

Policlínico Docente "Carlos J Finlay", La Habana, Cuba

## Factores implicados en el desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente fatales en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis

### Life-threatening ventricular arrhythmias in hemodialysis patients

Ana María Suárez Conejero<sup>I</sup>, Jorge Marcial Otero Morales<sup>II</sup>, Mariana Otero Suárez<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. e.mail: sconejero@infomed.sld.cu

<sup>II</sup> Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. e.mail: jmotero@infomed.sld.cu

<sup>III</sup> Alumna Sexto año de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. e.mail: sconejero@infomed.sld.cu

---

#### RESUMEN

**Introducción:** los pacientes en hemodiálisis exhiben una frecuencia muy elevada de mortalidad de origen cardíaco.

**Objetivo:** describir los principales factores implicados en el desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente fatales en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis.

**Material y Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica a partir de las palabras clave seleccionadas en la base de datos MEDLINE y SciELO disponibles en la red de INFOMED. En la búsqueda se encontraron 150 artículos del tema en cuestión referidos en los últimos 30 años, de los cuales 66 fueron referenciados en este trabajo. Se utilizaron Pubmed y Scielo como motores de búsqueda.

**Desarrollo:** la hemodiálisis es capaz de inducir isquemia miocárdica y potencialmente conducir a fallo cardíaco, precipitando la aparición de arritmias ventriculares. Un grupo de factores ha sido implicado en la génesis de estas arritmias; sin embargo, los efectos arritmogénicos de la hemodiálisis no han sido uniformemente documentados. La enfermedad cardíaca preexistente y la presencia

de factores que actúan como disparadores, algunos de los cuales pueden predominar, son probablemente los mecanismos implicados en el desarrollo de arritmias.

**Conclusiones:** los factores de mayor importancia implicados en la aparición de arritmias fatales durante la hemodiálisis son la hipertrofia ventricular izquierda asociada a disfunción ventricular; la enfermedad de arterias coronarias preexistente; la isquemia cardíaca aguda inducida por la hemodiálisis; las variaciones abruptas de las concentraciones de electrolitos y la sobreactividad simpática.

**Palabras clave:** Hemodiálisis, arritmias ventriculares, enfermedad renal crónica terminal, síndrome cardiorenal, muerte súbita, monitorización Holter, electrocardiograma.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemodialysis patients have very high cardiac mortality rates.

**Objective:** to describe the most important factors implicated in the development of ventricular arrhythmias in patients under hemodialysis treatment.

**Material and Methods:** a bibliography searching was performed using the selected key words from the Medline database and SciELO available on INFOMED network. In order to find this information, Pubmed and Scielo were used as search engine. 115 scientific articles during last thirty years were found, 66 of them were referenced in this review.

**Development:** Hemodialysis is capable of inducing myocardial ischemia and potentially leading to heart failure, precipitating ventricular arrhythmia. A number of factors have been implicated in the genesis of these arrhythmias; however, the arrhythmogenic effect of dialysis has not been uniformly documented. It seems to be that the presence of preexisting cardiac disease and the interaction of multiple factors that act as trigger, some of which prime for the development of arrhythmias, are likely the most important mechanisms implicated in the pathogenesis of arrhythmias in dialysis patients.

**Conclusions:** factors assuming greater importance in the development of life-threatening ventricular arrhythmias in hemodialysis patients may include left ventricular hypertrophy associated with ventricular dysfunction; preexisting coronary artery disease; dialysis-induced acute cardiac ischemia; abrupt electrolytes concentration shift and sympathetic over activity.

**Key words:** Hemodialysis, ventricular arrhythmias, end-stage renal disease, cardiorenal syndrome, sudden cardiac death, Holter monitoring, electrocardiogram.

---

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en estadio 5 bajo tratamiento de hemodiálisis presentan una frecuencia muy elevada de mortalidad de origen cardíaco.<sup>1</sup> Se considera que las arritmias ventriculares son las principales

---

responsables de la alta incidencia de muerte súbita que presenta esta vulnerable población.

Se ha reportado que uno de cada cuatro pacientes en hemodiálisis puede morir a causa de muerte súbita o arritmias confirmadas<sup>2</sup> y se estima que el fallo cardíaco suele causar la muerte hasta en 43 % de los enfermos en hemodiálisis.<sup>1</sup> Aproximadamente en 61 % de estos pacientes hemodializados que mueren de causa cardíaca, la muerte está relacionada con arritmias fatales o paro cardíaco de causa desconocida.<sup>3</sup> Las contracciones ventriculares prematuras o extrasístoles ventriculares han sido detectadas entre 76 y 100% de los casos y las arritmias ventriculares complejas se encuentran entre 13% y 36% de estos pacientes. Las arritmias supraventriculares son también comunes y se observan entre 20% y 88% de los casos con ERC en hemodiálisis.<sup>4</sup>

## **OBJETIVO**

Por la importancia del tema, nos propusimos describir los principales factores implicados en el desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente fatales en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica a partir de las palabras clave seleccionadas en la base de datos MEDLINE y SciELO disponibles en la red de INFOMED. En la búsqueda se encontraron 150 artículos del tema en cuestión, referidos en los últimos 30 años, de los cuales 66 fueron referenciados en este trabajo. Se utilizaron Pubmed y Scielo como motores de búsqueda.

## **DESARROLLO**

La relación que existe entre órganos tan importantes como el corazón y los riñones ha sido bien reconocida y en la práctica clínica es frecuente observar que una gran proporción de pacientes ingresados, muestran diferentes grados de disfunción cardíaca y renal. La afectación primaria de uno de estos órganos a menudo resulta en disfunción o daño del otro. Tales interacciones representan las bases fisiopatológicas de una entidad llamada Síndrome Cardio-Renal.<sup>5</sup> La literatura nacional también ha llamado la atención sobre esta importante relación.<sup>6</sup>

A pesar de que se define como una condición caracterizada por el inicio y/o progresión de insuficiencia renal secundaria a fallo cardíaco, este término es también usado para describir los efectos negativos de una función renal reducida sobre el corazón. Numerosos estudios han puesto en evidencia este concepto, al demostrar una relación inversa entre la disminución del filtrado glomerular (IFG) y la aparición de efectos adversos cardiovasculares, los cuales son más evidentes cuando el IFG cae por debajo de 60 ml/ min/1.73 m.<sup>7</sup>

Esta situación es aún más dramática en la población de pacientes bajo régimen de hemodiálisis, quienes exhiben serias afectaciones estructurales y funcionales del corazón que conducen a la aparición de arritmias graves y muerte súbita.

Muchos investigadores han realizado esfuerzos por documentar desde el punto de vista eléctrico las consecuencias cardiovasculares de una función renal reducida y la monitorización cardiaca continua ha sido empleada con este fin, sobre todo, en los últimos 20 años.

El sistema Holter, creado por Norman Jefferis *Jeff* Holter (Febrero 1, 1914-Julio 21, 1983), es un dispositivo portable que permite el registro continuo de la actividad eléctrica del corazón por 24 horas o más, el cual ha resultado muy útil desde hace algunas décadas para monitorizar e identificar en este tipo de enfermos tanto isquemia como arritmias durante la diálisis y en los períodos interdialíticos.

En la mayoría de los estudios en pacientes hemodializados ha sido empleada la Clasificación de Lown<sup>8</sup> para las contracciones ventriculares prematuras (CVP) o extrasístoles ventriculares, la cual resulta muy útil al definir 5 clases que permiten categorizar las arritmias ventriculares:

- Clase 0, ausencia de arritmias.
- Clase 1, CVP aisladas (<30/hr).
- Clase 2, CVP frecuentes (>30/hr).
- Clase 3, CVP multiformes.
- Clase 4a, CVP pareados.
- Clase 4b, CVP en salvas.
- Clase 5, CVP con fenómeno de R en T.

Las arritmias ventriculares clasificadas como Clases 3, 4 y 5 (Clases  $\geq 3$ ) se definen indistintamente como arritmias ventriculares complejas o arritmias potencialmente fatales.

En los siguientes párrafos, abordaremos de una manera didáctica los factores que están involucrados en el origen de estas arritmias para poder comprender la situación actual de esta temática.

El desarrollo de arritmias en el paciente bajo tratamiento de hemodiálisis es diferente, en cuanto a su génesis, de las arritmias que se presentan en la población general, donde la causa que subyace habitualmente es la cardiopatía isquémica. Se han invocado diferentes mecanismos o condiciones que pueden inducir la aparición de arritmias en este grupo de pacientes.

Desde el punto de vista académico, estos factores se pueden diferenciar en dos grupos: los que se relacionan con determinadas condiciones presentes en el corazón de estos pacientes, tanto estructurales como funcionales, que permiten el desarrollo de arritmias cardíacas; es decir, factores que fungen como *sustrato arritmogénico*; y los que desencadenan o propician las arritmias y que pueden ser definidos como *factores disparadores de arritmias*. En efecto, el desarrollo de arritmias fatales en pacientes dialíticos usualmente requiere tanto de un evento disparador como de un sustrato cardíaco comprometido. Las características de la población dialítica son en particular más complejas que las de la población general, ya que en ellos suelen concurrir y concatenarse numerosos sustratos y disparadores.

Entre los principales factores que actúan como *sustrato arritmogénico* se suelen identificar los siguientes:

- a) Disfunción ventricular sistólica (disminución de la fracción de eyección).
- b) Disfunción ventricular diastólica (trastornos de la relajación ventricular).<sup>9</sup>
- c) Hipertrofia ventricular izquierda.<sup>10</sup>
- d) Fibrosis cardiaca debida a uremia crónica (miocardiopatía urémica).
- e) Enfermedad de arterias coronarias (daño macro y micro vascular).<sup>11</sup>
- f) Disfunción endotelial.
- g) Disfunción autonómica.<sup>12</sup>

Entre los *factores disparadores* se destacan principalmente los siguientes:

- a) Isquemia aguda inducida por la diálisis.
- b) Fallo cardiaco congestivo (clínicamente).
- c) Cambios electrolíticos y de volumen durante el proceder dialítico.
- d) Alteraciones del intervalo QT en el electrocardiograma.
- e) Sobreactividad simpática (disfunción autonómica).

### **Sustrato arritmogénico**

- a) Disfunción sistólica ventricular

Desde los años 80 se tiene entre los factores de riesgo de muerte súbita en la población general, la reducción de la función ventricular sistólica.<sup>13,14</sup> También en la población dialítica este factor constituye un fuerte predictor de muerte súbita cardíaca. Wang en un estudio prospectivo de 5 años en el que incluyó 230 pacientes con diálisis peritoneal y en los que estimó aspectos clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores séricos, como la troponina T (cTNT), halló que 28 pacientes murieron súbitamente por causa cardíaca, observando que la *disfunción sistólica ventricular*, incluso ligera, predecía la muerte súbita con un incremento de riesgo aproximadamente de 3 veces.<sup>15</sup>

Estos resultados si bien son significativos, no son sorprendentes, pues estudios realizados en pacientes no dialíticos han reportado que grados moderados o severos de disfunción ventricular izquierda constituyen un importante factor de riesgo para muerte súbita, por lo que resulta razonable pensar que en los pacientes dialíticos un grado incluso ligero de disfunción ventricular pueda también constituir un importante predictor de muerte súbita.

El hecho de que Wang encontrara en su población sometida a diálisis peritoneal una incidencia de muerte súbita cardíaca de 24 %, casi igual a 27 % reportado para pacientes en hemodiálisis,<sup>16</sup> sí resultó sorprendente para los investigadores, al

considerar que la muerte súbita probablemente pueda ser causada más por enfermedades del miocardio, comunes para pacientes con ERC en estadio 5, que actúan propiamente como sustrato arritmogénico, que por el tipo de diálisis empleada en el tratamiento de estos enfermos. Desde este punto de vista, no es posible relacionar la mortalidad cardíaca de estos pacientes solamente con las variaciones abruptas de las concentraciones de electrolitos y de volumen, como suele suceder principalmente en la hemodiálisis.

#### b) Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI)

La aparición de arritmias potencialmente fatales en pacientes en diálisis, no solo se debe a anomalías funcionales del corazón, sino también a alteraciones de su morfología, como la *hipertrofia del ventrículo izquierdo*,<sup>17</sup> que suele reportarse hasta en 75% de pacientes en hemodiálisis<sup>18,19</sup> y en particular en aquellos que sobreviven a un tratamiento hemodialítico largo.<sup>20</sup> La hipertrofia ventricular izquierda es la manifestación cardiovascular estructural más frecuente en pacientes renales crónicos.

La HVI es una respuesta adaptativa a un aumento del gasto cardiaco en respuesta a una *sobrecarga de volumen y/o de presión*. Si bien la anemia y la hipertensión arterial son dos condiciones clínicas frecuentes en pacientes en hemodiálisis que contribuyen al desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo, también se cree que su alta frecuencia esté en relación con sobreactividad simpática, cambios en la resistencia vascular y activación de hormonas vasoactivas y de crecimiento. Se han considerado los efectos hemodinámicos relacionados con la fístula arteriovenosa en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, aunque se necesitan nuevas investigaciones en esta área.<sup>21</sup> Otros factores relacionados son el hiperparatiroidismo secundario y el estrés oxidativo que presentan estos pacientes sometidos al proceder dialítico.<sup>22</sup>

La hipertrofia, que también se asocia a reducción de la densidad de la red capilar miocárdica y a *disfunción diastólica ventricular*, no solo predispone clínicamente al *fallo cardíaco congestivo*, sino también incrementa el riesgo de muerte súbita en aquellos que tienen una disminución de la fracción de eyección,<sup>23</sup> ya que puede favorecer la excitabilidad eléctrica y por tanto el desarrollo de arritmias.

#### c) Miocardiopatía urémica

En el curso de la uremia se acumulan una serie de metabolitos oxidativos y proinflamatorios que no son rutinariamente medidos. Algunas citocinas proinflamatorias y factores quimiotácticos no son completamente removidos durante la diálisis y esto produce un aumento del *stress* oxidativo y promueve la fibrosis intersticial observada en el corazón de estos pacientes.

Estudios recientes con RMI con gadolinium mostraron características consistentes con *miocardiopatía urémica* al reportar la prevalencia, en 14% de pacientes en diálisis, de un patrón consistente con fibrosis endocárdica (patrón de lesión similar al de un infarto del miocardio antiguo) y la existencia de un pequeño grupo de pacientes con un patrón más difuso de fibrosis miocárdica. Ambas formas de fibrosis cardíaca podrían predisponer al desarrollo de arritmias o anormalidades en la conducción.<sup>24</sup>

#### d) Daño macro y microvascular

Los pacientes hemodializados presentan además un *daño macro y microvascular* probablemente debido a la alta prevalencia de diabetes, hipertensión y

calcificaciones vasculares, todo lo cual predispone a la cardiopatía isquémica. Otras condiciones clínicas relacionadas que disminuyen la tolerancia a la isquemia incluyen la anemia, la dislipidemia, la hiperhomocisteinemia y la propia disfunción endotelial.<sup>25</sup> La diabetes y la uremia son conocidas causas potenciales de neuropatía autonómica. La hiperglicemia, por ejemplo, causa vasoconstricción y *stress* oxidativo produciendo isquemia en nervios y daño micro vascular.

Hay también que considerar la edad de los pacientes, pues la población en diálisis hace 20 años era más joven y tenía menos comorbilidades, lo que añade un riesgo adicional, así como el tiempo en diálisis, por la propia naturaleza no fisiológica del proceder, repetido tres veces por semana. Hay artículos en que han incluido la edad entre los factores predictores de muerte cardiovascular en pacientes en hemodiálisis.<sup>26,27</sup>

### **Factores disparadores de arritmias**

#### **a) Isquemia cardíaca aguda**

Está bien establecido que los tratamientos hemodialíticos intermitentes ejercen efectos hemodinámicos significativos. La diálisis puede complicarse con hipotensión intradialítica en 30% de los casos<sup>12,28</sup> e inducir isquemia miocárdica. La hipertrofia ventricular izquierda y el incremento de resistencia vascular periférica producen un efecto adverso sobre la perfusión miocárdica por incongruencia entre el grosor del músculo y la red vascular resultando en una disminución del flujo de reserva coronario, particularmente subendocárdico. En este contexto, pueden precipitarse arritmias y hay evidencias de que la muerte súbita pudiera estar relacionada temporalmente con el proceder dialítico, con mayor frecuencia en el período de 12 horas después de comenzar un tratamiento dialítico o en el período interdialítico largo.<sup>29</sup>

La isquemia silente si bien puede presentarse en pacientes con enfermedad de arteria coronaria, no siempre ha sido posible demostrarlo. El primer reporte de depresión del ST silente durante la diálisis data de 1989.<sup>30</sup> Las evidencias iniciales se basaron en estudios electrocardiográficos y, posteriormente, en estudios de perfusión con radioisótopos y en biomarcadores séricos de daño cardíaco.

Después del reporte inicial de Zuber y col., interesantes estudios han reportado depresión del ST silente durante la diálisis entre 15 y 40% de los casos.<sup>15</sup>

En un estudio publicado en el 2005, 23 pacientes en hemodiálisis fueron monitorizados con Holter por 48 horas para detectar isquemia silente y arritmias, y se correlacionaron los hallazgos con angiografía coronaria y ecocardiografía. Se observó isquemia miocárdica silente en 5 pacientes (22% de los casos estudiados), asociado a un incremento en la frecuencia de latidos ventriculares ectópicos en este grupo, sobre todo, durante y después del proceder, y solo un caso (20% de estos pacientes con isquemia silente) presentó enfermedad de arteria coronaria, demostrada angiográficamente, por lo que consideraron que la hemodiálisis es un proceder arritmogénico *per se*, la isquemia no se relacionó con enfermedad coronaria pero sí predispuso a la aparición de arritmias.<sup>31</sup>

El espasmo vascular secundario a un balance neurohormonal alterado pudiera ser un mecanismo de isquemia. La disfunción endotelial, culminando con la pérdida de óxido nítrico, agregación plaquetaria secundaria y liberación de 5 hidroxitriptamina y de tromboxano A2, pudiera agravar el vasoespasmo.<sup>32</sup>

Singh y col., estimaron la isquemia silente a través de tomografía computada con emisión de fotones y encontraron que 7 de 10 pacientes que no tenían enfermedad coronaria conocida desarrollaron trastornos de la perfusión miocárdica durante la diálisis.<sup>33</sup>

Otros estudios han puesto en evidencia la relación entre la isquemia y la aparición de arritmias. En un estudio del 2000 se monitorizaron con Holter durante 48 horas un grupo de 38 pacientes en tratamiento de hemodiálisis, comenzando 24 horas antes de la sesión dialítica. En el mismo, se analizó la frecuencia, tiempo y severidad de las arritmias, así como la aparición de isquemia silente identificada por depresión de ST. Las arritmias ventriculares se presentaron durante la hemodiálisis en 11 (29%) de los casos (grupo I) y fueron potencialmente fatales (Lown, clase 3 y 4a) en 5 de ellos (13% de los casos). Este primer grupo presentó más frecuentemente isquemia cardiaca silente (72%). Los restantes 27 pacientes (grupo II) no hicieron arritmias durante la hemodiálisis, pero 33% presentó depresión del ST. El grupo I presentó mayor incidencia de enfermedad cardiaca isquémica clínica y las arritmias fueron más frecuentes durante la última hora de la hemodiálisis.<sup>34</sup>

Más recientemente en el 2008, en otro estudio se observó, a través de monitorización con Holter durante 24 horas, que las arritmias (complejos ventriculares prematuros y arritmias ventriculares complejas) fueron muy frecuentes durante la hemodiálisis en pacientes que desarrollaron trastornos segmentarios o regionales de la contractilidad de la pared ventricular, lo cual pudiera estar asociado con isquemia.<sup>35</sup> La enfermedad cardiaca isquémica y la hipertrofia ventricular se asociaron significativamente a la aparición de complejos ventriculares prematuros durante la hemodiálisis.

Ahora bien, independientemente del grado de daño vascular (macro y micro) parecen existir otros mecanismos durante la hemodiálisis que causan hipoperfusión miocárdica, determinan la existencia de disfunción ventricular y aumentan la probabilidad de que aparezcan arritmias peligrosas.

En enfermos con cardiopatía isquémica propiamente, la isquemia cardiaca puede causar una disfunción ventricular izquierda, hecho que puede persistir después del retorno de la perfusión a la normalidad. Esta disfunción prolongada se conoce como *stunning* o aturdimiento miocárdico.<sup>36</sup>

En pacientes hemodializados, se ha observado la persistencia de alteraciones regionales de la contractilidad de la pared ventricular después de pasados 30 minutos de terminar la diálisis pues durante el proceder, por los rápidos cambios de fluidos y electrolíticos, se presentan condiciones favorables para el desarrollo de isquemia, la cual que puede ser subclínica.<sup>12</sup>

Repetidos episodios de isquemia pueden llevar a una pérdida irreversible de la función contráctil como puede suceder durante las hemodiálisis tres veces por semana, llevando a un *stunning* cardiaco repetido, que resulte finalmente en una disfunción crónica del ventrículo izquierdo.

#### b) Variaciones de los electrolitos y fluidos

Las arritmias se inician usualmente con latidos ectópicos prematuros, originados en aurícula o ventrículo y la muerte súbita es particularmente frecuente en las horas después del comienzo de la diálisis, y durante las horas que preceden la primera sesión dialítica de la semana, después del período interdialítico largo donde se crean condiciones favorables para desarrollar hipercaliemia y mayor sobrecarga de volumen.<sup>37,38</sup> Por otra parte, a medida que transcurre la diálisis, las variaciones



abruptas de las concentraciones de electrolitos, especialmente de potasio y calcio, pueden comprometer la automaticidad miocárdica por desorganización de la conducción cardíaca.

La depleción de las reservas de potasio dentro de las células trae como consecuencia importantes repercusiones en la electrofisiología cardíaca, ya que el gradiente de las concentraciones de potasio a través de la membrana celular es crucial en el proceso de repolarización.<sup>39</sup> Genovesi y col., investigaron los efectos de diferentes concentraciones de potasio y calcio en el baño de diálisis en pacientes dializados y encontraron que la combinación de bajas concentraciones de potasio y calcio en el dializado se asociaba con el alargamiento del QT, durante e inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis.<sup>40</sup> Resulta interesante conocer que en la hemodiálisis convencional (rango de potasio en el dializado entre 0- 2,5 mEq/l) una gran cantidad de potasio se moviliza abruptamente, el mismo atraviesa la membrana celular, el espacio extracelular (la sangre) y la membrana de diálisis antes de alcanzar el dializado, esto conlleva a trastornos de la repolarización y permite el comienzo de arritmias re-entrantes.<sup>41,42</sup> La caída de potasio durante la hemodiálisis representa, por tanto, un gran estímulo arritmogénico.<sup>43</sup>

### c) Alargamiento y dispersión del QT

Algunos autores abogan por evaluar los efectos de la diálisis sobre el intervalo QT y la dispersión del QT (QTd) en el electrocardiograma, como factores de riesgo para el desarrollo de arritmias malignas,<sup>44</sup> las cuales han sido estimadas directamente a través de monitorización Holter. Está bien establecido que el alargamiento del intervalo QT corregido (QTc) predispone a *torsade de pointes*, lo cual puede degenerar en episodios de fibrilación ventricular.<sup>45,46</sup> La dispersión del QT (intervalo máximo menos mínimo del QTc) en un electrocardiograma de doce derivaciones se considera un factor de riesgo para arritmias ventriculares y muerte súbita.

Los pacientes en diálisis con dispersión del QT mayor de 74 ms pueden exponerse a serias arritmias ventriculares.<sup>47</sup> Hay trabajos donde relacionan la caída de electrolitos en el plasma, particularmente de potasio y calcio durante el proceder, y su efecto sobre el alargamiento del QT, la dispersión del QT y la aparición de arritmias,<sup>48,49</sup> mientras que otros autores no han encontrado tales asociaciones.<sup>50</sup>

Existe también una variante genética de síndrome de QT largo y la propia diálisis entonces pudiera favorecer la aparición de arritmias y muerte súbita en pacientes que desconozcan que padecen este trastorno.

Recientemente, parece considerarse un síndrome de QT largo adquirido durante la diálisis y la hipertrofia del ventrículo izquierdo ha sido asociada a este síndrome en relación con la existencia de un menor número de canales de potasio.<sup>51,52</sup>

Por otra parte, los pacientes en hemodiálisis con HVI y síndrome de QT largo, son muy sensibles ante una variedad de medicamentos comúnmente usados, que inhiben la corriente saliente de potasio (alteración en el componente rápido de la corriente de potasio en la fase 3 del potencial de acción), prolongando su duración y alargando el QT. Entre estos medicamentos podemos citar algunos antihistamínicos, antidepresivos y antibióticos como eritromicina y azitromicina, los cuales pueden disparar una taquicardia ventricular polimorfa. Se ha reportado en hemodializados, que el Ciprofloxacino alarga el QT, sobre todo, cuando se asocia a hipocalcemia,<sup>53</sup> y predispone a *torsade de pointes*, así como otros trastornos de la conducción cardíaca, como bloqueos aurículo-ventriculares durante el tratamiento con Verapamilo asociado a ligera hipercaliemia.<sup>54,55</sup> La combinación de varios

disparadores presentes en este tipo de enfermos, puede incrementar el riesgo de arritmias complejas. El empleo de algunos medicamentos, por tanto, pudiera contribuir al empeoramiento de cualquier trastorno de la conducción cardiaca.

d) *Sobreactividad simpática (disfunción autonómica)*

En los pacientes con enfermedad renal crónica, la sobreactividad simpática se desarrolla tempranamente y de modo sostenido a partir de señales aferentes que se originan en los riñones insuficientes. Probablemente, el propio daño renal sea el activador de esta sobreactividad ya que la misma disminuye después de la nefrectomía bilateral.<sup>56,57</sup>

Hay estudios que reportan la asociación entre altos niveles circulantes de norepinefrina en los pacientes con ERC en estadio 5 y eventos cardíacos, incluyendo la muerte súbita.<sup>58</sup> El incremento, por tanto, de las concentraciones de catecolaminas, pudiera también constituir un factor disparador de arritmias en diálisis.

Está bien establecido que la sobreactividad simpática es un indicador de riesgo de muerte cardiaca; es reconocida como un importante mecanismo de complicaciones cardíacas y está involucrada en la génesis de la hipertensión.

Los efectos de la sobreactividad simpática a través de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , incrementan la frecuencia cardiaca, lo cual no solo aumenta las demandas de oxígeno por el miocardio, sino también inducen hipertrofia y fibrosis cardiaca; es decir, modifican el sustrato y favorecen los trastornos de la conducción, y se convierten en una peligrosa condición para precipitar una muerte súbita. El sistema nervioso simpático modula también la función renal a través de los receptores alfa 1 y produce vasoconstricción renovascular y sistémica.

La monitorización con Holter tiene un inestimable valor diagnóstico en la identificación de la disfunción autonómica, al permitir evaluar la variabilidad y la turbulencia de la frecuencia cardiaca.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha sido utilizado para detectar los efectos de cambios autonómicos en el sistema cardiovascular. Este análisis nos permite evaluar las influencias vagales y simpáticas en el nodo sinusal, infiriendo que son las mismas sobre el ventrículo, para identificar riesgo de muerte y puede definirse como la oscilación en el intervalo entre ciclos cardíacos consecutivos, en lugar de la propia frecuencia cardíaca.<sup>59</sup>

La reducción de la variabilidad del intervalo R-R es un marcador de incremento de riesgo, ya que implica pérdida de las variaciones fisiológicas periódicas del nodo sinusal, lo cual puede ocurrir por diferentes influencias, que favorecen la disminución del tono vagal y una prevalencia del tono simpático.<sup>60,61</sup>

La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se observa con frecuencia en pacientes en diálisis. En un estudio de Hayano y col., se observó que esta alteración tenía un valor pronóstico independiente en pacientes en hemodiálisis y significaba un mayor riesgo de muerte.<sup>62</sup> En pacientes diabéticos hemodializados, la neuropatía autonómica está asociada con marcadores electrocardiográficos de riesgo de muerte súbita como la reducción de variabilidad de la frecuencia cardiaca y la coexistencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo en estos pacientes parece ser uno de los principales factores que inciden en la alta incidencia de eventos cardiovasculares.<sup>63</sup>

Algunos estudios han puesto en evidencia los efectos de la paratohormona (PTH) sobre la estructura y función del corazón, considerándola una potente toxina urémica que pudiera tener un papel importante en el desarrollo de la neuropatía autonómica. Se considera que altos niveles de PTH causan deterioro de la actividad autonómica total, al analizar su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca.<sup>64</sup>

Por otra parte, se utiliza también, el análisis de la turbulencia de la frecuencia cardíaca, que se define como un índice en la velocidad de descarga del nodo sinusal, después de un complejo ventricular prematuro seguido de una pausa compensadora. En individuos normales, la frecuencia cardíaca inicialmente se acelera y luego disminuye, pero esto no ocurre en pacientes con algunas enfermedades. Es, por tanto, una medida del control reflejo vagal del corazón y permite evaluar la magnitud de la disfunción cardíaca autonómica en pacientes hemodializados.<sup>65</sup>

#### e) Otros factores

Pocos estudios establecen asociación entre muerte súbita e inflamación. Hay reportado un estudio prospectivo que demostró la asociación entre ambas y la malnutrición,<sup>66</sup> relacionando los niveles bajos de albumina y la elevación de la proteína C reactiva e interleucina 6, los cuales son tradicionales factores de riesgo cardiovasculares y estos autores especulan si la inflamación pudiera ser un disparador de muerte súbita, a través de la arterioesclerosis o por efectos directos sobre el miocardio y el sistema de conducción del corazón. Se necesitan, nuevos estudios para una mejor comprensión de estas asociaciones.

## CONCLUSIONES

Los factores más importantes que inciden en la aparición de arritmias durante la diálisis son la hipertrofia ventricular izquierda asociada a disfunción ventricular; la enfermedad de arterias coronarias preexistente; la isquemia cardíaca aguda inducida por la diálisis; las variaciones abruptas de las concentraciones de electrolitos y la sobreactividad simpática.

## RECOMENDACIONES

Incluir este artículo en la bibliografía a revisar por los residentes de la especialidad de Nefrología, a fin de estimular la confección de trabajos de terminación de residencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden Death in Hemodialysis. An Update. Blood Purif. 2010; 30: 135-145.

2. Rich A. Morbidity and mortality. In USRDS 2008 Annual Data Report. Bethesda, MD. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2008; 129-146.
3. Green D, Roberts PR. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Care*. 2010; 36 (Suppl. 1), 54-60.
4. Bozbas H, Atar I, Yildirim A , Ozgul A. Clinical Study. Prevalence and Predictors of Arrhythmia in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Turkey Renal Failure*. 2007;29:331-339.
5. Ronco C, McCullough P, Anker S D, Anand I, Aspromonte N, *et al*. "Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative", *European Heart Journal*. 2010;31(6):703-711.
6. Ramos Emperador C, Guerra Bustillo G, Barranco Hernández E. El síndrome anemia cardio-renal. *Revista Cubana de Medicina*. 2010; 49(4):372-379.
7. Widimsky P., Rychlik I. Renal disease and acute coronary syndrome. *Heart*. 2010;96:86-92.
8. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*. 1974;44:130-142.
9. Quiroga B, Villaverde M, Abad S, Vega A, Reque J, *et al*. Diastolic Dysfunction and High Levels of New Cardiac Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Events and Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2013 Sep14;36(2):98-106.
10. Covic AC, Buimistriuc LD, Green D, Stefan A, Badarau S, *et al*. The prognostic value of electrocardiographic estimation of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. 2013 Mar;18(2):188-98.
11. Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, Beck GJ, Vlagopoulos P, *et al*. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. 2012 Jan;7(1):123-30.
12. Pun PH, Middleton JP. Sudden cardiac death in hemodialysis patients. A comprehensive care approach to reduce risk. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):183-9.
13. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69:250-258.
14. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ Jr, *et al*. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-years follow-up. *Am J Cardiol*. 1984;54:31-36.
15. Wang A Y-M, LamC W-K, Chan I H-S, Wang M, Lui S-F, *et al*. Sudden cardiac death in endstage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension*. 2010;56:210-216.
16. US Renal Data system: USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, national institutes of Health, national institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, USA: 2010.

17. Green D, Roberts PR. Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients. An In-Depth Review. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(6):921-929.
18. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy In new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J am soc nephrol.* 2010;5:805-813.
19. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, *et al.* Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1237-1244.
20. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The Prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J am soc nephrol.* 1995;5:2024-2031.
21. Macrae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? *Semin Dial.* 2006;19:349-352.
22. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia—beyond coronary heart disease. *Semin Dial.* 2008;21:308-318.
23. Middleton JP. Predisposition to Arrhythmias: Electrolytes, Uremic Fibrosis, Other Factors. *Carolina Seminars in Dialysis.* May-June,2011;24(3):287-289.
24. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, *et al.* Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006;69:1839-1845.
25. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008;21:300-307.
26. Holme I, Fellström BC, Jardín AG, Schmieder RE, Zannad F, *et al.* Prognostic model for total mortality in patients with haemodialysis from the Assessments of Survival and Cardiovascular Events (AURORA) study. *J Intern Med.* 2012 May;271(5):463-71.
27. Dalas M, Vázquez A, Fernández Y, Guerra G. Comportamiento de factores pronósticos de morbilidad y mortalidad en una Unidad de Hemodiálisis. *Rev cubana med [revista en la Internet].* 2008 Sep; 47(3). [Citado 2015 Mar 03]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232008000300001&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300001&lng=es).
28. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney International.* 2009;76:371-375.
29. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, *et al.* Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:2268-2273
30. Zuber M, Steinmann E, Huser B, Ritz R, Thiel G, *et al.* Incidence of arrhythmias and myocardial ischaemia during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:632-634.

31. Mohi-ud-din K, Bali HK, Banerjee S. Clinical Study: Silent Myocardial Ischemia and High-Grade Ventricular Arrhythmias in Patients on Maintenance Hemodialysis . *India Renal Failure*. 2005;27:171-175.
32. Shepherd JT, Katusic ZS, Vedernikov Y, Vanhoutte PM. Mechanisms of coronary vasospasm: role of endothelium. *J. Mol. Cell. Cardiol* 1991;23(Suppl 1):125-31.
33. Singh N, Langer A, Freeman MR. Myocardial alterations during hemodialysis: insights from new noninvasive technology. *Am J Nephrol*. 1994;14:173-181.
34. Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP. Clinical Study. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Renal Failure* 2000;22(3):355-368.
35. Burton JO, Korsheed S, Grundy B, McIntyre CW. Hemodialysis induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias. *Ren fail*. 2008;30(7):701-9.
36. Selby NM, McIntyre CW. The Acute Cardiac Effects of Dialysis. *Seminars in Dialysis*. 2007;20:220-228.
37. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, *et al*. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2529-36.
38. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55:1553-1559.
39. Gussak I, Gussak HM. Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22.
40. Genovesi S, Dossi C, Viganò MR, Galbiati E, Prolo F, *et al*. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace*. 2008;10:771-777.
41. Cupisti A, Galetta F, Caprioli R, Morelli E, Tintori GC, *et al*. Potassium removal increases the QTc interval dispersion during hemodialysis. *Nephron*.1999;82:122-126.
42. Nakamura S, Ogata C, Aihara N, Sasaki O, Yoshihara F, *et al*. QTc dispersion in haemodialysis patients with cardiac complications. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:113-118.
43. Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vincenti A, Redaelli B. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients: Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet*. 1992;339:212-213.
44. Wu VC, Lin LY, Wu KD. QT interval dispersion In dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:109-112.
45. Korkmaz M, Muderrisoglu H, Ozdemir N, Kayatas M, Erturk A. QT interval lengthening during haemodialysis: is there a potential risk for torsade de pointes? *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:265.
46. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr (eds). *Oxford Textbook of Medicine*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.

47. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:834-842.
48. Genovesi S, Rossi E, Nava M, Riva H, De Franceschi S, *et al.* A case series of chronic haemodialysis patients: mortality, sudden death, and QT interval. *Europace.* 2013 Jul;15(7):1025-33.
49. Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, Boran M, Yanik A, *et al.* Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology.* 2000;51:499-504.
50. Howse M, Sastry S, Bell GM. Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis. *Postgrad Med J.* 2002;78:273-275.
51. Valentim B, Pereira A, Coelho P, Pereira T. Study of ventricular electrical systole in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Mar;100(3):261.
52. Zoccali C. Left Ventricular Systolic Dysfunction. A Sudden Killer in End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension.* 2010;56:187-188.
53. Daya SK, Gowda RM, Khan IA. Ciprofloxacin- and hypocalcemia-induced torsade de pointes triggered by hemodialysis. *Am J Ther.* 2004 Jan-Feb;11(1):77-9.
54. Martín-Gago J, Pascual J, Rodríguez-Palomares JR, Marín R, Teruel JL, *et al.* Complete atrioventricular blockade secondary to conventional-release verapamil in a patient on hemodialysis. *Nephron.* 1999 Sep;83(1):89-90.
55. Letavernier E, Couzi L, Delmas Y, Moreau K, Murcott O, *et al.* Verapamil and mild hyperkalemia in hemodialysis patients: a potentially hazardous association. *Hemodial Int.* 2006 Apr;10(2):170-2.
56. De Bie MK, Buiten MS, Rabelink TJ, Jukema JW. How to reduce sudden cardiac death in patients with renal failure. *Heart.* 2012;98:335-341.
57. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat. Rev. Nephro.* 2011;7:145-154.
58. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, *et al.* Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;105:1354-1359.
59. Saravanan P, Davidson N C. Risk Assessment for Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:553-559.
60. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Carlström J, *et al.* Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens.* 2007;25:163-168.
61. Liew R. Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 2011;34(8):466-473.

62. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with endstage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:480-1488.
63. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, *et al.* Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2532-8.
64. Polak G, Strózecki P, Grześk G, Manitius J, Grabczewska Z, *et al.* Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. *Auton Neurosci.* 2004 Sep;(1-2):94-8.
65. Celik A, Melek M, Yuksel S, Onrat E, Avsar A. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: The value of heart rate turbulence. *Hemodial Int.* 2011 Apr;15(2):193-9.
66. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, *et al.* The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008;74:1335-1342.

Recibido: 5 de marzo de 2015.

Aprobado: 16 de abril de 2015.