis peritoneal y/o hemodiálisis [6].



Fig. 1.1. Principales causas de defunción en México en donde la IRC ocupa el onceavo lugar [7]

Aunque existen muchos trabajos que han estudiado las repercusiones en el organismo del dializante a distinta temperatura (en el intervalo de 35-38°C), son pocos los trabajos de investigación que hacen un estudio cruzado para comparar el resultado de usar una u otra temperatura. El estado actual del conocimiento acerca del efecto del control térmico sobre el paciente es parcial debido, en parte, a que como se mencionó inicialmente, en los estudios previos sólo se estudiaron una o dos variables sin tomar en cuenta otras variables que también pueden ser influidas por la elección de la



temperatura del dializante (Fig. 1.2). Igualmente hay una carencia de referencias que haga uso de una metodología integral de investigación sobre las variables que pueden presentar alteraciones durante la hemodiálisis con control térmico, aunado a que en la mayoría de los estudios previos no se emplearon modificaciones en las condiciones bajo las que se realizó la hemodiálisis dentro del grupo de pacientes estudiados, con el fin de llevar a cabo estudios cruzados entre los mismos pacientes.

La sala de hemodiálisis a la que se tuvo acceso para realizar las mediciones de los pacientes pertenecen al Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en esta sala los pacientes son beneficiados por un cambio en el paradigma del tratamiento que les da ventajas sobre otros pacientes nefróticos. Estas ventajas se enumeran a continuación:

- Dieta sin restricciones en el consumo de proteínas, ni fosfatos ni sodio o potasio.
- Se evita el uso de medicamentos antihipertensivos.
- Se prescinde de dosis de eritropoyetina a los pacientes, que es la hormona que regula la producción de eritrocitos.
- Del mismo modo se vuelve innecesario el uso por parte de los pacientes de quelantes de fósforo que son medicamentos que, según su farmacodinámica propia, evitan la absorción de fósforo por el organismo.

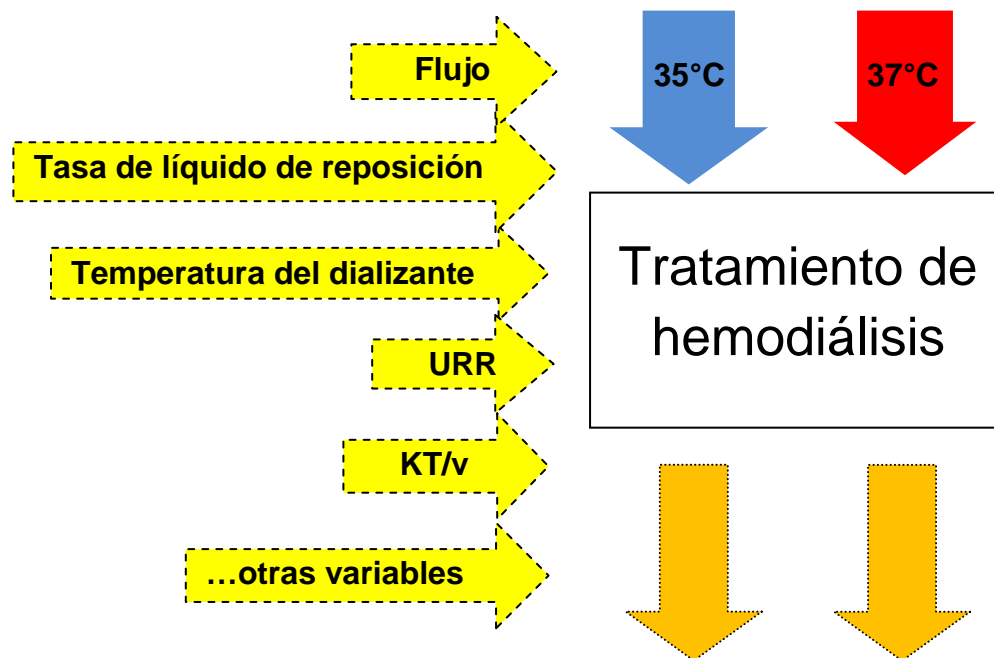


Fig. 1.2 Factores involucrados en el tratamiento de hemodiálisis. URR tasa de remoción de urea,  $KT/v$  cociente del logaritmo de la concentración de urea inicial entre la concentración final

Aun con todas esas ventajas los pacientes descritos también pueden padecer hipotensión y el entender las ventajas y desventajas del control térmico del dializante en este grupo particular de pacientes ayudaría a complementar el conocimiento sobre este tema [8, 9].

En este estudio se propuso una metodología basada en un estímulo, que fue la temperatura del dializante (variable independiente) y posteriormente la medición de variables controladas, como el gasto energético (incluyendo la proporción en el consumo de sustratos), variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en el dominio de tiempo, dominio de la frecuencia y en el dominio tiempo-frecuencia, y la medición de una variable regulada, en este caso la presión arterial tanto sistólica como diastólica (Fig. 1.3) [10-12].

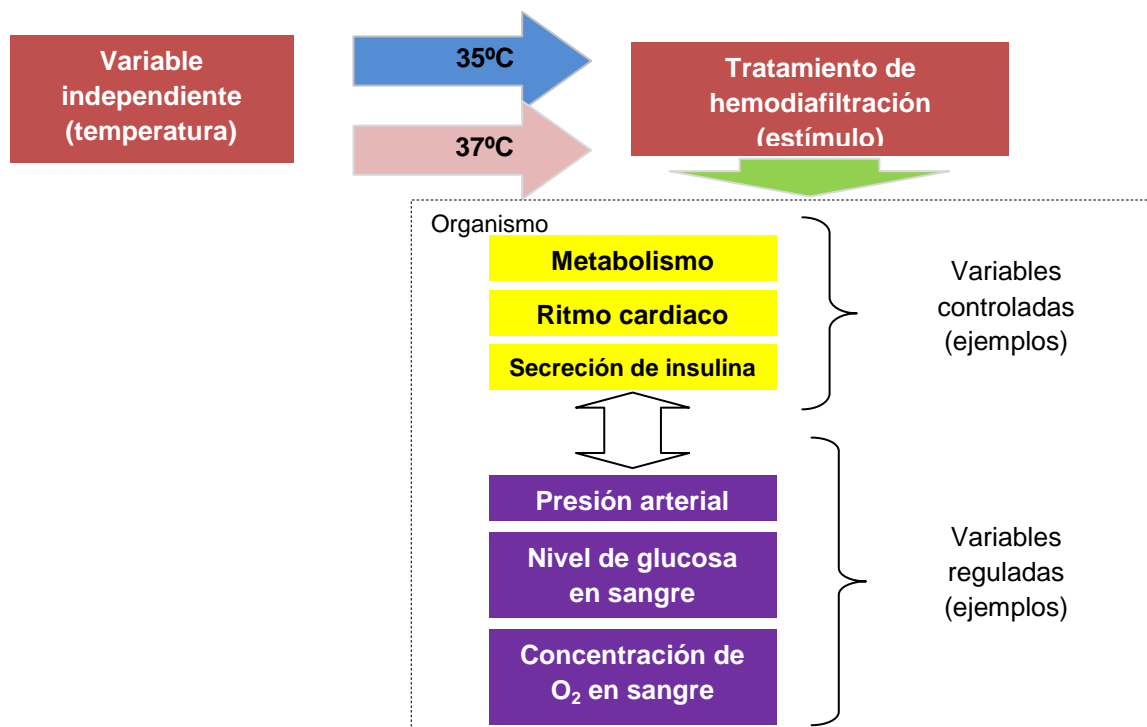


Fig. 1.3 Metodología utilizada en el estudio realizado.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo general

- Caracterizar la respuesta autonómica y metabólica en pacientes renales tratados con hemodiálisis a las temperaturas de 35°C y 37°C del líquido dializante.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Desarrollar los programas para los diferentes métodos de análisis de la VFC en el software MatLab<sup>®</sup>
- Analizar la VFC en pacientes en hemodiafiltración (HDF) a 35°C y a 37°C, en el dominio del tiempo, de la frecuencia y del tiempo-frecuencia.
- Analizar el gasto energético en estos pacientes mediante pruebas de calorimetría indirecta
- Analizar la presión arterial en estos pacientes, que es una de las variables reguladas más importantes del organismo

### 1.3 Estructura de la tesis

La tesis está dividida en 5 capítulos. En el primer capítulo se aborda el planteamiento del problema y los objetivos de la tesis. Dentro del segundo capítulo se exponen los antecedentes y el estado de la técnica donde se incluye una breve historia de la electrocardiografía, del SNA, la fisiología renal y el proceso de HDF. En el tercer capítulo se describe el grupo de estudio utilizado y la metodología empleada para la medición de las variables. En el cuarto capítulo se exponen los resultados de los diferentes análisis de la VFC en los diferentes dominios (tiempo, frecuencia, tiempo-frecuencia), el análisis del gasto energético en reposo (**GER**) y la presión arterial, además se expone la discusión sobre los resultados obtenidos. Las conclusiones de esta tesis se encuentran en el capítulo cinco y finalmente las referencias utilizadas.

## Capítulo 2 Antecedentes

### 2.1 Fisiología renal

El sistema urinario consiste en dos riñones, dos uréteres, la vejiga y la uretra (Fig. 2.1). Una vez formada por los riñones la orina es conducida a la vejiga por los uréteres y la vejiga almacena la orina hasta el momento de excretarla, en ese momento la orina se mueve a través de la uretra y sale del organismo. Los riñones son órganos pares que se apoyan en la pared posterior de la cavidad abdominal, un poco arriba de la cintura y cerca de la doceava costilla. Cada riñón tiene la forma de un frijol, tienen un tamaño semejante a un puño y se encuentran entre el peritoneo y la cavidad abdominal.

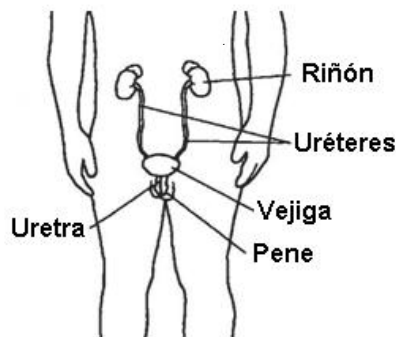


Fig. 2.1. Partes básicas del sistema urinario [13].

Los riñones reciben su suministro sanguíneo de las arterias renales las cuales parten de la aorta y llegan a cada riñón en una región llamada el hilus renal, el peso de cada riñón es de sólo 115-170 gramos (menos de la mitad de una libra) su peso combinado es de menos del 1% del peso corporal de un hombre adulto, a pesar de esto los riñones reciben cerca del 20% del gasto cardiaco en condiciones de reposo, este rico suministro de sangre es crucial para la función renal no sólo porque provee de oxígeno y nutrientes (Los riñones consumen el 16% del trifosfato de adenosina (ATP) formado en el organismo) sino también porque también hace posible su función primordial que es remover solutos excedentes, residuos metabólicos y exceso de agua en la sangre en una tasa lo suficientemente rápida, para finalmente expulsarlas en forma de orina. Posteriormente la sangre regresa a la circulación general vía la vena renal, las cuales son paralelas a las arterias renales y desembocan en la vena cava inferior.

Un corte longitudinal de un riñón muestra que contiene dos regiones principales: una capa exterior llamada córtex y una interior llamada médula, la cual es más oscura y tiene una apariencia

estriada. La médula se divide en un conjunto de secciones cónicas llamadas pirámides renales. En las puntas de estas pirámides renales, llamadas papilas, convergen túbulos llamados tubos colectores, los cuales drenan en vías comunes llamadas cálices menores (Fig. 2.2).

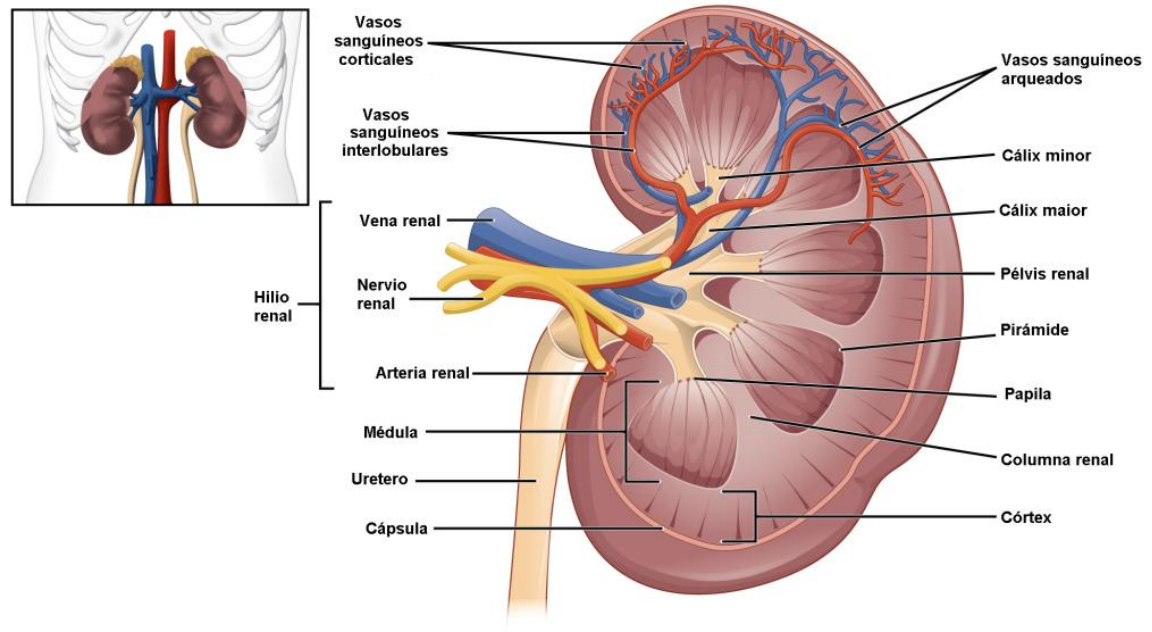


Fig. 2.2 Corte longitudinal de un riñón [14].

Los cálices menores convergen para formar dos o tres pasajes más grandes llamados cálices mayores, los cuales drenan en un único conducto llamado pelvis renal, la porción inicial de los uréteres.

Dentro de cada riñón hay varias pirámides renales formadas por millones de subunidades microscópicas llamadas nefronas, las cuales son las unidades funcionales del riñón, éstas tienen la labor de filtrar la sangre y formar la orina, a primera vista la característica más evidente de la nefrona es un largo y enrollado tubo (llamado túbulo renal) que forma una curva en aproximadamente la mitad de su longitud. Durante el proceso de formación de la orina, el líquido fluye dentro de los túbulos renales, en donde, el líquido filtrado se modifica a su paso por éstos. Después el fluido proveniente de los túbulos desemboca en un conjunto de ductos llamados colectores. La composición del fluido seguirá modificándose en su paso por los ductos colectores, el fluido cuando sale de los ductos colectores en ese momento se le denomina como orina.

Anatómicamente cada nefrona está compuesta de dos partes: un corpúsculo renal que filtra la sangre y un túbulo renal el cual transforma el líquido filtrado en orina.

El corpúsculo renal consiste de dos partes: una estructura esférica en el lado de la entrada de los túbulos renales llamada cápsula de Bowman y una maraña de capilares llamada glomérulo (Fig. 2.3)

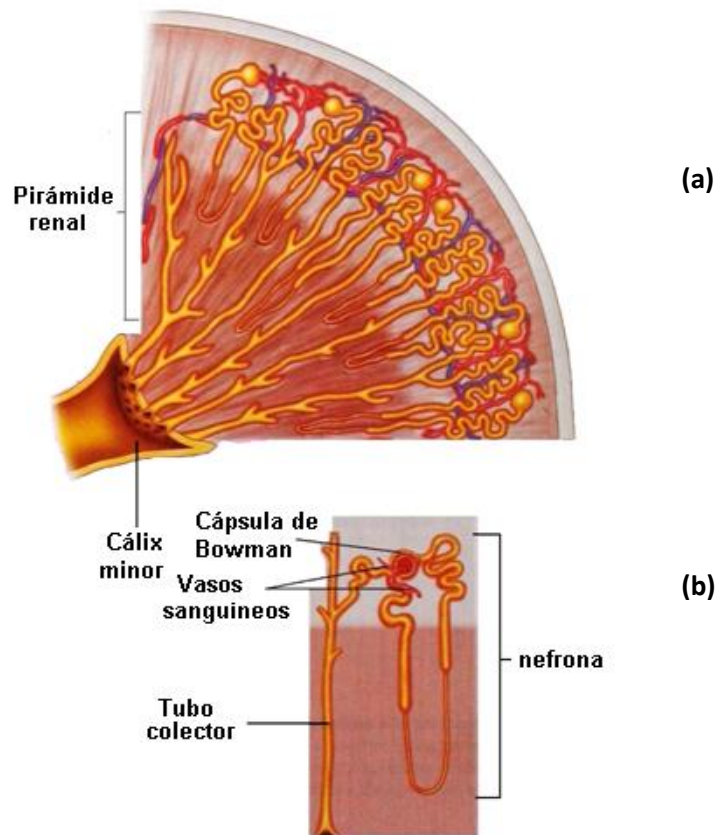


Fig. 2.3 Vista aumentada de: (a) una pirámide renal y (b) una nefrona [15].

El corpúsculo renal es el lugar donde la sangre es filtrada, extrayendo de ésta un fluido semejante al plasma sanguíneo, aunque sin proteínas. Antes que la sangre sea filtrada entra al glomérulo por una arteriola aferente. Como la sangre fluye a través de los capilares glomerulares, se filtra a través de las paredes de los capilares plasma sin proteínas hacia la cápsula de Bowman por un proceso llamado filtración glomerular. La sangre remanente deja el glomérulo vía una arteriola eferente. Este arreglo de dos arteriolas en paralelo con un manto capilar entre éstos permite una mayor regulación de la filtración glomerular. Las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes contienen músculos lisos que pueden contraerse y relajarse en respuesta al sistema nervioso simpático (SNS) para regular su diámetro y así regular la filtración glomerular.

A medida que se filtra el plasma éste fluye desde la cápsula de Bowman a la porción inicial del túbulo renal, llamado túbulo proximal retorcido por su cercanía a la cápsula y su contoneada

estructura, de ahí se va al tubo proximal recto, estos dos túbulos son llamados túbulos proximales. El tubo proximal decanta dentro del asa de Henle, la porción del túbulo que se curva hacia la médula. El asa de Henle está dividida en tres secciones: rama descendente, rama ascendente delgada y la rama ascendente gruesa. La rama descendente es el tubo delgado que inicia desde el túbulo proximal y se incrusta en la médula renal, en la punta del asa, el túbulo da vuelta hacia atrás volviéndose la rama ascendente delgada, en dirección hacia el córtex. Mientras se acerca al córtex éste se amplía tornándose en la parte ascendente gruesa. Desde el asa ascendente del asa de Henle, el líquido va hacia el túbulo torcido distal, que asemeja al túbulo proximal, con la diferencia que es considerablemente más corto. El fluido pasa a una corta y recta porción final de la nefrona, denominado túbulo conector, el cual une la nefrona con el ducto colector. Algunos túbulos vacían su fluido en un único ducto colector y los tubos colectores vacían en los cálices menores.

Existen dos clases de nefronas basadas en su localización: nefronas corticales y nefronas yuxtglomerulares (Fig. 2.4). Una vasta mayoría de nefronas del riñón son corticales, las cuales se localizan casi por completo en el córtex renal, sólo la punta del asa de Henle se sumerge en la médula renal. Las nefronas yuxtglomerulares constituyen alrededor del 15-20% de todas las nefronas, el corpúsculo renal se localiza cerca de la división entre el córtex y la médula. El glomérulo, el túbulo proximal retorcido y túbulo distal retorcido se localizan en el córtex, mientras que el asa de Henle está incrustada en lo profundo de la médula renal. De esta manera los dos tipos de nefrona son fundamentalmente semejantes, hay importantes diferencias funcionales: mientras que la función de ambas nefronas corticales y yuxtglomerulares están directamente involucradas en el proceso de formación de orina, las nefronas yuxtglomerulares tienen también la función de mantener un gradiente osmótico en la médula renal que es crucial en la capacidad del riñón de producir orina altamente concentrada y conservar agua en ciertas condiciones.

En el sitio donde la porción inicial del túbulo distal se pone en contacto con las arteriolas aferentes y eferentes, a esta estructura se le denomina aparato yuxtglomerular. El aparato yuxtglomerular tiene dos componentes, un grupo de células epiteliales del túbulo llamada mácula densa y células granulares (o células yuxtglomerulares) células especializadas en las paredes de las arteriolas aferentes (y menos presentes en las eferentes) que tienen citoplasmas granulares debido a la presencia de numerosos gránulos secretores que contienen una hormona llamado renina.

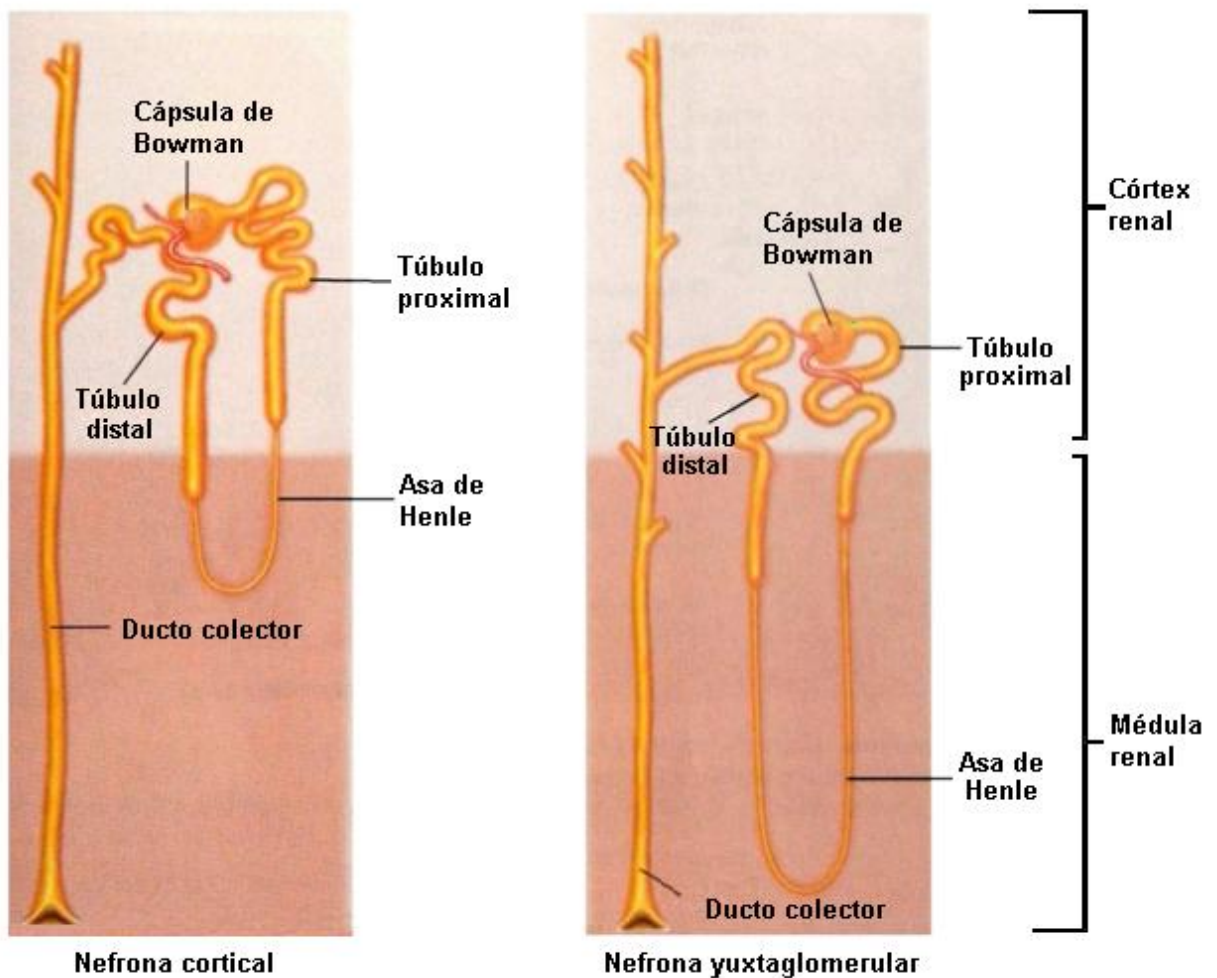


Fig. 2.4 Imagen de una nefrona cortical y de una nefrona yuxtaglomerular [15].

El aparato yuxtaglomerular juega un papel importante en la regulación del volumen sanguíneo y la presión arterial. En el riñón, la arteria renal se ramifica en arteriolas por segmentos las cuales se ramifican en arterias más pequeñas arterias interlobulares, y de donde la sangre es llevada a cada nefrona por las arteriolas aferentes, las cuales llevan a los capilares glomerulares. La sangre es retirada de los capilares glomerulares mediante las arteriolas eferentes, las cuales dan lugar a uno de dos tipos de conjuntos capilares: los capilares peritubulares que vienen de arteriolas eferentes de nefronas corticales y que están cerca de los túbulos renales y a los vasos rectos los cuales parten de arteriolas eferentes de nefronas yuxtaglomerulares, y son redes de vasos sanguíneos que forman bucles a lo largo de las asas de Henle y los túbulos conectores incrustados profundamente en la médula renal, cada uno de los conjuntos capilares tiene una función distinta en la formación de orina.



Los capilares peritubulares y los vasos rectos drenan en las venas interlobulares. De ahí, la sangre sale de la nefrona mediante las células arqueadas y de ahí a las venas interlobulares las cuales van paralelas a su respectiva contraparte, que posteriormente desembocan a la vena renal.

En los riñones, agua y solutos se intercambian para regular la composición del plasma y finalmente las sustancias removidas son excretadas en forma de orina la cual asemeja al mismo plasma en su composición, excepto por la falta de proteínas propias del plasma. Hay tres procesos de intercambio de fluidos en la nefrona: (1) filtración glomerular es el flujo del plasma del glomérulo a la cápsula de Bowman. (2) Reabsorción es el transporte selectivo de moléculas del lumen a los túbulos renales al fluido intersticial del exterior de los túbulos. Las moléculas reabsorbidas entran a los capilares peritubulares por difusión y después éstas regresan a la circulación sanguínea general. (3) La secreción, es el transporte selectivo de moléculas desde el fluido peritubular al lumen de los túbulos renales. Estas moléculas secretadas vienen del plasma de los capilares peritubulares. La filtración del corpúsculo renal es manejada por las fuerzas de Starling presentes en las paredes de los capilares glomerulares, estas fuerzas de Starling son las mismas fuerzas que conducen la filtración de fluido de los capilares hacia el organismo. Las paredes de la cápsula de Bowman y las paredes del túbulo renal están compuestas de una capa continua de células epiteliales. En la cápsula de Bowman este epitelio se enrolla en sí mismo para envolver los capilares glomerulares (Fig. 2 .5).

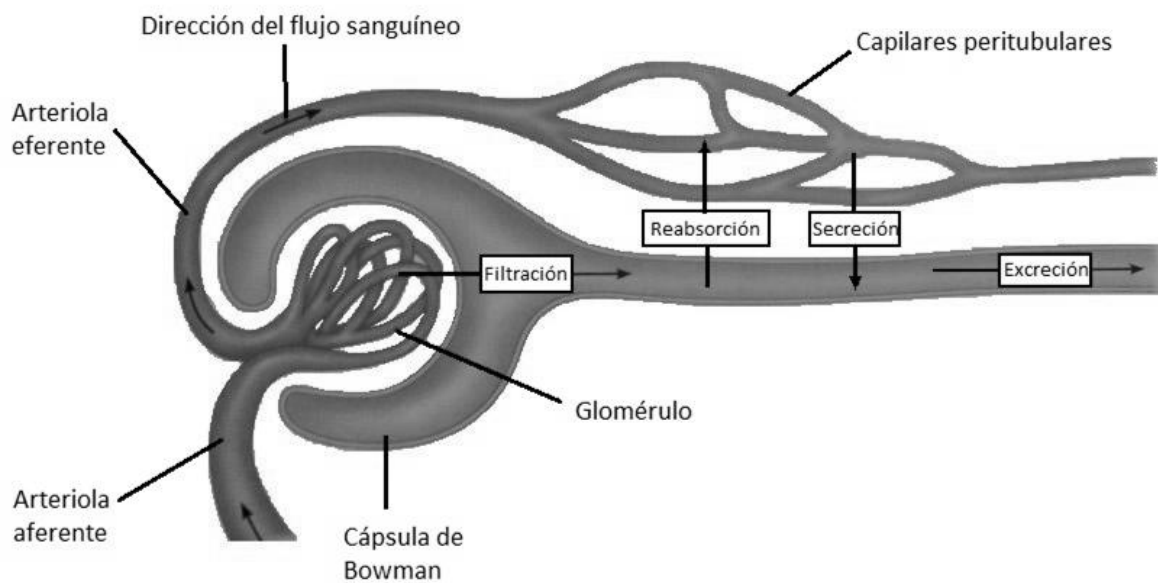


Fig. 2.5. Los tres procesos de intercambio en los túbulos renales [15].

Debajo del epitelio hay una membrana base que actúa como la barrera de filtración primaria para las proteínas. El filtrado glomerular debe cruzar tres barreras para entrar en la cápsula de Bowman: (1) el sustrato de células capilares endoteliales, (2) la capa de células epiteliales que cubre los capilares, (3) la membrana base que es aprisionada entre ambas. La combinación de estas tres capas es algunas veces llamada membrana glomerular (o barrera de filtración). Las células epiteliales que cubren los capilares glomerulares poseen extensiones especiales conocidas como podocitos.

Cuando el fluido sale de los capilares glomerulares pasa a través de los intersticios entre los podocitos, denominados poros de ranura, el tamaño de estos poros de ranura se regula por medio de los diafragmas de ranura. Las fenestraciones en el endotelio capilar, gracias al gran número de poros de ranura alrededor de la cápsula epitelial y la gran área de la barrera de filtración se combinan para hacer el corpúsculo renal un mecanismo favorable al paso de líquido sin proteínas entre la sangre y el lumen a la cápsula de Bowman. La suma de las fuerzas de Starling en el corpúsculo renal es llamada presión de filtración glomerular [15].

El promedio de presión de filtración glomerular está dada por la presión de filtración glomerular (PFG).

$$PFG=(P_{GC}+\pi_{BC})-(P_{BC}+\pi_{GC}) \quad (2.1)$$

Donde:

$PFG$  = Presión de filtración glomerular

$P_{CG}$ =Presión hidrostática en los capilares del glomérulo.

$P_{BC}$ = Presión hidrostática en la cápsula de Bowman.

$\pi_{CG}$ =Presión oncótica en los capilares del glomérulo.

$\pi_{BC}$ = Presión oncótica en la cápsula de Bowman.

Sustituyendo los valores de las fuerzas de Starling en la ecuación queda:

$$PFG=(60 \text{ mmHg}+ 0 \text{ mmHg})-(15 \text{ mmHg} + 29 \text{ mmHg}) = 16 \text{ mmHg} \quad (2.2)$$

Bajo condiciones normales, aproximadamente 625 mL de plasma fluyen a través de los riñones cada minuto. El volumen de plasma filtrado en unidad de tiempo es llamado tasa de filtración

glomerular (GFR por sus siglas en inglés) es aproximadamente 125 mL/min. Así, durante el día los riñones filtran 180 litros de plasma:

$$GFR = \frac{125 \text{ mL}}{\text{min}} \times \frac{1 \text{ litro}}{1000 \text{ mL}} \times \frac{60 \text{ min}}{1 \text{ h}} \times \frac{24 \text{ horas}}{1 \text{ día}} = 180 \text{ litros/día} \quad (2.3)$$

Éste es un enorme volumen de fluido, considerando que el volumen de plasma total es de 2.75 litros para un adulto promedio.

Gracias a la reabsorción, que es el modo en que retorna el líquido y solutos al plasma el organismo logra reducir la cantidad de orina excretada a alrededor de 3 litros/día.

## 2.2 Hemodiafiltración

Desde la perspectiva médica, la IRC es la reducción clínicamente significativa, progresiva e irreversible de la función renal. La función renal tiene entre sus actividades la excreción que, en individuos sanos, ayuda a mantener la homeóstasis de los fluidos en el organismo dando la posibilidad de mantener constante la concentración de iones en el plasma (principalmente sodio  $\text{Na}^+$ , potasio  $\text{K}^+$ , cloro  $\text{Cl}^-$ , calcio  $\text{Ca}^{++}$ , magnesio  $\text{Mg}^+$ , fosfato  $\text{PO}_4^-$ , carbonato  $\text{CO}_3\text{H}^-$  y protones  $\text{H}^+$ ), la posibilidad de controlar el exceso de agua que se acumula durante la ingestión e igualmente se encarga de desechar residuos metabólicos (incluyendo urea, creatinina, etc.). El producto final de la función renal excretora es la orina que es impulsada hacia el medio externo durante la micción [16].

El proceso que significa la pérdida de la capacidad funcional de las nefronas, que son las unidades básicas del riñón, puede llegar a un deterioro estadio V, que involucra una filtración glomerular menor de 15 ( $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) se requiere de un tratamiento sustitutivo de la función renal que permita la supervivencia de la persona afectada [17].

En cuanto a tratamientos sustitutivos de la función renal existen dos principales: la diálisis peritoneal y la hemodiálisis en sus diferentes variantes. En el caso de este trabajo de tesis nos referiremos exclusivamente a la hemodiálisis con ultrafiltración en línea, denominada como HDF, por sus siglas [18].

El tratamiento de HDF está fundamentado sobre la hipótesis de que el síndrome urémico se debe principalmente a la acumulación de agua y de toxinas en la sangre, y que estas sustancias nocivas se pueden extraer directamente de la sangre, siendo el objetivo final del tratamiento de hemodiálisis, independientemente de su modalidad, corregir la falta de función renal en el paciente.

[19, 20]. Aunque este método no se encuentra exento de algunos factores adversos como son la desnutrición en los pacientes, desordenes hormonales, entre otros eventos que se pueden atribuir específicamente a la hemodiálisis. Los eventos adversos que ocurren durante la hemodiálisis pueden deberse entre otros factores a una inadecuada dosis de diálisis, falta de compatibilidad biológica con el filtro o pérdida de aminoácidos y albumina en la membrana del filtro. Igualmente el tratamiento incluye complicaciones cardiovasculares que deriva en otros problemas como puede ser: calambres, cefaleas, arritmias, hipotensión y vómitos. Todas estas complicaciones se engloban en el denominado “síndrome de inestabilidad vascular e intolerancia a la hemodiálisis” [21]. Aun así se considera a la hemodiálisis uno de los más grandes logros médicos de la segunda mitad del siglo XX y a pesar de los avances logrados hasta nuestros días, ha tenido que seguir evolucionando, ya que se le ha asociado una mortalidad que excede el 20% anual y un gasto de más de 22 millardos de dólares al año en los Estados Unidos en 2001 [22]. Los nuevos avances en hemodiálisis han estado dirigidos a mejorar la biocompatibilidad, seguridad, economía y conseguir una mayor tolerancia a las sesiones de diálisis [23].

En resumen la hemodiálisis, en cualquiera de sus variantes, consiste en llevar al nivel correcto los fluidos corporales, eliminar los desechos metabólicos y regresar la concentración de electrolitos presentes en el plasma sanguíneo (sodio  $\text{Na}^+$ , potasio  $\text{K}^+$ , cloro  $\text{Cl}^-$ , etc.) a niveles normales, además de minimizar o evitar cualquier otra perturbación dentro del organismo provocada por el mismo tratamiento. De este modo se debe tener en mente que todo el sistema de tubos encargados de extraer la sangre del paciente para llevarla al filtro (dializador) para su limpieza y posteriormente regresarla al mismo paciente para cerrar el ciclo, conforman el llamado circuito extracorpóreo, dicho circuito no sólo sustituye, en parte, la función renal perdida sino también debe favorecer el control térmico del organismo, debido a que la sangre al ser purificada dentro del filtro es expuesta a un ambiente con diferentes temperaturas y conductividades térmicas al pasar por todos los tubos y mecanismos (Fig. 2.6). Como consecuencia de esta exposición y a consecuencia de mecanismos de origen endógeno, el paciente en tránsito hemodialítico estará sujeto a estímulos que tienen el potencial de llevarlo a una significativa pérdida de control térmico [24, 25].

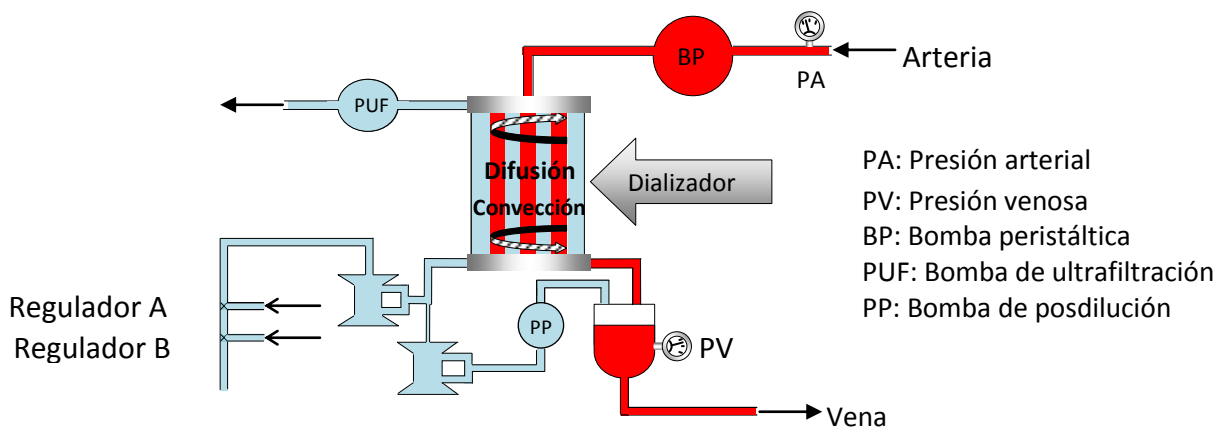


Fig. 2.6 Esquema que describe los elementos que conforman la hemodiálisis empleada en los pacientes medidos [19].

### 2.3 Problema médico de la hemodiálisis

Durante el tiempo en que se ha aplicado la hemodiálisis en pacientes con IRC se ha puesto en evidencia que existe la posibilidad de una deficiencia en la hemodinámica de los pacientes que puede derivar en una hipotensión ya sea intradialítica (durante el tratamiento de hemodiálisis) o posdialítica (una vez terminada ésta), cuando el paciente cambia a posición ortostática (de pie). La probabilidad de ocurrencia de este evento adverso se encuentra dentro del 20 al 30% de las sesiones, dependiendo del proceso empleado en la sala de diálisis [26, 27]. El origen de estas hipotensiones tiene relación con una inadecuada respuesta cardiovascular, a la reducción de volumen sanguíneo que ocurre cuando una gran cantidad de agua y solutos son removidos en un corto periodo de tiempo. En un típico procedimiento de hemodiálisis es ultrafiltrado un volumen igual o mayor que el plasma total que puede ser entre 3 y 4 litros. Cuando el volumen del fluido intersticial es pequeño, cualquier volumen ultrafiltrado será más probablemente asociado con inestabilidad hemodinámica [8].

Por otro lado la hemodiálisis es interpretada por el organismo como una hipovolemia (reducción del volumen sanguíneo) que desencadena mecanismos compensatorios como una disminución de la capacidad venosa, incremento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad e incremento en la resistencia vascular. Igualmente se dispara un mecanismo compensatorio que dificulta la eliminación del calor por medio de la piel factor que complica aún más la disipación de temperatura por parte del paciente y propicia en el paciente padecer hipotensión (Fig. 2.7) [28, 29].

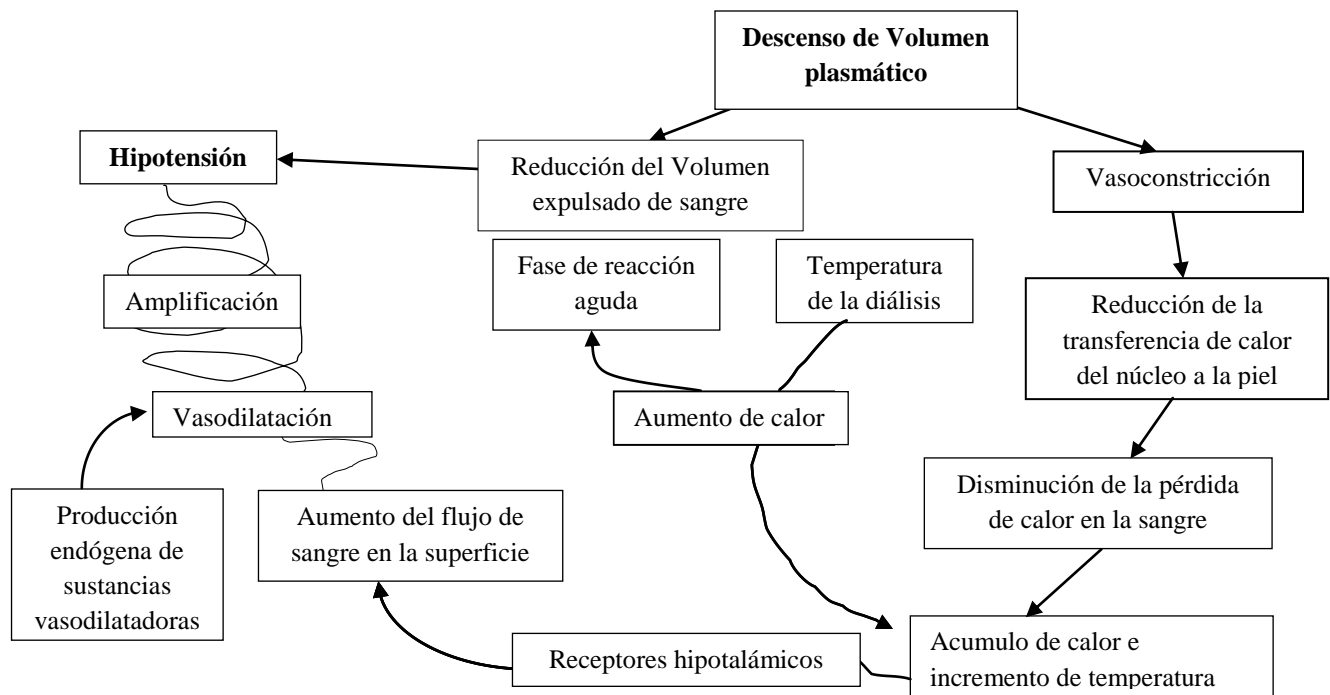


Fig. 2.7. Modelo que engloba las causas que derivan en hipotensión intradiálisis [30].

## 2.4 Anatomía del corazón

El corazón, las arterias, venas y los vasos sanguíneos son un sistema de transporte para la sangre, que es un fluido que se encarga de la entrega de materia esencial para todas las células del cuerpo y desecha los productos residuales del metabolismo (dióxido de carbono y urea por ejemplo). El corazón funciona como una bomba mecánica con cuatro cámaras: las dos cámaras del lado derecho envían sangre pobre en oxígeno (venosa) a los pulmones vía las arterias pulmonares (llamada circulación pulmonar o menor); del lado izquierdo las otras dos cámaras del corazón impulsan sangre rica en oxígeno a través de las arterias que se ramifican de manera ordenada hasta que llegan a los capilares de los órganos (circulación sistémica), en dónde se presenta el intercambio de nutrientes, productos de desecho y gases disueltos.

El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio (Fig. 2.8), se encuentra localizado en la cavidad torácica (pecho) entre el esternón y las vértebras. Su tamaño es de aproximadamente un puño. Está dividido en cuatro cavidades: dos aurículas, derecha e izquierda, y los dos ventrículos, derecho e izquierdo. Las cavidades izquierdas, antes mencionadas, son las encargadas de mantener la circulación mayor o sistémica; y las cavidades derechas mantienen la circulación menor o pulmonar, como se muestran en la Fig. 2.9.

Dentro de cada una de las dos circulaciones, las aurículas actúan de la siguiente manera: contribuyen al llenado de los ventrículos, que son los principales encargados de mantener la presión en cada uno de los circuitos. La presión sistémica es un sistema de presión elevada (se tiene una presión sistólica arterial sistémica de unos 120 mmHg), mientras que en la circulación pulmonar se manejan presiones menores (se tiene una presión sistólica arterial pulmonar de aproximadamente 30 mmHg). Debido a esto el ventrículo izquierdo, está más desarrollado y posee más masa muscular que el ventrículo derecho.

El ciclo cardiaco se divide en dos procesos: la diástole, durante la cual los ventrículos se relajan y se llenan de sangre y la sístole, en donde los ventrículos se contraen para vaciarse y expulsar sangre al circuito circulatorio.

La contracción auricular y ventricular del corazón debe producirse en una secuencia específica y con un intervalo apropiado para contribuir a la eficacia del trabajo de bombeo del corazón. Esta coordinación se logra por el sistema conducción cardiaco que es capaz de iniciar y transmitir los impulsos eléctricos que controlan esta actividad. La actividad eléctrica del corazón es la que finalmente, produce las ondas vistas en el ECG.

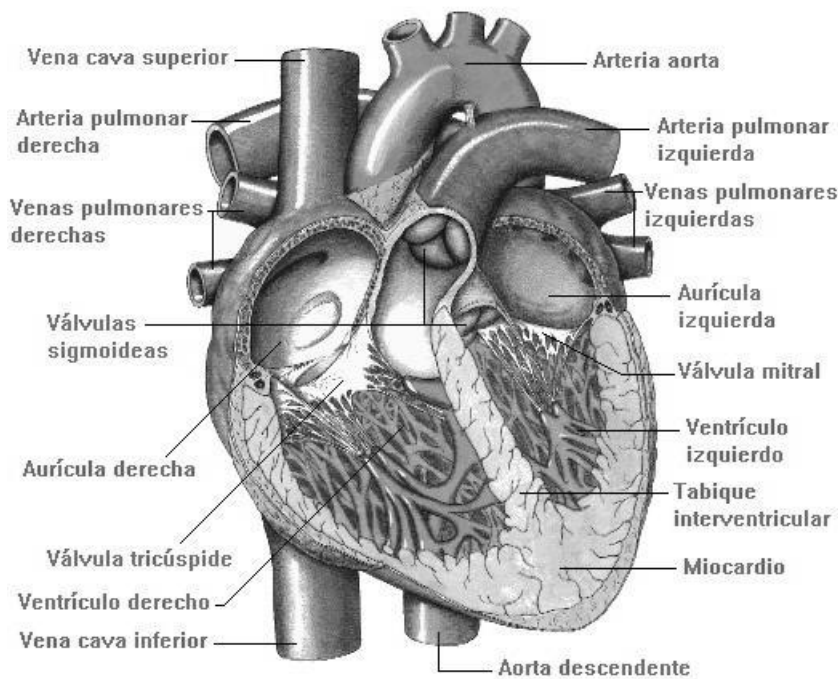


Fig. 2.8 Partes básicas del corazón [31].

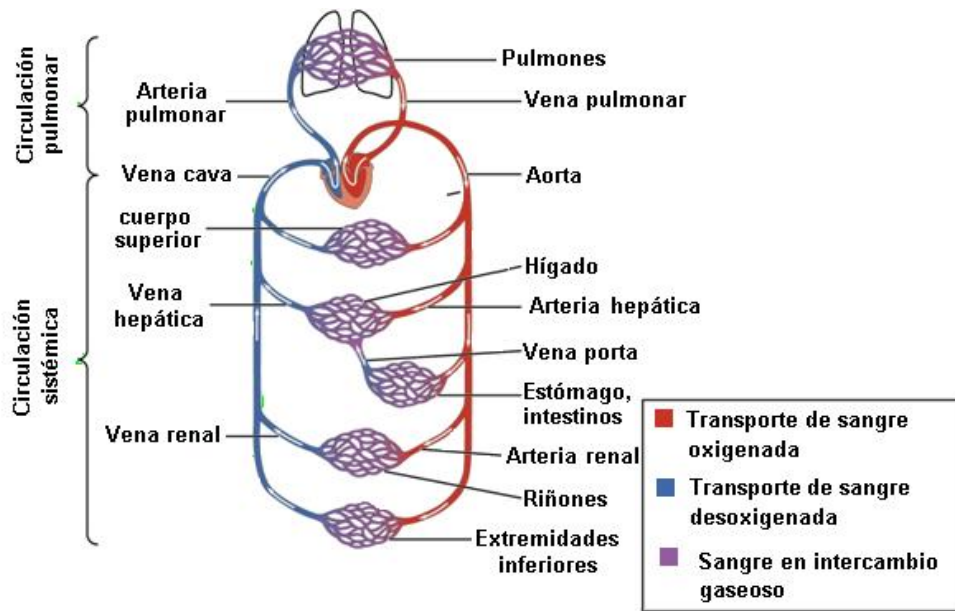


Fig. 2.9 Esquema del sistema cardiocirculatorio [32].

### 2.4.1 Actividad eléctrica del corazón

En el corazón, la actividad eléctrica está asociada a un trabajo mecánico, a diferencia de otros órganos como el cerebro. De este simple enunciado se puede deducir que el campo eléctrico biológico no existe en relación con un trabajo mecánico, sino con una actividad electroquímica.

El músculo cardíaco tiene dos características compartidas por otras células excitables: su automatismo, es decir, la capacidad que tiene para producir latidos por sí mismo y la organización estricta y fija que asumen los procesos de activación y reactivación miocárdica.

Cada parte del corazón inicia su trabajo mecánico mediante un proceso previo de excitación, que tiene como base fundamental un movimiento de iones a través de la membrana celular. Este proceso sigue un curso regular, con un trayecto siempre igual, y experimenta incidentes para que el mecanismo de cierre y apertura de los aparatos valvulares se realice adecuadamente. Esta armonía existe porque en el miocardio hay dos estructuras fundamentales distintas y con diferencias histológicas: las fibras musculares, las cuales asumen el trabajo mecánico y el sistema de conducción cardíaca, integrado de nodos y haces que están asociados al inicio y a la conducción de excitación. De esta manera, se tienen en el miocardio células musculares destinadas a realizar un trabajo mecánico y células automáticas que inician, encauzan y dirigen dicho trabajo.



### 2.4.2 Origen de la actividad eléctrica del corazón

Toda célula miocárdica está rodeada por una membrana, que es una entidad anatómica, química y eléctrica, su grosor es de alrededor de 60 Å. La membrana celular es una bicapa lipídica semipermeable que separa el fluido extracelular del intracelular teniendo diferentes concentraciones iónicas cada uno. Como consecuencia de la semipermeabilidad de la membrana y la diferencia de concentraciones de iones, se generan gradientes electroquímicos a través de la membrana debido a la difusión y a mecanismos de transporte activos. Por lo tanto dentro y fuera de la membrana se alinean iones positivos y negativos constituyendo dobletes o dipolos que se mantienen en estado de equilibrio. La excitabilidad de la célula se manifiesta por cambios periódicos, ya sean espontáneos o debidos a estímulos externos, del balance iónico y eléctrico que existe entre el interior y exterior de la membrana. La activación eléctrica periódica a lo largo del ciclo cardiaco conforma el *potencial de acción transmembránico*, que consta de cinco fases fácilmente registrables por medio de la colocación de microelectrodos en el citoplasma de las células miocárdicas.

Mientras la célula no es estimulada, la resistencia de dicha membrana impide el flujo de iones a través de ella. Y la membrana en este estado es definida con el término *polarizada*, es decir, tienen un potencial de acción eléctrico negativo en su interior en relación con el exterior (-90 mV aproximadamente). A esta etapa de la polarización se le denomina *potencial de reposo transmembránico*, o fase 4 del potencial de acción (Fig. 2.10).

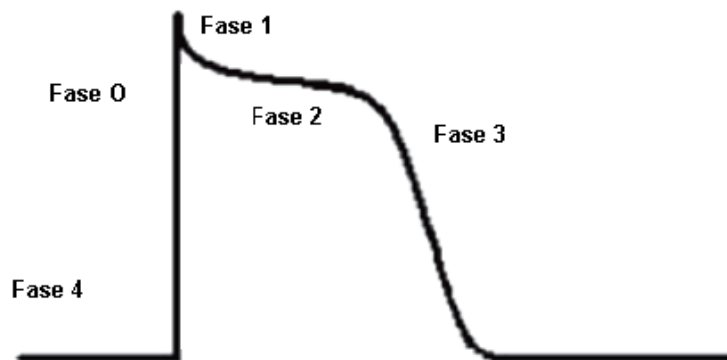


Fig. 2.10 Potencial de acción de la célula miocárdica [33].

Aunque a esta fase se le denomina de reposo, es una situación energéticamente inestable que precisa de un gasto activo de energía para mantener ese desequilibrio iónico y eléctrico a los dos lados de la membrana; esta diferencia de potencial se mantiene por la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa, que transporta contra el gradiente electroquímico 3 iones  $\text{Na}^+$  por cada dos iones  $\text{K}^+$  que introduce.

Cuando la célula miocárdica se activa, se *despolariza*, es decir, pasa a estar cargada positivamente, por lo que a esta fase se le denomina *despolarización*, o *fase 0 del potencial de acción*. Este fenómeno sucede de manera espontánea y periódica en las células denominadas automáticas, o bien en respuesta a algún estímulo (químico, mecánico, pero, sobre todo eléctrico) en el resto de las células miocárdicas.

En las células contráctiles del miocardio, la despolarización está condicionada por la apertura de canales iónicos denominados canales rápidos de sodio a través de los cuales entra de forma brusca una gran cantidad de iones de  $\text{Na}^+$ . Por este motivo, a estas células se les denomina células sodio-dependientes o células de respuesta rápida.

Algunas células cardiacas son capaces de autoexcitarse, como se ha dicho anteriormente y tienen la propiedad de ser autónomas, es decir de generar sus propios potenciales de acción sin necesidad de un estímulo externo. Las células cardiacas que tienen más desarrollada esta capacidad son las del nodo sinusal y la del nodo auriculoventricular. Y en muchas de estas células la despolarización se debe a la apertura de los canales lentos de calcio, y se les llama calcio dependientes, o células de respuesta lenta, por la menor capacidad de ascenso de su fase 0.

La fase 1, o repolarización inicial, es un corto periodo en el que la célula, debido a una disminución en la entrada de sodio, a una salida de potasio y a una entrada de cloro, pierde cargas positivas y regresa a un equilibrio eléctrico neutro.

La fase 2, o fase de meseta, es un estado de equilibrio en el que se mantiene un potencial eléctrico neutro provocando la salida del potasio y la entrada de calcio.

Después de esto, el potencial de acción regresa a su estado inicial o de reposo, que es la fase 3, o repolarización, llamada así porque la célula vuelve a polarizarse, es decir, vuelve a cargarse negativamente debido al transporte de iones de potasio hacia el exterior de la célula.

El ciclo vuelve a comenzar nuevamente en la fase 4 del potencial de acción y dura aproximadamente unos 350 ms. Pero hay que tener en cuenta que durante las fases 0, 1, 2 y parte de la fase 3, las células cardiacas son inexcitables, es decir, aunque reciban un estímulo no son capaces de volverse a despolarizar. A este periodo se le denomina período refractario, y su duración, generalmente expresada en ms, es diferente para las distintas estructuras del corazón. El período refractario se divide en dos: periodo refractario absoluto y periodo refractario relativo.

El periodo refractario absoluto es aquel en que los canales de  $\text{Na}^+$  sensibles al voltaje se encuentran “desactivados”, por lo que se deja de transportar sodio. En cambio, el periodo refractario relativo se da en alguna parte de la fase de repolarización, en donde los canales de sodio  $\text{Na}^+$  comienzan a cerrarse para así comenzar a abrirse y transportar nuevamente sodio, por lo que al agregar un estímulo de excitación muy intenso se puede provocar que los canales que se encuentran cerrados en ese momento se abran y se generen un nuevo potencial de acción. También existe un *periodo refractario efectivo*, en el cual la célula se despolariza normalmente, pero no puede conducir dicho estímulo a las células vecinas.

No todas las células cardiacas tienen las mismas propiedades electrofisiológicas, por ejemplo las células del nodo sinusal y del nodo auriculoventricular son calcio dependientes, tienen desarrollada la capacidad del automatismo y por lo tanto son capaces de generar espontáneamente sus potenciales de acción sin necesidad de un estímulo externo, en otras palabras, se despolarizan espontáneamente unas 60 veces por minuto. Las células del sistema de conducción (haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje) son sodios dependientes y están especializadas en la conducción del estímulo cardiaco. Las células del miocardio ventricular también son sodios dependientes y están especializadas en la contracción. El conocimiento del potencial de acción de las células cardiacas es de extrema importancia, ya que sirve de base para explicar la forma de las ondas que generan el ECG. En el corazón existen dos zonas bien definidas que son el subendocardio y el subepicardio, las células de Purkinje se encuentran en la región subendocárdica, la cual se despolariza antes y su potencial de acción es de inicio más precoz que el subendocardio dando origen al complejo QRS que corresponde a la despolarización ventricular y está localizado en la fase 0 potencial de acción. Mientras que el subepicardio, que es una zona más isquémica, el potencial de acción es algo más prolongado y termina más tarde que el del subendocardio, por lo tanto corresponde a la repolarización ventricular dando origen al intervalo ST y a la onda T, localizados en el nivel de las fases 2 y 3.

### **2.4.3 Sistema de conducción eléctrica del corazón**

Como ya se mencionó anteriormente, en el miocardio existen células dotadas de automatismo y células sin esta capacidad funcional, a continuación se describen las vías de desplazamiento del impulso activador desde sus inicios en el nodo sinusal, hasta su final en las finas fibras de la red de Purkinje.

El sistema de conducción eléctrica del corazón mostrado en la Fig. 2.11 tiene los siguientes valores de velocidad de conducción del estímulo [34]:

- Fibras de Purkinje: 4 m/s.
- Musculatura auricular: 0.8 a 1 m/s.
- Musculatura ventricular: 0.4 m/s.
- Nodo auriculoventricular de Achoff-Tawara: 0.2 m/s.

**Nodo sinusal o de Keith.** Es un cúmulo de miofibrillas, rico en tejido colágeno, situado en la aurícula derecha, vecino a la desembocadura de la vena cava superior. En éste se origina la excitación normal del miocardio, de donde se deriva el nombre de ritmo sinusal. La irrigación sanguínea de este nodo procede de la arteria coronaria derecha en 70%; en 25% de la coronaria izquierda; y en 7% de ambas coronarias. Desde el nodo sinusal, el impulso eléctrico se desplaza, diseminándose por las aurículas a través de las vías internodales, produciendo la despolarización auricular y su consecuente contracción.

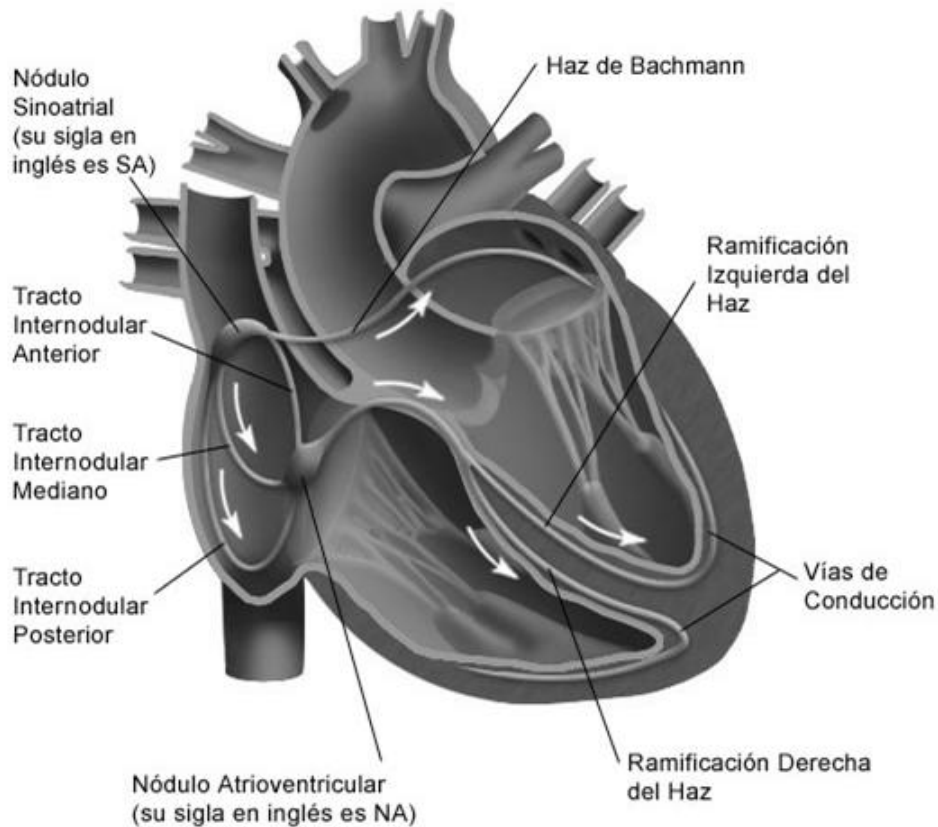


Fig. 2.11 Sistema de conducción eléctrica [35].

**Nodo auriculoventricular (AV) u nodo de Ahoff-Tawara.** A este nodo llega después la onda eléctrica, este nodo está situado en la aurícula derecha, más próximo al tabique interventricular. Se le considera como parte integrante de un sistema anatómico llamado unión. La llamada zona de unión está integrada por varias formaciones anatómicas, que en resumen son las siguientes:

- Regiones auriculares adyacentes al nodo AV.
- El propio nodo AV.
- El haz o fascículo de His.
- Las porciones proximales de los tres fascículos de dicho haz: Rama derecha, fascículo anterior de la rama izquierda y fascículo posterior de la rama izquierda.

El nodo AV se halla rodeado por el seno coronario y la desembocadura de la vena cava inferior. Este nodo también tiene tres porciones, las cuales funcionan de la siguiente manera: una porción retarda la progresión del estímulo; las otras dos lo dejan pasar a una velocidad normal. Su irrigación depende de la arteria coronaria derecha en 92% de los seres humanos.

**Haces internodales.** En el miocardio auricular se ha demostrado la existencia de por lo menos tres vías de tejido de conducción que establecen un puente anatómico-funcional entre los nodos sinusal y auriculoventricular. Son los haces internodales anterior, medio y posterior. Estas vías comunican las dos aurículas entre sí y los dos nodos, sinusal y AV, asegurando la progresión del estímulo desde su origen hasta su entrada a los ventrículos.

**Haz de His.** Es una prolongación del nodo AV; se encuentra situado en la porción muscular del tabique interventricular. Recibe su vascularización de la arteria coronaria izquierda.

**Rama izquierda del haz de His.** Es el resultado de la bifurcación del haz de His y se dirige al ventrículo izquierdo. Sus fibras terminan en el ápex y en los músculos papilares anterior y posterior. Su posición anatómica es subendocárdica.

**Fascículos anterior y posterior de la rama izquierda.** La rama izquierda se bifurca, casi de inmediato, en dos fascículos: anterior y posterior. El fascículo anterior, el que mayor trauma hemodinámico sufre, es más largo y delgado que el fascículo posterior. Ambos terminan insertándose en los músculos papilares anterior y posterior del ventrículo izquierdo. Los dos fascículos reciben sangre de ambas coronarias.

**Rama derecha del haz de His.** Se dirige al ventrículo derecho y termina en los músculos papilares. Aparece como una continuación del haz de His, después de que se ha desprendido la rama izquierda. Es irrigada por la arteria coronaria izquierda.

**Ramas o arborización de Purkinje.** Forma una malla tupida que invade las paredes ventriculares y termina confundiendo con las fibras miocárdicas sincitales. Recibe su irrigación de las arterias que nutren las regiones miocárdicas donde se asienta.

Se puede decir que el sistema de conducción cardiaca se orienta en dirección cefalocaudal, de derecha a izquierda, y sobre todo, de endocardio a epicardio. Si se hace una línea imaginaria (que se puede representar gráficamente por un vector que se desplaza de adentro hacia afuera, de arriba hacia abajo y de derecha a izquierda, se puede explicar fácilmente que la línea de fuerza que representa la excitación miocárdica se aleje del brazo derecho (polo negativo) y se aproxime al brazo izquierdo y a la pierna izquierda (polo positivo). Por las mismas razones, dicha línea de fuerza se aleja de las cavidades ventriculares (marcha de endocardio a epicardio) y se acerca a regiones subepicárdicas.

Estos hechos esenciales están basados en la teoría de Einthoven y permiten considerar al corazón como un campo eléctrico en el que en cada contracción, se inicien impulsos que siguen una trayectoria fija, que en términos generales, siempre se alejan de su sitio de origen (nodo sinusal) y marchan hacia regiones apicales: de base a punta del triángulo del corazón.

#### **2.4.4 Electrocardiografía**

Los electrocardiogramas convencionales registran generalmente doce derivaciones. Por derivación se entiende a cada una de las configuraciones de electrodos mediante las cuales se registran la actividad eléctrica generada por el corazón.

Las primeras derivaciones, que datan desde principios del siglo XX, fueron descritas por Einthoven y desde entonces se les llama derivaciones estándares o clásicas. Se basan en un concepto de bipolaridad (polo positivo menos polo negativo) y debido a ésto también se les llaman derivaciones bipolares y se conocen con los nombres de DI, DII y DIII.

Después surgieron las derivaciones unipolares de miembros, originadas de los potenciales proyectados sobre ambos brazos y la pierna izquierda. Se les conoce con el nombre de aVR, aVL y aVF. Por último, aparecieron las otras derivaciones precordiales denominadas V1, V2, V3, V4, V5 y

V6, también unipolares que completan la exploración del corazón desde los planos anteriores, laterales y posteriores.

### Derivaciones bipolares o de Einthoven DI, DII y DIII

Se denominan bipolares porque registran la diferencia de potencial que genera el corazón entre dos puntos (en concreto, dos extremidades), que son conectados a los dos polos, uno positivo y uno negativo, del electrocardiógrafo (Fig. 2.12). Las derivaciones bipolares son las siguientes:

- DI: Registra la diferencia de potencial entre brazo izquierdo (+) y brazo derecho (-).
- DII: Registra la diferencia de potencial entre brazo derecho (+) y pierna izquierda (+).
- DIII: Registra la diferencia de potencial entre pierna izquierda (+) y brazo izquierdo (-).

Las derivaciones de Einthoven están íntimamente relacionadas, guardando una proporción entre sí, de modo que el voltaje de los fenómenos que se recogen en DI, DII y DIII tienen una relación matemática enunciada en la ley del mismo Einthoven, que postula que:  $DII = DI + DIII$ .

La representación gráfica de estas derivaciones se aproxima a la forma de un triángulo equilátero (Triángulo de Einthoven), en cuyo centro se hallaría el corazón (Fig. 2.12).



Fig. 2.12. Triángulo propuesto por Einthoven [36]

### Derivaciones unipolares de miembros aVR, aVL y aVF

Las derivaciones unipolares de miembros registran la diferencia de potencial que existe entre un punto determinado del cuerpo (donde se coloca el electrodo) y otro punto en el que el potencial eléctrico es neutro (0 mV). Mientras que las derivaciones bipolares registran diferencias de potencial relativo entre dos puntos, las monopulares registran el potencial real neto generado por el corazón en un punto del cuerpo. Para lograr un polo de electrodo que tenga un potencial neutro se emplea la

denominada “terminal central de Wilson (CWT por sus siglas en inglés)”, que no es más que un electrodo que conecta brazo izquierdo, brazo derecho y pierna izquierda (los tres vértices del triángulo de Einthoven), con el que se obtiene un potencial de 0 mV aproximadamente.

Se antepone la letra minúscula *a*, que es la inicial de la palabra aumentada, para indicar que los potenciales eléctricos, en esas derivaciones, a causa de que su amplitud es muy pequeña, son amplificados para su mejor observación.

Las derivaciones unipolares son las tres siguientes:

- *aVR*: registra la diferencia de potencial entre brazo derecho y CTW.
- *aVL*: registra la diferencia de potencial entre brazo izquierdo y CTW.
- *aVF*: registra la diferencia de potencial entre pierna izquierda y CTW.

Las derivaciones monopolares también cumplen una relación que permite comprobar si los electrodos han sido correctamente colocados:

$$aVR + aVL + aVF = 0 \quad (2.4)$$

En la Fig. 2.13 se muestran las derivaciones *aVR*, *aVL*, *aVF*. En *aVR*, el electrodo explorador recibe y registra potenciales electronegativos originados en la base del corazón y en las cavidades ventriculares. En *aVL* y *aVF* se registran potenciales emanados de las paredes ventriculares, cuya morfología depende de la posición anatómica del corazón. En un corazón promedio normal el brazo izquierdo (*aVL*) capta los potenciales de la pared lateral del ventrículo izquierdo y la pierna izquierda recibe los potenciales de la cara diafragmática del corazón.

Se puede decir entonces que las derivaciones bipolares quedan integradas como sigue:

- $DI = aVL - aVR$  (brazo izquierdo-brazo derecho).
- $DII = aVF - aVR$  (pierna izquierda- brazo derecho).
- $DIII = aVF - aVL$  (pierna izquierda-brazo izquierdo).



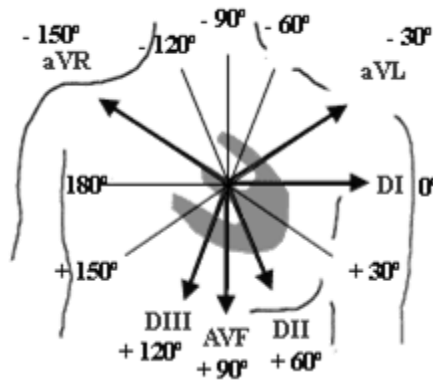


Fig. 2.13 Esquema de las derivaciones de potenciales de miembros aVR, aVL y aVF [37].

## 2.5 Uso clínico de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

La VFC se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos y se ha demostrado que su comportamiento depende, en gran parte, de la modulación autonómica, entre otros factores [38].

El corazón está regulado extrínsecamente por fibras simpáticas y parasimpáticas del SNA procedentes del centro cardiovascular del tallo cerebral. A su vez el corazón está regulado intrínsecamente por su sistema eléctrico especializado que genera rítmicamente impulsos que producen la contracción periódica del músculo cardíaco. La estimulación simpática actúa acelerando la despolarización del nodo sinusal, produciendo taquicardias y disminuyendo la VFC. La estimulación parasimpática produce la liberación de acetilcolina, lo que disminuye el ritmo de descarga del nodo sinusal, produciendo bradicardia y aumentando la VFC [38-40].

Estudios previos en décadas pasadas han reconocido que hay una importante relación entre el SNA y la mortalidad cardiovascular, incluyendo muerte cardíaca súbita. Los cardiólogos han reconocido al análisis de la VFC como una herramienta muy útil y simple para investigación y estudios clínicos. En los años 70's, Edwing et al. Idearon una serie de pruebas para las diferencias del intervalo RR con el fin de detectar neuropatía autonómica en pacientes diabéticos [41]. La asociación de mayor riesgo de mortalidad post-infarto con una reducida VFC fue mostrada por primera vez por Wolf et al. en 1977 [42]. En 1981, Akselrod et al [43] introdujeron el análisis espectral de potencia de la VFC para poder evaluar el control cardiovascular latido a latido de forma cuantitativa, lo que permitió un mejor entendimiento de su trasfondo autonómico, y se propuso el análisis de la potencia espectral de la VFC como una poderosa herramienta para calcular el equilibrio autonómico. El

análisis de la VFC cobró importancia a fines de los 80's cuando se confirmó que es un fuerte e independiente predictor de mortalidad posterior a un infarto agudo al miocardio [41]. Desde 1994 Usitalo y colaboradores [44], observaron los cambios que se presentan en la modulación autonómica en los deportistas como respuesta al proceso de entrenamiento [45].

## 2.6 Fisiología del sistema termorregulatorio

En los seres humanos, la temperatura es regulada por un fino equilibrio entre la producción de energía y la dispersión de la energía (sumidero térmico). Esta dispersión se logra en el organismo de dos formas: por radiación o por transpiración, como se muestra en la Fig. 2.14.

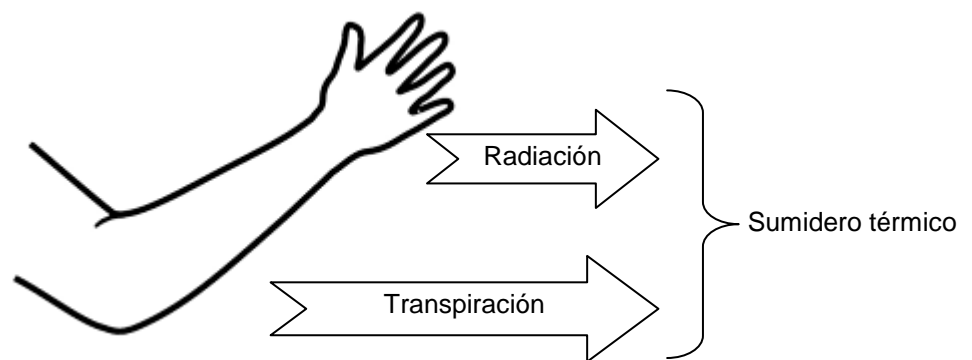


Fig. 2.14 Mecanismo de disipación natural para lograr el balance térmico

Al equilibrio antes descrito se le ha denominado *balance energético*. Visto de este modo, la producción de energía se encuentra en un brazo de esta balanza hipotética y la dispersión de esta energía se encuentra en el otro brazo (Fig. 2.15).

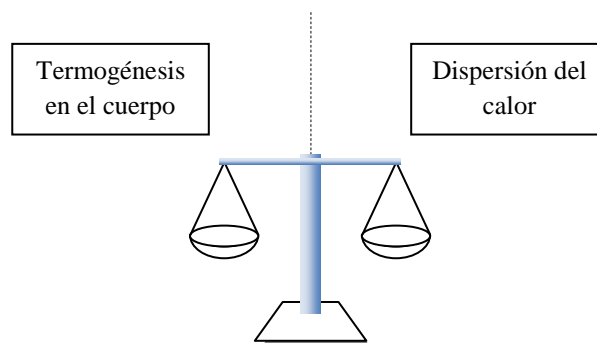


Fig. 2.15 Balance energético en el organismo.

En caso de que alguno de estos dos factores predomine sobre el otro, repercutirá en la temperatura de los pacientes del siguiente modo:

- Si predomina la producción de energía por encima de la dispersión ésta se acumulará, elevando la temperatura corporal.
- Si en caso contrario la dispersión de energía predomina a la generación de calor (energía) hará que la temperatura corporal descienda.

El sistema cardiocirculatorio tiene entre sus funciones auxiliar a la regulación de la temperatura, modificando el flujo sanguíneo subcutáneo para favorecer que el calor acumulado dentro de los órganos sea disipado en el ambiente, con las dos formas antes mencionadas. El mecanismo empleado por el sistema cardiovascular es el siguiente: en caso de un acumulo excesivo de calor el sistema cardiovascular promueve el flujo de sangre hacia la superficie del cuerpo aumentando la convección y la radiación [46]. Contrariamente cuando la temperatura corporal desciende el sistema cardiovascular disminuye el flujo subcutáneo por vasoconstricción. El mecanismo que se acaba de describir está controlado por la rama simpática del SNA, para disminuir la radiación y la convección de energía calórica. Estudios en sujetos sanos han mostrado que un aumento en la temperatura ambiental acarrea profundos cambios hemodinámicos como: un incremento en el gasto cardiaco y una reducción de la resistencia vascular periférica [28]. La razón del incremento en el gasto cardiaco, como ya se explicó, es para aumentar el flujo cutáneo y consecuentemente la disipación de calor. Todas estas adaptaciones antes mencionadas son controladas por el SNA y estos eventos ocurren a partir de variaciones de temperaturas modestas como las que se pueden observar en los tratamientos de HDF [47].

De igual forma hay que tener en mente que la HDF por sí misma es manejada por el organismo como hipovolemia debido a la remoción de fluidos acumulados en el plasma que ésta implica. La respuesta del organismo a la hipovolemia acarrea respuestas opuestas a las provocadas por el calor, como vasoconstricción en lugar de una vasodilatación. En un estudio con sujetos normales sometidos al mismo tiempo a un estímulo térmico (un brazo inmerso en agua caliente) y a hipovolemia (Presión negativa aplicada en la parte baja del cuerpo), dieron como resultado que la respuesta al estímulo hipovolémico es sobrepasada por la respuesta al estímulo térmico, lo que da como resultado que todos los sujetos desarrollaron vasodilatación en vez de vasoconstricción [48]. Tales resultados ponen en evidencia que el control homeostático da prioridad a la eutermia que a la euvolemia [49].

De entre las investigaciones sobre el tema mencionado en el párrafo anterior destacan los trabajos del investigador austriaco Daniel Schneditz [50], que obtuvo la siguiente fórmula que describe el flujo de energía en el circuito sanguíneo extracorpóreo durante la HDF:

$$\dot{E} = -c \cdot \rho \cdot (T_{ven} - T_{art}) \cdot (Q_b - UFR) \quad (2.5)$$

Dónde:

$\dot{E}$  = Flujo de calor corporal (energía/unidad de tiempo)

$c$  = Capacidad calórica específica de la sangre (energía/ (unidad de masa x unidad de temperatura))

$\rho$  = Densidad hemática (unidad de masa/unidad de volumen)

$Q_b$  = Flujo sanguíneo (unidad de volumen/unidad de tiempo)

$T_{ven} - T_{art}$  = Diferencia entre la temperatura con la cual entra la sangre al organismo del paciente y la temperatura con la que salió la sangre. (Unidad de temperatura)

$UFR$  = tasa de ultrafiltración (unidad de volumen/unidad de tiempo)

El resultado de la diferencia entre temperatura venosa y la temperatura arterial indica la dirección del flujo térmico corporal: un resultado positivo indica que el paciente presentó ganancia de calor, un resultado negativo indicará pérdida de calor y en caso de que el resultado sea nulo (cero) indicará que no hubo intercambio calórico entre el paciente y la máquina.

## **2.7 Conceptos básicos de regulación corporal**

Las variables reguladas son aquellas que se mantienen dentro de ciertos límites, que mientras más estrechos son, mejor garantizan la supervivencia animal (por ejemplo: presión sanguínea, concentración de oxígeno en la sangre, etc.), y variables controladas a las que varían ampliamente, que mientras más amplias son mejor garantizan la supervivencia del animal (por ejemplo: frecuencia cardíaca, frecuencia y amplitud respiratoria, etc.).

Las variables reguladas se mantienen dentro de ciertos límites como consecuencia de las amplias fluctuaciones de las variables controladas que contrarrestan los efectos de las perturbaciones del medio ambiente. Así, podemos decir que la presión sanguínea se regula mediante el control de la contracción cardíaca y del diámetro arteriolar, o sea, por el control de las funciones cardiovasculares,

y que la concentración de oxígeno y de dióxido de carbono se regulan por el control de la función respiratoria.

Las variables reguladas en los organismos vivos son tensiones o variables intensivas (temperatura, presión sanguínea, concentraciones de sustancias), mientras que las variables controladas podemos representarlas como una función fisiológica o matemática. Una función o variable intensiva es aquella que al ser multiplicada por su variable extensiva conjugada da como resultado energía. Las variables intensivas son propiedades presentes en cada punto del sistema, mientras que las extensivas como su nombre lo indica, describen la extensión del sistema [51].

## **2.8 Antecedentes de calorimetría indirecta**

El propósito de la respiración es proveer al cuerpo del oxígeno necesario para oxidar los sustratos metabólicos o macronutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) y expulsar el dióxido de carbono resultante, produciéndose de este modo el intercambio gaseoso. Este intercambio está directamente relacionado con la energía que emplea el organismo en realizar sus funciones vitales. Estas funciones incluyen las reacciones químicas que sintetizan sustancias necesarias para la reparación y mantenimiento de los tejidos del cuerpo (biosíntesis), la conducción eléctrica de la actividad nerviosa (potencial de membrana), el transporte activo de sustancias a través de las membranas, el trabajo mecánico realizado por los músculos y la producción de calor para mantener la temperatura corporal.

El organismo almacena, como producto final de la digestión, tres tipos de sustratos (o macronutrientes), glucosa, grasa y proteínas siendo el objetivo final del metabolismo utilizarlos para extraerles la energía química que almacenan. La manera más común de extraer esta energía contenida en estos sustratos es la completa oxidación de los sustratos en las mitocondrias, que son orgánulos presentes en cada una de las células del organismo, quedando como residuo dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y agua, con excepción de las proteínas que dependiendo del tipo que se trate pueden al mismo tiempo obtener como subproducto la urea o la creatinina entre varios tipos de sustancias azoadas.

Cabe mencionar que no toda la energía contenida en el sustrato se va a liberar en forma de trabajo, parte de esta energía total almacenada en el sustrato, o entalpía, se liberará como calor generado como subproducto de la combustión biológica de los sustratos en sintonía con la segunda ley de la termodinámica, este calor excedente es aprovechado para mantener la temperatura corporal [52].

Aplicando la termodinámica a estas reacciones metabólicas se comprueba que cumplen con la segunda ley de la termodinámica, lo que está descrito por la siguiente ecuación:

$$\Delta H = \Delta G + T \cdot \Delta S \quad (2.6)$$

Dónde:

*H*: Significa entalpía, que es la energía total contenida en una sustancia.

*S*: Designa la entropía, ésta es el grado en que la energía de un sistema está uniformemente distribuido y de ese modo no es utilizable para realizar trabajo.

*G*: Energía libre, energía ordenada capaz de realizar trabajo.

*T*: Temperatura de la reacción.

En cualquier reacción química el cociente de  $\Delta G/T \cdot \Delta S$ , que describe la eficiencia de una reacción es menor a uno, es decir; la entropía siempre estará presente en cualquier reacción [53].

## **2.9 Tasa metabólica en reposo (o basal)**

El GER es calculado a partir de la medición de los gases metabólicos (tanto el flujo como la proporción de éstos) mientras el individuo se encuentre en reposo con el objeto de medir solamente la energía utilizada en actividades necesarias para el sustentar la vida, como la respiración y circulación, síntesis de compuestos orgánicos, bombeo de iones a través de todo tipo de membranas y mantener la temperatura del cuerpo. La posición deberá ser sedente o clinostática, también debe procurarse que el sujeto esté en reposo mental, relajado pero no adormilado o dormido, en un ambiente confortable y a una temperatura agradable, además de 10 a 12 h de estado postabsortivo. Recientes estudios demuestran que el GER corresponde a: hígado 29%, cerebro 19%, corazón 10%, riñón 7%, músculos esqueléticos (en reposo) 18% y tejidos restante 17% [53].

La calorimetría indirecta fue desarrollada ante la necesidad de medir la conversión de energía libre metabólica en seres vivos, los primeros experimentos fueron de Antoine Laurent Lavoisier, con el fin de demostrar que su teoría acerca de la continuidad de la materia que enuncia que “la materia no se crea ni se destruye, sólo se transforma” igualmente es verificable en los seres vivos. La calorimetría indirecta es un método que estima la tasa metabólica a partir de la medición del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono y desde hace tiempo se lograron los primeros

resultados confiables de calorimetría, empero es hasta hace poco que ha sido aplicada a los pacientes bajo tratamiento clínico, como es el caso de los pacientes con enfermedad aguda y nutrición parenteral. Gracias a la cantidad de información que se puede obtener y gracias igualmente a sus características no invasivas, la calorimetría indirecta se ha ganado la atención de los investigadores clínicos [54].

La utilización de la calorimetría indirecta ha servido para entender algunos aspectos de la asimilación de nutrientes, la termogénesis, la energética del ejercicio físico, la patogénesis de la obesidad y de la diabetes. Por estas razones la calorimetría indirecta aplicada en investigación ha visto un gran crecimiento. La calorimetría ha sido beneficiada por el avance tecnológico en sensores, lo que ha permitido aumentar la sensibilidad por una parte y por la otra incrementar el tiempo de medición, permitiendo estudios prolongados.

La calorimetría indirecta se fundamenta en la medición del flujo de oxígeno espirado ( $VO_2$ ) y del flujo de dióxido de carbono espirado ( $VCO_2$ ) para calcular la cantidad de energía liberada por el organismo. Esta técnica unida a la medición del nitrógeno urinario, permite evaluar también la utilización de los sustratos metabólicos empleados. La principal manera de obtener las mediciones para la calorimetría indirecta es la de un circuito abierto para capturar gases espirados. El calorímetro cuantifica las fracciones de  $O_2$  y  $CO_2$  externo y por otra parte las fracciones de  $O_2$  y  $CO_2$  del gas extraído de la misma a un flujo constante, gracias a ésto la importancia de la calorimetría indirecta es el poder determinar el gasto energético y la utilización de macronutrientes.

Los macronutrientes necesitan oxígeno para ser oxidados, dando lugar a la producción de dióxido de carbono, agua y calor. La cantidad de calor que produce la oxidación de un nutriente es proporcional al oxígeno consumido. La determinación del  $O_2$  empleado permite conocer el calor que produciría y por lo tanto el gasto energético asociado.

El gasto energético se puede calcular por calorimetría indirecta utilizando la ecuación de Weir:

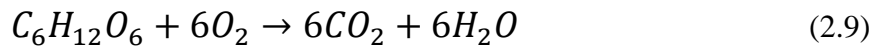
$$GE = (3.94*VO_2) + (1.11*VCO_2) \quad (2.7)$$

La composición de los sustratos en el catabolismo se puede estimar por medio del coeficiente respiratorio (RQ) que en condiciones de estacionalidad es igual a la tasa metabólica en reposo y se expresa con la siguiente ecuación:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2} \quad (2.8)$$

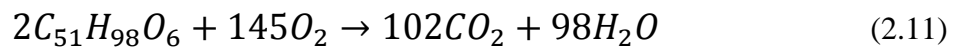
El RQ del catabolismo de la glucosa, grasas y proteínas se puede calcular por medio de un balance de masas que proporciona los diversos valores aproximados:

Glucosa:



$$RQ = \frac{6volCO_2}{6volO_2} = 1.0 \quad (2.10)$$

Grasa:



$$RQ = \frac{102volCO_2}{145volO_2} = 0.703 \quad (2.12)$$

El cálculo del RQ de las proteínas es difícil de calcular porque hay O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> que permanece combinado a las cadenas que constituyen los aminoácidos y éstos son eliminados junto con los compuestos nitrogenados por medio de la orina y heces fecales. Sin embargo, se ha calculado que las proteínas tienen un valor de RQ de 0.82.

Uno de los métodos de calorimetría indirecta es el de cámara de mezcla, en el cual los gases expirados son promediados y homogeneizados mediante un espacio que mezcla las respiraciones, lo cual actúa como un promedio móvil pasabajos para no comprometer los tiempos de respuesta del O<sub>2</sub> y del CO<sub>2</sub>, calculando el valor promedio final [54].

## 2.10 Uso de calorimetría indirecta en el ambiente clínico

La medición del GER obtenida por calorimetría indirecta es la mejor guía para administrar energéticamente al paciente durante el apoyo nutricional, para guiar a los médicos en la administración de macro nutrientes durante el apoyo nutricional por encima del uso de fórmulas predictivas que es incierto en ciertas patologías, por ejemplo en pacientes con sobrepeso o caquexia (estado de extrema desnutrición atrofia muscular, fatiga, debilidad), anorexia, en personas que pierdan peso sin estar en algún régimen nutricional especial, etc. El uso de calorimetría indirecta en estos casos disminuye la incertidumbre y se encuentra sustentada con múltiples estudios, en los pacientes en los que más se ha aplicado esta técnica ha sido en pacientes conectados a una máquina de soporte respiratorio y



pacientes con un índice de masa corporal en extremo inferior  $<18 \text{ kg/m}^2$  o en el extremo superior  $> 33 \text{ Kg/m}^2$  [55].

### **2.11 Uso de calorimetría indirecta en hemodiálisis**

La calorimetría indirecta (CI) se ha utilizado con pacientes en hemodiálisis en diversas investigaciones siempre en búsqueda de un mayor entendimiento del desequilibrio energético presente en los pacientes que provoca la acumulación de calor que conlleva a un incremento de la temperatura, bajo el supuesto de que cuando existe una acumulación de calor ésta puede deberse a una sobreproducción de energía o a una disfunción en los mecanismos que disipan la energía producida. En ese sentido el uso de la calorimetría indirecta es la herramienta ideal para determinar un posible incremento en la producción de energía y determinar si esta sobreliberación de energía es la causante del desequilibrio que provoca la acumulación de calor [1, 56, 57].

## **Capítulo 3 Metodología**

### **3.1 Participantes del estudio**

#### **3.1.1 Tipo de estudio**

Por las características de este estudio se le clasifica como prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo, ciego simple y con diseño cruzado.

#### **3.1.2 Población Diana**

Pacientes con IRC estadio V que se encuentren recibiendo tratamiento sustitutivo de la función renal mediante HDF.

#### **3.1.3 Población accesible**

Pacientes con estas características, que se encuentren recibiendo terapia sustitutiva mediante HDF crónica (tres veces por semana) en el periodo de febrero a marzo del 2012 en la unidad de hemodiálisis del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

#### **3.1.4 Criterios de inclusión**

Pacientes con IRC estadio V, con máximo 60 años de edad, tratados con hemodiálisis con ultrafiltración de alta eficiencia tres veces por semana, con estancia mayor a dos meses dentro del programa de HDF.

#### **3.1.5 Criterios de exclusión**

Pacientes con diabetes mellitus, alguna clase de cardiopatía, hipertiroidismo, o neuropatía, o pacientes con hipotensión arterial en más del 25% de sus sesiones anteriores, o alguna clase de enfermedad autoinmune y que usen fármacos que alteren el sistema nervioso o el metabolismo.

#### **3.1.6 Criterio de eliminación**

Pacientes que hayan presentado hipotensión durante la sesión de hemodiálisis en la que se hicieron estas mediciones, o que su ECG haya mostrado algún problema cardiaco no reportado previamente por el paciente, también fueron eliminados quienes ingirieron café, té, bebidas con cafeína, tabaco, cacahuates o cualquier sustancia que pudiera alterar el SNA antes de empezar la hemodiálisis.

### **3.1.7 Características del manejo clínico**

En los pacientes tratados en esta sala de diálisis en particular se evita el uso de eritropoyetina, gracias a que se ha logrado abatir dos circunstancias que inhiben la eritropoyesis, la primera es que se ha logrado minimizar la anemia mediante la prescripción de una dieta sin restricción de calorías ni de proteínas y la segunda es el control sobre la uremia (con otros tipos de hemodiálisis se mantiene cierto grado de uremia que inhibe la eritropoyesis), además:

- Se prescinde de la prescripción de quelantes de fósforo que son medicamentos que, dependiendo de su farmacodinámica específica, tienen un efecto inhibitorio de la absorción en los intestinos del fósforo presente en las comidas [58].
- Se realiza el reúso de filtros, dado que se ha concluido que es favorable en términos de seguridad y eficacia. Además se descubrió que el reúso modifica la membrana y las hace más biocompatible [59, 60].
- Igualmente no se ordena una dieta de restricción de proteínas, que es común en otros pacientes con IRC, y que conlleva a desnutrición para el paciente.
- Se realiza ejercicio intrahemodiálisis que ha probado mejorar la hemodinámica de los pacientes y promueve la remoción de solutos como la urea y la creatinina [61].
- Usa el método de agua de reposición “on-line” (“en-línea”) que ha probado capacidad para eliminar solutos de mayor masa molecular que la que normalmente elimina el filtro con otras técnicas más comunes. La HDF en línea es una técnica de tratamiento de la IRC que mejora la dosis de diálisis que reciben los pacientes, aumentando su calidad de vida y disminuyendo la morbilidad [62].

### **3.2 Diseño experimental**

El estudio fue realizado con el fin de determinar si la hemodiálisis con el líquido de diálisis a 35°C ó a 37°C altera de modo significativo la homeóstasis de los pacientes. Para este fin específico se sometió a la población antes descrita a las dos modalidades de temperatura en el líquido dializante y de reposición (35°C y 37°C), de tal modo que ellos mismos sean sus propios controles, utilizando al control de la temperatura del líquido de diálisis y del líquido de reposición como variable independiente y al gasto energético, al control autonómico (equilibrio simpato-vagal), a la temperatura arterial y a la presión arterial (sistólica y diastólica) como variables dependientes. Con estas

características mencionadas este trabajo de tesis se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo, ciego simple y con diseño cruzado.

### 3.3 Condiciones de estudio

Los pacientes fueron medidos en condiciones en las que normalmente se realiza la hemodiálisis: en posprandia sin restricción proteica ni restricción del consumo de fósforo, con 48 h de intervalo en su anterior hemodiálisis, en los dos primeros turnos del día asignado. Los resultados basales obtenidos de los pacientes en estas mediciones y en ambas temperaturas fueron comparados y los resultados se exhiben en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Características basales de los participantes reportadas como mediana (percentil 25 – percentil 75)				
		35°C	37°C	<i>p</i> *
Volumen de ultrafiltración [mL]		2533 (1980-3226)	2967 (1685 - 3500)	0.5
Presión arterial basal [mmHg]	Sistólica	141 (123 - 154)	140.5 (105.7 – 161.7)	0.695
	Diastólica	70.5 (62.2 – 89.2)	76.5 (62.2 – 89.2)	0.492
Duración de la hemodiálisis [h]		3.49 (3.2-3.7)	3.5 (3.12 – 3.96)	0.215
*Significancia estadística estimada con prueba Wilcoxon				

### 3.4 Materiales empleados

Los materiales que fueron necesarios para el análisis propuesto en esta tesis se enumeran a continuación:

- Electrocardiógrafo marca Meigaoyi con el programa ECGLab V3.0, que permite obtener el tacograma crudo [63].
- Calorímetro comercial marca Utah Medical Products Inc, modelo MGM-2 con técnica de cámara de mezcla prestado por el LAMEMyH de la UAM.
- Máquina de hemodiálisis 4008H de Fresenius Medical Care™, con filtros de polisulfona de alto flujo y alta eficiencia (modelo F80) de la misma compañía. La composición de la solución dializante y de reposición posdilucional es la siguiente: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 35 mmol/litro, K<sup>+</sup> 2 mmol/litro, Mg<sup>+</sup> 1 mmol/litro, Ca<sup>2+</sup> 3.5 mmol/litro, acetato 3 mmol/litro, glucosa 2 g/litro y Cl<sup>-</sup> 111 mmol/litro.
- El flujo sanguíneo fue medido por medio del módulo BVM<sup>®</sup> (Blood Volume Monitor de Fresenius<sup>®</sup>) anexo a la máquina de hemodiálisis.

- Para medir la temperatura y determinar el flujo de energía hacia y desde los pacientes se utilizó el módulo BTM<sup>®</sup> (body temperature monitor), también de la compañía Fresenius<sup>®</sup>.
- Para obtener los índices en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y en el dominio tiempo-frecuencia se utilizaron programas elaborados en Excel<sup>®</sup> de Microsoft y MatLab<sup>®</sup> de Mathworks.

### **3.5 Descripción de la medición en los pacientes**

La primera medición realizada sobre los pacientes, que fue denominada prehemodiálisis (preHD ó T1) se hizo 15 min antes de la sesión de HDF, como un modo de obtener el estado basal del paciente. Al paciente se le pesaba (peso prediálisis = peso seco + peso acumulado), se midió su altura, la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea mediante un esfigmomanómetro digital, se le conectaron 4 electrodos autoadheribles (uno en cada extremidad y seis precordiales) para obtener un ECG y a partir de éste determinar la VFC por 10 min. Paralelamente se realizó un análisis de gases espirados para determinar el gasto energético y los sustratos metabólicos empleados (calorimetría indirecta), para la recolección de los gases espirados se utilizaron mascarillas oronasales.

Las mediciones de gases y el ECG se realizaron con los pacientes sentados en un sillón reclinable igual a los utilizados en la sala de diálisis, procurando se encontraran en el mismo ángulo en que se encuentran durante la sesión de HDF.

Cuando se terminaron las mediciones se procedía de manera normal su sesión de diálisis, sólo indicando al enfermero que operaría la máquina de diálisis y al nefrólogo encargado del turno en la sala de hemodiálisis que el paciente se encontraba en protocolo y que no se debía modificar la temperatura de diálisis que le correspondía. Igualmente se les pedía al encargado en turno y al paciente que no omitieran la colocación de la llave electrónica personalizada de identificación del paciente, esta llave tiene el propósito de etiquetar los datos obtenidos del paciente por la máquina de HD, para que correspondan con el paciente medido, para que dicha información sea luego almacenada en una base de datos centralizada en el disco duro de la computadora de monitoreo de la sala de HDF.

La segunda medición, que se denominó intradiálisis (intraHD ó T2), se realizó dentro de la sala de hemodiálisis, una vez transcurrida la primera hora de la hemodiálisis, al paciente se le obtuvo otro ECG de 10 min para determinar la VFC y otro análisis de gases espirados para calorimetría.

La tercera fase, que se le denominó poshemodiálisis (posHD ó T3) se efectuó una vez terminado el proceso de hemodiálisis, para esta última medición el paciente era llevado a la sala donde le fueron realizadas las mediciones preHD y se realizó la medición del peso (el cual en ese momento correspondía al valor del peso seco), la tensión arterial, un último ECG de 10 min y un último análisis de los gases metabólicos espirados ( $VO_2$  y  $VCO_2$ ) (Fig. 3.1).

Una vez terminadas todas las mediciones correspondientes al paciente en turno, se recopilaron todos los datos de cada paciente extrayéndose de la base de datos de la computadora central. A esta computadora se encuentran conectadas en red todas las máquinas de hemodiálisis y con su ayuda se recopilan una gran cantidad de datos correspondientes al status intraHD de cada uno de pacientes que han sido sometidos a hemodiálisis dentro de la sala de diálisis. Los datos recopilados tales como la extracción de calor, el volumen de líquido ultrafiltrado, la presión arterial durante toda la hemodiálisis, y la temperatura arterial que se presentó durante todo el procedimiento, datos que son información útil para dar seguimiento a la homeostasis de los pacientes por medio del uso de este historial clínico electrónico.



Fig. 3.1. Línea de tiempo de las mediciones preHD, intraHD y posHD a lo largo del proceso de hemodiálisis

### 3.6 Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

#### 3.6.1. Procesamiento del ECG y del tacograma

Los registros de las series de intervalos RR del ECG empleados en este trabajo de tesis se obtuvieron de la base de datos del electrocardiógrafo marca Meigaoyi<sup>®</sup>, estos registros consisten en tacogramas crudos obtenidos automáticamente a partir del complejo PQRST. Estos tacogramas (Ver Fig. 3.2) son transformados en archivos de texto (con extensión \*.txt) para estar disponibles para el procesamiento en Excel<sup>®</sup> o MatLab<sup>®</sup>.

Los registros de los intervalos RR (tacogramas) suelen tener intervalos anormales que se produjeron cuando el algoritmo de detección de la onda R falla al discriminar la onda R del complejo PQRST del ECG, lo cual implica que se sumen el intervalo  $R(n)$  al intervalo consecutivo  $R(n+1)$ , igualmente los intervalos anómalos se forman cuando un paciente presenta una extrasístole, que es un

latido adelantado o atrasado con respecto a la intervalo regular de los latidos y se ve en el tacograma como una línea más corta o más larga que las demás (Fig. 3.2).

Para eliminar los artefactos de esta señal se implementaron programas en MatLab<sup>®</sup> que eliminan los datos anormales, dejando solo aquellos que estén dentro de un intervalo del promedio  $\pm$  desviación estándar de estos mismos datos (Fig. 3.3). Para el caso del análisis en frecuencia se implementó una línea de tiempo basada en el tacograma, en dónde se adosaron los tacogramas y se hizo un remuestreo de la señal a intervalos regulares, debido a que es un requisito del algoritmo de la transformada rápida de Fourier (FFT en inglés). Para el análisis wavelet no fue necesario el remuestreo a intervalos regulares por no requerirlo el algoritmo.

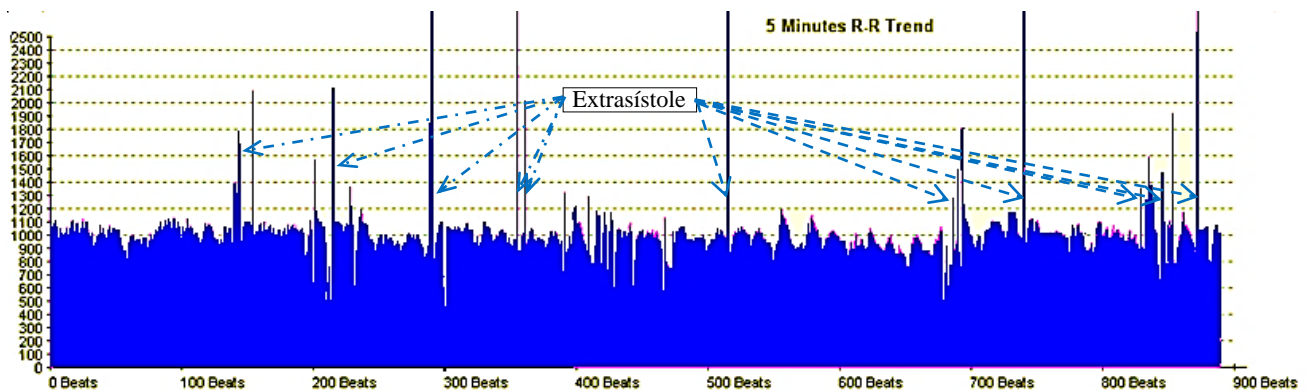


Fig. 3.2 Tacograma con extrasístoles de uno de los pacientes

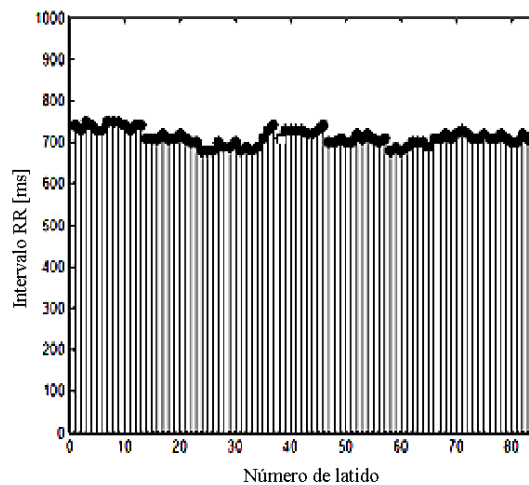


Fig. 3.3 Tacograma de un minuto de una de las pacientes procesado en MatLab<sup>®</sup>

### 3.6.2 Análisis en el dominio del tiempo

Los métodos temporales o estadísticos fueron los que se utilizaron primero en el análisis de la VFC debido fundamentalmente, al mayor conocimiento de las técnicas estadísticas por parte de los médicos frente a otros métodos (como los espectrales). Las primeras aplicaciones de los métodos estadísticos se realizaron para cuantificar la respuesta a diversas pruebas o maniobras. Se trataba, por lo tanto, de caracterizar la VFC a corto plazo y en situaciones muy concretas. Posteriormente se empezó a caracterizar la VFC a partir de ECGs de 24 h de duración (adquiridos mediante sistemas Holter). Así pues, la caracterización de la VFC mediante métodos estadísticos se pueden dividir en dos clases: de corta y larga duración [64].

Las medidas de corta duración reflejan generalmente la actividad vagal [65] se utilizan muy a menudo para la diagnosis de neuropatía en diabéticos y en pruebas de esfuerzo. Aquí se revisarán aquellos índices que atañen a la primera aplicación.

Durante una batería de pruebas para la determinación de neuropatía se suele medir la VFC en tres de estas:

- a) Durante respiración profunda
- b) Durante la maniobra de Valsalva
- c) Durante la maniobra de incorporación activa o pasiva del paciente.

Una caracterización generalizada de la secuencia RR obtenida durante las pruebas es el promedio y la desviación típica de los intervalos, índices que también son utilizados, como se verá, en medidas de largo plazo. No obstante, hay otros índices que también son muy empleados.

En medidas de larga duración aparece el problema de los artefactos debido a que la obtención de la secuencia RR parte de un registro ambulatorio. Este problema queda parcialmente solventado si no se emplean índices donde intervengan el máximo o el mínimo de la secuencia RR que son altamente sensibles a artefactos. Por ello, los índices utilizados en la caracterización estadística de la VFC de registros de larga duración suelen ser diferentes a los empleados en medidas de corta duración. A continuación se exponen los índices empleados en esta tesis.

Un índice muy utilizado es el SDNN [65] que corresponde, por definición, a la desviación típica de los RR normales en un registro de 24 h,



$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N-1}} \quad (3.1)$$

Donde:

$N$  es el número de intervalos RR normales del registro (se han eliminado los artefactos y los latidos ectópicos).

El índice SDANN se define como la desviación típica de la media de los intervalos de 5 min ( $RRm_{5\ min}$ ) [66],

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^L (RRm_{5\ min}(n) - \overline{RRm_{5\ min}})^2}{L-1}} \quad (3.2)$$

Un problema importante de los índices asociados a la desviación estándar es su gran sensibilidad a la presencia de artefactos. No es de extrañar, pues, que diferentes investigadores se interesaran por índices más robustos a artefactos. Por ello se introdujo el  $HRV_{index}$  [67] como una alternativa al SDNN: es el cociente entre el número total de intervalos RR en un registro de 24 h y la frecuencia modal (que es la frecuencia con que aparece la moda de los datos),

$$HRV_{index} = \frac{N}{Frecuencia\ modal} \quad (3.3)$$

Con el mismo objetivo se puede utilizar la anchura de la base del histograma, que se puede obtener por interpolación triangular del histograma de los RR [68] o bien utilizando un parámetro que será en función del grado de contaminación de la secuencia [69]. En la Fig. 3.4 se muestra la anchura de la base de un histograma de un registro que contiene 20,000 latidos donde se ha decidido que la anchura viene dada por aquellos RR cuya frecuencia es superior a 25 Hz, por lo tanto el valor resultante es de 400 ms.

Tanto el  $HRV_{index}$  como la anchura de la base del histograma están relacionados con el SDNN en el sentido de que los tres índices cuantifican la anchura del histograma.

Otra forma de cuantificar la VFC es mediante el llamado índice de carga [70]. Si se define  $M_O$  como la moda de la secuencia RR,  $f(M_O)$  la frecuencia modal,  $N$  el número de intervalos RR de la secuencia y  $\Delta RR = RR_{Máx} - RR_{Min}$ , entonces el índice de carga (**Load<sub>index</sub>**) es

$$Load_{index} = \frac{f(M_0)}{2 \times M_0 \times \Delta RR \times N} \quad (3.4)$$

La desviación estándar ( $SD$ ) es un índice estadístico que cuantifica la anchura del histograma. La presencia de artefactos hace que la distribución de la serie RR se ensanche formando colas largas y aumentando la asimetría del histograma. Por ello, la estimación de la desviación estándar en presencia de artefactos es muy sensible a éstos. Una solución posible consiste en ignorar la información contenida en las colas de la distribución normal, cuanto más nos limitemos a las proximidades de la media del histograma, mayor robustez tendremos frente a artefactos; pero, a la vez a mayor proximidad con la media, mayor es la información perdida, disminuyendo, así, la correlación con la  $SD$ . Para mediar este problema se desarrolló el índice MIRR.

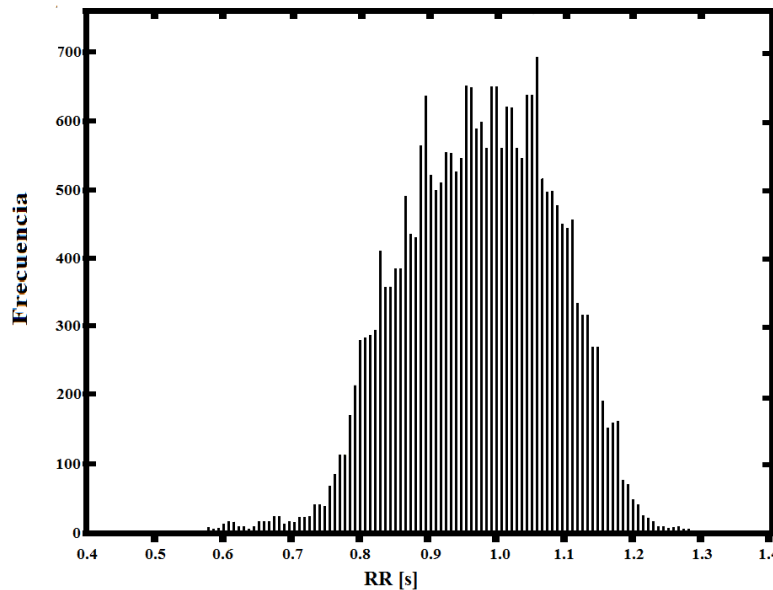


Fig. 3.4 Histograma de frecuencias de un tacograma de 20,000 latidos de donde se extrae el **MIRR** [64].

Definimos el índice MIRR como el margen intercuartíl de la secuencia RR. Si  $Q_1$  es el cuartíl de menor valor de los RR y  $Q_3$  es el de mayor valor ( $Q_2$  es la mediana) podemos expresar el índice MIRR como:

$$MIRR = Q_3 - Q_1 \quad (3.5)$$

A priori, el MIRR debe correlacionar bien con la  $SD$ . Si se supone que la distribución de los intervalos RR es gaussiana se cumple [71] que:

$$MIRR = 1.35 * SD \quad (3.6)$$

Que implica una relación lineal entre ambos. Obsérvese que el MIRR es otra medida de la anchura del histograma como se muestra en la Fig. 3.5.

Para analizar la robustez de este índice frente a artefactos, llamamos secuencia SRR a la ordenación de menor a mayor de los  $N$  intervalos RR que deseamos cuantificar. Así pues,  $SRR(1) = \text{mínimo}\{RR(n) | n \in (1,N)\}$  y  $SRR(N) = \text{máximo}\{RR(n) | n \in (1,N)\}$ . La señal SRR es escalonada y creciente en la Fig. 3.6 se observa un detalle de la señal SRR para un registro de corta duración. Con un asterisco se indica la posición en el eje de ordenadas  $Q_1$  y  $Q_3$ . Las letras A, B, C y D indican los posibles cambios en la estimación de los cuartiles ante la presencia de un falso positivo o negativo, estos cambios son iguales (en la mayoría de los casos) a la resolución temporal de la secuencia RR (Fig. 3.6).

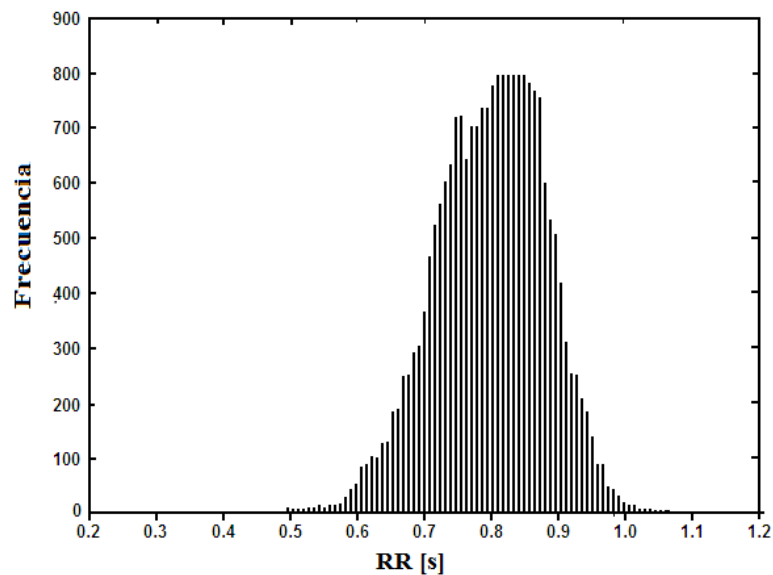


Fig. 3.5 Histograma de una secuencia RR de 20,000 latidos [64].

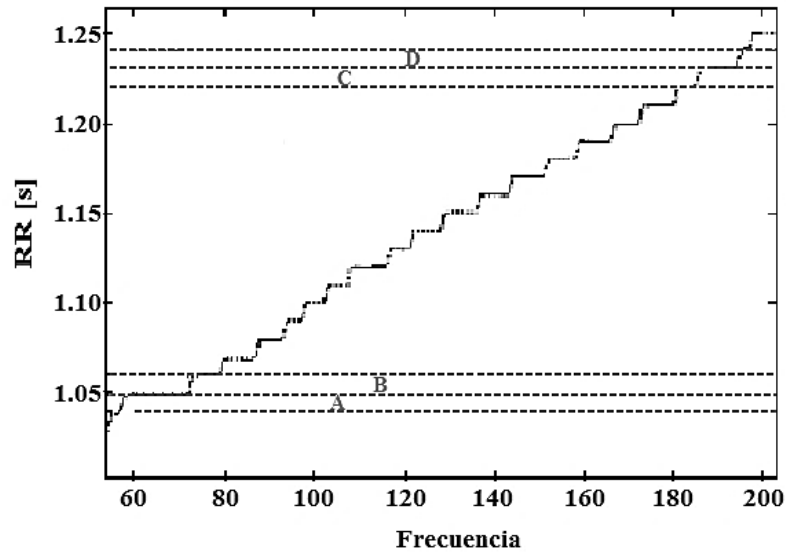


Fig. 3.6 Detalle de la secuencia RR [64].

El error en el peor caso viene dado por:

$$E_{\text{peor caso}} = \text{Máximo}\{A+B, C+D\} \quad (3.7)$$

que para efectos prácticos, corresponde a  $2/f_s$ , siendo  $f_s$  la frecuencia de muestreo. Se debe remarcar que en la mayoría de los casos este error será nulo, aún en el peor caso, el MIRR es más robusto que la SD frente a artefactos.

El cálculo de MIRR requiere los siguientes pasos:

- a) Calcular la secuencia SRR.
- b) Hallar  $Q_1 = \text{SRR}(N/4)$  y  $Q_2 = \text{SRR}(3N/4)$ .
- c) Realizar la diferencia  $\text{MIRR} = Q_3 - Q_1$ .

Obsérvese que la rapidez computacional para el cálculo de este índice es elevada. El paso a) implica una ordenación fácilmente realizable con rutinas clásicas, como el *Quick-Sort* o el método de la burbuja. El paso b) es la identificación de dos posiciones en el vector donde está almacenada la secuencia SRR. El paso c) se reduce a una simple diferencia.

Las principales aplicaciones de los índices estadísticos son la diagnosis de neuropatía en diabéticos y la predicción de muerte cardiaca súbita en pacientes post infarto [41,64].

### 3.6.3 Análisis en el dominio de la frecuencia

Cuando se analiza un fenómeno, se puede describir su comportamiento en el tiempo (métodos en el dominio del tiempo). Cuando el fenómeno es periódico, se puede analizar en función de la frecuencia, asumiendo que es un fenómeno ondulatorio (métodos en el dominio de la frecuencia); para ello se utilizan herramientas matemáticas con las que se estudian señales periódicas. Para el análisis de la VFC se utiliza el tacograma, que es un gráfico que muestra el intervalo entre las ondas RR consecutivas a lo largo del tiempo (Fig. 3.7). El tacograma se asemeja a una onda compleja con aspecto ruidoso.

Una señal periódica compleja está compuesta por la suma de ondas simples que pueden ser identificadas por medio de varias técnicas matemáticas, como el análisis espectral, el cual ha sido muy utilizado desde el advenimiento de las computadoras.

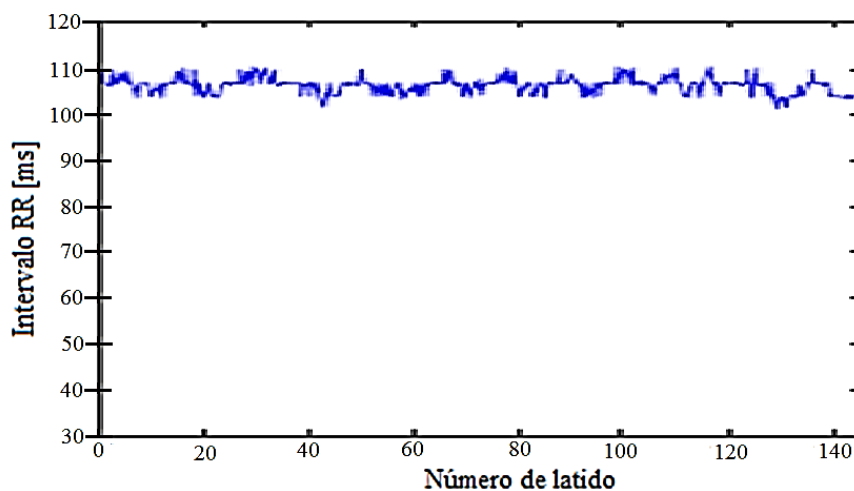


Fig. 3.7 Tacograma obtenido a partir del ECG de un sujeto sedentario [38].

El análisis espectral generó un gran avance tecnológico en muchos campos como las telecomunicaciones y el procesamiento de imágenes (por ejemplo imágenes médicas como: tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, ecografía, etc.). Con el análisis espectral se obtiene un gráfico en el que se observan los componentes, en frecuencia y amplitud, de una onda compleja. La interpretación de esta información depende del sistema que se va a estudiar.

Cada componente espectral puede corresponder a una variable del sistema. Por ejemplo: si se analiza la música tocada por una orquesta, en el análisis espectral, cada componente corresponde a un instrumento; con la frecuencia se identificaría el instrumento y con la amplitud, su volumen. De igual

manera se analiza la onda del tacograma y se obtienen los diferentes componentes espectrales que pueden corresponder a variables fisiológicas determinadas.

Se observa que el análisis espectral de los tacogramas (Fig. 3.8) puede realizarse utilizando diversos algoritmos matemáticos, como la transformada de Fourier.

Se pueden hacer registros de corta duración (2 a 5 min) o de larga duración (24 h). En los de corta duración se recomienda utilizar los métodos en el dominio de la frecuencia, ya que existe más experiencia y conocimiento teórico al momento de hacer interpretaciones fisiológicas.

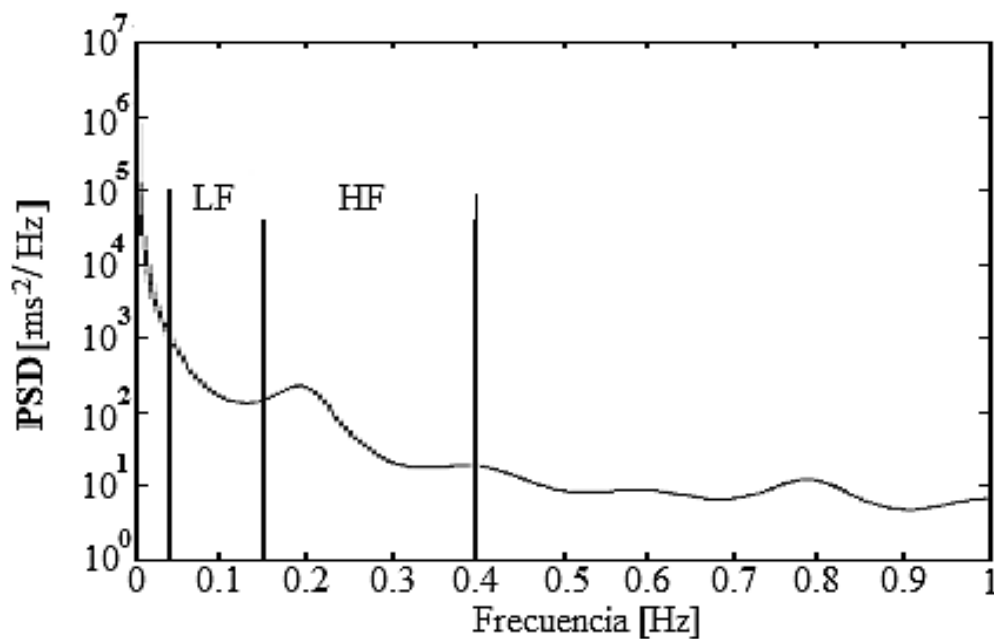


Fig. 3.8 Espectrograma obtenido a partir del tacograma de un paciente sedentario [38]

En 1996 La *European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* [41] formó un grupo de trabajo que analizó la información fisiológica de los componentes espectrales del tacograma (Tabla 3.2), la correlación fisiológica de las frecuencias muy bajas (VLF), aún no está definida. Los componentes de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF), se han asociado con la modulación del sistema nervioso autónomo; se relaciona el LF con la modulación del simpático y parasimpático y el HF de una forma más específica con el parasimpático.

En los registros de larga duración aparece, además, un componente de ultra-baja frecuencia (ULF) que se encuentra en frecuencias menores de 0.004 Hz. Este componente tampoco tiene hasta el momento una correlación fisiológica definida [41]. La medición de los componentes VLF, LF y HF se hace usualmente en valores absolutos; los componentes LF y HF también pueden medirse en

unidades normalizadas las cuales representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total menos el componente VLF.

Tabla 3.2 Mediciones en el dominio de la frecuencia de la VFC en registros de corta duración.			
Variable	Unidades	Descripción	Rango de frecuencia
VLF	ms <sup>2</sup>	Potencia en la banda VLF	<0.04 [Hz]
LF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango LF	0.04-0.15 [Hz]
HF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango HF	0.15-0.4 [Hz]
LF/HF		Relación LF (ms <sup>2</sup> ) / HF (ms <sup>2</sup> )	
ms=milisegundos			

Los componentes LF y HF en unidades normalizadas se relacionan más con el comportamiento controlado y balanceado de los dos brazos del SNA. Sin embargo, las unidades normalizadas deben ser siempre relacionadas con las absolutas para hacer interpretaciones [38].

La actividad vagal es el mayor contribuyente del componente HF pero hay desacuerdo en relación con el componente LF. Algunos estudios sugieren que este último, cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de la modulación simpática; otros estudios ven el componente LF como un reflejo de la actividad simpática y vagal. A consecuencia de lo anterior algunos investigadores consideran la relación LF/HF como una imagen del balance simpático-vagal o el reflejo de modulaciones simpáticas. Es importante anotar que la VFC mide las fluctuaciones de los impulsos autonómicos del corazón. Así, tanto la inhibición autonómica como niveles altamente saturados de impulsos simpáticos llevan a la disminución de la VFC [41].

### 3.6.4 Análisis en el dominio tiempo-frecuencia

Los métodos de análisis de señales de tiempo-frecuencia ofrecen la interpretación simultánea de la señal tanto en tiempo como en frecuencia, que permite que los componentes locales, transitorios o intermitentes sean dilucidados. Tales componentes son a menudo ocultados debido a la inherente promediación espectral de métodos como la transformada rápida de Fourier.

Muchas de las ideas detrás de la transformada han existido durante mucho tiempo. Sin embargo; el análisis de la transformada wavelet (TW), como ahora sabemos, realmente comenzó a mediados de la década de 1980 en que se desarrolló para analizar las ondas sísmicas. La aplicación de la TW análisis en la ciencia y la ingeniería realmente comenzó a despegar a principios de la década de 1990, con un rápido crecimiento en el número de investigadores que han puesto su atención en el análisis wavelet durante esa década. Los últimos años han visto la publicación de más de 1000 artículos de revistas arbitradas referentes a la aplicación de la TW en una gran variedad de áreas en la ciencia, ingeniería y medicina.

Como la TW produce una representación tiempo-frecuencia de la señal, se ha aplicado al análisis de cambios temporales en la morfología de las ondas del ECG, las cuales tienen componentes de alta y baja frecuencia que varían con el tiempo [72].

La TW se basa en un conjunto de wavelets analizantes que permiten la descomposición de la señal de ECG en un conjunto de coeficientes. Cada wavelet analizante tiene su propia duración, ubicación en el tiempo y banda de frecuencia. Los coeficientes wavelets resultantes, provenientes de una TW corresponden a una medición de los componentes del ECG en ese segmento de tiempo y banda de frecuencia. Los coeficientes wavelet se obtienen siguiendo dos pasos: la multiplicación de la wavelet analizante por la señal de ECG y la medición del área bajo la curva resultante.

La TW no necesita una gran cantidad de cálculos y datos, si el cálculo se realiza en forma no redundante debido al menor número de coeficientes (algunas veces utilizados para comprimir datos) y si no es necesaria una localización en el tiempo precisa y una identificación en frecuencia de los componentes del ECG.

El conjunto de wavelets analizantes vienen a partir de una wavelet llamada “wavelet madre”, este conjunto se obtiene por medio de la contracción y dilatación de la wavelet madre usando un parámetro de escala que muestra la dimensión wavelet en los dominios del tiempo y de la frecuencia.

Las wavelets madre ondas cortas y oscilatorias diseñadas usando funciones matemáticas que satisfacen ciertas condiciones, como que su valor promedio sea igual a cero y con fronteras que rápidamente convergen a cero. Hay muchos tipos de funciones wavelet entre las que están: la wavelet Morlet, las derivadas gaussianas, las Daubechies, las de Mallat y las de Meyer, y éstas pueden aplicarse al procesamiento del ECG.

La wavelet está ubicada en el tiempo usando un parámetro de tiempo. Así, esta técnica es llamada también transformación tiempo-escala. La dilatación o contracción de la wavelet madre tiene influencia en las características en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia. Cuando la



wavelet se dilata (en el tiempo), su ancho de banda se reduce y se centra en las bajas frecuencias. Por otro lado, cuando la wavelet se contrae (acorta su duración), su ancho de banda se amplía y se centra en las frecuencias altas. De este modo, cuando el análisis wavelet analiza ondas lentas, como las ondas T, se necesitan wavelets más largas y la resolución en frecuencia mejorará. Mientras que con ondas rápidas como el complejo QRS, wavelets más cortas aportan mejor descripción de la señal en el tiempo: resolución en el tiempo es buena pero la resolución en frecuencia es pobre. Como un microscopio puede enfocarse en un detalle específico de una muestra, la forma de la wavelet puede ser adaptada para enfocar el análisis de componentes específicos del ECG.

No hay reglas fijas para escoger las funciones wavelets. Algo prudente y con fines exploratorios es probar con diferentes wavelets y comparar su eficiencia en resaltar información específica del ECG.

El método de la FFT se usa frecuentemente para evaluar la VFC, aunque tiene limitaciones insalvables relacionadas a la fuga espectral causada por los abruptos cambios en las fronteras de la señal de VFC. Además, la FFT introduce componentes espectrales inconsistentes del tacograma. Para sobrellevar ese problema el tacograma puede ser ventaneado, el ventaneo induce modificaciones en las propiedades estadísticas de la señal, denominada estacionariedad, que es requerida para encontrar una buena correspondencia en energía entre los dominios del tiempo y la frecuencia.

En contraste al método de la FFT, el abordaje wavelet de la VFC, no está sujeta a esas suposiciones acerca de la estacionariedad de la señal de ECG y permite la localización de cambios en las características de la VFC sin perder información en tiempo y frecuencia. La TW debería ser preferida a la técnica no paramétrica porque no requiere del orden del modelo. Otro estudio sugiere que métodos adaptados a la TW pueden ser usados para detectar cambios transitorios y así caracterizar y cuantificar la actividad tónica y el reflejo de la actividad autónoma [72]. Las wavelets son una interesante y prometedora alternativa para la FFT y los métodos autorregresivos.

El análisis wavelet es un método independiente de la escala. La ventana no sólo se traslada a lo largo de la señal, sino que también es escalada, en vez de una ventana con una única señal, se pueden usar todas las posibles ventanas. La TW mapea la señal original  $g(u)$  del dominio del tiempo, al plano tiempo-escala.

$$\tilde{g}(s, t) = \int_{-\infty}^{\infty} \bar{\Psi}_{s,t}(u) g(u) du \quad (3.8)$$

$\Psi_{s,t}$  es una familia de funciones base generalmente no ortogonales, obtenidas por traslación y escalamiento de la función wavelet madre  $\psi(u)$ .

$$\Psi_{s,t} = |s|^{-1/2} \psi\left(\frac{u-t}{s}\right) \quad (3.9)$$

La interpretación de  $\tilde{g}(s, t)$  depende de la forma de la wavelet madre. Usando una ventana gaussiana modulada por una onda seno con una frecuencia base de 1 Hz, la TW  $\tilde{g}(s, t)$  estima la contribución de frecuencias en una banda de aproximadamente  $f = 1/s$  a la energía de una señal alrededor del tiempo  $t$ . La contribución de las frecuencias más altas se estima utilizando una ventana corta, lo que resulta en una buena resolución en el tiempo, mientras que una ventana larga en el tiempo se utiliza para las frecuencias bajas, mejorando así la resolución de frecuencia. La resolución de frecuencia es proporcional a la frecuencia observada,  $\Delta f = f / 2\pi$  y la resolución en tiempo es proporcional a  $1/2f$  partir de  $\tilde{g}(s, t)$  se puede calcular la densidad de energía en el plano tiempo-frecuencia.

$$\rho \equiv C^{-1} \cdot |s|^{-2} \cdot |\tilde{g}(s, t)|^2 \quad (3.10)$$

donde la constante  $C$  está determinada por la forma de  $\psi$  [73].

La TW de una señal sinusoidal resulta en un solo pico en torno a su frecuencia fundamental. Sin embargo, si la forma de la señal difiere de la sinusoidal, la mayor de sus armónicas y las componentes subarmónicas de las frecuencias estarán presentes en el espectro. Las amplitudes de estos componentes suelen ser pequeñas. Si varias frecuencias básicas están presentes simultáneamente en la señal, los picos aparecen también en combinaciones lineales de estas frecuencias y las amplitudes de los picos son generalmente pequeñas.

El análisis wavelet de la VFC, es una señal escalar que puede ser presentada gráficamente como una superficie sobre el plano tiempo-frecuencia. Un ejemplo de la superficie tridimensional (magnitud, tiempo y frecuencia) obtenida a partir de la señal de la VFC de uno de los sujetos analizados, con la ventaja de que no hay que hacer un procesamiento previo como en el método de la transformada de Fourier, se presenta en la Fig. 3.9, donde se muestra cómo las frecuencias

características y sus magnitudes fluctúan en el tiempo, para lograr esta superficie tridimensional se utilizó la tercera derivada de una onda gaussiana como wavelet madre (Fig. 3.10). Se puede observar que la posición de los picos de magnitud de la frecuencia varían a lo largo del tiempo al proyectarse en el plano tiempo-frecuencia (Fig. 3.11).

Cuando la TW se promedió en el tiempo las fluctuaciones mencionadas produjeron diversos picos los cuales son los componentes subarmónicos de una frecuencia característica particular. Después de la aplicación del procedimiento de promedio, el análisis wavelet se reduce a un método de análisis de frecuencia (Fig. 3.12).

Sin embargo, todavía existe una diferencia esencial entre la wavelet y métodos basados en Fourier. Mientras que en el análisis de Fourier la resolución de frecuencia  $\Delta f$  es constante, en el análisis wavelet la relación  $\Delta f/f$  es constante.

Así, en lugar de una resolución de frecuencia lineal, se obtiene una resolución logarítmica, de modo que la resolución de frecuencia relativa sigue siendo la misma durante todo el intervalo de frecuencia en observación [40]. En este caso, la resolución de frecuencia absoluta es mayor para bajas frecuencias que para frecuencias más altas.

La resolución de frecuencia logarítmica del análisis wavelet hace posible que este método pueda analizar a la vez muy diferentes ritmos dentro de una única señal [73].

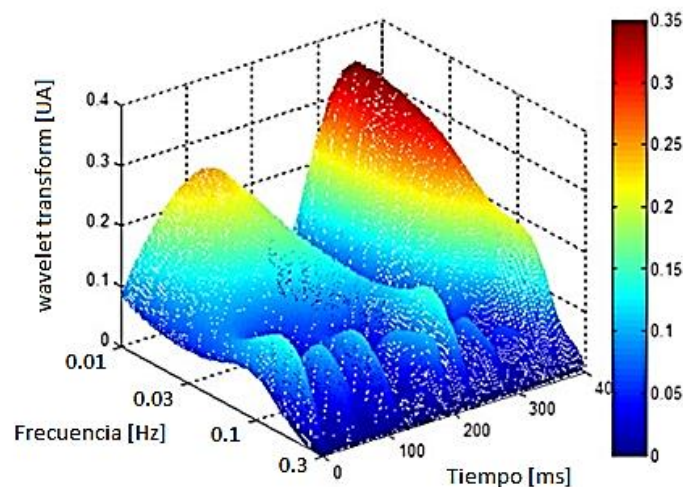


Fig. 3.9. Escalograma de la VFC de un paciente

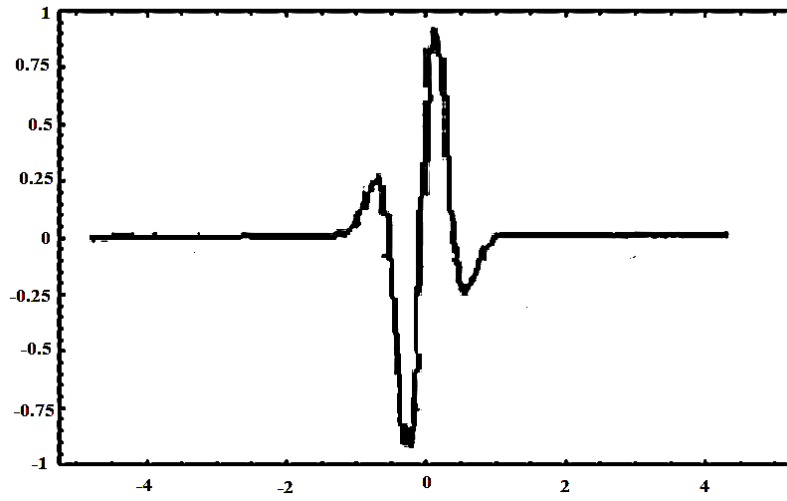


Fig. 3.10 Wavelet Madre tercera derivada Gaussiana [74].

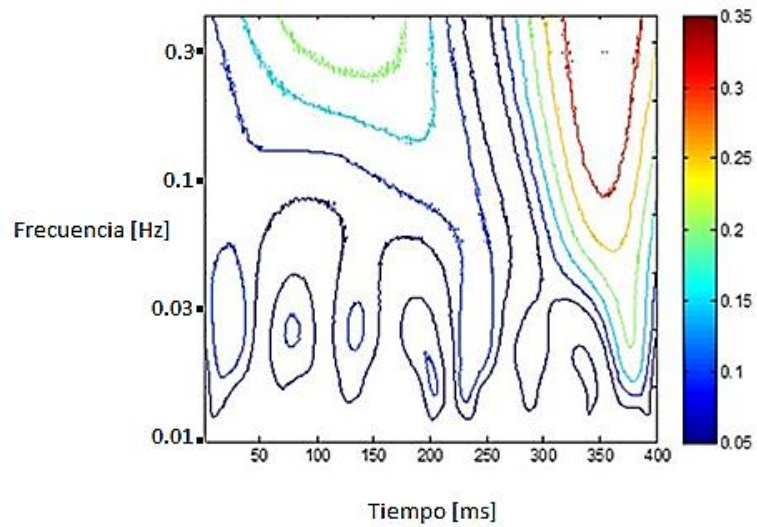


Fig. 3.11 Proyección del escalograma de la VFC del paciente de la fig. 3.9

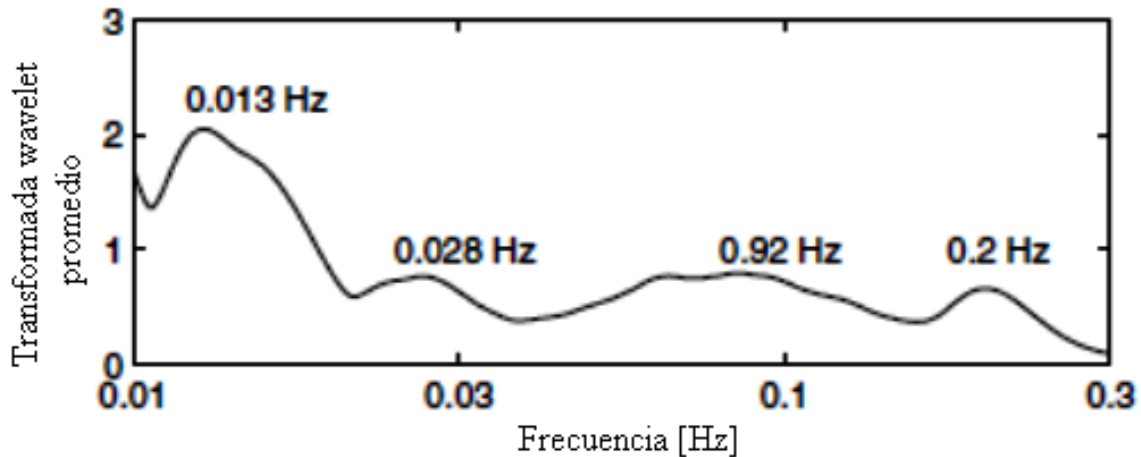


Fig. 3.12. Promedio en el tiempo del escalograma de la VFC [75].

### 3.7 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se presentan en las siguientes gráficas del tipo caja-bigote, estas gráficas son adecuadas para datos cuyos valores no se distribuyen de forma gaussiana y tienen esta configuración (Fig.3.13):

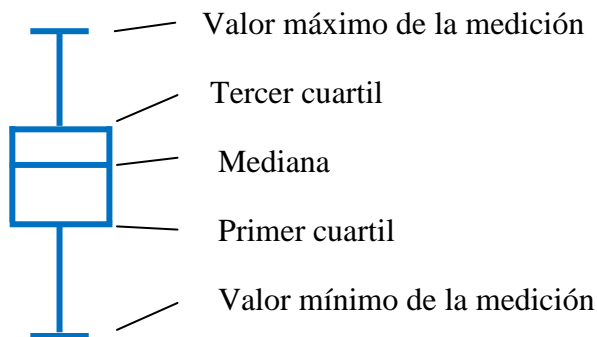


Fig. 3.13 Valores en las gráficas tipo caja-bigote

Los datos obtenidos nos dieron una panorámica amplia de cómo se comportan los pacientes en hemodiálisis a ambas temperaturas. Primeramente los datos obtenidos se pueden clasificar en:

- Termodinámicos
- Análisis de la VFC
- Metabólicos
- Presión sanguínea

A todos los grupos de datos se les aplicó la prueba de Friedman que compara cambios significativos en las medias de tres o más grupos de datos relacionados a los que no se les asume una

distribución gaussiana, en el mismo momento se efectuó una prueba *pos-hoc* de Dunn que es útil para comparar la suma de rangos entre dos columnas contra la diferencia en el promedio esperado (basándose en el número de grupos y su tamaño). Gracias a esto la prueba *pos-hoc* de Dunn nos sirve para comparar: preHD (T1) vs intradialisis (T2) y en las etapas preHD (T1) vs posHD (T3). Para determinar si existían diferencias significativas entre los pacientes entre sus respectivas mediciones se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para que los cambios se consideren significativos se consideró un valor de probabilidad menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ).

## Capítulo 4. Resultados y Discusión

### 4.1 Análisis de datos termodinámicos

Los resultados del análisis termodinámico muestran que cuando el dializante se aplica a 35°C está por debajo de la temperatura corporal promedio de los pacientes, sustrayendo energía calorífica del paciente y que a 37°C se encuentra por encima de ésta, siendo capaz de elevar la temperatura venosa (temperatura con el que la sangre es reincorporada al torrente sanguíneo del paciente) y por consiguiente aporta energía calorífica al paciente. Teniendo en cuenta la ecuación que describe el intercambio de calor entre el paciente y la máquina:

$$\dot{E} = c\rho(T_{ven} - T_{art})(Q_b - UFR) \quad (4.1)$$

Donde:

$\dot{E}$ : Intercambio de energía entre el paciente y la máquina de hemodiálisis

$\rho$ : densidad de la sangre

$c$ : capacidad calorífica de la sangre

$T_{art}$ : Temperatura de la sangre al salir del paciente

$T_{ven}$ : Temperatura de la sangre al volver al paciente

$Q_b$ : Flujo de sangre extraída del paciente

$UFR$ : Siglas en inglés de *tasa de ultrafiltración*

Un resultado positivo implica que  $T_{ven} > T_{art}$  como ocurrió a 35°C y un resultado negativo involucra que  $T_{ven} < T_{art}$ . Este resultado es congruente con el objetivo buscado al elegir la temperatura del dializante a 35°C. La máquina de diálisis tiene la capacidad de calcular la energía aportada o removida de los pacientes en hemodiálisis, es evidente que a 35°C se remueve energía y a 37°C se aporta energía. (Fig 4.1).

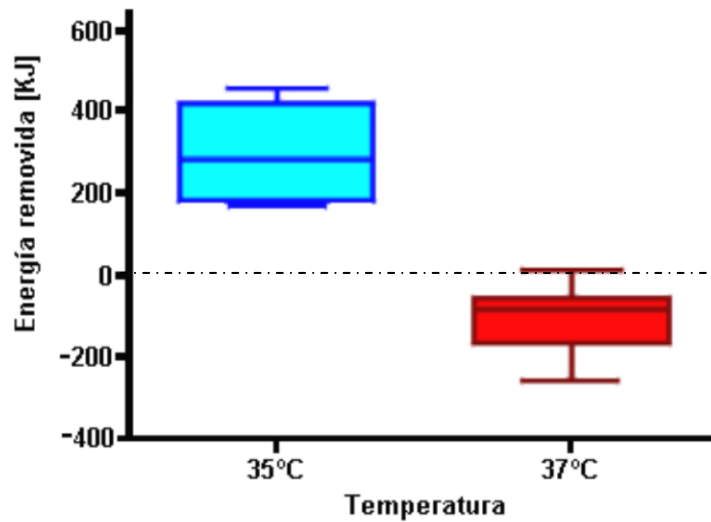


Fig. 4.1. Valor de la energía removida por el dializante tanto a 35°C como a 37°C.

Durante la HDF realizada con dializante a 35°C no se encontraron diferencias significativas en los tres momentos ( $p=0.1873$ ). En contraste, durante la HDF a 37°C sí hubo una diferencia de medias ( $p=0.0004$ ), que muestra una evidente acumulación progresiva de energía, puesto que la prueba *pos-hoc* demuestra que la temperatura arterial en el momento T2 fue mayor que en T1 ( $p<0.01$ ) y en T3 fue mucho mayor que en T1 ( $p<0.001$ ) (Fig. 4.2).

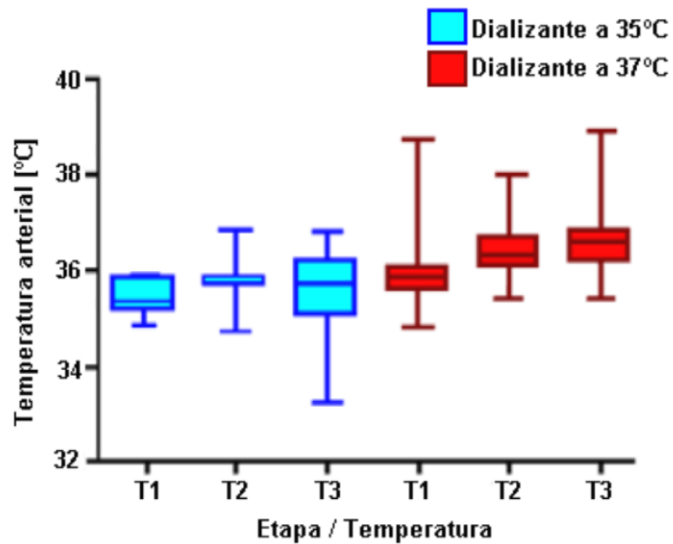


Fig. 4.2 Comportamiento de la temperatura arterial de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas



## 4.2 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

### 4.2.1 Análisis en el dominio del tiempo

Los promedios del intervalo RR medido en los pacientes resultaron ser un índice poco sensible al uso de una u otra temperatura, ya que los cambios no son estadísticamente significativos en las dos temperaturas: 35°C ( $p=0.7943$ ), ni a 37°C ( $p=0.2559$ ) (Fig. 4.3).

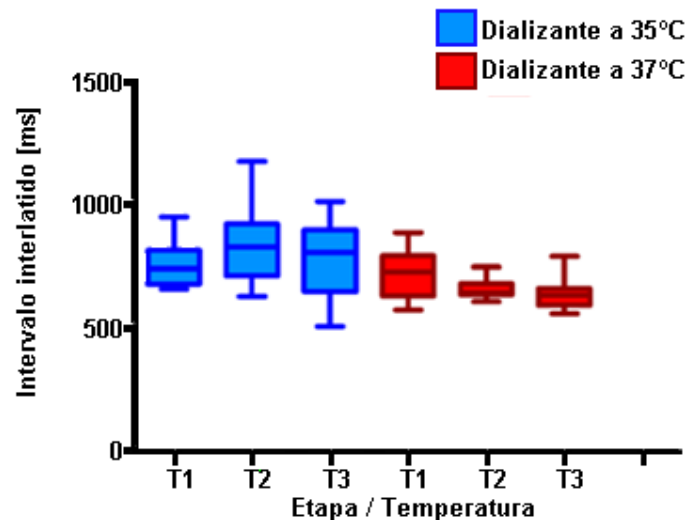


Fig. 4.3 Comportamiento del promedio de los intervalos RR de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

En el caso del índice SDANN resultó ser muy sensible para diferenciar entre una y otra temperatura, resultando muy significativo a 35°C ( $p=0.0009$ ) y sólo significativo a 37°C ( $p=0.0303$ ) (Fig. 4.4). La prueba *pos-hoc* tipo Dunn determinó que a 35°C del momento T1 al T2 hubo un incremento de la SDANN ( $p<0.05$ ) y de T1 a T3 el incremento es más notable ( $p<0.01$ ); para el caso del dializante a 37°C la prueba *pos-hoc* fue sólo significativa de T1-T3 ( $p<0.05$ ).

Si tomamos en cuenta que el análisis de la VFC en el dominio del tiempo está asociado con la actuación del sistema parasimpático, el análisis del índice SDANN nos ayudará a cuantificar si hubo un incremento de su actividad a lo largo del procedimiento o en alguna de las dos temperaturas empleadas.

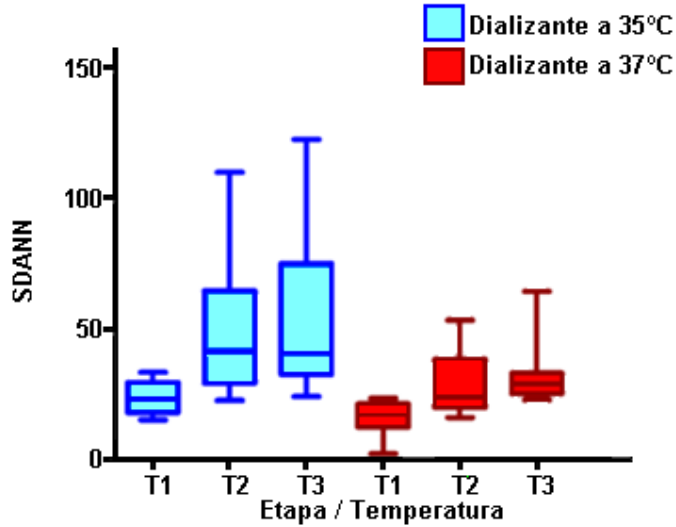


Fig. 4.4 Comportamiento del **SDANN** de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

El índice **SDANN** es muy importante, sin embargo; se ha determinado que es muy susceptible a la presencia de artefactos, por lo que se han propuesto otros índices en el dominio temporal más robustos como es el **HRV<sub>index</sub>**.

En el caso del índice **HRV<sub>index</sub>** no resultó significativo a 35°C ( $p = 0.0585$ ), ni a 37°C ( $p = 0.0543$ )(Fig. 4.5).

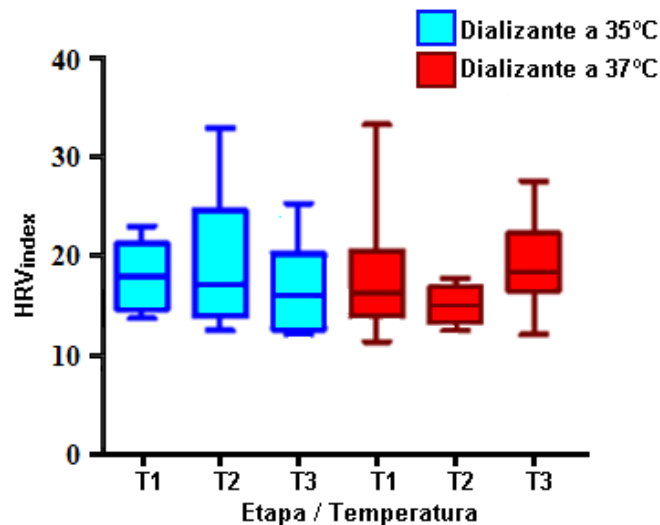


Fig. 4.5. Comportamiento del **HRV<sub>index</sub>** de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

El **Load<sub>index</sub>** tuvo cambios significativos a 35°C ( $p = 0.008$ ) durante las tres etapas, por otro lado a 37°C las tres etapas no tuvieron cambios significativos ( $p = 0.1495$ ). El análisis estadístico

*pos-hoc* muestra que hubo un decremento significativo de la etapa T1 a T2 ( $p<0.05$ ) y también significativo de T1 a T3 ( $p<0.05$ )(Fig. 4.6).

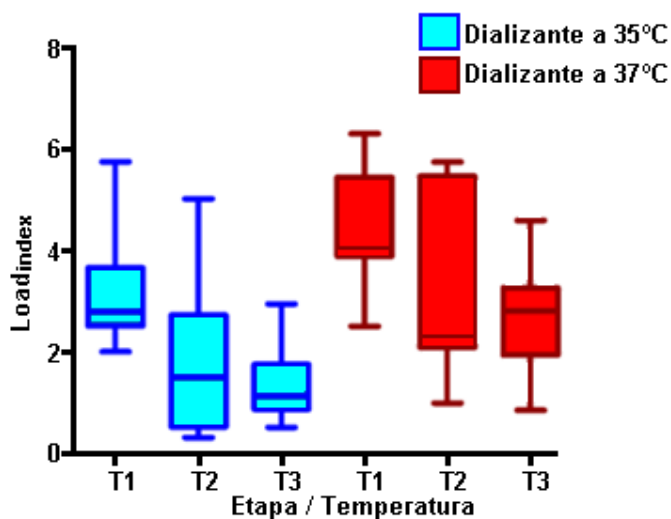


Fig. 4.6. Comportamiento del **Load<sub>index</sub>** de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

Como se describió en la teoría el índice MIRR guarda una correlación con la SDANN lo que lo hace un índice sensible al uso de una o de otra temperaturas, con la ventaja de que su robustez ante artefactos lo hace más idóneo que el SDANN [64].

Cuando se aplicó el análisis estadístico al índice MIRR se determinó un valor de probabilidad de  $p=0.01$  a  $35^{\circ}\text{C}$  y de  $p=0.037$  a  $37^{\circ}\text{C}$  (Fig. 4.7). Por parte del análisis *pos-hoc* de Dunn queda en evidencia que a  $35^{\circ}\text{C}$  hay un incremento al comparar T1 vs T2 ( $p<0.05$ ) y en T1 vs T3 ( $p<0.05$ ), cuando se aplicó a  $35^{\circ}\text{C}$  solamente hay un incremento T1 vs T3 ( $p<0.05$ ).

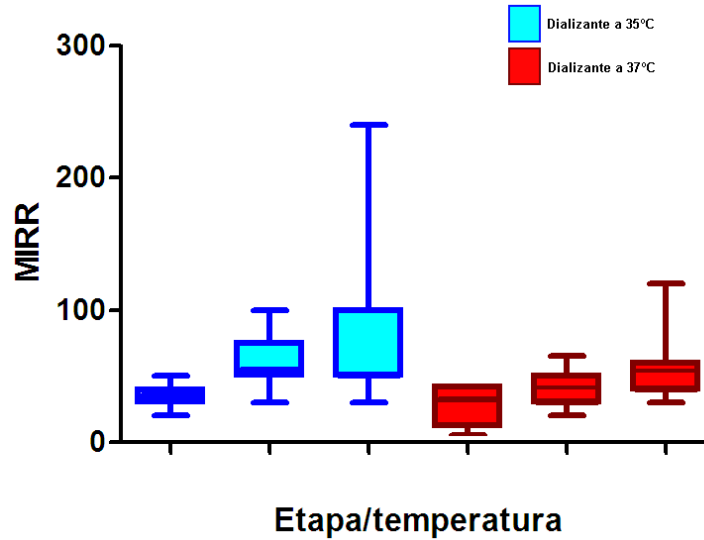


Fig. 4.7. Comportamiento de la MIRR de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

#### 4.2.2 Análisis en el dominio de la frecuencia

El análisis realizado sobre el LF/HF (o índice simpatovagal) muestra que a 35°C los pacientes tienen cambios muy significativos ( $p=0.001$ ), mientras que a 37°C no son significativos ( $p=0.2351$ )(Fig. 4.8). El análisis *pos-hoc* muestra que cuando se usó el dializante a 35°C los cambios de T1 a T2 fueron muy significativos ( $p<0.01$ ) y de T1 a T3 no lo fueron.

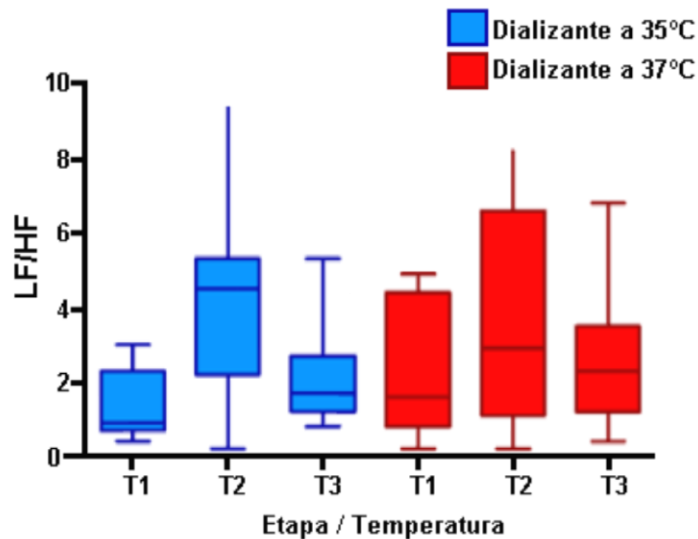


Fig. 4.8. Comportamiento del LF/HF de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

### 4.2.3 Análisis en el dominio tiempo-frecuencia

Los resultados del análisis wavelet se muestran cómo se propuso en el estudio de Bračić et al, por medio de una separación de la superficie de magnitud wavelet en 4 bandas de interés [74] (Fig. 4.9). La aplicación del prueba de Wilcoxon para determinar si existe una diferencia significativa en la media de cada banda en una u otra temperatura nos permite afirmar que no existieron cambios significativos en ambas temperaturas en las bandas analizadas mediante wavelet (Tabla 4.1).

La falta de cambios estadísticamente significativos en las bandas puede ser debido a que la duración del registro es corta, además se debe implementar un análisis estadístico más apropiado para probar la superficie wavelet sobre el plano tiempo-frecuencia.

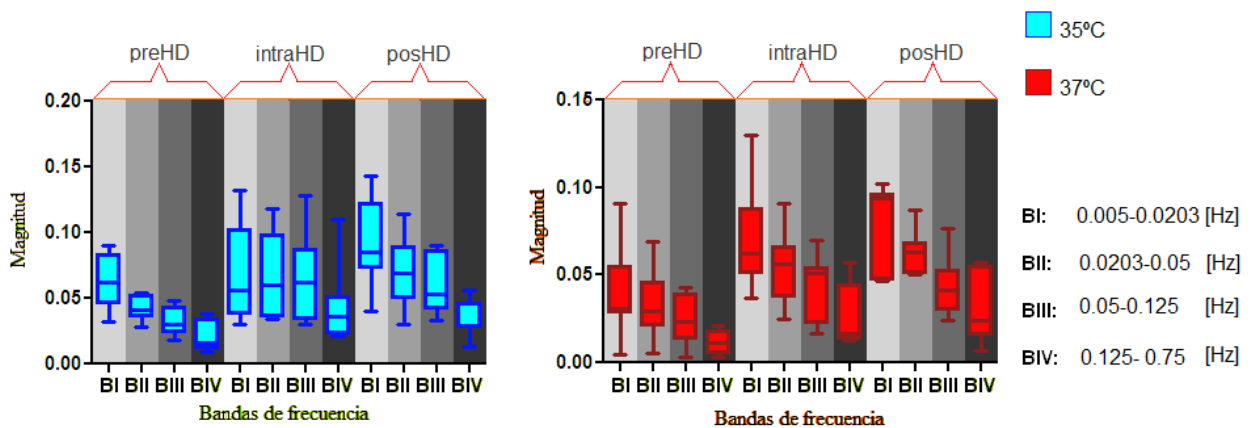


Fig. 4.9. Análisis wavelet realizado en los datos de pacientes en ambas temperaturas.

Tabla 4.1 Analisis de Wilcoxon aplicado a cada una de las bandas analizadas			
	35°C	37°C	<i>p</i>
preHD	BI	BI	0.078
	BII	BII	0.296
	BIII	BIII	0.218
	BIV	BIV	0.062
intraHD	BI	BI	0.937
	BII	BII	0.468
	BIII	BIII	0.375
	BIV	BIV	0.468
posHD	BI	BI	0.843
	BII	BII	0.562
	BIII	BIII	0.437
	BIV	BIV	0.843
Nivel de significancia $p < 0.05$			

Por el lado de la prueba de Friedman aplicada en los tres momentos medidos, en cada una de las bandas vemos que a 35°C solamente existieron diferencias, en la banda BII, BIII y BIV. Por el lado de las mediciones a 37°C se hallaron diferencias significativas solamente en la banda BI.

Tabla 4.2 Analisis de Friedman aplicado a cada una de las bandas analizadas en los tres momentos, en ambas temperaturas				
Temperatura	T1	T2	T3	<i>p</i>
35°C	BI	BI	BI	0.119
	BII	BII	BII	<b>0.037</b>
	BIII	BIII	BIII	<b>&lt;0.001</b>
	BIV	BIV	BIV	<b>0.004</b>
37°C	BI	BI	BI	<b>0.001</b>
	BII	BII	BII	0.191
	BIII	BIII	BIII	0.068
	BIV	BIV	BIV	0.095

Nivel de significancia  $p < 0.05$

Correspondiendo la banda de frecuencias BI a la banda de ultrabajas frecuencias (VLF en inglés), las bandas BII y BIII a las bajas frecuencias (LF) y BIV a las altas frecuencias (HF) de la VFC.

#### 4.3 Análisis del gasto energético en reposo

El gasto energético no fue alterado con el uso de ambas temperaturas, dado que los pacientes a 35°C no tuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.097$ ) y que tampoco se encontraron cambios significativos a 37°C ( $p=0.6994$ )(Fig. 4.10).

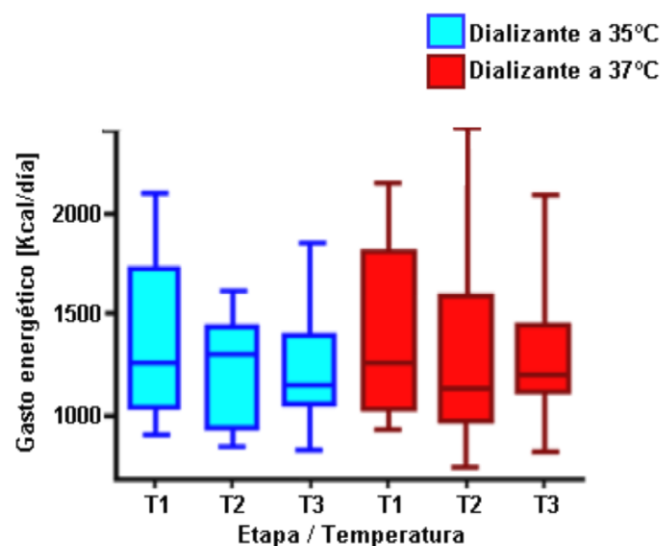


Fig. 4.10. Comportamiento del gasto energético de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

El análisis realizado sobre el consumo de carbohidratos muestra que a 35°C los pacientes tienen cambios muy significativos ( $p=0.0001$ ), mientras que a 37°C los cambios fueron significativos en menor proporción ( $p=0.0139$ ). El análisis *pos-hoc* al aplicarse en los datos muestra que los cambios de T1 a T3 a 35°C fueron significativos y con una tendencia a disminuir su valor ( $p<0.01$ )(Fig. 4.11).

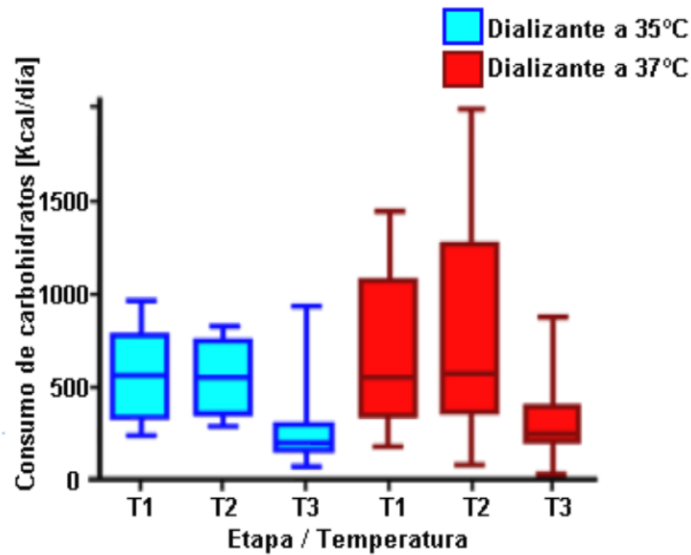


Fig. 4.11. Comportamiento del consumo de carbohidratos de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

El análisis del consumo de grasas muestran cambios significativos a 35°C ( $p=0.0002$ ) durante las tres etapas, por otro lado con el dializante a 37°C las tres etapas también tuvieron cambios muy significativos ( $p=0.0001$ ), conjuntamente el análisis estadístico *pos-hoc* muestra que hubo un incremento muy significativo de la etapa T1 a T3 ( $p<0.001$ ) en ambas temperaturas (Fig. 4.12). Dada la semejanza en el comportamiento de los datos el análisis del consumo de grasas no fue sensible al uso de una u otra temperatura.

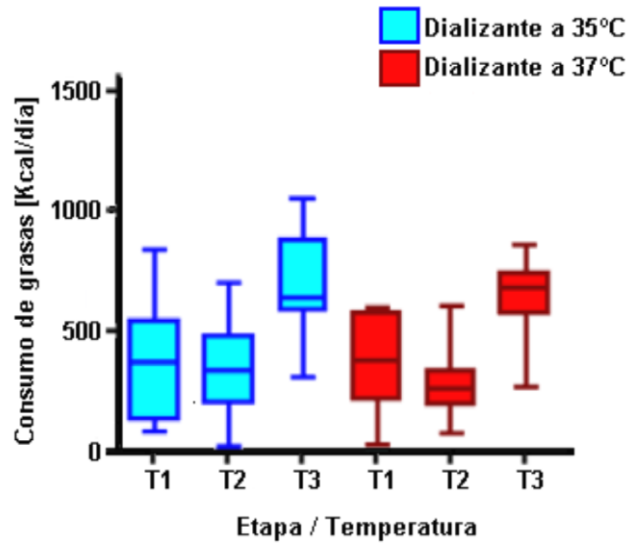


Fig. 4.12. Comportamiento del consumo de grasas de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

#### 4.4 Análisis de la presión arterial

Al analizar estadísticamente los datos de presión arterial sistólica ésta tuvo cambios significativos a 35°C ( $p = 0.004$ ) ; mientras que a 37°C no se determinaron cambios significativos ( $p = 0.1192$ ). En el análisis *pos-hoc* de Dunn a 35°C determinó que de T1 a T3 hubo un descenso significativo ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4.13).

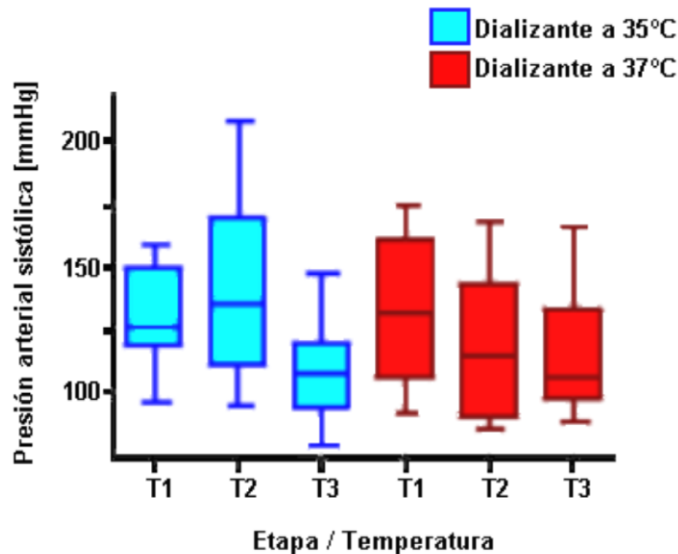


Fig. 4.13. Comportamiento de la presión arterial sistólica de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.



Los datos medidos de presión arterial diastólica de los pacientes a 35°C no fueron estadísticamente significativos y tampoco se encontraron cambios significativos a 37°C ( $p = 0.0536$ ) (Fig. 4.14).

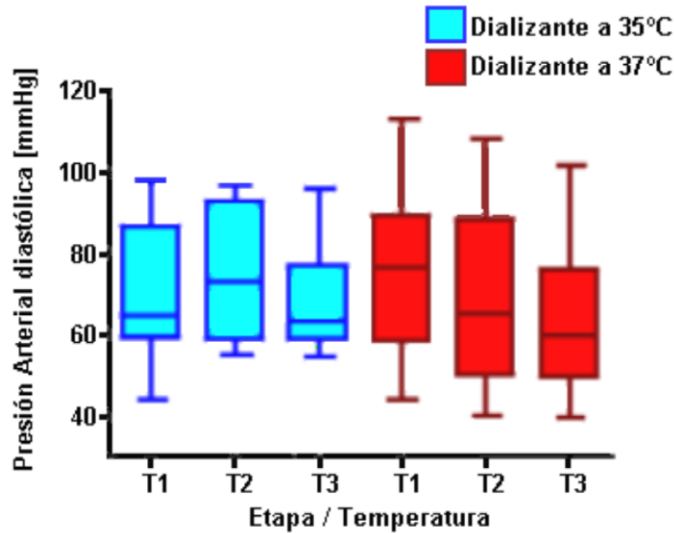


Fig. 4.14. Comportamiento de la presión arterial diastólica de los pacientes durante las tres etapas de medición a ambas temperaturas.

#### 4.5 Discusión

Los resultados mostrados en la Tabla 4.3 muestran un resumen del comportamiento del grupo de pacientes cuando el dializante se aplicó a 35°C y a 37°C, a continuación se hace la discusión puntual de cada una de los índices obtenidos.

Tabla 4.3 Sumario de los valores obtenidos al aplicar la prueba de Friedman a cada uno de los índices calculados		
	35°C	37°C
	$p$	$p$
Promedio intervalo RR	0.794	0.236
SDANN	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.030</b>
HRV <sub>index</sub>	0.079	0.654
Load <sub>index</sub>	<b>0.008</b>	0.149
MIRR	<b>0.01</b>	<b>0.037</b>
LF/HF	<b>0.011</b>	0.402
Gasto energético en reposo	0.097	0.699
Consumo de carbohidratos	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.014</b>
Consumo de grasa	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Presión arterial sistólica	<b>0.004</b>	0.119
Presión arterial diastólica	0.881	0.655

Resultados de prueba de Friedman, nivel de significancia  $p < 0.05$

Los datos termodinámicos describen el flujo de calor en la sangre de los pacientes, ya sea si es removido o si se agrega, los datos demostraron que el dializante a 35°C logra el objetivo buscado de

provocar el suficiente gradiente térmico para remover la energía calorífica de la sangre del paciente, este hecho se ha considerado ventajoso para el paciente por lo antes expuesto. Por otra parte el uso de dializante a 37°C crea un gradiente contrario que aporta calor al organismo de los pacientes de forma evidente (Fig. 4.2), lo cual, de acuerdo a la teoría prevalente en algunas clínicas de HDF es algo que se debería evitar por temor a generar vasodilatación que lleve al paciente a hipotensión arterial.

Estos resultados se confirman con el aumento que se presentan en la temperatura arterial a 37°C el cual es progresivo según los resultados dados por la prueba *pos-hoc*. Dado que era un criterio de eliminación se tiene certeza que este incremento no provocó hipotensión a los pacientes. Es interesante notar que a pesar de la remoción de calor los pacientes no muestran una disminución significativa en su temperatura arterial.

Uno de los objetivos que se pretenden al usar dializante frío (35°C) o tibio (37°C) es estimular el SNA, este estímulo es notable en el análisis que se realizó sobre la VFC [76].

El análisis en el dominio del tiempo es sólo sensible a los cambios en la rama parasimpática y comienza con el análisis del promedio de la duración del intervalo RR el cual no tuvo cambios significativos durante la HDF a ambas temperaturas.

El índice siguiente el SDANN es el que describe cómo se dispersaron los datos alrededor del promedio durante 5 min de medición, el aumento que se presentó a 35°C puede deberse a que el estímulo al sistema nervioso parasimpático (SNP) de los pacientes, incrementa la VFC y por lo tanto la dispersión de los intervalos RR [41]. A 37°C no fueron tan notables estos cambios lo que podría indicar que el dializante a 37°C es un estímulo para el SNP en mucha menor escala.

El análisis del índice  $HRV_{index}$  que, como ya se explicó en el capítulo 3, extrapola la geometría triangular del histograma no fue sensible a los posibles cambios ocurridos en ambas temperaturas. Mas hay un pormenor especial en el caso de este índice, según los estudios de algunos investigadores un intervalo considerado normal se considera un  $HRV_{index} > 25$  y anormal  $HRV_{index} < 25$ . Dado que la mayoría de los valores de estos pacientes caen en el intervalo anormal, este hecho clasifica a estos pacientes dentro de la prognosis de muerte cardiaca súbita [67].

El  $Load_{index}$  fue sensible a los cambios en la geometría del histograma generado a partir de los intervalos RR reafirmando los cambios que ocurrieron en la rama parasimpática del organismo de los pacientes a 35°C.

Si se tiene en mente que el MIRR es una versión más inmune a artefactos que el SDANN y proporcional a esta última se puede afirmar que el análisis de SDANN no es tan útil y robusto como el MIRR para permitirse hacer conclusiones.

La teoría nos dice que el análisis en el dominio del tiempo (análisis estadístico) sólo nos puede dar información sobre el estado de la rama parasimpática (o rama vagal) y el análisis en el dominio de la frecuencia nos puede dar información de ambas ramas.

El cociente LF/HF (o índice simpatovagal ISV) nos puede decir el predominio de la rama simpática sobre la parasimpática (o vagal), el análisis estadístico realizado muestra que hubo cambios de proporción del control simpático sobre el control parasimpático, significativo a 35°C. En el lado de los mismos pacientes a 37°C al no haber cambios significativos se entiende que no hubo necesidad de parte del organismo de modificar en mayor medida el dominio de una u otra rama [77, 78].

El análisis *pos-hoc* muestra que a 35°C hubo un incremento respecto al valor basal en T2 contra una caída en T3 que deja el valor simpatovagal a valores semejantes a los iniciales, ésto fue descrito por Van der Sande [47] y se asocia con la presión arterial como se verá posteriormente. Podemos teorizar que la falta de cambios significativos en el índice simpatovagal en los tres puntos medidos con el líquido dializante a 37°C puede deberse a que sus organismos no necesitaron recurrir a una homeorresis acentuada para adaptarse a la terapia hemodialítica, es decir, se presentó una tensión (stress) fisiológica moderada en estos pacientes que preservó su medio interno con una mínima perturbación. Este comportamiento ya ha sido reportado en trabajos precedentes y ha sido motivo para que algunos investigadores respalden el uso de dializante a 35°C, porque se sabe que un estado simpático exacerbado conlleva vasoconstricción que a su vez eleva la presión arterial alejando, en teoría, a los pacientes de la hipotensión sintomática [79] y mantiene al organismo en estado de alerta bajo el principio de que el SNS es el que prepara al organismo para una situación de pelea o escape (fight or fly en inglés), pero ¿qué pasa cuando se quiere mantener el sistema simpático exacerbado durante las tres h o más que dura el tratamiento?. Algunos autores han reportado que después de cierto momento de la hemodiálisis se presenta una inhibición simpática que han atribuido a una saturación de los barorreceptores, en lo que se denomina barorreflejo de “Jarrish - Hezold”. Un comportamiento semejante al descrito se puede observar al final de la hemodiálisis a 35°C (T3) como una caída del valor del índice simpatovagal de T2 a T3, a valores iniciales (T1), esta subida y caída tan abrupta en el valor del índice simpatovagal debería ser asociada a una vasoconstricción seguida de una notable vasodilatación, como ambas situaciones están asociadas a la presión arterial se esperaría que en T2 hubiera una elevación de la presión arterial, seguida de una caída a los valores

iniciales de la misma, en el experimento los pacientes a 35°C tuvieron una elevación de la presión arterial diastólica en T2, con una caída significativa que en el momento de la tercera medición (T3) sí hubo una caída de presión que puede ser asociada a la caída del índice simpátovagal, quedando la presión incluso por debajo de la presión inicial, ésto contrapone lo afirmado en todos los artículos consultados que apoyan un diálisis fría [80].

En este estudio el análisis tiempo-frecuencia proporcionó información de como las bandas BI, BII y BIII presentan cambios significativos durante la terapia aplicada con dializante a 35°C, lo que deja ver que hay alteraciones en ambas ramas (simpáticas y parasimpáticas), mientras que a 37°C no se presentan cambios significativos más que en la banda de ultrabajas frecuencias, las cuales no han sido asociadas al sistema nervioso autónomo. Este comportamiento de las frecuencias simpáticas y parasimpáticas queda oculto cuando sólo se emplea el cociente LF/HF que sólo se puede dar la proporción entre las frecuencias de una banda y otra.

La falta de significancia estadística del gasto energético no explica por qué los pacientes a 35°C conservaron su temperatura arterial sin cambios significativos. El análisis al consumo de carbohidratos tampoco explica el por qué del comportamiento de la temperatura arterial, dicha temperatura arterial no cambia a 35°C a pesar de la extracción de calor de los pacientes, la explicación tampoco se puede obtener la respuesta del análisis del consumo de grasas, que tiene un comportamiento semejante en los pacientes a ambas temperaturas.

Los resultados mostrados hasta este punto son paradójicos en ambas temperaturas, según los antecedentes, y pueden tener explicación teniendo en mente que muchos de esos estudios se realizaron con técnicas de hemodiálisis que no cuentan con los beneficios de la metodología empleada en la sala en donde se tomaron estas mediciones, como es el ejercicio transdialítico, líquido de reposición (on-line), el uso de HDF, etc. Las implicaciones médicas de estas técnicas sobre estos pacientes han sido el abatimiento de la anemia y requerir menos medicamentos en su vida regular con todos los beneficios que este hecho conlleva, ésto nos lleva a concluir que los estudios previos realizados sobre pacientes podrían no ser plenamente comparables a los pacientes en hemodiálisis atendidos en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología. Establecidas estas consideraciones, es igualmente necesario recalcar que el grupo de pacientes seleccionados no padece otras enfermedades aparte de la IRC.

Abundando en el análisis de la presión arterial sistólica, dicha variable ha sido una de las variables fisiológicas más utilizadas para determinar la situación de los pacientes durante una sesión

de hemodiálisis por la posibilidad de presentar hipotensión durante los tratamientos, es importante recordar que la presión arterial es sólo una variable de tipo intensivo que como su nombre lo indica da información puntual del sistema circulatorio, por consiguiente, no nos da mucha información de cómo se comporta el sistema en su totalidad. Sin embargo, es en base a la medición de variables fisiológicas intensivas que el organismo toma decisiones de control sobre sus variables [51]. Un ejemplo claro es el riego sanguíneo, este riego es regulado con barosensores que se encuentran en diversos puntos del sistema cardiocirculatorio y sirven de retroalimentación para el control circulatorio. Con estos argumentos presentes vemos que el hecho de que la presión arterial no presente cambios cuando la hemodiálisis es aplicada a 37°C, nos da una idea aproximada de que el organismo no necesitó cambios importantes en su regulación vascular durante la hemodiálisis a esta temperatura, este suceso recién descrito es controvertido, por contradecir lo expuesto en artículos anteriores [79]. También hay que decir que esta medición va en concordancia y refuerza los hallazgos descritos en el balance simpátovagal que, debemos recordar, su rama simpática es la que inerva la vasculatura y su acción produce vasoconstricción que eleva la presión arterial y su inacción permite un efecto vasodilatador reduce la presión arterial, en otras palabras al no haber hallado cambios significativos en el balance simpátovagal era de esperarse no encontrar cambios en la presión arterial sistólica [81, 82].

Los datos obtenidos en la presión arterial diastólica durante la hemodiálisis al no ser significativos en ambos casos nos hace concluir que esta variable no es alterada por la hemodiálisis realizada a cualquiera de las dos temperaturas, presentándose cambios sólo en la presión sistólica.

Por lo anteriormente discutido se concluye que la hemodiálisis a 37°C fue más favorable para los pacientes que la misma técnica aplicada a 35°C.

## Capítulo 5 Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

- La hemodiálisis practicada en los pacientes con dializante a 37°C fue más favorable que a 35°C.
- El conjunto de pruebas realizadas en los pacientes fue útil para tener una panorámica amplia del *status* homeostático de los pacientes.
- La temperatura debe ser elegida de tal modo que no active reflejos de comportamiento impredecible, concretamente el barorreflejo que parece activarse en los pacientes cuando se ocupa una temperatura 35°C en el tratamiento de hemodiálisis.

Además cabe resaltar que toda esta batería de mediciones permitió un análisis amplio de los efectos de la hemodiálisis sobre los pacientes, permitiendo llegar a conclusiones más sólidas, dando lugar a que en el futuro se perfeccione la metodología y, de ser necesario, se agreguen más variables a la batería de mediciones, se establezca un mayor número de pacientes y se incluyan a enfermos nefrópatas con otro tipo de patologías (diabetes, hipertiroidismo, cardiopatías, etc.).

## Referencias

- [1] Horáček J., Sulková S., Fortova M., Lopot F., Kalousova M., Sobotka L., Chaloupka J., Tesar V., Zak A. & Zima T., *Resting energy expenditure and thermal balance during isothermic and thermoneutral haemodialysis-heat production does not explain increased body temperature during haemodialysis*, Nephrol Dial Transplant Vol. 22; pp. 3553:3560. 2007
- [2] Ikizler T., Wingard R., Sun M., Harvell J., Parker R. & Hakim R., *Increased Expenditure in Energy Hemodialysis Patients*, J. Am. Soc. Nephrol. Vol. 7(12). pp. 2646-2653, 1996.
- [3] Pizzarelli F., *From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year voyage*, Nephrol. Dial Transplant, Vol. 22, No. 4, pp. 1007-1012, 2007.
- [4] Duran-Arenas L, López-Cervantes M, Gómez-Dantés O, y Sosa-Rubí S., *The homogeneity Unbearable of reform: The Mexican health care system reform*. En: Health Care Reform around the World. Auburn House, Westport USA, 2002.
- [5] Department of Health. The Nacional Health Service: a service with ambitions. London: Stationary office, 1996.
- [6] López-Cervantes M., *Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México*, 2010.
- [7] INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Información y estadística. Disponible en: <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.aspx> , Diciembre, 2011.
- [8] Palmer B., Henrich W., *Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension*, J Am Soc Nephrol, Vol. 19, No.1, pp. 8-11, 2008.
- [9] Alvarez-Ude F., *Hemodiálisis: Evolución histórica y consideraciones generales*, Nefrología Vol. XVI. Suplemento 4. pp. 25-36, 1996.
- [10] Schneditz D. and Levin N., *Keep your temper: how to avoid heat accumulation in haemodialysis*, Nephrol Dial Transplant Vol. 16, No.1, pp. 7-9, 2001.
- [11] Rubinger D., Revis N., Pollak A., Luria M. & Sapoznikov D., *Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis*, Nephrol Dial Transplant 19: 2053-2060, 2004.
- [12] Schneditz D. & Levin N., *The (wind) chill factor controlled*, Am J Kidney Dis. Vol. 40, No. 2, pp. 426-428, 2002.
- [13] Partes básicas del sistema urinario. Disponible en:<http://www.geosalud.com/renal/funcion.html>
- [14] Corte longitudinal del riñón. Disponible en: <http://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46429.html>, Febrero 2016.

- [15] Germann, W.J., Stanfield, C.L., *Principles of human physiology*, 2da Edición, USA: Pearson 2005.
- [16] Vélez E., Ramasco M., *Significado y representaciones de la IRC y la HD, factores cruciales para un cuidado integral*, EDTNA/ERCA Journal of Renal XXXII, 2006.
- [17] Ribes E. *Fisiopatología de la IRC*, Anales de cirugía cardíaca y vascular; 10(1). pp.8-76. 2004.
- [18] Caballero-Morales S. *Calidad de vida en pacientes con hemodiálisis, diálisis peritoneal continua ambulatoria y automatizada*, Archivos en Medicina Familiar Vol. 8; pp. 163-168, 2006.
- [19] Mantillon Y., *Evaluation de l'hémodifiltration et l'hémodiafiltration avec production en ligne du liquide de substitution*, Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2001.
- [20] Bloembergen W., Port F., Mauger E. & Wolfe R., *A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis*, J Am Soc Nephrol Vol. 6:177-183, 1995.
- [21] Hernández-Jaras J., *Efecto de los perfiles logarítmicos descendentes de conductividad y ultrafiltración sobre la estabilidad vascular durante la hemodiálisis*, Nefrología. Vol. XIX (2), 1999.
- [22] Block G., Klassen P., Lazarus J., Ofsthum N., Lowrie E. & Chertow G., *Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in maintenance Hemodialysis*, J Am Soc Nephrol Vol. 15: 2208-2218, 2004.
- [23] Coll E., *Cambios clínicos y analíticos al sustituir el líquido de diálisis convencional por uno sin acetato*, Nefrología Vol. 27(6), 2007.
- [24] Schneditz D., *Temperature and Thermal Balance in Hemodialysis*, Semin in Dialysis Vol. 14(6) pp. 357-364, 2001.
- [25] Schneditz D., Rosales L., *Heat accumulation with relative blood volume decrease*, Am J of Kidney Dis, Vol. 40(4): pp. 777-782, 2002.
- [26] Cavalcanti S., Severi S., Enzmann G., *Analysis of oscillatory components of short-term heart rate variability in hemodynamically stable and unstable patients during hemodialysis*, Artif Organs, Vol. 22, No. 2, pp. 98-106, 1998.
- [27] Maggiore Q., Pizzarelli F., *The Effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized Clinical Trial*, Am J Kidney Dis Vol. 40, No 2 (August), pp. 280-290, 2002.
- [28] Daugirdas J., *Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis*, Kidney Int, Vol. 39(2) pp. 233-246, Feb 1991.



- [29] Sherman R.A., *Modifying the Dialysis Prescription to Reduce Intradialytic Hypotension*, Am J of Kid Dis, Vol 38, No 4, Suppl 4 pp S18-S25. Octubre, 2001.
- [30] Santoro A., Mancini E., *Thermal balance in convective therapies*, Nephrol Dial Transplant 18[7]: vii41-vii45, 2003.
- [31] Partes básicas del corazón. Disponible en: [https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1056.htm](https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1056.htm) , Febrero 2016.
- [32] Esquema del Sistema cardiocirculatorio. Disponible en: <http://grupohandel.com/cardiofy/images/stories/cardiofy2.jpg>, Febrero 2016.
- [33] Potencial de acción de la célula cardiaca. Disponible en: <http://fisiologíaalfaro.blogspot.mx/2013/06/potencial-de-accion-cardiaco.html>
- [34] García Bolao, *Introducción a la electrocardiografía clínica*, Barcelona, Ed. Ariel. 2002.
- [35] Sistema de conducción eléctrica. Disponible en: <http://www.nyp.org/espanol/library/cardiac/electric.html>, Febrero 2016.
- [36] Triángulo de Einthoven. Disponible en: <http://www.amperordirect.com/pc/help-ecg-monitor/z-what-is-ecg.html>, Febrero 2016.
- [37] Esquemas de derivaciones cardiacas. Disponible en: [http://ecg.utah.edu/img/items/ecg\\_534.gif](http://ecg.utah.edu/img/items/ecg_534.gif), Febrero 2016.
- [38] Gallo J., *Análisis espectral de la VFC*, IATREIA Vol. 12 No. 2, 1999.
- [39] Malliani A., Lombardi F., Pagani M., *Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms* Br Heart J, Vol. 71. pp. 1-2, 1994.
- [40] Sarmiento-Montes de Oca S., García-Manso J., Martín-González J., *Análisis tiempo-frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la aplicación de un esfuerzo incremental en ciclistas*, Laboratorio de Análisis y Planificación del Entrenamiento Deportivo Departamento de Educación Física, 2006.
- [41] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology, *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*, Eur Heart J, Vol. 17(3), pp. 354-381, 1996.
- [42] Wolf M.M., Varigos G., Hunt D., Sloman J.G., *Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction*. Med J Australia, 2:52-3, 1978.
- [43] Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J., *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control*. Science; pp. 213:220, 1981.

- [44] Uisitalo A., Hanin Y., Rusko H. *Effect of exhaustive training period on intrinsic heart rate and autonomic balance.* (Abstract) XXV FIMS World Congress, Athens. 1994
- [45] Fei L., Keeling P., Sadoul N. & Copie X., *Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence,* Pacing Clin Electrophysiol, Vol. 19(4), pp. 477-483, Abril, 1996.
- [46] Kinugasa H., Hiranayagi K., *Effects of skin Surface cooling and heating on autonomic nervous activity and baroreflex sensitivity in humans,* Experimental Physiol. Vol. 84:pp. 369-377, 1999.
- [47] Van Der Sande F., Kooman J., Van Kuijk W. & Leunissen K., *Management of Hypotension in dialysis patients: Role of dialysate temperature control,* Saudi J Kidney Dis Transplant Vol 12(3):pp. 382-386, 2001
- [48] Pérgola P., Habiba N. & Johnson J., *Body temperature regulation during hemodialysis in long-term patients: is it time to change dialysate temperature prescription?,* Am J Kidney Dis, Vol. 44(1), pp. 155-165, Julio 2004.
- [49] Teruel J., *Hemodiálisis y termorregulación,* Nefrología, Vol. 26(4), 2006.
- [50] Schneditz D., Ronco C. & Levin N., *Temperature control by the blood temperature monitor,* Semin Dial, Vol. 16(6), pp. 477-482; Noviembre 2003.
- [51] Russek V., *Introducción a la regulación y control,* Fondo de Cultura Económica, 1998.
- [52] McClave S., Lowen C. & Kleber M., *Are patients fed appropriately according to their caloric requirements?,* J Parenter Enteral Nutr, Vol. 22(6), pp. 375-381, Nov 1998.
- [53] Brychta R., *Measurement of human metabolism,* IEEE Engineering in medicine and biology magazine; pp. 42-47, 2007.
- [54] Ferrannini E. *The theoretical bases of indirect calorimetry: A review,* Metabolism Vol. 37(3): pp. 287-301. Marzo, 1988.
- [55] Holdy K., *Monitoring energy metabolism with indirect calorimetry: instruments, interpretation & clinical application,* Nutr Clin Pract, Vol. 19(5), pp. 447-454. Octubre, 2004.
- [56] Fortova M., Sulkova S., *Resting energy expenditure during hemodialysis,* Vnitr Lek. 52(1): pp. 26-33, 2006.
- [57] Kamimura M., Draibe S., *Serum and celular interleukin-6 in haemodialysis patients: relationship with energy expenditure,* Nephrol Dial Transplant, Vol. 22(3); pp. 839-844. Marzo, 2007.
- [58] Albalate M., *¿Se puede aumentar la eliminación de fósforo con la hemodiálisis convencional?,* Nefrología, Vol. XXIII No. 6, 2003.

- [59] Mariscal A., *Reúso manual del filtro dializador. Experiencia en un centro de diálisis por 25 años*, Congress of Nephrology in Internet 2009. <http://cin2009.uninet.edu>, 2009.
- [60] Acosta C., Batina N., Franco M., Pérez-Grovas H., *Caracterización de membranas hemodialíticas por microscopía de fuerza atómica*, 2007.
- [61] Kong C., Tattersall J. & Greenwood R., *The effect of exercise during haemodialysis on solute removal*, Nephrol Dial Transplant Vol. 14: 2927-2931, 1999.
- [62] Castañeda C., Ciriza A. & Diez R., *Hemodiafiltración en línea en 52 pacientes: evolución clínica y analítica*, Rev Soc Esp Nefrol, Vol. 8(3); pp. 188-191, 2005.
- [63] Operator Manual, ECGLAB.net, 2002.
- [64] Departament d'Enginyeria Electrònica, *Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco Mediante Técnicas Estadísticas, Espectrales y no Lineales* Autor: Miguel Ángel García González Director: Ramón Pallás Areny. Febrero, 1998.
- [65] Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J., & the Multicenter Post-infarctation Research Group. *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*, Am J Cardiol; Vol. 59: 256-62, 1987.
- [66] Scherer P., Ohler J.P., Hirche H., Hopp H.W., *Definition of a new beat-to-beat-parameter of heart rate variability* (resumen). Pacing Clin Electrophys; pp. 938:939, 1994.
- [67] Cripps T.R., Malik M., Farrell T.G., Camm A.J., *Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method*, Br Heart J, vol. 65; pp. 14-19, 1991.
- [68] Odemuyiwa O, Malik M., Farrell T., Bashir Y., J. Poloniecki and J. Camm, *Comparison of the Predictive Characteristics of Heart Rate Variability Index and Left Ventricular Ejection Fraction for All-Cause Mortality, Arrhythmic Events and Sudden Death After Acute Myocardial Infarction*, Am. J. Cardiol., vol. 68; pp. 434-439, 1991.
- [69] Malik M., Cripps T., Farrell T., Camm A.J., *Long-term spectral analysis of heart rate variability - an algorithm based on segmental frequency distributions of beat-to-beat intervals*, International Journal of Biomedical Computing, vol. 24; pp. 89-110, 1989.
- [70] Tkacz E., Komorowski D., *An examination of some heart rate variability analysis in the indicators case of children*, Proceedings of the 15<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, vol. 15; pp. 794-795, 1993.
- [71] Croxton F.E., *Elementary statistics with application in the medicine and the biological sciences*. New York: Dover Publications Inc., 1959.

- [72] Addison P., *Wavelet transforms and the ECG: a review*, *Physiol. Meas.* Vol. 26 pp. R155–R199, 2005.
- [73] Couderec J.P., Zareba W., *Contributions of the Wavelets Analysis to the a Noninvasive Electrocardiology*, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, Vol. 3, pp. 54-62, 1998.
- [74] Bračič M., Stefanovska A., Štajer D., *Spectral components of heart rate variability determined by wavelet analysis*, *Physiol Meas* Vol 21; pp. 441-457, 2000.
- [75] Wiklund U., *Short-term analysis of heart-rates variabilities by adapted wavelets transforms*, *IEEE Engineering in medicine and biology* Vol. 97; pp. 113-119, Sept-Oct 1997.
- [76] Keijman J., Van Der Sande F., *Thermal energy balance and body temperature: comparison between isolated ultrafiltración and haemodialysis at different dialysate temperatures*, *Nephrol Dial Transplant* Vol. 14; pp. 2196-2200, 1999.
- [77] Yang Y., Wu C., *Heart rate variability during hemodialysis and following renal transplantation*, *Transplantation Proceeding*. Vol. 42; pp. 1637-1640, 2010.
- [78] Sato M., Horigome I., Chiba S., *Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension*, *Nephrol Dial Transplant* Vol. 16; pp. 1657-1662, 2001.
- [79] Rubinger D., *Sympathetic Activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes*, *Nephrology and hypertension services*, Department of medicine, Hadassah University Medical center, Mayo 2012.
- [80] Ayoub A., Finlayson M., *Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients' perception of haemodialysis*, *Nephrol Dial Transplant* Vol. 19; pp. 190-194, 2004.
- [81] Yamamoto K., Kobayashi N., *Excessive fall of blood pressure during maintenance and hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular malfunction and unbalance of autonomic nervous activity*, *Therapeutic Apheresis & dial* Vol. 16(3); pp. 219-225, 2012.
- [82] Barnas M.G., Boer W. *Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension*, *J Am Soc Nephrol*, Vol 10: 2577, 1999.