

Evaluación de disfunción autonómica en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis.

CONTRERAS RIOS Rafael*, HURTADO ARESTEGUI Abdías**

SUMMARY

Objective: To determine the frequency of autonomic dysfunction and associated factors in patients with chronic renal failure in hemodialysis program. **Material and methods:** A case-control study we evaluated 30 patients in hemodialysis program and equal number of healthy volunteers, using the heart rate variability test during deep breathing. **Results:** In hemodialysis group, twenty two patients (80%) had autonomic dysfunction, 67% were asymptomatic. In control group only two patients had autonomic dysfunction (6.7%). In both groups, we found positive correlation than age with autonomic dysfunction stage. **Conclusion:** Autonomic dysfunction is a frequent complication in hemodialysis patients; it's frequently asymptomatic and it has age relationship. (*Rev Med Hered 1998; 9:98-103*).

KEY WORDS: Chronic renal failure, hemodialysis, autonomic dysfunction, autonomic function test.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia y variables asociadas a la disfunción autonómica en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis. **Material y métodos:** se estudió un grupo de 30 pacientes, tomando como control, igual número de voluntarios sanos, haciéndose el diagnóstico de disfunción autonómica mediante el Test de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca durante la Respiración Profunda (VCF-RP). **Resultados:** de los 30 pacientes estudiados 22 (80%) tuvieron compromiso autonómico, y de éstos 18(67%) tuvieron curso asintomático. De los 30 controles, sólo 2 (6,7%) tuvieron compromiso autonómico. En los 2 grupos, la edad fue la única variable que correlacionó en forma positiva con el grado de disfunción autonómica. **Conclusión:** La disfunción autonómica es una complicación frecuente en los pacientes en hemodiálisis, en su mayoría cursa en forma asintomática, existiendo debido a la edad un deterioro progresivo del funcionamiento autonómico. (*Rev Med Hered 1998; 9:98-103*).

PALABRAS CLAVE: Disfunción autonómica, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis evaluación, test de función autonómica.

* Médico cirujano, ex alumno, Universidad Peruana Cayetano Heredia

** Profesor asociado del Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

INTRODUCCION

La disfunción autonómica se ha reconocido como una complicación común en insuficiencia renal crónica. En pacientes con tratamiento conservador su frecuencia se estima en 68% (1) y en los que se están en programa crónico de hemodiálisis entre 14 a 63% (2,3,4,5), la mayoría de veces tiene un curso asintomático, por lo que su diagnóstico se realiza a través de pruebas de función autonómica.

La mayoría de estudios utiliza 5 pruebas que evalúan la integridad autonómica (6,7). Sin embargo recientemente se ha descrito la prueba de Variabilidad de la Frecuencia cardíaca con la respiración profunda (VFC-RP) con valores de normalidad ajustados para la edad, como una buena prueba de evaluación, debido a su alta sensibilidad y especificidad (87 y 98.6% respectivamente) (8).

Hasta la actualidad el único factor que ha correlacionado con el compromiso autonómico ha sido el tiempo de hemodiálisis (9); sin embargo otras variables como edad (8), eficiencia de diálisis y niveles de creatinina (1) no han sido estudiados en el grupo de pacientes en Programa de hemodiálisis.

La importancia del compromiso autonómico en la población en hemodiálisis se debe a su asociación entre ésta y dos entidades con elevada morbilidad: la hipotensión inducida por diálisis que no responde a volumen (11,12) y la hipotensión crónica (9), por ello y aunque falta información que detalle sus implicancias pronósticas, creemos que la evaluación de la disfunción autonómica deberá formar parte de la rutina de todo paciente en hemodiálisis.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de presentación de la disfunción autonómica en pacientes en programa de hemodiálisis crónica, asimismo su asociación con diversas variables tales como edad, tiempo de hemodiálisis, niveles de creatinina, eficiencia de diálisis, hipotensión asociada a hemodiálisis, e hipotensión crónica.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 30 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica terminal en programa de hemodiálisis y 30 voluntarios sanos. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y arritmias cardíacas, evitándose antes de la prueba el consumo de fármacos (atropina, hioscina, antihistamínicos y antidepresivos); y alimentos (café, tabaco, y comidas copiosas) que puedan alterar la función autonómica.

Se consignó en la ficha de datos de cada paciente: sexo, edad, enfermedad de fondo, tiempo de hemodiálisis, horas de diálisis por semana, antecedente de hipotensión crónica y de hipotensión asociada a hemodiálisis, presión arterial en decúbito y de pie, niveles de creatinina y porcentaje de disminución de urea durante hemodiálisis en los últimos 5 meses, y presencia de síntomas de disfunción autonómica: fatiga postural, potencia, pérdida del control urinario y/o disturbios gastrointestinales (diarrea nocturna/constipación).

Se utilizó la prueba de VFC-RP que evalúa la integridad de la vía autonómica parasimpática que regula la normal variación de la frecuencia cardíaca a lo largo de cada ciclo respiratorio, la cual oscila entre valores máximos en inspiración y mínimos en espiración. Para cuantificar esta variabilidad de la frecuencia cardíaca, esta prueba utilizó la medición de los intervalos RR registrados en el electrocardiograma a lo largo del ciclo respiratorio. El índice E/I de la prueba fue definida como la relación del intervalo RR mayor en inspiración, el cual fue comparado con los rangos de normalidad ajustado para la edad descrito por Smith (8).

Se utilizaron las siguientes definiciones operacionales:

Hipotensión inducida por la diálisis: caída de la PA sistólica por debajo de 100 mm Hg, en más de la mitad de las sesiones dialíticas de los últimos 6 meses, requiriendo infusión de solución salina o drogas simpaticomiméticas (12).

Hipotensión crónica: PA sistólica antes del inicio de la hemodiálisis y durante los últimos 6 meses, inferior a 100 mmHg (9).

Diálisis eficiente: porcentaje de disminución de urea durante la diálisis en más de 60% del valor inicial (13), en los últimos 5 meses.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se empleó la prueba t de Student para comparar los promedios de las variables cuantitativas, el test de Fisher para las variables cualitativas, y el coeficiente de correlación de Spearman para el análisis de correlación, considerándose significativo un $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características generales de ambos grupos fueron similares en sexo, edad y PA media (Cuadro N°1). Las características clínicas de los pacientes en Programa de Hemodiálisis Crónica, y las relacionadas al proceso

Cuadro N°1. Características generales de los grupos estudiados.

	Dializados	Controles
Número	30	30
Sexo (M/F)	15/15	15/15
Edad	46.4 ± 11.3	46.3 ± 11.2
PAM	93.5 ± 13.7	92.7 ± 12.6

de hemodiálisis se describen en los cuadros N°2 y N°3 respectivamente.

Se encontró un menor índice E/I en los pacientes en hemodiálisis (1.096 ± 0.065 vs 1.222 ± 0.1 , $p < 0.05$) alcanzando valores por debajo de los normal en 24 de los 30 pacientes dializados (80%); detectándose sólo 2 resultados anormales (6.7%) en el grupo control; observándose además que 16 de los 24 pacientes con compromiso autonómico (67%) cursaron síntomas.

Se observó una correlación negativa entre el índice E/I y la edad tanto en el grupo control ($r = 0.45$, $p < 0.05$) como en el grupo de pacientes en hemodiálisis ($r = 0.63$, $p < 0.05$) (Figuras N°1 y N°2). No apreciándose correlación con otras variables como tiempo de hemodiálisis ($r = 0.02$, p NS) o nivel de creatinina ($r = 0.49$, p NS).

No se encontró diferencias significativas en edad,

Cuadro N°3. Características relacionadas al proceso de hemodialisis.

		rango
Tiempo Permanencia en diálisis (meses)	51.93 ± 51.0	2 - 240
Horas de diálisis/semana	10.40 ± 1.24	9 - 12
Creatinina sérica (mg/dl)	9.67 ± 2.61	5 - 14.1
Pacientes con diálisis adecuada	16 (53%)	

Cuadro N°2. Características clínicas de los pacientes hemodializados. (n = 30).

	n	%
ENFERMEDAD DE FONDO		
Glomerulonefritis difusa crónica	8	26.7
Glomerulopatía primaria	6	20.0
Asociado a HTA	5	16.7
Uropatía obstructiva	4	13.3
Enf. de Alport	1	3.3
No precisada	6	20.0
SINTOMATOLOGIA		
Fatiga postural	8	26.7
Constipación	2	6.7
Impotencia	1	3.3
HIPOENSION ASOCIADA A DIALISIS	8	26.7
HIPOENSION CRONICA	2	6.7

nivel de creatinina, tiempo de hemodiálisis, horas de diálisis por semana, porcentaje de pacientes con diálisis adecuada y con hipotensión asociada a diálisis, entre los grupos con y sin disfunción autonómica (Cuadro N°4).

DISCUSION

La disfunción autonómica ha sido evaluada tradicionalmente a través de 5 pruebas que miden la vía autonómica simpática y parasimpática, sin embargo su uso práctico ha sido limitado, debido al excesivo número de pruebas, la limitada colaboración de los pacientes y la falta de uniformidad en los criterios que definan el compromiso autonómico.

El test VFC-RP como prueba que evalúa la vía parasimpática, se plantea como una alternativa debido a la facilidad en su implementación y a su elevada

Cuadro N°4. Comparación entre pacientes dializados con y sin disfunción autonómica.

	CON DISFUNCION AUTONOMICA	SIN DISFUNCION AUTONOMICA	p
Número	24	6	
Edad	47.33 ± 11.55	42.67 ± 9.52	NS
Creatinina	9.65 ± 2.57	9.78 ± 3.06	NS
Tiempo en hemodiálisis	47.83 ± 38.82	66.33 ± 88.12	NS
Horas diálisis/semana	10.38 ± 1.25	10.50 ± 1.34	NS
% con diálisis adecuada	13/24	3/6	NS
% con hipotensión asociada a diálisis	6/24	2/6	NS

Figura N°1. Variación del índice E/I y edad en controles sanos.

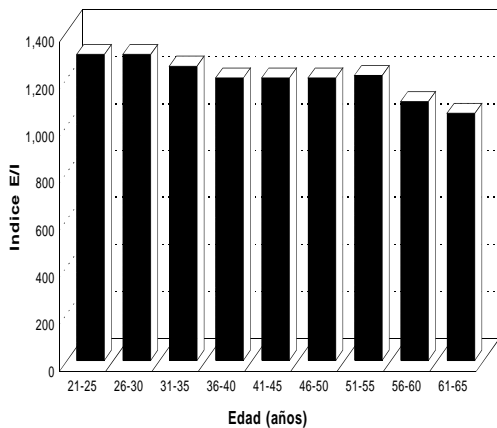
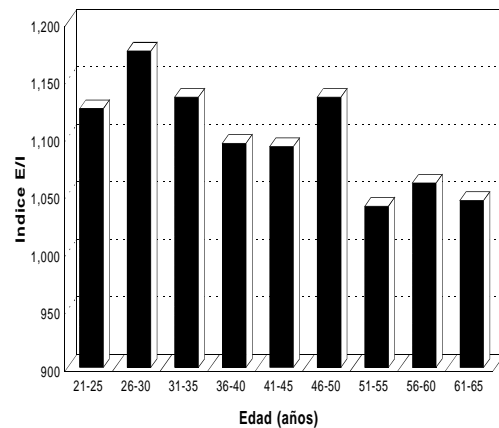


Figura N°2. Variación del índice E/I y edad en pacientes dializados.



sensibilidad y especificidad (87 y 98.6% respectivamente) (8) logrado por el uso de rangos de normalidad ajustado para la edad (8,14,15,16).

La disfunción autonómica es una complicación frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRct) en programa de hemodiálisis. Su frecuencia se estima entre 14 a 63% (2,3,4,5); el presente trabajo por su parte encuentra una frecuencia de 80%, esto podría estar en relación a la mayor prevalencia del compromiso autonómico en nuestro medio y/o a la utilización de una prueba con mayor sensibilidad para detectar disfunción autonómica, no descartándose el sesgo de usar rangos de normalidad no diseñados para nuestra población.

De los que cursaron con disfunción autonómica, 67% fueron asintomáticos lo que revela la importancia de contar con una prueba de detección precoz antes de que se presenten los síntomas.

Al evaluar los síntomas de neuropatía autonómica, se pudo apreciar que 8 de 30 pacientes (26) presentaban fatiga postural, 2 constipación y 1 impotencia; esta frecuencia fue menor que la descrita en pacientes sometidos a manejo conservador, en quienes se reporta hasta un 45% de frecuencia de fatiga postural, 18% de impotencia, y 5% de incontinencia urinaria y diarrea nocturna, lo cual podría deberse a los beneficios del manejo dialítico sobre el compromiso autonómico (17).

El no encontrar hipotensión postural al momento de realizar la prueba en ningún paciente no sorprende, debido a que éste es un signo tardío del compromiso autonómico, reportándose en estudios anteriores, una frecuencia muy baja, similar a la de la población gen-

eral (4-5% en mayores de 60 años) (17). En pacientes sometidos a manejo conservador en cambio se ha descrito una mayor prevalencia de este signo (67%) (17) debido a un mayor deterioro de la vía simpática responsable del incremento de la resistencia vascular periférica durante la ortostasis.

De las variables analizadas, la edad fue la única que correlacionó en forma negativa con los índices E/I y por lo tanto con mayor deterioro autonómico. Esto fue encontrado tanto en la población en hemodiálisis como en la de control, lo cual esta de acuerdo con lo reportado por otros autores; quienes describen alteraciones en el tono vagal (8,14,17), y en el funcionamiento de los adrenoreceptores (18) a medida que se incrementa la edad. Sin embargo la edad promedio del grupo de pacientes en hemodiálisis que desarrolló disfunción autonómica, no fue mayor de la del grupo de pacientes sin disfunción autonómica. De lo que se concluiría que si bien la edad ocasiona una disminución fisiológica en el funcionamiento autonómico, ésta no constituye finalmente un factor que determine el desarrollo de disfunción autonómica.

No se encontró asociaciones significativas del compromiso autonómico con las otras variables estudiadas (tiempo de hemodiálisis, niveles de creatinina plasmática, porcentaje de pacientes con hemodiálisis adecuada o con hipotensión asociada a diálisis) la explicación de esto es discutido a continuación para cada variable, considerándose a priori, el sesgo de tener un limitado tamaño muestral, que hace difícil el establecimiento de asociaciones significativas.

El tiempo de hemodiálisis fue una variable que no

correlacionó con los resultados del test, lo cual ya descrito por otros autores al usar esta prueba (9), sin embargo otros estudios usando pruebas de vía simpática han establecido una correlación negativa de sus resultados con esta variable, evidenciando así un deterioro simpático tardío no detectado por el test de VFC-RP (2).

El nivel de creatinina plasmática tampoco correlacionó en forma significativa con los índices E/I. En otros tampoco se ha reportado dicha correlación; a diferencia de lo encontrado en pacientes sometidos a manejo conservador, en los que si ha sido posible establecer una correlación significativa (1).

La hemodiálisis adecuada, definida en porcentaje de disminución de urea durante diálisis mayor de 60% (13), no tuvo asociación con la ausencia de disfunción autonómica. Esto en relación con los contradictorios resultados descritos sobre el efecto de la hemodiálisis sobre el compromiso autonómico (2), reportándose en unos estudios una mejoría del compromiso autonómico en pacientes que ingresa a programa de hemodiálisis (17); y en otros un deterioro simpático en pacientes con mayor tiempo en programa de hemodiálisis (9). La hipotensión asociada a diálisis, por su elevada morbilidad, constituye un factor de riesgo para la población en hemodiálisis. Esta entidad se relaciona a un deterioro del funcionamiento autonómico (10,11,17) originado por una lesión a nivel de los baroreceptores responsables del incremento de la frecuencia cardíaca durante los episodios de hipotensión (18). El no poder establecer una asociación significativa entre esta entidad y el compromiso autonómico no sorprende, pues es sabido que el compromiso autonómico no está confinado al grupo de pacientes con hipotensión asociada a diálisis.

La hipotensión crónica es otra complicación con importante morbilidad en la población en hemodiálisis. Al igual que en el caso anterior, la alteración del sistema nervioso autónomo ha sido implicada en su patogenia, describiéndose además de la alteración en la actividad parasimpática, una disregulación en la respuesta simpática de los órganos blanco (corazón y vasos)(9). En el presente trabajo 2 pacientes (6.7%) desarrollaron esta complicación; esto fue comparable con el 10% encontrado por otros estudios (20); sin embargo el reducido número de casos, impidió establecer cualquier asociación.

Hasta la actualidad, en pacientes en hemodiálisis, no hay estudios prospectivos, como los realizados en diabéticos (21), que asocien compromiso autonómico y morbilidad, sin embargo indirectamente su asociación con 2 entidades de elevada morbilidad como son la

hipotensión crónica y la hipotensión asociada a hemodiálisis, (11,12,9) hace que dentro de la rutina clínica de todo paciente en hemodiálisis deba considerarse la evaluación de la función autonómica.

Finalmente futuros estudios prospectivos serán necesarios para evaluar los beneficios de determinadas medicas terapéuticas sobre el curso de la disfunción autonómica. De esta manera diversas intervenciones como el elevar la dosis o la eficiencia de diálisis o el optar por diálisis peritoneal, entre otras, tendrán fundamento para aplicarse.

Correspondencia:

Rafael Contreras Reyes
 Jr. Junín 725-C, Pueblo Libre, Lima 21, Lima, Perú.
 Teléfono: 51-14-601664
 e-mail: rafo@ciber.com.pe

BIBLIOGRAFIA

1. Amayo E, Kayima J. Autonomic nervous function in patients with chronic renal failure at the Kenyatta National Hospital. *East Af Med J* 1994; 71(4): 253-5.
2. Vita G, Messina C. Uraemic autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: Suppl: 179-84
3. Vita G, Datola R. Autonomic nervous system dysfunction in chronic uraemic on haemodialysis. *Function Neurol* 1989; 4(2): 195-7.
4. Bielefeldt K, Reis H. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus, chronic renal failure and liver cirrhosis. *Med Klin* 1989; 84(2): 72-6.
5. Asserwinkler M, Altrichter H. Cardiovascular reflex evaluation for detecting autonomic neuropathy in chronic dialysis patients. *Wien Klin Wochenshr* 1986, 98(3):78-82.
6. Hilstead J. Testing for autonomic neuropathy. *An Cli Res* 1984; 16:128-135.
7. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-918.
8. Smith M. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: Diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J* 1982; 285: 1599-601.
9. Esforzado N, Cases A. Disfunción autonómica en la hipotensión crónica asociada a la uremia. *Medicina Clínica* 1994; 102: 285-289.
10. Stoiceva J, Masing G. Autonomic nervous system dysfunction and volumen non responsive hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11(2): 123-6.
11. Koteva A, Krivoshiev S. Effect of automatic pathology in uremia on the blood pressure during hemodialysis. *Vutr Boles* 1989; 28(3): 82-5.
12. Zoccali; Ciccarelli M. Defective reflex control of heart in dialysis patients evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin Sci* 1982; 63: 285-92.
13. Onyekachi Y, Feldman J. The intensity of hemodialysis

- on the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 1996; 15: 420-25.
14. O'brian A, O'hare P. Heart rate variability in healthy subjects. Effect of age and the derivation of normal ranges for tests of automatic function. *Br Heart J* 1986; 348-54.
 15. Smith S, Smith A. Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin Sci* 1981; 61: 379-83.
 16. Pfeifer M, Weinberg C. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med* 1983; 75: 249-58.
 17. Campese V, Romoff M. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1980; 20: 246-53
 18. Wieling W, Van Bredefore J. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation of age. A data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 163-6.
 19. Heber M, Lahiri A. Baroreceptor, not left ventricular, dysfunction is the cause of hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1989; 32: 79-86.
 20. Tajiri M, Ayzawa Y. Autonomic nervous dysfunction in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1979; 23:10.
 21. Ewing M, Campbell W. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic. *Ann Intern Med* 1980; 92: 308-11.