

Función adrenérgica en pacientes hemodializados

P. Gómez-Fernández *, M. Almaraz *, I. Martínez **, C. de Pedro ** y A. Montero ***

* Sección de Nefrología. Hospital de Jerez (Cádiz).

** Laboratorio de Bioquímica. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.

*** Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.

RESUMEN

El sistema nervioso autónomo desempeña un papel importante en el control cardiocirculatorio y su disfunción puede contribuir a la hipotensión de los enfermos dializados. En este trabajo se estudia la función autonómica en siete pacientes tratados con hemodiálisis periódica mediante test clínicos (Valsalva, nitrito de amilo y prueba del frío) y determinación de mediadores adrenérgicos (catecolaminas y dopamina-beta-hidroxilasa, DBH). Comparados con los controles, los enfermos presentaron una relación de Valsalva (frecuencia cardíaca en esfuerzo/frecuencia cardíaca postliberación) significativamente más baja ($1,17 \pm 0,07$ vs $1,68 \pm 0,12$, respectivamente, $p < 0,02$). La respuesta al nitrito de amilo, expresada por la relación variación intervalo R-R/variación de la presión arterial media, también fue inferior en los enfermos ($5,99 \pm 0,91$ vs $14,21 \pm 1,91$, $p < 0,01$). La respuesta al frío, aunque subnormal en los enfermos, no difirió significativamente de los controles. Los pacientes en diálisis presentaron niveles de catecolaminas plasmáticas significativamente más altos que los controles ($501,00 \pm 59,28$ vs $333,83 \pm 20,80$ pg/ml., $p < 0,01$). Los niveles de DBH fueron, sin embargo, inferiores en aquéllos ($13,54 \pm 3,39$ vs $28,53 \pm 4,75$ UI/l., $p < 0,01$). Ninguno de los mediadores se modificó tras la hemodiálisis. Los resultados sugieren que en los enfermos urémicos hemodializados existe una disfunción autonómica caracterizada fundamentalmente por una alteración de los barorreceptores y bioquímicamente por niveles bajos de DBH.

Palabras clave: **Función adrenérgica. Sistema nervioso autónomo. Catecolaminas. Hemodiálisis.**

ADRENERGIC FUNCTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

The autonomic nervous system has a major role in the cardiocirculatory regulation and its dysfunction can be involved in the development of dialytic hypotension. The present study was undertaken to investigate the autonomic function in dialyzed patients, by noninvasive test (Valsalva maneuver, amyl nitrite inhalation and cold pressor test) and by measuring the concentration of plasma catecholamines (C) and dopamine-beta-hydroxylase (DBH). The results showed that Valsava ratio and R-R/ MAP (R-R interval/mean arterial pressure) after nitrite

Recibido: 8-I-1987.

En versión definitiva: 10-IV-1987.

Aceptado: 21-V-1987.

Correspondencia: Dr. P. Gómez-Fernández.

Sección de Nefrología.

Hospital de Jerez.

Carretera de Circunvalación, s/n.

Jerez de la Frontera (Cádiz).

amyl inhalation were significantly reduced in patients compared with controls (1.17 ± 0.07 and 5.99 ± 0.91 vs 1.68 ± 0.12 vs 14.21 ± 1.91 , respectively). Cold test expressed as change in R-R interval/MAP was less in hemodialysis patients. The plasma concentration of C were significantly elevated in patients with chronic renal failure compared with controls (501.00 ± 59.28 vs 333.83 ± 20.80 pg/ml, $p < 0.01$). On the contrary, their plasma concentration of DBH was decreased (13.54 ± 3.39 vs 28.53 ± 4.75 U/l, $p < 0.01$).

Hemodialysis during a five hour period of time was associated with no change in concentration of C and DBH. The results suggest an autonomic dysfunction in patients on hemodialysis. The anomaly basically consists in a baroreceptor dysfunction and reduced levels of DBH.

Key words: *Adrenergic function. Autonomic neuropathy. Catecholamines. Hemodialysis.*

Introducción

La afectación del sistema nervioso autónomo (SNA) es una de las complicaciones del síndrome urémico^{1, 2}. El SNA desempeña una función esencial en el control cardiocirculatorio. Para ello dispone de una vía aferente que lleva estímulos recogidos por receptores cutáneos, viscerales, cardíacos y vasculares, un componente integrador central y una vía eferente formada por el simpático y parasimpático³. El sistema se organiza de tal forma que la actividad de la vía eferente está modulada por los nervios aferentes derivados de los receptores, fundamentalmente barorreceptores cardíacos y de grandes vasos³. Diversos procesos patológicos pueden afectar a alguno o todos los componentes de este arco barorreflejo. En la uremia se han descrito varias anomalías del SNA; sin embargo, no existe unanimidad respecto a las características y localización de la lesión y son escasos los estudios que combinan test clínicos y determinación de mediadores adrenérgicos para valorar la función autonómica^{1, 2, 4, 5}. Teniendo en cuenta los cambios de volemia inducidos por la hemodiálisis (HD), es comprensible que la disfunción del SNA, al impedir reajustes cardiocirculatorios, promueva hipotensión dialítica.

Los pronósticos de este trabajo fueron: 1) Estudiar la función del SNA mediante test clínicos de los diferentes componentes del arco barorreflejo (Valsalva, nitrito de amilo y test del frío) y determinación de mediadores adrenérgicos (catecolaminas, C, y dopamina-beta-hidroxilasa, DBH). 2) Determinar los cambios inducidos por la HD en la concentración plasmática de C y DBH.

Material y métodos

Se estudiaron siete enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con HD periódica. Cuatro eran varones y tres hembras. La edad era $35,2 \pm 3,5$

años y el tiempo medio de estancia en HD era $48,8 \pm 6,4$ meses. En cinco casos, la causa de la insuficiencia renal era una glomerulonefritis crónica y en dos pacientes desconocida. Ninguno tenía diabetes ni otras enfermedades sistémicas. Cuatro enfermos tenían hipotensión en diálisis definida arbitrariamente como un descenso de la presión arterial media (PAM) por debajo de 70 mmHg en el 90 % de las 20 últimas diálisis, sin otra causa evidente (hipotensores, excesiva ultrafiltración, pericarditis, etc.). La PAM se definió por la fórmula $PAM = PD + PS - PD/3$ (PD = presión diastólica; PS = presión sistólica). La medicación hipotensora (un enfermo tomaba hipotensores) se suprimió dos semanas antes del estudio. Tras explicar a los enfermos la intencionalidad y procedimientos del estudio, se prefijó el día del mismo, advirtiéndolo a los enfermos la necesidad de que la ganancia interdialítica de peso no fuese superior a 1,5 kg. sobre el peso seco teórico, hecho que se consiguió en todos, excepto en dos enfermos. La ganancia de peso previa al estudio fue $1,4 \pm 0,41$ kg., y la pérdida dialítica $1,58 \pm 0,32$ kg. Todos los estudios se realizaron por la tarde, a la misma hora, en ayunas y tras supresión de té, café y tabaco esa mañana. Después de llegar a la unidad se colocaron las agujas habituales para HD y los pacientes permanecían en decúbito treinta minutos. Al cabo de este tiempo se tomaron muestras de sangre para C y DBH y se determinó la PAM. Después de dos minutos de bipedestación estática se repitieron los mismos estudios. Tanto en decúbito como en bipedestación se hizo registro electrocardiográfico continuo. Posteriormente se realizó una HD de cinco horas. Al finalizar ésta, y tras recuperación de la sangre de todo el circuito, se extrajeron nuevas muestras para C y DBH plasmáticas y se determinaron PAM e intervalo R-R en decúbito y bipedestación (dos minutos). Los valores de PAM pre y postdiálisis representan la media de tres determinaciones.

Concluida esta fase se procedió a la realización de los test clínicos de función autonómica, con un inter-

valo de diez minutos, monitorización electrocardiográfica continua y siguiendo el mismo orden cronológico en el que se describen: 1) *Maniobra de Valsalva*: El paciente espiraba contra una válvula cerrada, produciendo un gradiente de presión de 40 mmHg durante diez segundos. El resultado de este test se expresó como relación FC_2/FC_4 (frecuencia cardíaca máxima durante el esfuerzo espiratorio/frecuencia cardíaca mínima en los quince segundos siguientes a la liberación del esfuerzo). Esta relación, expresada en latidos/minuto, es equivalente al índice de Valsalva expresado en milisegundos ($R-R_4/R-R_2$)⁶. 2) *Test del frío*: Se realizó mediante la inmersión de la mano en agua helada (4° C) durante un minuto, registro electrocardiográfico continuo y toma de PAM en el brazo contralateral antes de la inmersión y a los quince, treinta y sesenta segundos de iniciada la misma. Los resultados se expresaron como la relación $\Delta R-R/\Delta PAM$ (R-R antes de la inmersión-R-R mínimo durante la inmersión/PAM antes de la inmersión-PAM máxima durante la inmersión). 3) *Test de nitrito de amilo*: El paciente inhalaba, tres veces consecutivas, una gasa en la que se había vaciado una ampolla de nitrito de amilo. Antes de la inhalación, y a los quince, treinta y sesenta segundos de la misma, se tomaba PAM y se hacía monitorización electrocardiográfica continua. Los resultados se expresaron como $\Delta R-R/\Delta PAM$ (R-R preinhalación-R-R mínimo postinhalación/PAM preinhalación-PAM mínima postinhalación).

Como controles de PAM, R-R, C, DBH en supino y bipedestación y de los test clínicos se utilizaron seis personas sanas (tres varones y tres hembras) de una edad de $31,83 \pm 2,17$ años.

La PA se obtuvo siempre por la misma persona y con el mismo aparataje, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio. La HD se realizó utilizando un dializador capilar de 1,3 m² de superficie, flujo de sangre de 250 ml/minuto, flujo de líquido de diálisis 500 ml/minuto. La composición del baño de diálisis fue en todos los casos la siguiente: Na, 138 mEq/l.; Cl, 106 mEq/l.; K, 2 mEq/l.; Mg, 1 mEq/l.; Ca, 3,25 mEq/l.; acetato, 38 mEq/l.; glucosa, 2,5 g/l.

La sangre para determinación de mediadores adrenérgicos se recogió directamente en un vacutainer que contenía EGTA y glutatión (9 y 6 mg., respectivamente, en solución a pH 6-7.4). Los tubos se colocaron inmediatamente en hielo y se centrifugaron en frío durante quince minutos. Las muestras se conservaron hasta su análisis a -40° C. La determinación de catecolaminas plasmáticas se hizo por una técnica radioenzimática con un kit comercial (Upjon) según el método de Passon y Peuler⁷. El fundamento del método consiste en transformar las catecolaminas plasmáticas en sus correspondientes 3-metoxi derivados tritiados al ponerlas en contacto con la catecolorto-metiltransferasa y S. adenosilmetionina tritiada. La sensibilidad de detección fue 1,2 nmol/l. y el coeficiente de variación interensayo fue 5,6 % para la

noradrenalina, 8,4 % para la adrenalina y 11 % para la dopamina. La actividad de la dopamina-beta-hidroxilasa se determinó por el método de Nagatsu y Udenfriend⁸. El fundamento del método se basa en la extracción de la octopamina por cromatografía en columna y la oxidación de la octopamina con metaperyodato. La sensibilidad del método fue 0,5 UI/l., y el coeficiente de variación interensayo, 12 %.

Como método estadístico se utilizó la t de Student de datos pareados y no pareados cuando la distribución fue paramétrica y test de Wilcoxon pareado y no pareado en la distribución no paramétrica. Los resultados se expresaron como $\bar{X} \pm SEM$ (error estándar de la media).

Resultados

En la tabla I se reflejan los valores de PAM, intervalo R-R y mediadores adrenérgicos de los controles y de los enfermos. La PAM fue más alta en los pacientes, aunque sin alcanzar significación estadística. Tanto en los controles como en los enfermos la bipedestación indujo un aumento significativo de la frecuencia cardíaca (disminución del intervalo R-R, $131,7 \pm 16,7$ y $89,1 \pm 14,9$ mseg., $p < 0,01$, respectivamente). Comparadas entre sí estas variaciones, no se objetivó diferencia significativa. Los niveles plasmáticos de las catecolaminas en supino fueron significativamente más elevadas en los enfermos ($501 \pm 59,28$ pg/ml.) que en los controles ($333,83 \pm 20,80$ pg/ml.) ($p < 0,01$) (fig. 1). La concentración de DBH fue, sin embargo, significativamente inferior en aquéllos (fig. 2). Tras la bipedestación, las catecolaminas plasmáticas aumentaron de forma significativa y similar en los dos grupos. Los niveles de DBH no se modificaron con esta maniobra (tabla I).

La HD indujo una pérdida de peso de $1,58 \pm 0,32$ kg. y un descenso de la PAM a $87,33 \pm 4,79$ mmHg, apareciéndose una disminución significativa de la misma tras bipedestación. La variación del intervalo R-R postbipedestación postdiálisis fue mayor que la variación prediálisis ($139,0 \pm 24,2$ vs $89,1 \pm 14,9$ mseg., respectivamente, $p < 0,05$). Los niveles plasmáticos de catecolaminas y DBH no se modificaron después de la HD. En tres enfermos y tres controles se determinaron los diversos componentes individuales de las catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina). La composición porcentual fue similar en los dos grupos. La HD promovió una disminución de la participación porcentual de la dopamina en las catecolaminas totales.

Los resultados de la maniobra de Valsalva se reflejan en la figura 3. La FC_2/FC_4 fue más baja en los enfermos ($1,17 \pm 0,07$ versus $1,68 \pm 0,12$, $p < 0,02$). Considerando como límite inferior de la normalidad 2 SD de la media, dos pacientes evidenciaron respuestas claramente subnormales. Resultados

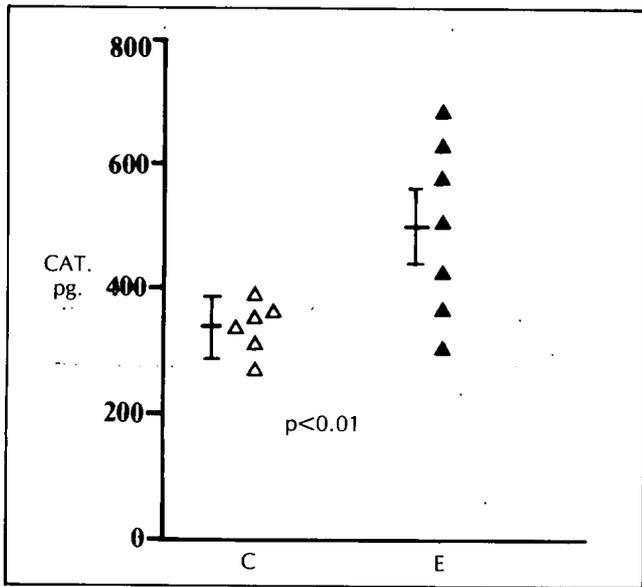


Fig. 1.—Concentración plasmática de catecolaminas (C: controles; CAT: catecolaminas; E: enfermos).

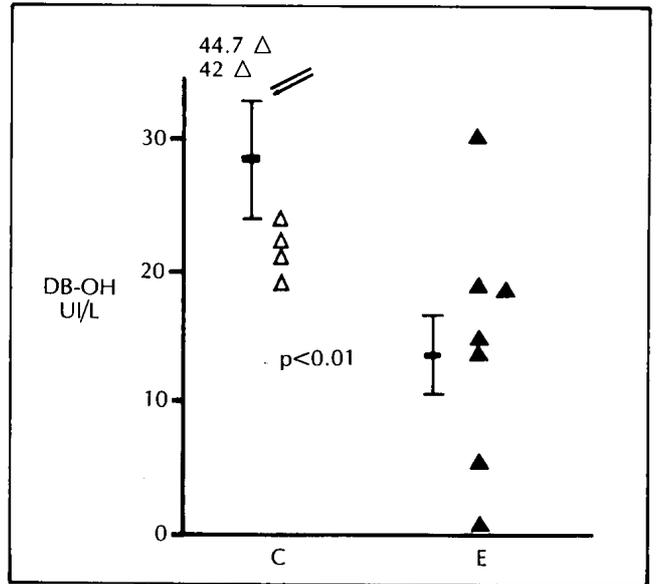


Fig. 2.—Actividad plasmática de dopamina-beta-hidroxilasa (C: controles; DB-OH: dopamina-beta-hidroxilasa).

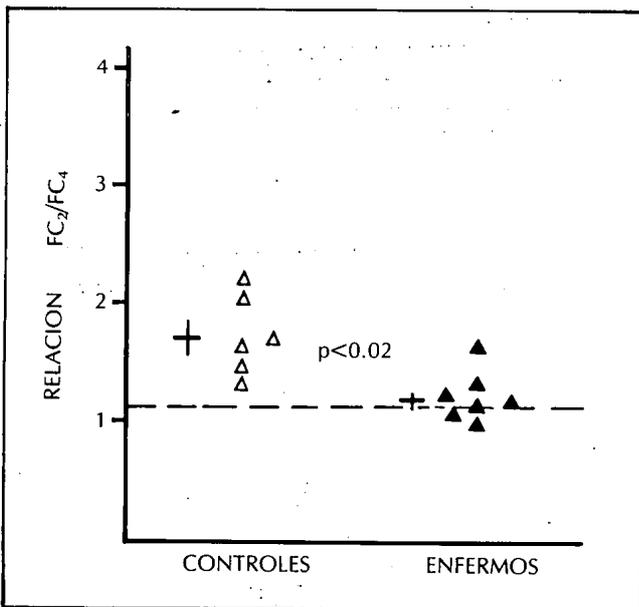


Fig. 3.—Relación de Valsalva (FC₂: frecuencia cardíaca máxima en fase de esfuerzo; FC₄: frecuencia cardíaca mínima postliberación de esfuerzo).

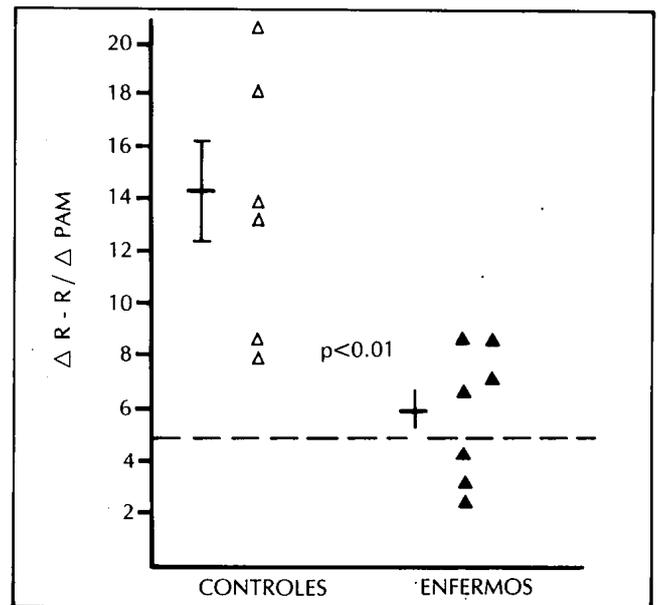


Fig. 4.—Test de nitrito de amilo (ΔR-R: variación del intervalo R-R; ΔPAM: variación de la presión arterial media).

Tabla I. Valores de presión arterial media (PAM), intervalo R-R, catecolaminas, dopamina-beta-hidroxilada (DGH) en los controles (C) y en los enfermos antes (pre-HD) y después (post-HD) de hemodiálisis

Grupo	PAM (mmHg)			R-R (mseg.)			Catecolaminas (pg/ml.)			DBH (UI/l.)			
	S	B	Δ	S	B	Δ	S	B	Δ	S	B	Δ	
C	72,80	70,36 *	2,44	834,4	722,6 *	131,7	333,83	449,16 *	115,33	28,53	30,25	1,71	
(n = 6)	SEM	7,22	6,83	2,44	41,5	25,6	16,7	20,80	41,06	31,59	4,75	5,66	1,35
pre-HD	92,75	95,04	0,38	785,7	706,0 *	89,1	501,00 **	683,00 *	182,00	13,54 **	14,14	0,60	
(n = 7)	SEM	6,22	6,65	1,75	22,6	35,0	14,9	59,28	85,42	42,65	3,39	3,58	1,25
post-HD	87,33	73,14 *	14,19 ***	695,5	556,5 ***	139,0 ***	613,14 **	—	—	15,64	—	—	
(n = 7)	SEM	4,79	8,36	4,98	31,8	18,2	24,2	90,75	—	—	4,92	—	

S: Supino; B: Bipedestación; Δ: Variación; *: Diferencia significativa entre S y B; **: Diferencia significativa entre C y pre-HD; ***: Diferencia significativa entre pre-HD y post-HD.

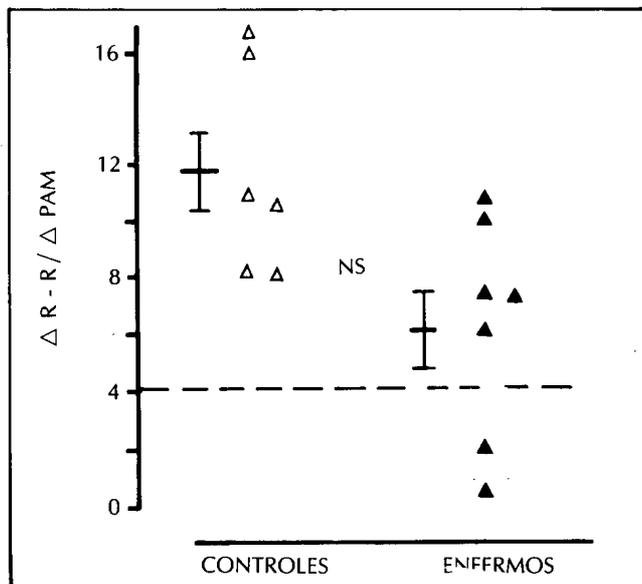


Fig. 5.—Test del frío ($\Delta R-R$: variación del intervalo R-R; ΔPAM : variación de la presión arterial media).

similares se obtuvieron con el nitrito de amilo, que promovió una relación $\Delta R-R/\Delta PAM$ inferior en los enfermos ($5,99 \pm 0,91$) que en los controles ($14,21 \pm 1,91$) ($p < 0,01$) (Fig. 4). De los tres enfermos con valores $\Delta R-R/\Delta PAM$ inferiores a 2 SD de la media normal, dos enfermos también tenían una FC_2/FC_4 subnormal. Las alteraciones de las respuestas a la maniobra de Valsalva y nitrito de amilo se debieron fundamentalmente a una pobre respuesta bradicárdica postliberación del esfuerzo y a una atenuación de la respuesta taquicárdica al nitrito de amilo. No se evidenciaron diferencias significativas entre enfermos y controles en el test del frío, pese a que dos pacientes tenían una respuesta claramente descendida (fig. 5). Estos dos enfermos también presentaron un test de nitrito de amilo subnormal. No se encontraron correlaciones significativas entre los diversos test, PAM, catecolaminas ni DBH. La respuesta a los test clínicos de función autonómica de los cuatro enfermos con hipotensión dialítica fue la siguiente: Valsalva, nitrito de amilo y frío anormales, un enfermo; Valsalva y nitrito de amilo anormales, frío normal, un enfermo; Valsalva anormal, nitrito de amilo y frío normales, un enfermo; Valsalva, nitrito de amilo y frío normales, un enfermo.

Discusión

El sistema nervioso autónomo desempeña una función muy importante en el control cardiocirculatorio. La neuropatía autonómica es uno de los factores que contribuyen a las alteraciones de la tensión arterial en enfermos urémicos y a la hipotensión intradialítica⁵. Existen diversos test clínicos que, basados en la dis-

posición anatómica y fisiológica del SNA, permiten estudiar su funcionamiento⁶. En el presente estudio utilizamos la maniobra de Valsalva para la exploración de la integridad de todo el arco barorreflejo, el test del nitrito de amilo y respuesta postural para el estudio de los barorreceptores de baja presión y la respuesta al frío que refleja la función de la rama eferente del arco barorreflejo.

Los resultados más destacables del presente trabajo son los siguientes: 1) Los pacientes urémicos en diálisis tienen una alteración de la respuesta a la maniobra de Valsalva y nitrito de amilo, mientras que la respuesta al frío es normal. 2) Los niveles plasmáticos de catecolaminas de los enfermos en diálisis son más elevados que los de controles normales. Los niveles de DBH son, sin embargo, más bajos en aquéllos. 3) La hemodiálisis no modifica sustancialmente los mediadores adrenérgicos.

La combinación de una respuesta alterada a la maniobra de Valsalva y nitrito de amilo juntamente con una respuesta normal al frío se ha considerado evidencia de una anomalía de la rama aferente del arco barorreflejo que podría explicar, según algunos autores⁵, la hipertensión prediálisis de muchos pacientes (hipertensión por desaferentación) y la hipotensión intradialítica⁵.

Diversos hallazgos del presente trabajo hacen difícil definir con exactitud la anomalía y significado funcional de los test de función autonómica en los enfermos dializados. Por una parte, la diferencia significativa de la variación R-R postbipedestación pre y postdiálisis sugiere que la reactividad del SNA está influenciada por el grado de volemia, hecho a tener en cuenta al establecer los valores normales. Por otra parte, prácticamente todos los enfermos presentaron valores inferiores a los observados en los controles en todos los test clínicos, test en los que la utilización de la relación convencional entre $\Delta R-R/\Delta PAM$ permite valorar la respuesta autonómica independientemente de las variaciones inevitables de la intensidad del estímulo. A pesar de que la edad y el sexo de los enfermos y controles eran similares, es posible que otros factores (grado de anemia, hiperparatiroidismo, toxinas urémicas, entre otros) influyan en la respuesta del SNA explorada por estos test. Finalmente, el pequeño número de enfermos estudiados aconseja prudencia al analizar los resultados.

Teniendo en cuenta las observaciones anteriores y a la vista de nuestros resultados, podemos decir que los pacientes urémicos en diálisis tienen una subreactividad del SNA, medida por test clínicos, que es más marcada a nivel de la rama aferente del arco barorreflejo.

Resultados similares se obtuvieron en otros estudios que analizan la función autonómica en la uremia. Heidbreder et al.¹ comprobaron que los enfermos urémicos no dializados presentaban una alteración de los dos componentes del arco barorreflejo, mientras que en los enfermos dializados predomina-

ba la lesión de la rama aferente. Levy et al. ⁴ demostraron una respuesta al nitrito de amilo inferior en los enfermos que en controles sanos y un test de fenilefrina (que analiza los barorreceptores de alta presión) que, aunque era subnormal en los pacientes, no difería significativamente de los valores normales. Utilizando los test de nitrito de amilo, frío y fenilefrina, otros autores ⁹ objetivan que los tres test son subnormales en los pacientes dializados comparados con controles normales, siendo más intensa la anomalía de la respuesta al nitrito de amilo. Todos estos datos evidencian que, cuando se consideran como normales controles sanos, los enfermos dializados tienen una alteración en la mayoría de los test de función autonómica.

¿Qué relación existe entre la respuesta a estos test y la hipotensión dialítica? A pesar de la disfunción generalizada del SNA, solamente cuatro de nuestros enfermos presentaban hipotensión en diálisis. Uno de éstos tenía una función autonómica normal y los otros tres tenían respuestas extremadamente alteradas en los test clínicos en diversas combinaciones. En ninguno de los estudios previamente citados se encontró correlación entre los test de función autonómica y signos clínicos de disfunción del SNA. Otros ¹⁰ han encontrado anomalías de la función autonómica en pacientes dializados sin hipotensión dialítica. Solamente cuando se comparan enfermos dializados con y sin hipotensión dialítica, en algunos estudios ⁵ se encuentran diferencias que implican fundamentalmente a la rama aferente del arco barorreflejo. Lilley et al. ⁵ proponen que este defecto de la rama aferente produce una incapacidad para responder adecuadamente a la ultrafiltración dialítica (lo que justificaría la hipotensión intradiálisis) y una disminución de la inhibición tónica sobre el sistema eferente (lo que produciría hipertensión prediálisis y aumento de la DBH). Un análisis crítico del trabajo de Lilley evidencia que la respuesta media $\Delta R-R/\Delta PAM$ al nitrito de amilo de los pacientes urémicos con hipotensión dialítica, sin hipotensión en diálisis y de controles sanos (referidos en otra publicación del mismo grupo ⁴) era 1,18, 5,07 y 18,70, respectivamente. Otros autores ⁹ han demostrado que la variación media del intervalo R-R tras el frío en pacientes con hipotensión dialítica, sin hipotensión y en personas normales era 55,3, 46,7 y 85 mseg., respectivamente, mientras que la relación $\Delta R-R \pm \Delta PAM$ tras el nitrito de amilo en los mismos grupos era 1,1, 4 y 13,6, respectivamente. Estos datos refuerzan la conclusión de que los enfermos urémicos, tengan o no hipotensión dialítica, tienen una disfunción de las dos ramas del arco barorreflejo, disfunción más intensa en los que tienen hipotensión en diálisis. Dicho de otra forma, la disfunción autonómica detectada por test clínicos podría contribuir a la hipotensión dialítica cuando es de grado severo. Esta afirmación es congruente con nuestros resultados.

La determinación de catecolaminas plasmáticas se

ha utilizado para valorar la actividad simpática ¹¹. La cuantificación de catecolaminas plasmáticas en pacientes dializados ha dado resultados contradictorios. Mientras algunos estudios han demostrado niveles elevados ¹²⁻¹⁴, otros no los han confirmado ¹⁵. En el presente trabajo, los enfermos dializados tenían niveles de catecolaminas plasmáticas más altos que los controles y un incremento similar tras estímulo con bipedestación. La elevación de catecolaminas plasmáticas puede ser reflejo de una hiperactividad adrenérgica, que puede derivar de un defecto de la inhibición tónica ejercida por la rama aferente del arco barorreflejo o de un incremento de la actividad simpática por otros factores urémicos. Esta explicación no es congruente con el hallazgo de unos niveles de DBH significativamente más bajos en los enfermos dializados. La DBH se considera mejor índice de actividad adrenérgica que las catecolaminas debido a su mayor vida media y a la ausencia de recaptación sináptica ¹⁶. Aunque los niveles de DBH son muy variables y condicionados en parte por factores genéticos ¹⁶, diversos estudios han demostrado niveles bajos de DBH en pacientes urémicos ^{5, 15, 17, 18}. La aparente contradicción entre niveles bajos de DBH y elevados de catecolaminas podría justificarse si se considera que la disminución de la DBH refleja hipofunción adrenérgica en los urémicos, mientras que la elevación de las catecolaminas plasmáticas sería debida a su acumulación por defecto de excreción renal, defecto de recaptación sináptica o aumento de su liberación. Dado que en nuestros enfermos el incremento de catecolaminas y DBH tras bipedestación fue similar a los controles, puede descartarse una liberación anormal. No se puede excluir un déficit de captación a nivel de la sinapsis. El pequeño número de casos y la dispersión de los valores de DBH encontrada en este estudio limitan la significación biológica de nuestros hallazgos. No obstante, los niveles bajos de DBH pueden contribuir a la alteración de los test clínicos de función autonómica. La ausencia de correlación entre DBH, PAM y los test clínicos sugiere que otros factores están involucrados en la disfunción autonómica. Uno de estos factores puede ser la alteración de la interacción catecolaminas-receptores adrenérgicos. El aumento de catecolaminas induce una disminución del número y sensibilidad de los receptores adrenérgicos ¹⁹. En los enfermos urémicos se ha demostrado una atenuación de la respuesta cardíaca y presora a la administración de noradrenalina ².

Considerados en su conjunto, y con las limitaciones impuestas por el pequeño número de casos, nuestros hallazgos sugieren que en los enfermos urémicos hemodializados existe una disfunción autonómica caracterizada fundamentalmente por una alteración de los barorreceptores y bioquímicamente por niveles bajos de DBH.

Otra pretensión de este estudio fue determinar la repercusión de la hemodiálisis sobre los niveles plas-

máticos de catecolaminas y DBH. Ambas experimentaron un aumento postdiálisis no significativo, advirtiéndose también un aumento de la participación porcentual de la dopamina. Diversos estudios han comprobado que las catecolaminas no se modifican tras la hemodiálisis^{2, 14, 15}. Sin embargo, se ha constatado la existencia de una diferencia arteriovenosa de catecolaminas, lo que demuestra depuración dialítica de las mismas^{12, 14}. Aunque no era el objetivo de este trabajo analizar los mecanismos por los que la hemodiálisis afecta a las catecolaminas, se pueden hacer varias especulaciones. Posiblemente, la dinámica de las catecolaminas en hemodiálisis se adapta a un sistema tricompartmental: baño de diálisis, compartimiento intravascular y terminaciones nerviosas. Además de eliminar tirosina, precursor de catecolaminas, y catecolaminas mismas¹², la hemodiálisis genera estímulos que pueden incrementar la secreción de aquéllas, como cambios de volemia, potasio y glucosa, entre otros. El estudio del efecto de la hemodiálisis sobre los niveles plasmáticos de catecolaminas debe considerar todos estos factores.

Bibliografía

1. Heidbreder EH, Schafferhans K y Heidland A: Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency. Comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients. *Nephron* 41:50-56, 1985.
2. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K y Massry SG: Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20:246-253, 1981.
3. Henrich WL: Autonomic insufficiency. *Arch Intern Med* 142:339-344, 1982.
4. Levy SB, Lilley JJ y Stone RA: Baroreflex function in uremic and hypertensive man. *Am J Med Sci* 276:57-66, 1978.
5. Lilley JJ, Golden J y Stone RA: Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J Clin Invest* 57:1190-1196, 1976.
6. Schatz IJ: Orthostatic hypotension. Clinical diagnosis, testing, and treatment. *Arch Intern Med* 144:1037-1041.
7. Passon PG y Peuler JD: A simplified radiometric assay for plasma norepinephrine and epinephrine. *Ann Biochem* 51:618-631, 1973.
8. Nagatsu T y Udenfriend S: Photometric assay of dopamine-beta-hydroxylase activity in human blood. *Clin Chem* 18:980-983, 1972.
9. Olshan AR, O'Connor DT, Cohen IM, Mitas JA y Stone RA: Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am J Med* 74:233-242, 1983.
10. Malik S, Winney RJ y Ewing DJ: Chronic renal failure and cardiovascular function. *Nephron* 43:191-195, 1986.
11. Grossman SH, Davis D, Gunnells C y Shand DG: Plasma norepinephrine in the evaluation of baroreceptor function in humans. *Hypertension* 4:566-571, 1982.
12. Cuche JL, Prinseau J, Selz F, Ruget G y Baglin A: Plasma free, sulfo and glucuro-conjugated catecholamines in uremic patients. *Kidney Int* 30:566-572, 1986.
13. Henrich N, Katz F, Molinoff P y Schrier R: Competitive effect of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamines concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 12:279-284, 1977.
14. Elias AN, Vaziri ND y Maksy M: Plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine levels in end-stage renal disease. Effect of hemodialysis. *Arch Intern Med* 145:1013-1015, 1985.
15. Corder CN, Sharma J y McDonald RH: Variable levels of plasma catecholamines and dopamine-B-hydroxylase in hemodialysis patients. *Nephron* 25:267-272, 1980.
16. Kopin IJ, Kaufman S, Viveros H, Jacobowitz D, Lake R, Ziegler MG, Lovenberg W y Goodwin FK: Dopamine-Hydroxylase. Basic and clinical studies. *Ann Intern Med* 85:211-223, 1976.
17. Tajiri M, Aizawa Y, Yuasa Y, Ohmori T, Nara Y e Hirasawa Y: Autonomic nervous dysfunction in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 23:10-13, 1979.
18. Ksiazek A: Dopamine-beta-hydroxylase activity and catecholamine levels in the plasma of patients with renal failure. *Nephron* 24:170-173, 1979.
19. Motulsky HJ e Insel PA: Adrenergic receptors in man. Direct identification, physiologic regulation and clinical alterations. *N Engl J Med* 307:18-29, 1982.