

# Asociación entre óxido nítrico e hipotensión en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica del Hospital Universitario de Maracaibo

*Association between nitric oxide and hypotension in patients at chronic hemodialysis in Maracaibo University Hospital*

Anderson Silva, MD<sup>1</sup>, María Sofía Martínez, MD<sup>2</sup>, Gustavo Parra, MD, PhD<sup>1</sup>, Jim Palmar, BSc<sup>2</sup>, Sergia Linares, MgSc<sup>2</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MPH, MgS, PhD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela

<sup>3</sup>Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera. Universidad Simón Bolívar. Colombia.

Dirección de correspondencia: Anderson Silva. Unidad de Nefrología Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Email: ansilco@hotmail.com

## Resumen

**L**a hipotensión es la manifestación clínica más frecuente de inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento de hemodiálisis (HD).

El origen de este trastorno hemodinámico es multifactorial, sin embargo recientemente se ha planteado que el Óxido Nítrico (ON) juega un rol determinante, dado a que se ha demostrado que los niveles séricos se incrementan significativamente durante el proceso de HD, por ello el objetivo de esta investigación fue determinar la asociación entre los niveles séricos de ON e hipotensión durante HD crónica en pacientes de la Unidad de HD del Hospital Universitario de Maracaibo. Para ello se realizó un estudio no experimental, de campo, descriptivo y transversal, que incluyó 10 individuos con antecedente de hipotensión en HD y 10 paciente controles, a los cuales se les determinó la concentración sérica de ON pre-diálisis, durante el episodio hipotensivo intradiálisis al grupo caso, mientras que la medición al grupo control se efectuó al minuto 107 de dicho procedimiento. La media de edad de la población estudiada fue  $49,15 \pm 16,88$  años. No se encontraron diferencias entre las medias de PAS, PAD Y PAM prediálisis de los grupos estudiados, más si existieron diferencias intradiálisis. Asimismo se observaron diferencias significativas entre la media de ON intradiálisis de controles y casos ( $24,80 \pm 3,35 \mu\text{M}$  vs  $31,89 \pm 4,06 \mu\text{M}$  respectivamente,  $p=0,0445$ ), mas no se encontraron diferencias en los valores prediálisis ( $27,30 \pm 5,50 \mu\text{M}$  vs  $29,70 \pm 9,44 \mu\text{M}$ , respectivamente;  $p=0,496$ ). Se concluyó que los individuos hipotensos poseen niveles de ON significativamente mayores durante un episodio hipotensivo, con respecto a los controles.

**Palabras Clave:** Hipotensión, Hemodiálisis, Óxido Nítrico, hipertensión, enfermedad renal crónica

## Abstract

**H**ypotension is the most common clinical manifestation of hemodynamic instability during hemodialysis (HD) procedure. The

origin of this hemodynamic disorder is multifactorial, but recently nitric oxide (NO) has been shown an important role on its pathophysiology since increased ON seric levels during HD have been demonstrated. Therefore the aim of this research was to determinate the association between seric levels of NO and hypotension during chronic HD in patients of the HD Unit of the University Hospital of Maracaibo. A non-experimental, descriptive and cross-sectional study was developed, which included 10 individuals with a history of hypotension in HD patients and 10 controls. Seric ON levels pre-dialysis were determinated, likewise during intradialysis hypotensive episode on the study group, and on the minute 107 of HD for the control group. The mean age of the study population was  $49.15 \pm 16.88$  years. No differences were found between means of SBP, DBP and MBP predialysis of the study groups, but intradialysis differences were found. Also significant differences were observed between ON intradialysis means of cases and controls ( $24,80 \pm 3,35 \mu\text{M}$  vs  $31,89 \pm 4,06 \mu\text{M}$  respective,  $p=0,0445$ ), but no differences were found in the predialysis values ( $27,30 \pm 5,50 \mu\text{M}$  vs  $29,70 \pm 9,44 \mu\text{M}$ , respective;  $p=0,496$ ). It was concluded that individuals with hypotension have significantly higher ON levels during a hypotensive episode, compare with controls subjects.

**Key Words:** Hypotension, hemodialysis, Nitric Oxide, hypertension, chronic kidney disease

**L**a Hipotensión es la manifestación clínica más frecuente de inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento de Hemodiálisis (HD), y se ha asociado a un incremento en la morbimortalidad dado a que influye negativamente en la tolerancia y adaptación del paciente a la terapia dialítica, disminuyendo secundariamente su eficacia<sup>1</sup>. Registros recientes de Estados Unidos y Reino Unido reportan una incidencia de hipotensión sintomática en HD de entre el 20-60%<sup>2-4</sup>, y si bien en nuestro medio no se poseen cifras oficiales, se observa con frecuencia en la práctica clínica.

El origen de este trastorno hemodinámico es multifactorial, e influyen factores como la edad, superficie corporal, comorbilidad asociada, característica de la sesión de HD, entre otros, no obstante su etiopatogenia aún no ha sido determinada con certeza. Dentro de los mecanismos propuestos se encuentran la reducción agresiva del volumen circulante por ultrafiltración, retraso en el movimiento del líquido extracelular, disautonomía por uremia, cambios en la osmolaridad sanguínea y acción mediadores neurohormonales<sup>5</sup>. Sin embargo, recientemente se ha planteado que el Óxido Nítrico (ON), gas difusible diatómico, inodoro, inodoro, con características de radical libre sintetizado enzimáticamente a partir del aminoácido L-arginina, por acción de la enzima NO-sintasa (NOS)<sup>6</sup>, juega un rol determinante, dado a que se ha demostrado en estudios In vivo y poblacionales que los niveles séricos de ON se incrementan significativamente durante el proceso de HD, causando una vasodilatación acentuada y consecuentemente sintomatología de hipoperfusión orgánica<sup>7</sup>.

Dado a las importantes repercusiones que esto causa en el paciente en HD, es de suma importancia determinar a ciencia cierta el rol de este mediador vasoactivo en el desarrollo de hipotensión en los individuos con Enfermedad Renal Crónica en HD de nuestro medio, con el fin de plantear en un futuro posibles medidas preventivas y terapéuticas destinadas a mejorar su calidad y expectativa de vida, por ello el objetivo de la presente investigación fue determinar la asociación entre los niveles séricos de óxido nítrico e hipotensión durante Hemodiálisis crónica en pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario de Maracaibo.

## Tipo de Investigación

Se realizó un estudio no experimental, de campo, descriptivo y transversal.

Población, Muestra y Muestreo.

La población del presente estudio estuvo representada por los pacientes en hemodiálisis crónica de la unidad de Hemodiálisis del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia atendidos entre agosto y septiembre del año 2015.

La muestra, seleccionada a través de un muestreo no probabilístico intencional, estuvo conformada por 10 sujetos con antecedente de hipotensión durante la terapia hemodialítica, definida como descenso de la Presión Arterial Media (PAM)  $\geq 15$  mmhg intradialisis sobre la PAM de base (Grupo Caso), y 10 sujetos sin dicho antecedente (Grupo Control); que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

- Mayor de 18 años.
- Ambos sexos.
- Antecedente de Enfermedad Renal Crónica Estadio V.
- Terapia Hemodialítica por más de 12 meses.
- Firma de Consentimiento Informado.

Criterios de exclusión.

- Infección Aguda Actualmente.
- Antecedente de Ictus.
- Antecedente de SCA o SCC.
- Antecedente de Enfermedad Vascular Periférica.
- Antecedente de EPOC.
- Antecedente de Diabetes Mellitus y/o nefropatía diabética.
- Intervención quirúrgica en los últimos 3 meses
- Transfusión Sanguínea en los últimos 3 meses
- Embarazo durante el estudio.
- Ingesta de suplementos Antioxidantes 3 meses previos al estudio (Vitamina A, C, E, selenio)
- Uso de nitratos 3 meses previos al estudio.
- Uremia Actual.
- Consumo de antihipertensivos durante el estudio.
- Alcoholismo actual.
- Uso de drogas ilícitas en la actualidad.
- Hábito tabáquico actual o en el pasado.

Técnicas y Métodos de Recolección de Datos.

Los pacientes seleccionados fueron informados de manera clara y sencilla sobre los objetivos y alcances del es-

tudio, los cuales asentaron su decisión de participar en la investigación a través de la firma de un consentimiento informado. Posteriormente, previo al procedimiento de Hemodiálisis, se realizó una entrevista estructurada con el individuo, empleando un formulario de registro elaborado por el autor, previamente validado por dos expertos en el área de nefrología, con la finalidad de obtener la edad, sexo, raza, procedencia, y antecedentes nefrológicos.

Posteriormente se procedió a la medición del peso, el cual fue expresado en kilogramos, obtenido a través de una báscula de plataforma mecánica marca ADE. Dicho procedimiento se efectuó nuevamente al finalizar el procedimiento de Hemodiálisis.

Asimismo se realizó la medición de la presión arterial, a través del método auscultatorio, empleando un esfigmomanómetro calibrado y adecuadamente validado; el paciente permaneció sentado, descansado, con los pies en el suelo, por lo menos 15 minutos antes de la determinación. Durante el procedimiento el brazo estuvo al mismo nivel del corazón, siendo el primer ruido la presión arterial sistólica (PAS) (fase 1) y la presión diastólica el punto donde el sonido desaparece (PAD) (fase 5). Este procedimiento fue realizado en ambos brazos, siendo incluida para el análisis la media de PAS y PAD de ambas determinaciones. Posteriormente se efectuó el cálculo de la Presión Arterial Media a través de la fórmula  $\{[PAS+(2*PAD)]\div 3\}$ <sup>8</sup>. Este procedimiento se efectuó antes de la hemodiálisis en ambos grupos de estudio; durante la presencia de clínica de hipotensión en la terapia hemodialítica en el grupo caso, mientras que la medición al grupo control se efectuó al minuto 107 de la hemodiálisis, (Valor correspondiente a la Media aritmética de los minutos transcurridos desde el inicio de la terapia hemodialítica hasta el instante en que se presentó clínica hipotensiva en el grupo caso).

Se obtuvieron de cada uno de los pacientes dos muestras de sangre de 5 cm<sup>3</sup>, mediante venipunción antecubital. La primera muestra fue tomada 5 minutos antes del inicio de la hemodiálisis, y la segunda fue tomada según las especificaciones descritas en el apartado anterior para cada grupo de estudio. Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 4000 revoluciones por minuto durante 10 minutos, empleando una centrífuga clínica internacional #58236H, después de lo cual fueron extraídos 1,5 cm<sup>3</sup> de suero de cada muestra, almacenados a -80°C hasta su procesamiento. La concentración de nitrito sérico (principal indicador de óxido nítrico sérico) se determinó utilizando la reacción de Griess<sup>9</sup>, que detectó específicamente nitrito y no nitrato<sup>8,9</sup>. La reacción de Griess se basa en la formación de un cromóforo por la reacción de sulfanilamida con nitrito en medio ácido, seguido de un acoplamiento con aminas bícíclicas tales como el N-1-(naftil) etilendiamina dihidrocloruro. El reactivo de Griess se preparó mezclando una solución de N-1-(naftil) etilendiamina dihidrocloruro (0,1% p/v en 5% de HCl) con una solución de

sulfanilamida (2% p/v en 5% HCl). Ambas soluciones son estables por varios meses a 4°C protegidas de la luz; éstas se mezclaron inmediatamente antes de realizar la reacción colorimétrica. Debido a que esta reacción se podría alterar por compuestos como los S-nitrosotioles y derivados de la L-arginina, las muestras de LS se desproteinizaron<sup>9</sup> por dilución 1:7 con etanol. Las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación a 1.000 x g durante 20 minutos. La reacción colorimétrica se obtuvo agregando a 300 µL del sobrenadante desproteinado, 300 µL del reactivo de Griess y se completó un volumen final de 900 µL con agua destilada, estableciéndose su absorbancia a 540 nm. Como estándar se utilizó NaNO<sub>2</sub> 0,1 mM en un rango entre 0,9 µmoles y 10 µmoles. La concentración se expresó como µmoles de nitrito/L.

Técnica de Tabulación, Análisis y Procesamiento de Datos. Se empleó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.21 para Windows (SPSS IBM Chicago, IL) para la tabulación, análisis y procesamiento de los datos. Los resultados se expresaron empleando tablas y gráficos. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, Las variables cuantitativas fueron expresadas como medias aritméticas ± DE, previo análisis de normalidad mediante test de Shapiro Wilk. Para comparar los niveles de ON pre hemodiálisis entre pacientes con y sin antecedente de hipotensión, así como para comparar los niveles pre diálisis y durante episodio hipotensivo en pacientes con hipotensión fue utilizada la prueba T student. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando p<0,05.

## Resultados

### Características Generales de la Población.

En la Tabla 1 se muestran las características Socio-demográficas y nefrológicas de cada uno de los grupos estudiados.

Con respecto al sexo, 70% (n=7) de los sujetos control pertenecía al sexo Masculino, mientras que 80% (n=8) de los individuos del grupo caso-hipotensión eran del sexo femenino. En relación al grupo étnico se encontró un 80% (n=8) de individuos de raza mezclada, asimismo se observó un mayor porcentaje de pacientes originarios de áreas urbanas en ambos grupos de estudio.

En relación a las características nefrológicas, tanto en el grupo caso-hipotensión, como en el grupo control prevaleció la HTA como principal etiología de la ERC, y la Fistula Arterio-Venosa como acceso vascular para la terapia hemodialítica. Con respecto al Volumen Urinario Residual, 60% (n=6) de los pacientes caso y 40% (n=4) de los controles era anúrico, mientras que en relación al tiempo en hemodiálisis, 50% (n=5) de los sujetos del grupo caso tenía entre 1 a 5 años, y 40% (n=4) de los individuos del grupo caso tenían 6 años o más en hemodiálisis crónica.

La media de edad de la población estudiada fue 49,15±16,88 años, mientras que la edad promedio en el grupo caso fue 49,10±16,43 años, y del grupo control fue 49,20±18,21 años (p=0,990). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupo control y grupo caso-hipotensión con respecto a la media de edad de inicio de la ERC, Peso pre-diálisis, peso post diálisis, UF total y UF al momento de la toma de la muestra (Tabla 2).

**Presión Arterial Pre e Intradialisis.**

Al evaluar el comportamiento de la PAS prediálisis en los grupos estudiados (Figura 1, Panel A) no se encontraron diferencias significativas entre la media del grupo control y caso-hipotensión (141,00±31,52 mmhg vs 142,00±34,90 mmhg, respectivamente). Mientras que al comparar la PAS intradiálisis de ambos grupos (Figura 1, Panel B), se observaron diferencias estadísticamente significativas (Control: 146,00±31,07 mmhg vs Caso: 103,00±21,11 mmhg; p=0,002).

Por otro lado, al estudiar el comportamiento de la PAD prediálisis en el grupo control y caso-hipotensión (Figura 2, Panel A) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre éstos (77,50±11,12 mmhg vs 78,50±13,75 mmhg, respectivamente). Mientras que al comparar la PAD intradiálisis del grupo control y caso-hipotensión (Figura 2, Panel B), se observaron diferencias significativas (78,50±10,81 mmhg vs 62,70±10,91 mmhg respectivamente; p=0,007).

Óxido Nítrico Pre e Intradialisis.

**Óxido Nítrico Pre e Intradialisis.**

Finalmente, al evaluar el comportamiento del Óxido Nítrico Prediálisis (Figura 4, Panel A) no se observaron diferencias significativas entre los sujetos controles y casos (27,30±5,50 µM vs 29,70±9,44 µM, respectivamente; p=0,496). Mientras que al comparar la media de Óxido Nítrico intradiálisis entre los grupos estudiados (Figura 4, Panel B), se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Control: 24,80±3,35 µM vs Caso: 31,89±4,06 µM, p=0,0445). Sin embargo, no existieron diferencias entre los valores de ON prediálisis e Intradialisis del grupo control (27,30±5,50 µM vs 24,80±3,35 µM; p=0,0607) y grupo caso-hipotensión (29,70±9,44 µM vs 31,89±4,06 µM; p=0,4597).

**Tabla 1. Características Socio-Demográficas y nefrológicas generales de la muestra estudiada. Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. 2016.**

n		Control (n=10)		Caso-Hipotensión (n=10)		Total (n=20)	
		%	n	%	n	%	n
Sexo	Masculino	7	70,0	2	20,0	9	45,0
	Femenino	3	30,0	8	80,0	11	55,0
Raza	Mezclado	8	80,0	8	80,0	16	80,0
	Indígena Wayúú	2	20,0	2	20,0	4	20,0
Procedencia	Urbana	7	70,0	9	90,0	16	80,0
	Rural	3	30,0	1	10,0	4	20,0
Etiología de la ERC	HTA	4	40,0	4	40,0	8	40,0
	LES	0	0,0	1	10,0	1	5,0
	GPS	1	10,0	1	10,0	2	10,0
	Reflujo Vesico-Ureteral	0	0	1	10,0	1	5,0
	Riñones Poliquísticos	1	10,0	1	10,0	2	10,0
	Pielonefritis Crónica	1	10,0	0	0	1	5,0
	Desconocida	3	30,0	2	20,0	5	25,0
Volumen Urinario Residual	Anúrico	4	40,0	6	60,0	10	50,0
	Menor a 500	2	20,0	2	20,0	4	20,0
	500 o más	4	40,0	2	20,0	6	30,0
Acceso Vascular	Catéter Venoso	4	40,0	2	20,0	6	30,0
	Fístula Arterio-Venosa	6	60,0	8	80,0	14	70,0
Tiempo en Hemodiálisis	1 a 2 años	3	30,0	3	30,0	6	30,0
	3 a 5 años	5	50,0	3	30,0	8	40,0
	6 años y más	2	20,0	4	40,0	6	30,0

ERC=Enfermedad Renal Crónica, HTA=Hipertensión Arterial, GPE=Glomerulonefritis Post-Streptococcica.

Tabla 2. Características generales de la muestra estudiada. Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. 2016.

	Control (n=10)		Caso-Hipotensión (n=10)		Total(n=20)		p*
	Media	±DE	Media	±DE	Media	±DE	
Edad (Años)	49,20	18,21	49,10	16,43	49,15	16,88	0,990
Edad Inicio de la ERC (Años)	34,90	17,07	37,50	21,20	36,20	18,78	0,766
Peso Pre-Diálisis (Kg)	69,05	14,80	60,35	20,84	64,70	18,15	0,296
Peso Post-Diálisis (Kg)	67,33	14,90	58,93	20,30	63,13	17,86	0,306
UF al momento de Toma de Muestra (ml/min)	1417,50	893,06	1483,60	1048,47	1450,55	948,50	0,881
UF Total (ml)	2481,00	1329,24	2346,00	953,21	2413,50	1127,89	0,797

ERC=Enfermedad Renal Crónica, UF= Ultrafiltrado. \*Prueba T-Student.

La Hipotensión es complicación aguda más frecuente durante el procedimiento de HD, y se ha asociado a un incremento en la morbimortalidad en los individuos que la presentan<sup>1</sup>. Si bien en nuestro medio no se poseen cifras oficiales de prevalencia e incidencia, se observa con frecuencia en la práctica clínica.

Son múltiples los factores de riesgo asociados a la presencia de hipotensión, tales como la edad, presencia de DM2, patologías que conllevan un gasto cardiaco insuficiente (Hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, infarto de miocardio previo, intervención cardiovascular, enfermedad coronaria sintomática), medicación vasodilatadora, así como uremia (disautonomía por uremia), ganancia de peso alta interdiálisis, ultrafiltración excesiva programada y aumento de sustancias vasodilatadoras como el ON<sup>11,12</sup>.

En este sentido, es importante acotar que para la evaluación de la asociación entre el ON y la presencia de hipotensión, los pacientes estudiados fueron escogidos empleando rigurosos criterios de selección, con lo cual se garantizó la ausencia de cualquiera de estas entidades patológicas en ellos. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en la edad, peso pre y post diálisis y UF (Total y durante la toma de muestra sanguínea) entre el grupo caso y control, pudiéndose inferir que estas variables no estuvieron relacionadas con la presencia de hipotensión.

Por otro lado, con respecto a los valores de PAS, PAD y PAM no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo caso y control antes del inicio de la HD, sin embargo si existieron diferencias en los valores intradiálisis; siendo este hallazgo similar a lo reportado por Raj y colaboradores<sup>7</sup>, donde encontraron una reducción significativa en la PAS, PAD y PAM en la segunda, tercera y cuarta hora del procedimiento de HD en los sujetos hipotensos con respecto a los controles.

Es importante acotar que la presencia de diferencias significativas entre los valores de PA intradiálisis de los grupos estudiados, así como la reducción de la media de PAS (-39 mmhg), PAD (-15,8 mmhg) y PAM (-22,87 mmhg) intradiálisis mayor de 15 mmhg con respecto a los valores base en el grupo caso, corrobora la presencia verdadera de hipotensión en esta investigación.

Finalmente, no se encontraron diferencias significativas entre los valores pre diálisis de casos y controles, mientras que existió una media de ON significativamente mayor en los sujetos hipotensos en comparación al grupo control (Figura 4). Sin embargo Raj y cols<sup>7</sup> no reportaron diferencias significativas entre los valores de nitritos pre e intradiálisis del grupo de hipotensos y controles, sin embargo reportó diferencias estadísticamente significativas entre la Fracción espiratoria de Óxido Nítrico pre diálisis de estos grupos, a diferencia de nuestro estudio. Mientras que Yokokawa y Cols<sup>13</sup> reportaron valores significativamente mayores de nitritos y nitratos entre hipotensos y no hipotensos al finalizar la HD, sin embargo también reportaron un incremento estadísticamente significativo en los valores de nitritos y nitratos post HD con respecto a los pre diálisis en el grupo de Hipotensos, a diferencia de nuestra investigación donde no hubo cambios significativos en este grupo.

Diversos estudios han reportado el rol fundamental que juega el sistema ON y Endotelina 1 (ET-1) en el control del tono muscular arterial<sup>14,15</sup>. En este sentido, niveles excesivos de ON podrían conllevar a hipotensión sistémica, tal y como se observa en shock séptico<sup>16</sup>, mientras que su reducción genera vasoconstricción y con ello hipertensión arterial<sup>17</sup>. Raj y Cols<sup>7</sup> demostraron en su estudio que los sujetos con hipertensión arterial durante y posterior a HD presentaron niveles séricos elevados de ET-1, mientras que en aquellos con clínica hipotensiva presentaron bajos niveles de esta molécula, demostrando así que el balance ON/ET-1 juega un rol fundamental en la estabilidad hemodinámica

durante HD. Sin embargo, los cambios hemodinámicos, su tolerancia y consecuencias varía de un individuo a otro, a pesar de tener tasas de UF regulares y similares.

El origen del ON en sujetos con hipotensión intradiálisis aún no se ha esclarecido, dado a la dificultad de su monitorio in vivo a causa de su corta vida media e inestabilidad<sup>18</sup>. Sin embargo, se ha planteado que durante la HD, el contacto entre la membrana dialítica y la sangre induce un estado pro-inflamatorio, con predominio de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) a nivel sistémico, que conlleva a la inducción de la iNOs<sup>19</sup>. La expresión completa del gen codificante de esta enzima requiere de tiempo<sup>20</sup>, motivo por el cual los episodios hipotensivos suelen observarse en etapas tardías de HD o posterior a ella.

Los factores determinantes de la síntesis elevada de ON en los individuos con hipotensión durante HD no ha sido determinada; se ha planteado que los individuos que desarrollan hipotensión durante el procedimiento poseen niveles séricos basales mayores<sup>21,22</sup>, sin embargo este hallazgo no fue encontrado en el presente estudio.

## Conclusiones

**S**e demostró que los sujetos que desarrollan hipotensión intradiálisis presentan niveles séricos mayores de ON, sin embargo dada a la inestabilidad y dificultad en la monitorización se requiere realizar estudios a mayor escala con técnicas de mayor precisión con el fin de determinar valores de ON con mayor exactitud, e igualmente esclarecer los factores determinantes de su síntesis en sujetos con hipotensión a través de la medición de moléculas proinflamatorias y factores hormonales endoteliales con la finalidad de establecer el verdadero rol del ON en el desarrollo de hipotensión intradiálisis.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses a declarar.

## Referencias

- Rodríguez B, Hera Díez M y Benito S. Análisis de la tolerancia hemodinámica en pacientes en hemodiálisis medida por la hipotensión arterial. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2009; 12 (4): 28-33.
- Perazella MA. How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19(3):158-65.
- Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):S26-36.
- Henderson LW. Symptomatic intradialytic hypotension and mortality: an opinionated review. *Semin Dial* 2012; 25(3):320-5.
- Wehle B, Asaba H, Castenfors J, et al: Hemodynamic changes blood pressure in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1979; 15:411-418.
- Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Nitric Oxide: Role in Human Biology. *IJPSDR April-June, 2012, Vol 4, Issue 2 (105-109)*.
- Raj D, Vincent B, Simpson K, Sato E. Y Jones K. Hemodynamic changes during hemodialysis: Role of nitric oxide and endothelin. *Kidney International* 2002; (61): 697-704.
- Brzezinski WA. Blood Pressure. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268/>
- Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5: 62-71.
- Moshage H. Nitric oxide determinations: Much ado about NO• – Thing? *Clin Chem* 1997; 43: 553-556.
- Valderrábano F, Barril G, Cannata J, Jofré R, Junco E, López J et al. *HEMODIÁLISIS II. Tratamiento Sustitutivo de la Insuficiencia Renal Crónica*. 1st ed. Badalona, España; 1999.
- US Renal Data System: *USRDS 2000 Annual Data Report*. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda MD, 2000.
- Yokokawa K.; Mankus R.; Saklayan M.; Kohno M.; Yasunari K y cols. Increased Nitric Oxide Production in Patients with Hypotension during Hemodialysis. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123(1): 35-37.
- Epstein F, Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(27):2002-2012.
- Raghavan S. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacological Research*. 2004;49(5):397-414.
- Vincent J, Zhang H, Szabo C, Preiser J. Effects of Nitric Oxide in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; (161): 1781-1785.
- Hermann M, Flammer A, Lscher T. Nitric Oxide in Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006; 8:17-29.
- Yao D, Vlessidis A, Evmiridis N. Determination of Nitric Oxide in Biological Samples. *Microchimica Acta*. 2004;147(1-2).
- Tarakçioğlu M, Erbağcı A, Usalan C, Deveci R, Kocabaş R. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators of Inflammation*. 2003;12(1):15-19.
- Forstermann USessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2011;33(7):829-837.
- Nishimura M, Takahashi H, Maruyama K, et al: Enhanced production of nitric oxide may be involved in acute hypotension during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31:809-817, 1998.
- Lin SH, Chu P, Yu FC, et al: Increased nitric oxide production in hypotensive hemodialysis patients. *ASAIO J* 42:M895-M899, 1996.